



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ

FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**DİZ OSTEOARTRİTİ OLAN HASTALARDA SERUM
NESFATİN-1 VE İNSAN KIKIRDAK GLİKOPROTEİN-39
(YKL-40) SEVİYESİ İLE ULTRASONOGRAFİK
BULGULAR ARASINDAKİ KORELASYON, PLATELET
RİCH PLAZMA (PRP) TEDAVİSİNİN SERUM YKL-40 VE
NESFATİN-1 DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Dr. Duygu GÖKBELN BİLEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ - 2024



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ

FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**DİZ OSTEOARTRİTİ OLAN HASTALARDA SERUM
NESFATİN-1 VE İNSAN KIKIRDAK GLİKOPROTEİN-39
(YKL-40) SEVİYESİ İLE ULTRASONOGRAFİK
BULGULAR ARASINDAKİ KORELASYON, PLATELET
RİCH PLAZMA (PRP) TEDAVİSİNİN SERUM YKL-40 VE
NESFATİN-1 DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Dr. Duygu GÖKBELN BİLEN

Danışman

Prof. Dr. Havva TALAY ÇALIŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ - 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgisini, desteğini, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, akademik ve bireysel gelişimimde fevkalade katkısı bulunan, çalışma sürecimde her daim destekleyici ve yol gösterici olan, beraber çalışmaktan ve öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum, bize büyük bir aile ve değerli olduğumuzu her daim hissettiren, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Havva TALAY ÇALIŞ’a

Uzmanlık yolunda bilgi ve deneyimleriyle hayatıma önemli katkılar sağlayan, rehberliğiyle önümüzde yeni yollar ve ufuklar açan, çalışkanlığını ve mesleğimize olan tutkusunu her daim örnek aldığım sevgili hocam Prof. Dr. Serap TOMRUK SÜTBELAZ’a

Eğitimimde ve üzerimde büyük emekleri olan, çalışkanlıklarına ve azimlerine hayranlık, birlikte çalışma şansına eriştiğim için kıvanç duyduğum sevgili başasistanlarımız Uzm. Dr. Fatma Gül ÜLKÜ DEMİR ve Uzm. Dr. Ayşe GÜÇ başta olmak üzere bölümümüzün değerli uzman doktorlarına,

Eğitim sürelerimiz boyunca uyum içinde çalıştığımız, sosyal bağlarla yakınlığımızı pekiştirdiğimiz ve bu sayede güzel, unutulmaz ve tekrar yaşanması mümkün olmayan anılar biriktirme imkânı bulduğum çok kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecimde desteklerini esirgemeyen, Biyomkimya Anabilim dalından sevgili hocam Doç. Dr. Derya KOÇER’e,

Birlikte mesai yaptığımız süreç boyunca bizlere tamamlayıcı katkılar sunan fizyoterapistlerimize, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve diğer sağlık personellerimize,

Yürüdüğüm bütün yollarda bana olan inançlarını biteviye hissettiğim, koşulsuz desteklerini yaşadığım her saniyede gördüğüm, fedakarlıklarıyla bugünlere ve buralara gelmemde en büyük emeğe sahip olan, aile olmanın ne manaya geldiğini öğreten ve gereklerini mütemediyen sergileyen sevgili anneme, babama, ablama ve kardeşime,

İyi günde kötü günde her daim sevgisini, desteğini hissettiren, hayat arkadaşım, sevgili eşim Kazım BİLEN’e ve hayatımıza girdiği andan itibaren her şeyi daha farklı ve kuşatıcı bir mana ile kavramamıza vesile olan göz aydınlığımız, biricliğimiz, kıymetlimiz, canım kızımız Mehlika Bilgemize

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr. Duygu GÖKBELN BİLEN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ	vi
GRAFİK LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. DİZ ANATOMİSİ	4
2.1.1. Kemik Yapılar	4
2.1.2. Eklem Kapsülü.....	4
2.1.3. Menisküsler.....	5
2.1.4. Bağlar.....	5
2.1.5. Kaslar	5
2.1.6. Bursalar	6
2.1.7. İnnervasyon ve Damarlanma	6
2.2. DİZ OSTEOARTRİTİ	6
2.2.1. Tanım – Prevalans.....	6
2.2.2. Etyopatogenez – Risk Faktörleri.....	7
2.2.3. Klinik	8
2.2.4. Laboratuvar – Görüntüleme.....	8
2.2.5. Tanı- Sınıflama.....	8
2.2.6. Tedavi.....	10
2.3. PLATELETTEN ZENGİN PLAZMA	10
2.4. İNSAN KIKIRDAK GLİKOPROTEİN-39 (YKL-40).....	11
2.5. NESFATİN-1.....	13
3. MATERYAL METOD	15
3.1. HASTA SEÇİMİ	15

3.2. TEDAVİ PROTOKOLÜ	16
3.3. PRP’NİN HAZIRLANMASI VE UYGULANMASI	17
3.4. SERUM YKL-40 VE NESFATİN-1 DEĞERLERİNİN ÇALIŞILMASI	19
3.5. DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ.....	19
3.5.1. Numeric Rating Scale (Sayısal Derecelendirme Ölçeği -NRS).....	19
3.5.2. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)	20
3.5.3. Altı Dakika Yürüme Testi (6 DYT)	20
3.5.4. USG ile Distal Femur Kıkırdak Kalınlığı Ölçümü	21
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	22
4.BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR.....	49
8. EKLER	61
9. ÖZGEÇMİŞ	64

KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology (Amerikan Romatoloji Koleji)
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetüs mellitüs
ECM	: Extracellular matrix
FTR	: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
FDA	: Food and Drug Administration
FGF	: Fibroblast growth factor (büyüme faktörü)
HT	: Hipertansiyon
IL	: İnterlökin
K-L	: Kellgren-Lawrence evreleme
LP-PRP	: Leukocyte Poor (lökositlen fakir) PRP
LR-PRP	: Leukocyte Rich (lökositlen zengin) PRP
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NSAİİ	: Non steroidal antiinflatuar ilaçlar
NRS	: Numeric Rating Scale (Sayısal Derecelendirme Ölçeğı)
OA	: Osteoartrit
PRP	: Platelet Rich Plazma (Plateletten zengin plazma)
PDGF	: Platelet derived growth factor (Trombosit kaynaklı büyüme faktörü)
PEMF	: Darbeli elektromanyetik alan
TGF-β	: Transforming growth factor (Transforme edici büyüme faktörü beta)
USG	: Ultrasonografi

VEGF	: Vascular Endothelial growth factor (Vasküler endotelyal büyüme faktörü)
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WOMAC	: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
6 DYT	: Altı Dakika Yürüme Testi
YKL-40	: Serum insan kıkırdak glikoprotein-39



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Diz Osteoartriti için ACR tanı kriterleri	9
Tablo 2.	Kellgren-Lawrence evrelemesi.....	9
Tablo 3.	Demografik veriler	24
Tablo 4.	Cinsiyete göre VKİ dağılımı.....	24
Tablo 5.	Demografik veriler-2	25
Tablo 6.	Cinsiyete göre semptom süreleri	25
Tablo 7.	Kellgren-Lawrence diz evrelemesine göre demografik veriler	26
Tablo 8.	Zamana göre Nesfatin-1 değerlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 9.	Zamana göre YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 10.	Kellgren-Lawrence diz osteoartrit evrelemesine göre Nesfatin-1 ve YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 11.	Zamana göre NRS hareket / NRS istirahat / NRS gece değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 12.	Zamana göre WOMAC değerlerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 13.	6 DYT ölçüm ortalamaları.....	31
Tablo 14.	Kıkırdak kalınlığı değerlerinin 0. gün ve 14. gün ölçüm değişimleri	32
Tablo 15.	Kıkırdak kalınlığı değerlerinin 14. gün ve 28. gün ölçüm değişimleri	33
Tablo 16.	Kıkırdak kalınlığı değerlerinin 0. gün ve 28. gün ölçüm değişimleri	33
Tablo 17.	Yaş, evre, semptom süresi, VKİ ile çeşitli değişkenlerin ilişkileri	35
Tablo 18.	YKL-40 ve Nesfatin-1 ile çeşitli değişkenlerin ilişkileri.....	36
Tablo 19.	YKL-40 ve Nesfatin-1 değerlerinin birbirleri ile ilişkisi.....	36
Tablo 20.	YKL-40 ve Nesfatin-1 değerleri ile kıkırdak kalınlıklarının ilişkisi	37

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1.	Zamana göre Nesfatin-1 veYKL-40 değerleri.....	28
Grafik 2.	Zamana göre NRS hareket / NRS istirahat / NRS gece değerleri	30
Grafik 3.	Zamana göre WOMAC değerleri	31
Grafik 4.	Zamana göre 6 dakika yürüme testi değerleri	32



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Santrifüj edilmiş tam kan.....	18
Şekil 2.	Biyogüvenlik kabini	18
Şekil 3.	Santrifüj cihazı.....	19
Şekil 4.	USG ile distal femur kırıkta kalınlığı ölçümü	21
Şekil 5.	Consort akış şeması	23



ÖZET

Amaç: Osteoartrit (OA) eklem kıkırdığında erozyon, eklem kenarlarında kemik hipertrofisi (osteofitler), subkondral skleroz, sinovyal membran ve eklem kapsülünde biyokimyasal, morfolojik değişikliklerin eşlik ettiği dejeneratif bir eklem hastalığıdır. OA’da tanı ya da takip için özel laboratuvar testleri yoktur. Ancak bazı sinovyal sıvı ve serum biyobelirteçleri erken tanı, progresyon tayini, radyografik belirtilerle uyumu açısından araştırılmaktadır. Serum insan kıkırdak glikoprotein-39 (YKL-40) ve nesfatin-1 bu biyobelirteçlerdendir. OA’nın altında yatan mekanizmalar anlaşılması geliştikçe kıkırdak dejenerasyonunu yansıttığı düşünülen biyobelirteçleri hedef alan tedaviler ortaya çıkacaktır. Günümüzde OA tedavisinde plateletten zengin plazma (PRP), stromal vasküler fraksiyon (SVF), kök hücre, eksosom gibi rejeneratif tedaviler giderek artmaktadır.

Çalışmamızda; diz OA’sında serum YKL-40 ve nesfatin-1 değerlerinin birbirleri ile, hastanın kliniği ile, ultrasonografik kıkırdak kalınlığı ölçümleri ile ve LP-PRP tedavisine yanıtı ile korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Çalışmaya American College of Rheumatology (ACR) tanı kriterlerine göre OA tanısı konmuş, Kellgren -Lawrence (K-L) evrelemesine göre evre 2 ve 3 diz OA olan, kliniğimizde lökositten fakir platelet rich plasma (LP-PRP) enjeksiyonu planlanmış olan 30 hasta dahil edildi. Hastalar tedavi öncesi (0. gün), 2 haftalık egzersiz tedavisi sonrası (14. gün) ve egzersiz tedavisine eklenen haftada bir 2 doz LP-PRP tedavisinden 1 hafta sonra (28. gün); Numeric Rating Scale (NRS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index” (WOMAC), ultrasonografi (USG) ile kıkırdak kalınlığı ölçümü, 6 dakika yürüme testi (6DYT) parametreleri, serum YKL-40 ve nesfatin-1 seviyeleri ölçümleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların NRS ağrı skoru değerlerinde egzersiz öncesi (0. gün) ve sonrasında (14. gün) anlamlı farklılık gözlenmezken LP-PRP tedavisi öncesi (14. gün) ve sonrası (28. gün) anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$). WOMAC değerleri ve 6 DYT sonuçlarında üç farklı zamanda elde edilen ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.01$). Elde edilen değerlerde 0. gün ile 14. gün, 14. gün ile 28. gün, 0. gün ile 28. gün arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$). YKL-40, nesfatin-1 ve

kıkırdak kalınlığı ölçüm değerlerinde üç farklı zamanda elde edilen ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Egzersiz ve LP-PRP tedavisinin kısa dönemde diz OA'sında ağrı, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğu ancak kıkırdak kalınlığı ölçümleri, YKL-40, nesfatin-1 düzeylerinde anlamlı değişime neden olmadığı görüldü. OA'da biyomarkerlardan YKL-40 ve nesfatin-1'in K-L evre 2 ve 3 dejenerasyonu ve tedaviye (egzersiz veya LP-PRP'ye) sekonder rejenerasyonu göstermede kısa dönemde etkili olmadığı sonucuna varıldı. Biyobelirteçlerin OA tanı ve tedavi takibinde etkinliğini değerlendirmek için daha fazla geniş, çok merkezli, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kıkırdak kalınlığı, lökosit poor-platelet rich plazma (LP-PRP), osteoartrit, nesfatin-1, YKL-40

ABSTRACT

Aim: Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease accompanied by erosion of the joint cartilage, bone hypertrophy (osteophytes) at the joint margins, subchondral sclerosis, and biochemical and morphological changes in the synovial membrane and joint capsule. There are no specific laboratory tests for diagnosis or follow-up of OA. However, some synovial fluid and serum biomarkers are being investigated for early diagnosis, progression determination, and compatibility with radiographic symptoms. Serum human cartilage glycoprotein-39 (YKL-40) and nesfatin-1 are among these biomarkers. As understanding of the mechanisms underlying OA improves, treatments targeting biomarkers thought to reflect cartilage degeneration will emerge. Nowadays, regenerative therapies such as platelet-rich plasma (PRP), stromal vascular fraction (SVF), stem cells and exosome are increasingly used in the treatment of OA.

In our study; We aimed to evaluate the correlation of serum YKL-40 and nesfatin-1 values with each other, the patient's clinic, ultrasonographic cartilage thickness measurements and response to LP-PRP treatment in knee OA.

Methods: Thirty patients who were diagnosed with OA according to the American College of Rheumatology (ACR) diagnostic criteria, had stage 2 and 3 knee OA according to Kellgren-Lawrence (K-L) staging, and who were planned to have leukocyte-poor platelet rich plasma (LP-PRP) injection in our clinic were included in the study. Patients were evaluated before treatment (day 0), after 2 weeks of exercise treatment (day 14) and 1 week after 2 doses of LP-PRP treatment added to exercise treatment once a week (day 28); It was evaluated by Numeric Rating Scale (NRS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), cartilage thickness measurement by ultrasonography (USG), 6-minute walk test (6MWT) parameters, serum YKL-40 and nesfatin-1 levels measurements.

Results: While there was no significant difference in the patients' NRS pain score values before (day 0) and after (day 14) exercise, a significant difference was observed before (day 14) and after (day 28) LP-PRP treatment ($p < 0.05$). A statistically significant difference was detected between WOMAC values and 6-MWT results obtained at three different times ($p < 0.01$). There was a significant difference in the values obtained between day 0 and day 14, day 14 and day 28, and day 0 and 28 ($p < 0.05$). No statistically

significant difference was detected between the measurement values of YKL-40, nesfatin-1 and cartilage thickness obtained at three different times ($p>0.05$).

Conclusion: It was observed that exercise and LP-PRP treatment had positive effects on pain, functional status and quality of life in knee OA in the short term, but did not cause a significant change in cartilage thickness measurements, YKL-40 and nesfatin-1 levels. It was concluded that biomarkers YKL-40 and nesfatin-1 are not effective in the short term in detecting K-L stage 2 and 3 degeneration and secondary regeneration to treatment (exercise or LP-PRP) in OA. More large, multicenter, randomized studies are needed to evaluate the effectiveness of biomarkers in OA diagnosis and treatment monitoring.

Keywords: Cartilage thickness, leukocyte poor-platelet rich plasma (LP-PRP), osteoarthritis, nesfatin-1, YKL-40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA) eklem kıkırdağında erozyon, osteofitler, subkondral skleroz, sinovyal membran ve eklem kapsülünde biyokimyasal, morfolojik değişikliklerin eşlik ettiği dejeneratif bir eklem hastalığıdır (1). Dünyada en sık görülen ve fiziksel özürlülüğe en sık yol açan eklem hastalığıdır. OA, dünya çapında tahmini 302 milyon insanı etkileyen en yaygın artrit şeklidir ve yaşlı yetişkinler arasında önde gelen bir engellilik nedenidir. Diz, kalça ve el en sık etkilenen apendiküler eklemlerdir (2). Risk faktörleri; yaş, cinsiyet (kadın), heredite, obezite, kemik mineral yoğunluğu artışı, travma, fiziksel aktivite, meslek, eklem dizilim bozuklukları, ligaman laksitesi, proprioepsiyon kaybı, kas güçsüzlüğü, sigara kullanımı olarak sayılabilir (1, 3).

Biyomekanik faktörler, proinflamatuvar mediatörler, proteazlar dahil olmak üzere OA patogeneğinde önemli rol oynayan faktörler vardır. Matriks metalloproteinazlar (MMP) (özellikle MMP-13), interlökin (IL)-1/6/8, bazı adipokinler (adiponektin, leptin, resistin), eklemden biriken kalsiyum kristalleri ve daha birçok mediatör mevcuttur (1, 4).

Hastalar klinikte; ağrı, şişlik, sertlik, fonksiyon bozukluğu, güçsüzlük, deformite, krepitasyon, instabilite ile karşımıza çıkmaktadır.

Radyolojik görüntülemeye en değerli olanı radyografilerdir. Ultrasonografi (USG) sinovyal efüzyon, kalınlaşma, kıkırdak ölçümü, çevre yumuşak dokuların görüntülenmesi ve enjeksiyonlara rehberlik etmesi açısından değerlidir. Bunların yanı sıra manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), sintigrafi, artroskopik teknikler de kullanılabilir.

Osteoartrit tanısı klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak konabilmektedir. OA'da tanısal laboratuvar testleri yoktur. Ancak bazı sinovyal sıvı ve serum biyobelirteçleri araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar bu biyobelirteçlerin erken tanı, progresyon tayini, radyografik belirtilerle uyumunu araştırmaktadır.

Diz OA'da tedavi yöntemlerini farmakolojik ve nonfarmakolojik olarak 2'ye ayırabiliriz. Nonfarmakolojik tedavi yöntemleri; hasta eğitimi ve kilo vermenin önerilmesi, yaşam tarzı değişiklikleri, ortezerler, yürümeye yardımcı cihazlar, egzersiz, fizik tedavi ajanları, manuel terapi, akupunktur, kinezyo bantlama; farmakolojik tedavi yöntemleri; asetaminofen, non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), duloksetin,

kapsaisin, opioid analjezikler, besin takviyeleri, glukozamin, kondroitin sülfat, diaserein, eklem içi enjeksiyonlar (kortikosteroid, hyaluronik asit, plateletten zengin plazma (platelet rich plazma - PRP), ozon, mezenkimal kök hücre) olarak sayılabilir. Hasta eğitimi ve kilo vermenin önerilmesi, yaşam tarzı değişiklikleri, egzersiz her hastaya önerilmektedir. Diğer tedavi seçenekleri ise hastanın mevcut durumu, ek komorbid hastalıkları vb. durumlar göz önüne alınarak, hasta-hekim iş birliği ile karar verilerek uygulanmaktadır.

Diz OA'da PRP tedavisi kıkırdak rejenerasyonunu sağlayan ve kliniğimizde uygulanan bir tedavidir. PRP tam kanın santrifüj edilmesiyle oluşturulan, tam kandan daha yüksek konsantrasyonda platelet içeren plazma komponentidir (5).

Tarihsel olarak OA'da hastalık bilgisi geliştirme ve tedavi yeniliğinin yavaş olduğu düşünülmüştür. Bu yavaş tempodan sorumlu olduğu düşünülen bir nedenin de etkinliği belirlemek için geçerli ve duyarlı biyobelirteç yokluğu olduğu düşünülmektedir. OA'nın altında yatan mekanizmalarının anlaşılması geliştikçe eklem dokusu yıkımını teşvik ettiği düşünülen biyobelirteçleri hedef alan tedaviler ortaya çıkar. Yani OA'da güvenli ve etkili tedavilerin geliştirilmesini hızlandırmak için mevcut biyobelirteç yöntemlerini iyileştirmek ve yeni biyobelirteçleri belirlemek için fırsatlar oluşturmak gerekmektedir (3, 4, 6). Serum insan kıkırdak glikoprotein-39 (YKL-40) ve nesfatin-1 de bu biyobelirteçlerden ikisidir.

Yakın zamanda keşfedilen YKL-40, amino asit diziliminde kitinaz protein ailesi ile ilişkili olan ancak kitinaz aktivitesi olmayan, makrofajlar, nötrofiller, kondrositler, endotelyal, vasküler düz kas ve kanser hücreleri tarafından salgılanan bir insan glikoproteinidir (7). YKL-40 doku hasarı ve iltihaplanma ile ve sonuç olarak bu mekanizmaların doku bozulmasına yol açtığı astım, romatoid artrit gibi hastalıklarla ilişkilidir. Yüksek serum YKL-40, kanser, inflamasyon ve artmış doku yeniden şekillenmesi olan hastalarda kötü prognozun bir biyobelirtecidir (8, 9). YKL-40, insan kondrositlerinin ve sinoviyositlerinin önemli bir salgı proteinidir. OA hastalarında kıkırdak ve sinovyumda YKL-40'ın varlığı histopatolojik değişikliklerle ilişkilidir ve lokal hastalık aktivitesini yansıtabilir. Ek olarak, serum ve eklem sıvısındaki YKL-40 seviyeleri de hastalık şiddeti ile korele görünmektedir (7, 10). YKL-40 seviyesi ile diz

USG bulgularının korelasyonunu değerlendiren bir çalışmada sinovyal sıvıdaki YKL-40 düzeyinin medial kondil kıkırdak kalınlığı ile negatif korelasyonu görülmüştür (11).

Nesfatin-1 ise Oh-I ve çalışma arkadaşları tarafından 2006 yılında, sıçan hipotalamusunda keşfedilen bir peptit hormondur (12). Nesfatin-1 merkezi ve periferik dokularda yaygın olarak eksprese edilir ve beslenme (anoreksijenik), üreme (pubertenin başlaması), kardiyovasküler fonksiyonlar (kan basıncını ve kalp hızını artırır), psikiyatrik problemler (korku ve kaygı) ve glukoz homeostazının korunması gibi pleiotropik etkilerinin yanı sıra proinflamatuvar etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca antiapoptotik, antiinflamatuvar, antiosteopenik etkileri de bazı çalışmalarda gösterilmiştir (13, 14). Yapılan birçok çalışmada OA'lı hastaların serumunda ve eklem sıvılarında sağlıklı bireylere kıyasla nesfatin-1 düzeyi yüksek bulunmuştur. Hatta serum ve eklem sıvısı nesfatin-1 konsantrasyonları ile OA şiddeti arasında belirgin bir ilişki olduğu da görülmüştür (15, 16).

Yukarıda da bahsedildiği üzere nesfatin-1 ve YKL-40 birçok merkezi ve periferik dokuda yaygın olarak eksprese edilir. Ancak ikisi de ortak olarak yağ dokudan salgılanabilen adipokin grubuna dahil edilmektedir. Yapılan çalışmalarda nesfatin-1 ve YKL-40 seviyelerinin OA'da hastalık şiddeti ile korele olduğu görülmüştür. Ancak YKL-40 ve nesfatin-1 değerlerini birlikte değerlendirip bunların hastanın kliniği ile olan ilişkisini, birbirleri ile olan korelasyonunu, hastalık aktivitesini değerlendirmede birbirlerine olan üstünlüklerini ve LP-PRP tedavisine yanıtını da değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle OA'da serum YKL-40 ve nesfatin-1 değerleri ile bunların birbiri ve kıkırdak kalınlığı ölçümleri ile ilişkisini değerlendirip, LP-PRP enjeksiyonuna yanıtını değerlendiren bir çalışma yaparak bu konuda literatüre katkı sağlamayı amaçladık. Ayrıca LP-PRP'nin hangisine daha fazla etki ettiğini ve korelasyonlarını inceleyip, bu iki biyobelirtecın OA'da hastalık aktivitesini ve LP-PRP tedavisine olan yanıtı göstermede birbirlerine olan üstünlüklerini değerlendirerek OA tanı ve tedavi takibinde hangisinin daha değerli bir yol gösterici olacağını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİZ ANATOMİSİ

Diz eklemi eklem yüzeyi ve eklem sıvısı hacmi bakımından en büyük eklemdir. Anatomik olarak bikondiler, fonksiyonel olarak ginglymus (menteşe) eklem yapısındadır. 3 kemik yapı ve 2 fonksiyonel eklemden oluşur. Kemik yapılar distal femur, proksimal tibia ve patella; eklemler ise tibiofemoral ve patellofemoral eklemlerdir (17).

2.1.1. Kemik Yapılar

Diz eklemine meydana getiren kemik yapılar femur distali (kondil kısmı), tibia proksimali (tibial plato) ve patelladır; eklemler ise tibiofemoral ve patellofemoral eklem yapılarıdır. Tibiofemoral eklem, tibial plato ile femurun kondilleri arasındaki, interkondiler çentik ile ikiye ayrılan medial ve lateral eklem yüzeyleri bulunan eklem yapısıdır (18, 19). Patellofemoral eklem ise, patellanın eklem yüzü ve femur patellar yüzeyi arasında oluşan, sellar (eyer) tipte sinovyal bir eklemdir. Patella kuadriseps femoris kasına mekanik destek sağlayarak kasın insersiyon açısını artırır ve kuadriseps kasının kuvvet kolunu büyütür ekstansiyon hareketinin çok daha etkin olmasını sağlar (18-20).

Kemik yapıların eklem yüzeylerinin uyumu dizin stabilizasyonunu sağlaması için yeterli bir mekanik yapıya sahip değildir. Dizde eklem stabilizasyonunu sağlayan asıl yapılar; eklem kapsülü, ligamanlar ve kaslardır. Ligamanlar ve meniskal yapılar, sadece mekanik destek değil aynı zamanda duysal propriyosepsiyon girdisini sağlayarak da stabilizasyonun artmasını sağlar (21-23).

2.1.2. Eklem Kapsülü

Diz eklemine eklem kapsülü, dışta fibröz tabaka içte sinovyal membrandan oluşan bir yapıdır. Bağlarla birlikte diz eklemine önemli bir statik stabilizatördür.

Femur distalinde femur kondillerinin kenarı ile interkondiller fossaya; tibia proksimalinde tibia kondillerinin arka kenarı ile area interkondilaris posterioruna yapışır. Patellada da fascia artikularisin kenarlarına tutunan büyük bir kapsüldür. Çevre kas ve ligamanların desteğini alarak daha da kuvvetlenmektedir. Eklem kapsülünün iç yapısı olan sinovyal membran da menisküsler haricinde eklem içi tüm yapıları kaplar (17, 23, 24).

2.1.3. Menisküsler

Menisküsler femoral kondiller ile tibial yüzeyin uyumunu arttıran; dış kenarı konveks ve kalın, iç kenarı konkav ve ince olan fibrokartilajinöz yapılardır. Başlıca fonksiyonları eklem stabilitesi, eklem yüzey alanının genişletilmesi, femoral ve tibial eklem yüzey alanlarının uyumunun arttırılması, kayganlığın arttırılması, şok absorpsiyonu ve propriosepsiyona yardımcı olmak, eklemdaki kayma hareketini kolaylaştırmak, hiperekstansiyonu önlemek ve eklem sınırlarını korumaktır. Periferik kısımları hariç avasküler yapılardır. Bu nedenle yaralanma sonrası iyileşmeleri zordur (18, 22, 25-29).

2.1.4. Bağlar

Eklem stabilizasyonunda rol oynayan diğer yapılar da bağlardır. Bağlar dış bağlar ve iç bağlar olarak sınıflandırılmaktadır.

Dış bağlar: Lateral (fibular) kollateral bağ, medial (tibial) kollateral bağ, popliteal ligaman (ligamentum popliteum obliquum ve ligamentum popliteum arcuatum), patellar ligaman, retinakulum patella mediale ve retinakulum patella lateraledir.

İç bağlar: Anterior krusiat ligaman (ön çapraz bağ), posterior krusiat ligaman (arka çapraz bağ), ligamentum transversum genu, ligamentum meniscofemorale anterior / posterior ve koroner ligamenttir (17, 30-33).

2.1.5. Kaslar

Dizin ekstansörleri; kuadriseps femoris (vastus medialis, vastus lateralis, rektus femoris ve vastus intermedius) ve tensör fascia latadır. Ana ekstansör kuadriseps femoris kasıdır. 4 kasın birleşmesinden oluşan yapı patella üzerinden geçtikten sonra patellar tendon olarak tüberositas tibiaya yapışır.

Diz fleksörleri; hamstringler (biceps femoris, semitendinosus, semimembranosus), sartorius, popliteus ve gastroknemiusun medial ve lateral başlarıdır.

İç rotatorlar; popliteus, semimembranosus, semitendinosus, gracilis ve sartorius kaslarıdır.

Dış rotatorlar ise biceps femoris ve tensor fascia latadır.

Gracilis, sartorius, semitendinosusun tendonları birleşip diz ekleminden 5 cm uzaklıktaki tibia anteromedialine yapışarak pes anserin yapısını oluştururlar (34-36).

2.1.6. Bursalar

Diz eklemi çevresinde bulunan, tendonlar ve kemik arasında yerleşmiş, sinovya ile dolu seröz keselerdir. Eklem hareketi sırasında eklem kapsülünü korumak, sürtünmeyi azaltmak ve travmalara karşı eklemi korumak gibi görevleri vardır.

Ön tarafta yer alanlar infrapatellar, suprapatellar ve prepatellar bursalardır. Arka tarafta yer alan bursalar medial ve lateral gastrocnemius başları altındaki bursalar, popliteal bursa, pes anserinus bursası, semimembranosus bursası, iliotibial bant altındaki bursa, lateral kollateral ligament ve eklem kapsülü arasındaki bursa, biceps femoris bursası, medial kollateral ligament yüzeysel ve derin tabakaları arasındaki bursalardır.

Bu bursalardan 4 tanesi eklem sinovyal boşluğu ile bağlantılıdır. Bunlar suprapatellar, popliteal, gastrocnemius ve pes anserin bursalarıdır (24, 34, 36, 37).

2.1.7. İnnervasyon ve Damarlanma

Diz eklemine kanlanması femoral ve popliteal arterlerin genikular dallarının oluşturduğu anastomozlar ile sağlanmaktadır. Venöz damarları v. tibialis anterior, v. poplitea ve v. femoralise drene olur.

Diz eklemine innervasyonunu ise femoral, tibial, obturator ve ortak peroneal sinirler sağlamaktadır (23, 36, 38).

2.2. DİZ OSTEOARTRİTİ

2.2.1. Tanım – Prevalans

Osteoartrit eklem kıkırdağında erozyon, subkondral skleroz, osteofit varlığı, sinovyal membran ve eklem kapsülünde biyokimyasal, morfolojik değişikliklerin eşlik ettiği dejeneratif eklem hastalığıdır (1). ACR tanımına göre; OA, eklem kıkırdağının matriksinde başlayan, kondrosit hasarı, progresif doku harabiyeti ile sonuçlanan, kıkırdak degradasyonu, kemik yeniden şekillenmesi, osteofit oluşumu ve sinovyal inflamasyon dahil olmak üzere tüm eklemi içeren, ağrı, sertlik, şişme ve sonuçta normal eklem fonksiyonunun kaybına yol açan inflamatuvar komponentli dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Dünyada en sık görülen ve fiziksel özüllülüğe en sık yol açan eklem

hastalığıdır. OA, dünya çapında tahmini 302 milyon insanı etkileyen en yaygın artrit şeklidir ve yaşlı yetişkinler arasında önde gelen bir engellilik nedenidir. Diz, kalça ve el en sık etkilenen apendiküler eklemlerdir (2).

Osteoartrit insidansı ve prevalansı, semptomatik, radyografik, kendi kendine bildirilen veya doktor tarafından teşhis edilen gibi kullanılan tanıma bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. 2019 Küresel Hastalık Yüğü çalışmasından elde edilen veri modellemesine göre, genel OA'nın yaşa standardize edilmiş küresel insidansı 100.000'de 492 vaka olarak tahmin edilmiştir (39). OA insidansı yaşla birlikte artar ve kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. Semptomatik el, kalça ve diz OA insidans oranları 50 yaş civarında hızla artar ve 70 yaşından sonra sabitlenir (40). Bu oran, nüfus yaşlandıkça ve obezite oranları arttıkça artacaktır. 50 ila 69 yaşları arasındaki erkeklerin yüzde 10'unun hemen altında ve kadınların yüzde 14'ü semptomatik kalça ve diz OA'sı bildirir, 70 yaş ve üzerindeki erkeklerde yüzde 18'e ve kadınlarda yüzde 25'e yükselir (39, 41).

Osteoartritte en sık tutulan eklem diz eklemidir. Radyografik olarak doğrulanmış semptomatik diz OA'nın yaşa standardize edilmiş prevalansının dünya çapında yüzde 3,8 olduğu tahmin edilmektedir; oranlar kadınlarda (%4,8) erkeklere (%2,8) kıyasla daha yüksektir (42). Framingham OA çalışmasında semptomatik diz OA prevalansı %7 olarak bulunmuştur (43). Johnston County çalışmasında yüzde 17'si semptomatik diz OA'sı bildirdi (44).

2.2.2. Etyopatogeneze – Risk Faktörleri

Etyopatogeneze değinecek olursak; fizyolojik koşullarda eklem kıkırdığında matriks moleküllerinin anabolizması ve katabolizması arasında bir denge mevcuttur. Bu denge kondrositlerin kimyasal ve mekanik uyaranlara cevabı ile olur (1). Bu dengenin katabolizma lehine bozulması patogeneze rol oynar. Hastalığın patogenezinde yalnızca bir kıkırdak dejenerasyonu değil aynı zamanda kemik, sinovya ve diğer eklem yapılarının etkilendiği, değişik sitokinler, inflamatuvar mediyatörler ve enzimlerin rol oynadığı dinamik bir süreç olduğu anlaşılmıştır (45, 46).

Risk faktörleri; yaş, cinsiyet (kadın), heredite, obezite, metabolik sendrom, kemik mineral yoğunluğu artışı, travma, fiziksel aktivite, meslek, eklem dizilim bozuklukları, ligaman laksitesi, propriosepsiyon kaybı, kas güçsüzlüğü, sigara kullanımı olarak sayılabilir (40, 47, 48).

2.2.3. Klinik

Kliniğinde; ağrı, şişlik, sertlik, fonksiyon bozukluğu, güçsüzlük, deformite, krepitasyon, instabilite görülebilmektedir. Diz OA'da ağrı en sık ve en önemli semptomdur. Başlarda hareketle artan istirahatle azalan formda olan ağrı zamanla devamlı hale gelebilir. Ayrıca dizde efüzyon, kas atrofisi, varus deformitesi gibi semptom ve bulgularla da hastalar karşımıza çıkabilir (1, 49-51).

2.2.4. Laboratuvar – Görüntüleme

Hastalardan alınan tam kan sayımı, kan biyokimyası, sedimentasyon, C- reaktif protein (CRP), tam idrar tetkiki, romatoid faktör, antinükleer antikor gibi tetkikler ayırıcı tanı amaçlı kullanılmaktadır. Sinovyal sıvı berrak, saman renginde, viskozitesi yüksek, lökosit sayısı 200-2000 /mm³, protein değeri de hafif artmış olabilir. Yani OA'da tanısal laboratuvar testler yoktur. Ancak bazı sinovyal sıvı ve serum biyobelirteçleri araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar bu biyobelirteçlerin erken tanı, progresyon tayini, radyografik belirtilerle uyumunu araştırmaktadır (50-53).

Radyolojik görüntülemelerde en değerli olanı radyografilerdir. Direk grafide, eklem aralığında asimetrik daralma, osteofit, subkondral kemikte skleroz, subkondral kist, eklem faresi, subluksasyonlar görülebilmektedir (54). Ayrıca K-L evrelemesi de radyolojik olarak osteofit varlığı, eklem daralması, subkondral skleroz varlığına göre yapılmaktadır (55) (Tablo 2). USG sinovyal efüzyon tespiti, kıkırdak kalınlığı ölçümü, çevre yumuşak dokuların görüntülenmesi ve enjeksiyonlara rehberlik etmesi açısından değerlidir (56). Bunların yanı sıra MRG, BT, sintigrafi, artroskopik teknikler de kullanılabilir (57, 58).

2.2.5. Tanı- Sınıflama

Osteoartrit tanısı klinik bulgular ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesi ile konmaktadır. ACR tarafından geliştirilen tanı kriterleri de tanıya gitmede yardımcıdır (46, 59, 60) (Tablo 1).

Tablo 1. Diz Osteoartriti için ACR tanı kriterleri

Diz Osteoartriti için ACR Klinik Tanı Kriterleri
1. Son 1 ay içinde, çoğu günlerde diz ağrısı olması 2. Aktif eklem hareketi ile krepitasyon varlığı 3. Sabah tutukluğunun 30 dakika veya altında olması 4. 38 yaş ve üzeri olması 5. Muayenede diz ekleminde kemik genişlemesi gözlenmesi
Diz OA tanısı için; 1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 5 veya 1, 4, 5 numaralı kriterlerin sağlanması gereklidir.

Diz Osteoartriti için ACR Klinik ve Radyolojik Tanı Kriterleri
1. Son 1 ay içinde, çoğu günlerde diz ağrısı olması 2. Radyografide eklem kenarlarında osteofit varlığı 3. Osteoartrit için tipik sinovyal sıvı bulguları (berrak, visköz veya beyaz küre < 2000/mm³) 4. 40 yaş ve üzeri olması 5. Sabah tutukluğunun 30 dakika veya altında olması 6. Aktif eklem hareketi ile krepitasyon varlığı
Diz OA tanısı için; 1, 2 veya 1, 3, 5, 6 veya 1, 4, 5, 6 numaralı kriterlerin sağlanması gereklidir.

Sınıflamasına bakacak olursak; primer (lokalize /generalize) ve sekonder (posttravmatik, konjenital-gelişimsel, kalsiyum depo hastalığı, endokrin ve metabolik hastalıklar vs nedenli) olarak 2'ye ayrılabilir. Ayrıca tutulan bölgeye göre el OA, diz OA, kalça OA, omurga OA olarak da sınıflandırılabilir. K-L tarafından da radyolojik olarak osteofit varlığı, eklem daralması, subkondral skleroz varlığına göre sınıflandırılmıştır (55) (Tablo 2).

Tablo 2. Kellgren-Lawrence evrelemesi

EVRE	BULGULAR
0	Normal
1	Şüpheli osteofit varlığı, normal eklem aralığı
2	Kesin osteofit varlığı, eklem aralığında şüpheli daralma
3	Orta derecede multiple osteofit varlığı, eklem aralığında kesin daralma, hafif skleroz artışı
4	Büyük osteofitler, belirgin skleroz ve kistler, eklem aralığında ileri derecede daralma, kemik uçlarında kesin deformite

2.2.6. Tedavi

Diz OA'da tedavi yöntemlerini farmakolojik ve nonfarmakolojik olarak 2'ye ayırabiliriz. Nonfarmakolojik tedavi yöntemleri; hasta eğitimi ve kilo vermenin önerilmesi, yaşam tarzı değişiklikleri, ortezler, yürümeye yardımcı cihazlar, egzersiz, fizik tedavi ajanları, manuel terapi, akupunktur, kinezyobantlama; farmakolojik tedavi yöntemleri; asetaminofen, NSAİİ, duloksetin, kapsaisin, opioid analjezikler, besin takviyeleri, glukozamin, kondroitin sülfat, diaserein, eklem içi enjeksiyonlar (kortikosteroid, hyaluronik asit, PRP, ozon, mezenkimal kök hücre) olarak sayılabilir. Hasta eğitimi ve kilo vermenin önerilmesi, yaşam tarzı değişiklikleri, egzersiz her hastaya önerilmektedir. Diğer tedavi seçenekleri ise hastanın mevcut durumu, ek komorbid hastalıkları vb. durumlar göz önüne alınarak, hasta-hekim iş birliği ile karar verilerek uygulanmaktadır (1, 2, 61-63).

2.3. PLATELETTEN ZENGİN PLAZMA

1997 yılında Whitman tarafından tarif edilen trombosit zengin plazma veya diğer adıyla PRP, tam kanın santrifüj edilmesi ile elde edilen, sınır değerinden daha yüksek trombosit konsantrasyonlarındaki plazmadır (5). Bu değer kaynakları arasında değişiklik göstermekle birlikte dört kat olarak kabul edilmektedir (64). PRP kullanımındaki temel amaç trombositlerdeki alfa ve dens granüllerin içeriklerinin salınımının sağlanmasıdır. Alfa granüller koagülasyon proteinleri, integral membran proteinleri, kemokinler, adhezyon proteinleri, büyüme faktörleri (Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) ve Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), hepatosit büyüme faktörü ve Fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi), pro-anjiojenik ve anti-anjiojenik proteinler şeklinde çok sayıda protein yapı içermektedir (65). Dens granüller katyonlar, fosfatlar, biyoaktif aminler ve nükleotidler içermektedir (66). PRP tarafından salınan büyüme faktörlerinin hücre iyileşmesini, proliferasyon ile anjiyogenezi teşvik ettiği ve inflamatuvar süreçteki enzimlerin ekspresyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (67). Ayrıca PRP hasar görmüş yapıların metabolik fonksiyonlarını geliştirerek rejeneratif bir tepkiye neden olabilir ve kondrojenez ve mezenkimal kök hücre çoğalması üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir (68). Osteoartritte PRP tedavisi ile MMP-13'te azalma, sinoviyositlerde hiyalüronan sentaz-2 (HAS-2) ekspresyonunda artış, endojen hiyalüronik asit üretimi, tip

II kollajen ve proteoglikan üretimi, osteokondrojenik farklılaşma ile kıkırdak katabolizmasında azalma, yapımında artış meydana gelmektedir (69, 70).

LP-PRP ve LR-PRP'nin etkinliğini karşılaştıran çalışmalara göz attığımızda genel olarak klinik sonuçlarda anlamlı fark saptanmamıştır. Riboh ve ark. toplam 1055 hasta içeren 9 çalışmanın incelendiği çalışmasında LP-PRP ve LR-PRP'nin benzer klinik sonuç ve güvenlik profillerine sahip olduğu gözlenmiştir (71). Başka bir çift kör randomize çalışmada, semptomatik diz OA'lı hastalarda 12 aylık takipte intraartiküler 3 doz LR-PRP veya LP-PRP enjeksiyonunun benzer klinik iyileşme sağladığı gözlenmiştir (72). Ancak Braun ve ark. yaptığı bir çalışmada LR-PRP, LP-PRP, kırmızı kan hücre konsantresi ve trombositten fakir plazmanın sinoviyositler üzerindeki etkisi karşılaştırılmış. LR-PRP ve kırmızı kan hücre konsantresi ile daha fazla hücre ölümü ve proinflatuar sitokin salınımı gözlenmiştir. Bu nedenle eklem içi uygulamalarda lökositten fakir, eritrosit içermeyen PRP formülasyonları önerilmiştir (73).

2012 yılındaki FDA (Food and Drug Administration) onayı ile PRP birçok kas iskelet sistemi sorunlarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca PRP ile yalnızca enjeksiyon yerinde ağrı/kanama, hassasiyet, şişlik ve morarma gibi bütün intraartiküler enjeksiyonlarda görülebilecek yan etkiler görülmesi dışında hiçbir önemli yan etki bildirilmemiştir. Diz OA'da etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir.

2.4. İNSAN KIKIRDAK GLİKOPROTEİN-39 (YKL-40)

Osteoartrit için mevcut tedaviler ağrıyı hafifletir, semptomatik rahatlama sağlar, hiçbirinin hastalığın yapısal ilerlemesini değiştirdiği kanıtlanmamıştır. Tarihsel olarak OA'da hastalık bilgisi geliştirme ve tedavi yeniliğinin yavaş olduğu düşünülmüştür. Bu yavaş tempodan sorumlu olduğu düşünülen bir nedenin de etkinliği belirlemek için geçerli ve duyarlı biyobelirteç yokluğu olduğu düşünülmektedir. OA'nın altında yatan mekanizmaların anlaşılması geliştikçe eklem dokusu yıkımını teşvik ettiği düşünülen biyobelirteçleri hedef alan tedaviler ortaya çıkar. Yani OA'da güvenli ve etkili tedavilerin geliştirilmesini hızlandırmak için mevcut biyobelirteç yöntemlerini iyileştirmek ve yeni biyobelirteçleri belirlemek için fırsatlar oluşturmak gerekmektedir (6, 52).

YKL-40, amino asit diziliminde kitinaz protein ailesi ile ilişkili olan ancak kitinaz aktivitesi olmayan, yakın zamanda keşfedilen; makrofajlar, nötrofiller, kondrositler, endotelyal, vasküler düz kas ve kanser hücreleri tarafından salgılanan bir insan

glikoproteinidir. Proteinin adı, moleküler ağırlığından (40 kilodalton) ve üç N terminal amino asidinin (tirozin, lizin ve lösin) tek harfli kodlarından türetilmiştir (7).

YKL-40 doku hasarı ve iltihaplanma ile ve sonuç olarak bu mekanizmaların doku bozulmasına yol açtığı astım, romatoid artrit gibi hastalıklarla ilişkilidir (8). Yüksek serum YKL-40, kanser, inflamasyon ve artmış doku yeniden şekillenmesi olan hastalarda kötü prognozun bir biyobelirtecidir (9).

YKL-40, insan kondrositlerinin ve sinoviyositlerinin önemli bir salgı proteinidir ve doku yeniden şekillenmesinde rol oynayabilir (10). OA hastalarında kıkırdak ve sinovyumda YKL-40'ın varlığı histopatolojik değişikliklerle ilişkilidir ve lokal hastalık aktivitesini yansıtabilir. Ek olarak, serum ve eklem sıvısındaki YKL-40 seviyeleri de hastalık şiddeti ile korele görünmektedir (7).

Yapılan çalışmalar, üç ana faktörün YKL-40 üretimini teşvik ettiğini göstermektedir: (i) biyokimyasal veya biyomekanik ortamdaki değişiklikler; (ii) kondrositlerin doğal ekstra selüler matriks (ECM) ortamından uzaklaştırılması; ve (iii) kıkırdak matriksinin yaralanmasıdır (74-76). Bu üç faktör, OA'daki yüksek YKL-40 üretiminin mekanizmaları olabilir, çünkü OA kondrositleri, çevrelerindeki matriksteki değişikliklere, kıkırdağın mekanik özelliklerine ve çeşitli büyüme faktörlerine, sitokinlere ve enflamatuar araçlara yanıt olarak gen ekspresyon modellerini değiştirir. ECM'nin yeterince tamir edilememesi, kondrositlerin anormal ve stresli bir ortama maruz kalmasını uzatacak ve bu da devam eden YKL-40 ekspresyonu ile sonuçlanacaktır (7).

Yapılan hibridizasyon analizlerinde, YKL-40 mRNA'nın normal eklem kıkırdağından gelen kondrositlerde saptanamadığını, ancak hafif OA'lı hastalarda eklem kıkırdağının yüzeysel bölgesinde, ilerlemiş OA'da yüzeysel, orta ve derin katmanlarda yer alan kondrositlerde yüksek seviyede eksprese edildiği ve bu ekspresyonun doku hasarının derecesi arttıkça arttığı gözlemlenmiştir (77, 78). OA'da osteoartritlik kıkırdağa ek olarak sinovyal membranlar da YKL-40 salgılayan bir diğer önemli dokudur. OA hastalarından alınan sinovyal membranların immünohistokimyasal analizi YKL-40 pozitif hücrelerin bulunduğunu ve YKL-40 pozitif hücre sayısının sinovitin şiddeti ile korele olduğunu göstermiştir (74, 78). Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar OA hastalarında diz eklemlerinin kıkırdak ve sinovyumunda YKL-40 varlığının bu dokulardaki histopatolojik değişikliklerle korele olduğunu göstermektedir.

Bir çalışma, dizde geç evre OA'sı olan hastaların, aynı yaştaki sağlıklı deneklerden önemli ölçüde daha yüksek serum YKL-40 seviyelerine sahip olduğunu buldu. Dizde erken evre OA veya yakın zamanda yırtık çapraz bağ veya menisküs olan hastalarda serum YKL-40 seviyeleri yükselmedi. Sinovyal sıvıda YKL-40 için de benzer bir patern rapor edilmiştir (10). Yapılan birçok çalışmada sinovyal sıvıdaki seviyelerin serumdakinden çok daha yüksek olduğu, serumdaki ve sinovyal sıvıdaki YKL-40 seviyeleri arasında bir korelasyon olduğu görülmüştür (7, 10, 74, 79).

YKL-40 seviyesi ile diz USG bulgularının korelasyonunu değerlendiren bir çalışmada sinovyal sıvıdaki YKL-40 ile diz eklemindeki inflamatuvar aktivite ve USG tarafından saptanan neovaskülarizasyonun korele olduğu (79), bir diğer çalışmada medial kondil kırıkta kalınlığı ile negatif korelasyonu görülmüştür (11). Başka bir çalışmada YKL-40'ın daha uzun osteofit görünümü için bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (80). YKL-40 seviyesinin diz OA'ya verilen tedavilere yanıtını değerlendiren birkaç çalışmada da (çamur paketi tedavisi ile hotpackin karşılaştırıldığı çalışmada tedaviden 3 ay sonra çamur paketi tedavisinde azalmış olan YKL-40 seviyesinin korunduğu, hotpack tedavisinde ise tekrar artmaya başladığı görülmüş (81). Başka bir çalışmada eklem içi glukokortikoid enjeksiyonu ile serum YKL-40'ta anlamlı azalma izlenmiş (74)), serum ve sinovyal sıvı YKL-40 seviyelerinde anlamlı azalmalar olduğu gözlenmiştir.

Bu bilgiler ışığında, YKL-40'ın, osteoartritik süreçlerin patofizyolojisinde yer alabileceği ve eklem kırıkdağının bozulmasını ve sinovyal inflamasyonu içeren lokal hastalık aktivitesini yansıtabileceği ve bu nedenle OA'da yararlı bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (7).

2.5. NESFATİN-1

Nesfatin-1 ise Oh-I ve çalışma arkadaşları tarafından 2006 yılında, sıçan hipotalamusunda keşfedilen, yaklaşık 9,8 kilo Dalton MW ve 23,5 dakikalık yarı ömre sahip çok fonksiyonlu, 82 aminoasitlik bir peptid hormondur (12). Nükleobindin2'den proteolitik işlemle nesfatin-1, nesfatin-2 ve nesfatin-3 olmak üzere üç farklı peptid oluşur. Nesfatin-1'in (M30) 30 amino asitlik orta segmenti, gıda alımını sınırlamaktan sorumludur, nesfatin-2 ve nesfatin-3'ün tam fizyolojik rolü bilinmemektedir (12, 82-84). Nesfatin-1 merkezi ve periferik dokularda yaygın olarak eksprese edilir ve beslenme (anoreksijenik), üreme (pubertenin başlaması), kardiyovasküler fonksiyonlar (kan

basıncını ve kalp hızını artırır), psikiyatrik problemler (korku ve kaygı) ve glukoz homeostazının korunması gibi pleiotropik etkilerinin yanı sıra proinflamatuvar etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca antiapoptotik, antiinflamatuvar, antiosteopenik etkileri de bazı çalışmalarda gösterilmiştir (13, 14).

Osteoartrit ile birlikteliğine değinecek olursak; yapılan birçok çalışmada osteoartritli hastaların serumunda ve eklem sıvılarında sağlıklı bireylere kıyasla nesfatin-1 düzeyi yüksek bulunmuştur. Serum nesfatin-1 seviyesi eklem sıvısındaki seviyelerden daha yüksek bulunmuştur. Hatta serum ve eklem sıvısı nesfatin-1 konsantrasyonları ile OA şiddeti arasında belirgin bir ilişki olduğu da görülmüştür. Zhang ve ark. yaptığı bir çalışmada serum ve eklem sıvısı nesfatin-1 konsantrasyonlarının K-L derecelendirme kriterleri ile değerlendirilen hastalık şiddeti ile önemli ölçüde ilişkili olduğu görülmüştür. Bu bilgiler ışığında nesfatin-1'in OA'nın patogenezinde rol oynayabileceği ve OA ilerlemesini tahmin etmek için bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (15, 16, 85, 86).

Öte yandan Jiang ve ark. yaptığı bir çalışmada sıçan OA modelinde nesfatin-1 tedavisinin kıkırdak dejenerasyonunu önlediği görülmüş. Bundan yola çıkarak nesfatin-1'in in vivo OA gelişiminde koruyucu bir rol oynayabileceğini ve potansiyel olarak tedavisi için kullanılabileceğini düşündürmüştür (14).

Yukarıdaki bilgilerin ışığında nesfatin-1'in OA'da koruyucu ya da agresif bir rolü olup olmadığını belirlemek, OA patogenezinin katkısını netleştirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. MATERYAL METOD

Çalışmamız Kayseri Şehir Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) Polikliniği'ne başvuran, ACR tanı kriterlerine göre diz OA tanısı konmuş, K-L evre 2 veya evre 3 diz OA olan, LP-PRP enjeksiyonu planlanmış 30 hastanın LP-PRP öncesi 2 hafta egzersiz (Egzersizler günde 2 kez 10 tekrar olacak şekilde eklem hareket açıklığı egzersizleri, dört yöne düz bacak kaldırma, izotonik kuadriseps güçlendirme, hamstring ve kuadriseps germe egzersizleri olacak şekildeydi) ile takip edildikten sonra, serum YKL-40 ve nesfatin-1 seviyelerini egzersiz öncesi ve sonrası, LP-PRP öncesi ve sonrası ölçüp, bunların birbirleri ve hastaların kliniği ile korelasyonunu ve egzersiz ve LP-PRP tedavisine verilen yanıtını değerlendirmeyi planlayan prospektif bir çalışmadır.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Kayseri Şehir Hastanesi FTR Polikliniği'ne Haziran 2022 ile Haziran 2023 tarihleri arasında diz ağrısı şikayeti ile başvuran, ACR tanı kriterlerine göre diz OA tanısı konmuş, K-L evre 2 veya 3 diz OA olan, LP-PRP enjeksiyonu planlanmış 52 hasta değerlendirildi. Araştırmaya dahil olma kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden, toplam 38 hasta çalışmaya alındı.

Araştırma için Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 2022/633 sayılı karar ile 18.05.2022 tarihinde onay alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne göre yürütüldü.

Polikliniklerimize diz ağrısı şikayeti ile başvuran hastalara OA tanısı ACR tanı kriterlerine göre klinik, fizik muayene ve radyografik değerlendirme ile konuldu. Çalışmaya alınan hastalara program öncesi çalışmanın amacı, uygulama şekli, süresi, yapılacak girişimler, olası yan etkiler ve karşılaşılabilecek problemler ile ilgili yazılı ve sözlü olarak bilgi verildi. Hastalara “Gönüllül Bilgilendirme ve Onam Formu” imzalatıldı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Hasta onayının olması,
- K-L evrelemesine göre evre 2 veya 3 diz OA olmak,
- ACR' ye göre diz OA tanısı konmuş olmak,
- 18 yaş üstü-75 yaş ve altı olmak,
- NRS 4 ve üzeri olmak

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Daha önce diz cerrahisi geçirmiş olanlar,
- Son 3 ay içerisinde diz bölgesine fizik tedavi, intraartiküler steroid veya hyaluronik asit enjeksiyonu yapılanlar,
- Malignensiler,
- İlgili bölgede lokal enfeksiyon, yara, skar olanlar,
- Enfeksiyonlar, hepatit, immunsupresyon,
- İnflamatuar artropatiler,
- Kontrolsüz hipertansiyon (HT), kontrolsüz diyabetüs mellitüs (DM), dekompanse kalp yetmezliği olanlar, koroner arter hastalığı, astım
- Yakın zamanda travma öyküsü olanlar,
- Epileptik hastalar,
- Gebeler,
- Kortikosteroid kullanımı,
- Avasküler nekroz
- Anemi, kanama pıhtılaşma bozukluğu varlığı

Değerlendirilen hastalarda yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek, boy, kilo, sistemik hastalıkları, ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanımı, operasyon öyküsü sorgulandı. Fizik muayenesi ayrıntılı olarak yapıldı. Tüm hastaların tam kan sayımı, biyokimyasal testleri, hepatit markerları, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP değerleri normal seviyede idi. Radyolojik görüntüleme olarak tüm hastaların her iki diz anteroposterior ve lateral olmak üzere iki yönlü diz grafileri değerlendirilip K-L evre 2 veya evre 3 diz OA olan hastalar çalışmaya alındı.

3.2. TEDAVİ PROTOKOLÜ

Hastanemiz FTR polikliniğine başvurmuş, FTR uzmanı tarafından ACR tanı kriterlerine göre diz OA tanısı konmuş, K-L evre 2 veya 3 diz OA olan ve LP-PRP tedavisi almasına karar verilmiş olan hastalarda dahil etme ve dışlama kriterlerine bakıldı. Çalışmaya katılan tüm hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verildikten sonra onamları alındı. Tüm hastalarda tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında şu değerler bakıldı:

Demografik verileri, serum nesfatin-1 ve YKL-40 düzeyleri, NRS ağrı skoru, WOMAC, USG ile kıkırdak kalınlığı ölçümü, 6 DYT.

Çalışmaya alınan hastalardan ilk olarak (0. gün) serum nesfatin-1 ve YKL-40 için 3 er cc kan alındı. Sonrasında yukarıda belirtilen ölçüm ve değerlendirmeler yapıldıktan sonra, 2 hafta boyunca, günde 2 kez 10 tekrar yapacak şekilde ev egzersiz programı düzenlendi. Eklem hareket açıklığı egzersizleri, dört yöne düz bacak kaldırma, izotonik kuadriseps güçlendirme, hamstring ve kuadriseps germe egzersizleri verildi. Egzersiz programı aynı fizyoterapist tarafından gösterildi. Hastaların egzersiz uyumları sorgulandı ve not edildi.

Hastalara, 1. doz LP-PRP yapılmadan önce (2 haftalık egzersiz tedavisi sonrası-14. gün) ve 2. dozdan 1 hafta sonra (28. gün) yine bu hastaların serum nesfatin-1 ve YKL-40 seviyeleri değerlendirildi. Aynı zamanda NRS ağrı skoru, WOMAC, USG ile kıkırdak kalınlığı ölçümü, 6 DYT de tekrarlandı. Hastaların tedavi başlangıcında, 2 haftalık ev egzersiz programı sonrası, 1'er hafta arayla 2 doz intraartiküler LP-PRP enjeksiyonu sonrası değerlendirmeleri yapıldı.

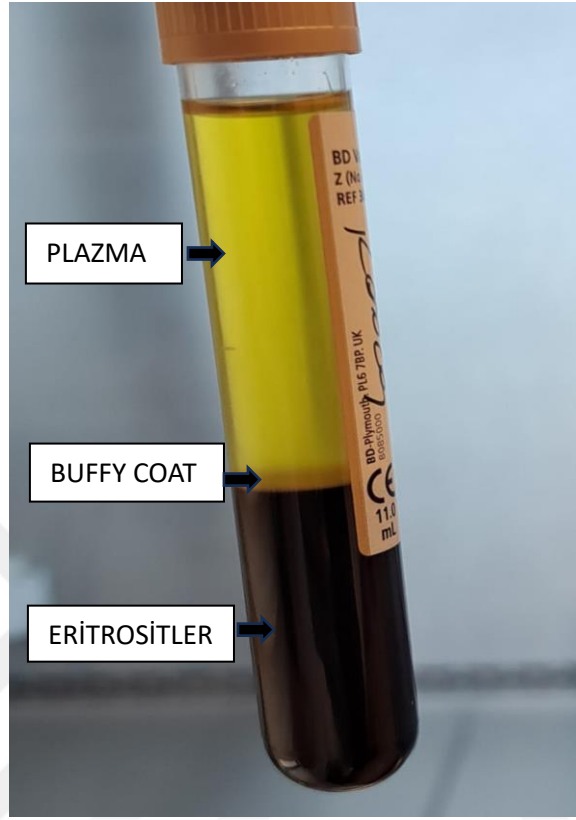
Çalışma 0-2. ve 4. haftada yapılan ölçümlerin karşılaştırmaları yapılarak bitirildi.

3.3. PRP'NİN HAZIRLANMASI VE UYGULANMASI

Bizim çalışmamızda PRP manuel toplama yöntemi ile hazırlanmıştır. 11 mL'lik steril tüplere hastadan alınan 8 mL venöz kan örneklerine ilaveten 2 mL'lik ACD-A(asit sitrat dekstrozu) solüsyonu eklenir. İlk basamakta 1195 rpm (160 RCF)'de 20 dakika NF 800 cihazı ile santrifüje edildi. Santrifüj sonrası kan 3 katmana ayrıldı. Yerçekimi etkisiyle en altta eritrositler ayrışırken, orta katmanda buffy coat (plateletlerle karışık lökositler), en üstte plazma ayrışmıştır. Laminar akım altında üst ve orta katman başka bir boş sitratsız tüpe alınarak ikinci basamakta 1890 rpm (400 RCF)'de 15 dakika tekrar santrifüje edildi. 2. santrifüj sonrası plazmanın 2/3 üst kısmında oluşan LP-PRP yine alındı ve uygulamaya hazır LP-PRP elde edildi.

Hasta dizler ve kalçalar 90 derece olacak şekilde sedyede oturur şekilde pozisyonlandı. Enjeksiyon yapılacak bölge önce batikonla sonra alkolle dezenfekte edildi. Dizin inferolateralinden 21 gauge iğne ile girildi. Önce negatif aspirasyonla kontrol yapıldı. Sonra LP-PRP enjekte edildi. İğne çıkarıldıktan sonra spanç ile baskı

uygulanıp kapatıldı. Hastanın dizine 3-4 kez fleksiyon ekstansiyon yaptırıldı ve enjeksiyon sonlandırıldı.



Şekil 1. Santrifüj edilmiş tam kan



Şekil 2. Biyogüvenlik kabini



Şekil 3. Santrifüj cihazı

3.4. SERUM YKL-40 VE NESFATİN-1 DEĞERLERİNİN ÇALIŞILMASI

Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben, 20 dakika dinlenme sonrasında oturur pozisyonda kan örnekleri alındı. Hastalara ait serum örnekleri test edilene kadar -80°C 'de saklandı. Serum YKL-40 seviyeleri, Human YKL-40 Enzim İmmünoassay kiti (Test Aralığı: 3,75-240 ng/mL, Nepenthe Araştırma Teknolojileri, Kocaeli, Türkiye) kullanılarak, serum Nesfatin-1 seviyeleri ise, Human Nesfatin-1 Enzim İmmünoassay kiti (Test Aralığı: 0,75-48 ng/mL, Nepenthe Araştırma Teknolojileri, Kocaeli, Türkiye) kullanılarak sandviç enzim immünolojik test yöntemiyle analiz edildi. Her iki parametrenin ölçümü üretici firmanın talimatlarına göre yapıldı ve sonuçları ng/mL olarak ifade edildi. Numunelerin konsantrasyonları, seviyeleri bilinen çalışma standartlarından elde edilen kalibrasyon eğrileri kullanılarak hesaplandı.

3.5. DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ

Değerlendirme parametreleri hastanın klinik ve tedavi verilerini bilmeyen bir FTR uzmanı tarafından uygulandı.

3.5.1. Numeric Rating Scale (Sayısal Derecelendirme Ölçeği -NRS)

Hastalardan ağrı yoğunluklarına en uygun olan 0 ile 10, 0 ile 20 veya 0 ile 100 arasındaki sayıyı daire içine almaları istenir. Sıfır genellikle 'hiç ağrı yok'u temsil ederken üst sınır 'mümkün olan en kötü ağrıyı' temsil eder (87) (Bkz EK 2). NRS'lerin avantajları arasında basitlik, tekrarlanabilirlik, kolay anlaşılabilirlik ve ağrıdaki küçük değişikliklere

duyarlılık sayılabilir. Sayma becerisine sahip ve sayılarla ilgili bazı kavramları olan (yani 8'in 4'ten büyük olduğu) çocuklarda dahi bu ölçeği kullanabiliriz (88). Çeşitli çalışmalarda diğer ağrı değerlendirme araçlarıyla yüksek korelasyon göstermiştir (89, 90). Osteoartritte fonksiyonel sakatlığı değerlendirmek için kullanılan ölçeklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada da hastanın NRS'si ile WOMAC fonksiyonu, ağrı görsel analog skalası ve hastanın global değerlendirmesi arasında beklendiği gibi yüksek korelasyonlar gözlemlendi (91).

Biz de çalışmamızda 10 puan üzerinden hesapladık. '0 puan hiç ağrı yok- 10 puan dayanılmaz ağrı/hayatta karşılaşılan en şiddetli ağrı olarak tanımlarsak siz ağrınıza kaç puan verirsiniz' şeklinde sorduk. Bu puanlamayı hareket halindeyken, istirahatte ve gece ağrısı için ayrı ayrı sorguladık.

3.5.2. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

OA'lı hastalarda disabilitayı değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan, OA'e özel geçerli ve güvenilir bir indekstir (92)(Bkz EK 3). Ağrı (5 madde), tutukluk (2 madde) ve fiziksel fonksiyon (17 madde) olmak üzere üç alt grubu bulunan, toplam 24 madde içeren, Likert skalası şeklinde bir değerlendirme formudur. Likert skalasında 0'dan 4'e kadar puan verilerek ağrı ve zorlanma derecesi belirtilir. İndeksten alınabilecek maksimum puanlar ağrı alt grubu için 20, tutukluk için 8, fiziksel fonksiyon için 68'dir. Her bölümün puanı kendi içinde hesaplanıp toplam 0 ile 100 arasında değişen bir puan elde edilir. Yüksek puanlar ağrı ve sertlikte artışı, fiziksel fonksiyonda bozulmayı göstermektedir (93-95). Türkçe validasyonu ise Tüzün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (96).

OA'da yaygın kullanılan ve geçerliliği güvenilirliği kanıtlanmış bu indeksi biz de çalışmamızda kullandık.

3.5.3. Altı Dakika Yürüme Testi (6 DYT)

Tek seferlik ölçümle Multiple Skleroz, inme, OA gibi hastalıklarda kişinin mortalite ve morbiditesinde belirleyici olan fonksiyonel kapasitesini değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Testin yapılacağı alan en az 30 m uzunluğunda düz ve sert bir zemine sahip koridor olmalıdır. Koridor uzunluğu boyunca 3 m'de bir işaretlenir. Hasta rahat kıyafet ve ayakkabı giymiş olmalıdır. Her zamanki kullandığı ilaçlarını alabilir, yürümeye

yardımcı cihazı varsa kullanabilir. Hasta konuşmadan yürümelidir. Kolay ulaşılacak bir sandalye ve herhangi bir acil durumlarda müdahale edilmesi için, oksijen desteği, defibrilatör gibi malzemeler bulundurulmalıdır. Hastanın 6 dakika boyunca 30 m'lik bu koridorda yürümesi istenir ve yürüdüğü mesafe hesaplanır (97, 98).

3.5.4. USG ile Distal Femur Kıkırdak Kalınlığı Ölçümü

Femoral distal kıkırdak kalınlığının ölçülmesi, OA'nın tanı ve takibinde önemli bir araç olarak kabul edilmektedir. MRG, femur kıkırdak kalınlığının değerlendirilmesinde güvenilir bir tanı aracıdır. Bununla birlikte, MRG'nin yüksek maliyeti, sınırlı kullanılabilirliği ve nispeten uzun inceleme süresi, kullanımını sınırlamaktadır. USG femur kıkırdağının değerlendirilmesinde yardımcı olarak hızla ortaya çıkan, düşük maliyetli, yaygın olarak bulunabilen ve dinamik bir tanısal görüntüleme aracıdır (99, 100).

Kas iskelet sistemi USG'sinde 4 yıllık deneyime sahip hastanın klinik ve tedavi verilerini bilmeyen başka bir FTR uzmanı, üç zamanda (0.-14.-28. günde) hastaların ilgili dizine USG uyguladı. Ultrasonografik ölçüm yaparken hastalar sırtüstü yatırılıp, dizler maksimal fleksiyonda olacak şekilde pozisyonlandı. Philips Clearvue 550 USG cihazı rehberliğinde, lineer prob (12-5 MHz) kullanıldı. Korteks ile suprapatellar yağ arasındaki ekoik olmayan femoral kıkırdağı görüntülemek için lineer prob suprapatellar bölgeye aksiyal düzlemde yerleştirildi Lateral femoral kondil, femoral interkondiler alan ve medial femoral kondilden olmak üzere 3 noktadan ölçüm yapıldı (101-104).



Şekil 4. USG ile distal femur kıkırdak kalınlığı ölçümü

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

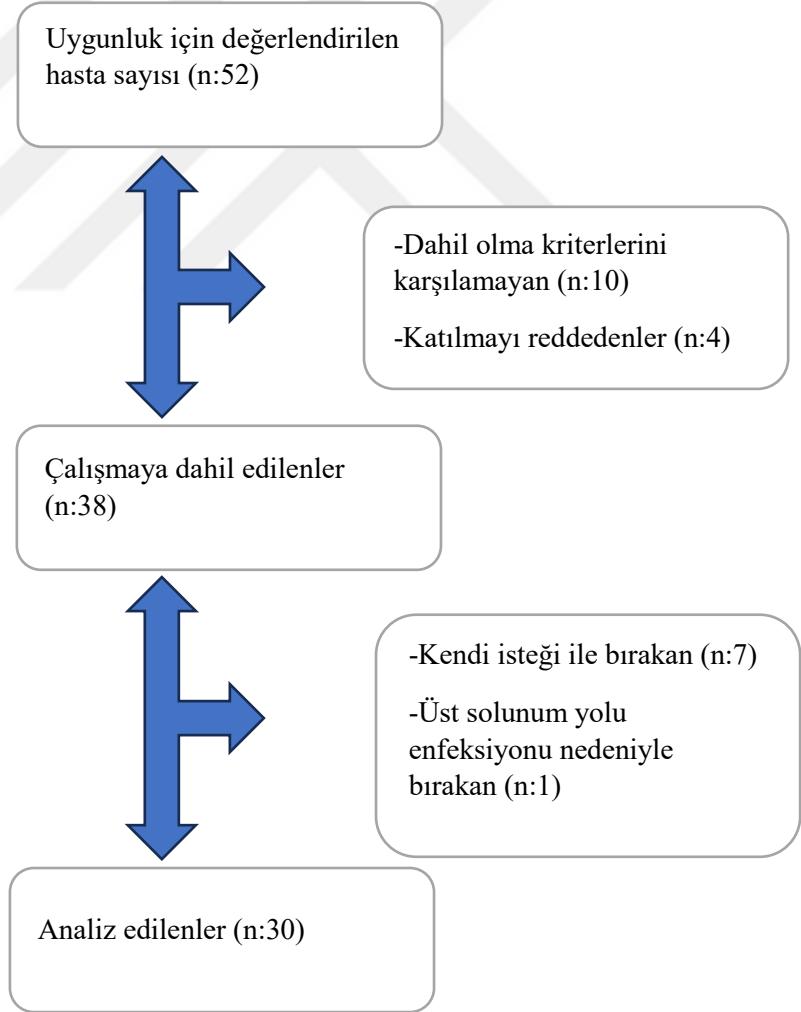
İstatistiksel analiz, 26.0 SPSS istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı(%), sürekli değişkenler için, ortalama±standart sapma (SS) veya ortanca (en küçük değer-en büyük değer)(min-max) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi/ Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

Aynı grup içerisindeki normal dağılıma uyan verilerin, öncesi-sonrası arasındaki karşılaştırmasında, iki zamanın karşılaştırılmasında eşli iki örnek t testi (Paired Samples t Test), üç zamanın karşılaştırılmasında Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi; anormal dağılan verilerde iki zamanın karşılaştırılmasında Wilcoxon testi, üç zamanın karşılaştırılmasında Friedman varyans analizi ile birlikte Bonferonni düzeltmeli Wilcoxon testi kullanıldı. Gruplar arası farkların karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan gruplar arası ikili karşılaştırmada, Student-t testi; normal dağılıma uymayan verilerin gruplar arası ikili karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Normal dağılıma uyan veriler için korelasyon analizi Pearson χ^2 , anormal dağılan veriler ve nicel veriler için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon katsayısı ('r' değeri) 0.01-0.29 arasında ise zayıf, 0.30-0.70 arasında ise orta, 0.71-0.99 arasında ise yüksek düzeyde korelasyon var olarak kabul edildi. Korelasyon analizi ile hesaplanan korelasyon katsayısının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı "belirlilik (determinasyon) katsayısı" (0,01 ve 0,05) ile test edildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Kayseri Şehir Hastanesi FTR polikliniğine Haziran 2022 ile Haziran 2023 tarihleri arasında diz ağrısı şikayeti ile başvuran, ACR tanı kriterlerine göre diz osteoartriti tanısı konmuş, LP-PRP enjeksiyonu planlanmış 52 hasta arasından araştırmaya dahil olma kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden, toplam 38 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan 2 tanesi 1. dozdan sonra; 5 tanesi 2. dozdan sonra (1 hafta sonraki kontrole gelmedi) çalışmayı terk etti. 1 hastamız da geçirdiği üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle çalışma dışı kaldı. Sonuç olarak çalışma 30 hasta ile tamamlandı. Katılımcılarda 14. gün ve 28. günlerde kontrollerde enjeksiyon sonrası geçici minör yan etkiler dışında komplikasyon görülmedi. Consort akış şeması Şekil 5’te görülmektedir.



Şekil 5. Consort akış şeması

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması 55.3 ± 7.95 yıl olarak saptandı. Kadınların yaş ortalaması 55.13 ± 7.29 yıl, erkeklerin yaş ortalaması 55.86 ± 10.49 yıl idi. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması ise $30.89 \pm 3.16 \text{ kg/m}^2$ idi. Kadınlarda ortalama VKİ $31.32 \pm 3.34 \text{ kg/m}^2$ iken erkeklerde $29.47 \pm 0.04 \text{ kg/m}^2$ idi (Tablo 3). Hastaların 1'i (%3,3) normal kilolu, 13'ü (%43,3) fazla kilolu, 16'sı (%53,3) obez hasta grubundaydı (Tablo 4).

Tablo 3. Demografik veriler

		Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-max)
Yaş (yıl)	Kadın	55.13 ± 7.29	55 (34 - 66)
	Erkek	55.86 ± 10.49	55 (44 - 72)
	Toplam	55.3 ± 7.95	55 (34 - 72)
VKI (kg/m^2)	Kadın	31.32 ± 3.34	31.18 (24.89 - 39.06)
	Erkek	29.47 ± 2.04	29.39 (27.10 - 32.03)
	Toplam	30.89 ± 3.16	30.86 (24.89 - 39.06)

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SS), ortanca (en küçük değer/en büyük değer)(min-max) olarak ifade edilmiştir.

Tablo 4. Cinsiyete göre VKİ dağılımı

	Normal kilolu	Fazla kilolu	Obez	Toplam
Kadın N(%)	1(3.3)	9(30)	13(43.3)	23(76.7)
Erkek N(%)	0(0)	4(13.3)	3(10)	7(23.3)
Toplam N(%)	1(3.3)	13(43.3)	16(53.3)	30(100)

Veriler N(%) olarak ifade edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımında ise 23'ü (%76.7) kadın, 7'si (%23.3) erkek cinsiyetti. Eğitim durumlarında 21'i (%70) ilköğretim, 4'ü (%13.3) lise, 4'ü (%13.3) üniversite mezunu, 1 hastanın ise okuryazarlığı yoktu. Hastalarımızın 21'i (%70) ev hanımı, 3'ü (%10) işçi, 6'sı (%20) diğer meslek gruplarına mensup idi.

Hastaların 16'sında (%53.3) ek bir sistemik hastalık varlığı mevcut idi. Bunların 8'inde (%26.6) HT, 3'ünde (%10) DM mevcut idi. Hastaların hastalıkları kontrol altında idi. Hastaların 23'ü (%76.7) hiç sigara içmemiş, 5'i (%16.7) halen sigara içicisi, 2'si (%6.7) sigarayı bırakmıştı. Hastaların hiçbirinin alkol tüketim öyküsü yoktu (Tablo 5).

Tablo 5. Demografik veriler-2

	N(%)
<u>Cinsiyet</u>	
Kadın	23(76.7)
Erkek	7(23.3)
<u>Eğitim durumu</u>	
İlköğretim	21(70)
Lise	4(13.3)
Üniversite	4(13.3)
Okur yazar değil	1(3.3)
<u>Meslek</u>	
Ev hanımı	21(70)
İşçi	3(10)
Diğer	6(20)
<u>Medeni durum</u>	
Evli	29(96.7)
Boşanmış	1(3.3)
Bekar	0(0)
<u>Ek hastalık varlığı</u>	
HT	16(53.3)
DM	8(26.6)
Diğer	3(10)
	4(13.3)
<u>Sigara kullanımı</u>	
İçmemiş	23(76.7)
İçiyor	5(16.7)
Bırakmış	2(6.7)
<u>Alkol kullanımı</u>	
Kullanmıyor	30(100)
Kullanmış	0(0)
<u>Semptom tarafı</u>	
Sağ	14(46.7)
Sol	16(53.3)
<u>Osteoartrit evre</u>	
Evre 2	12(40)
Evre 3	18(60)

Veriler N(%) olarak ifade edilmiştir.

Hastaların semptom süresi ortalama 3.61 ± 4.23 yıl olarak saptandı. Kadınlarda 3.60 ± 4.55 yıl, erkeklerde 3.64 ± 3.22 yıldır (Tablo 6). Tedavi uygulanan diz açısından karşılaştırıldığında ise hastaların 16'sında (%53.3) sol diz, 14'ünde (%46.7) sağ diz etkilendi.

Tablo 6. Cinsiyete göre semptom süreleri

		Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-max)
Semptom süresi (yıl)	Kadın	3.60 ± 4.55	2 (0.25 - 20)
	Erkek	3.64 ± 3.22	3 (0.50 - 10)
	Toplam	3.61 ± 4.23	2 (0.25 - 20)

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma(SS), ortanca (en küçük değer/en büyük değer)(min-max) olarak ifade edilmiştir.

Çalışmaya K-L evrelemesine göre evre 2 ve evre 3 diz OA olan hastalar dahil edildi. Hastalarımızın 12'sinde (%40) evre 2, 18'inde (%60) evre 3 diz OA mevcuttu. Kadınların 9'u evre 2, 14'ü evre 3; erkeklerin 3'ü evre 2, 4'ü evre 3 diz OA sahipti. Evreler arası yaş ortalamasında anlamlı farklılık mevcut idi ($p=0.001$). Evre 2 olan hastaların yaş ortalaması 49.58 ± 7.18 yıl, evre 3 olan hastaların yaş ortalaması 59.11 ± 6.01 yıl olarak saptandı.

Evre 2 hastaların 7'si (%58.3) fazla kilolu, 5'i (%41.7) obez; evre 3 hastaların ise 1'i (%5.6) normal kilolu, 6'sı (%33.3) fazla kilolu, 11'i (%61.1) obez idi. Evre 2 hastaların VKİ ortalaması 29.43 ± 2.08 kg/m², evre 3 hastalarındaki 31.87 ± 3.42 kg/m² idi. VKİ değerlerinin tüm zamanlardaki ölçüm değerlerini evrelere göre karşılaştırdığımızda evreler arası bu değerlerde anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.028$).

Ayrıca evre 2 OA'lı hastaların 4'ü (%33.3) sağ diz, 8'i (%66.7) sol diz; evre 3 hastaların ise 10'u (%55.6) sağ diz, 8'i (%44.4) sol diz tutulumlu idi. Hastaların K-L evrelerine göre semptom sürelerine baktığımızda evre 2 hastaların 11'inde (%91.7) 5 yıl ve altı, 1'inde (%8.3) 6-10 yıl arası iken, evre 3 olan hastalarda 14'ünde (%77.8) 5 yıl ve altı, 3'ünde (%16.7) 6-10 yıl arası, 1'inde (%5.6) 15 ve yıl ve üzeri semptom süresi mevcuttu. Evreler arası semptom sürelerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Kellgren-Lawrence diz evrelemesine göre demografik veriler

	Evre 2	Evre 3	Toplam	p*
Kadın N(%)	9(30)	14(46.7)	23(76.7)	
Erkek N(%)	3(10)	4(13.3)	7(23.3)	
Toplam N(%)	12(40)	18(60)	30(100)	0.862
Normal kilolu N(%)	0(0)	1(3.3)	1(3.3)	
Fazla kilolu N(%)	7(23.3)	6(20)	13(43.3)	
Obez N(%)	5(16.7)	11(36.7)	16(53.4)	
Toplam N(%)	12(40)	18(60)	30(100)	0.028
Semptom süresi ≤ 5yıl N(%)	11(36.7)	14(46.7)	25(83.3)	
6-10 yıl N(%)	1(3.3)	3(10)	4(13.3)	
≥15 yıl N(%)	0(0)	1(3.3)	1(3.3)	
Toplam N(%)	12(40)	18(60)	30(100)	0.864
Sağ diz N(%)	4(13.3)	10(33.3)	14(46.7)	
Sol diz N(%)	8(26.7)	8(26.7)	16(53.3)	
Toplam N(%)	12(40)	18(60)	30(100)	0.240
Yaş 30-50 yaş N(%)	5(16.7)	1(3.3)	6(20)	
51-65 yaş N(%)	7(23.3)	15(50)	22(73.3)	
66-75 yaş N(%)	0(0)	2(6.7)	2(6.7)	
Toplam N(%)	12(40)	18(60)	30(100)	0.001

Veriler N(%) olarak ifade edilmiştir. p*:Gruplar arası (evreler) karşılaştırma, p*: Mann-Whitney U testi

Hastaların zamana göre nesfatin-1 değerlerinin karşılaştırılmasında üç farklı zamanda elde edilen ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$). Nesfatin-1'in 0. gün ölçülen ortalanca değeri 12.2 ng/mL iken, 14. gün ölçülen ortalanca değeri 9.3 ng/mL ve 28. gün ölçülen ortalanca değeri 11.2 ng/mL idi (Tablo 8).

Tablo 8. Zamana göre Nesfatin-1 değerlerinin karşılaştırılması

	Ortalama$\pm$S	Ortanca (Min-Max)	Test İstatistik*	p Değeri
NESFATIN-1 0.GÜN	17.6 $\pm$ 15.9	12.2 (4.1 - 64.4)	0.521	0.771
NESFATIN-1 14.GÜN	15.8 $\pm$ 12.5	9.3 (5.7 - 59.8)		
NESFATIN-1 28.GÜN	16.1 $\pm$ 16.8	11.2 (2.6 - 81.7)		

*Friedman testi,

Hastaların zamana göre YKL-40 değerlerinin karşılaştırılmasında üç farklı zamanda elde edilen ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$). YKL-40'ın 0. gün ölçülen ortalanca değeri 68.01 ng/mL iken, 14. gün ölçülen ortalanca değeri 69.21 ng/mL ve 28. gün ölçülen ortalanca değeri 66.69 ng/mL idi (Tablo 9).

Tablo 9. Zamana göre YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması

	Ortalama$\pm$SS	Ortanca (Min-Max)	Test İstatistik*	p Değeri
YKL-40 0.GÜN	79.55 $\pm$ 40.85	68.01 (38.21 - 233.23)	0.267	0.875
YKL-40 14.GÜN	78.15 $\pm$ 38.93	69.21 (39.74 - 196.2)		
YKL-40 28.GÜN	82.84 $\pm$ 44.91	66.69 (45.66 - 218.99)		

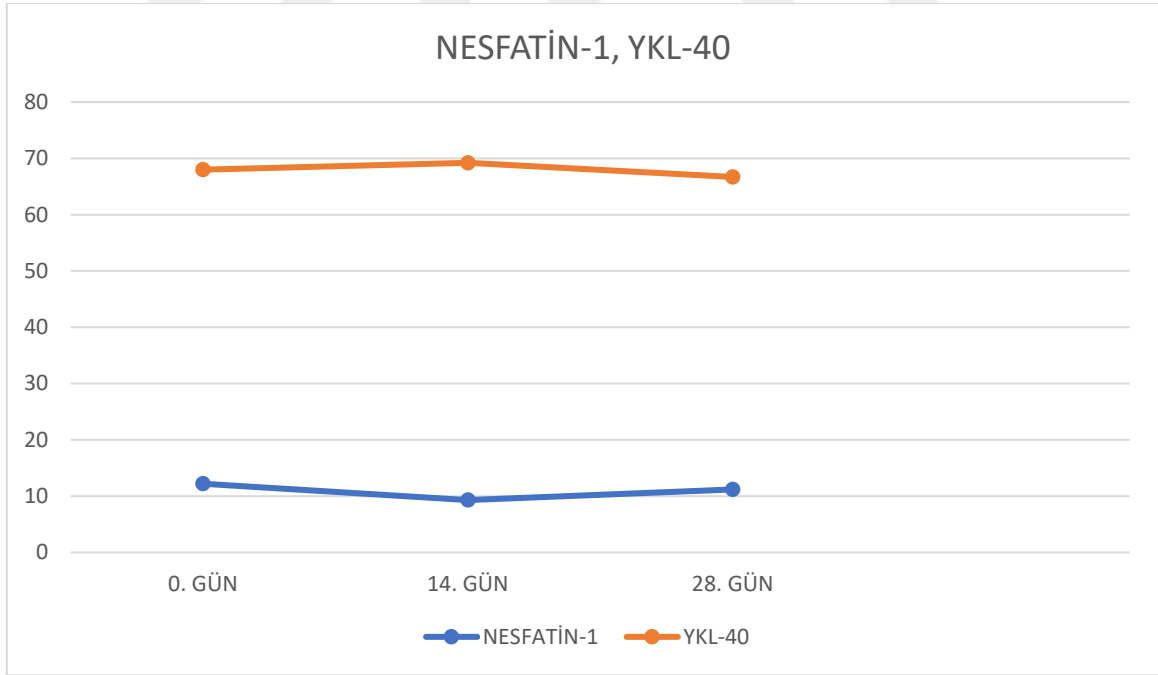
* Friedman testi,

Nesfatin-1 ve YKL-40 değerlerinin tüm zamanlardaki ölçüm düzeylerini evrelere göre karşılaştırdığımızda evreler arası bu değerlerde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Kellgren-Lawrence diz osteoartrit evrelemesine göre Nesfatin-1 ve YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması

	Evre 2		Evre 3		p*
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Max)	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Max)	p*
NESFATİN-1 0.GÜN	23.40 ± 20.80	13.88 (6.49-64.42)	13.66 ±10.63	11.99 (4.12-52.50)	0.220
NESFATİN-1 14.GÜN	16.11 ± 15.47	9.63 (5.69-59.76)	15.64 ± 10.56	9.13 (6.31-37.62)	1.000
NESFATİN-1 28.GÜN	22.10 ± 24.87	12.80 (2.60-81.68)	12.16 ± 6.35	9.35 (5.75-23.60)	0.290
YKL-40 0.GÜN	76.22 ± 29.19	65.59 (43.03-150.84)	81.76 ± 47.77	69.54 (38.21-233.23)	0.966
YKL-40 14.GÜN	73.91 ± 34.33	70.08 (39.74-176.26)	80.98 ± 42.45	68.33 (42.37-196.20)	0.899
YKL-40 28.GÜN	83.75 ± 42.29	67.68 (46.97-183.05)	82.24 ± 47.78	64.39 (45.66-218.99)	0.553

p*:Gruplar arası (evreler) karşılaştırma, p*: Mann-Whitney U testi



Grafik 1. Zamana göre Nesfatin-1 veYKL-40 değerleri

Hastaların ağrı durumu 0. gün, 14. gün ve 28. günde NRS hareket, NRS istirahat ve NRS gece olarak değerlendirildi ve karşılaştırıldı. NRS hareket, NRS istirahat ve NRS gece üç farklı zamanda elde edilen ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.01$). NRS hareket'in 0. gün ölçülen ortalanca değeri 8 iken, 14. gün ölçülen ortalanca değeri 8 ve 28. gün ölçülen ortalanca değeri 4'tü. En düşük ortalanca değer 28. günde elde edildi. 0. günde ve 14. günde ölçülen NRS hareket değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken ($p=0.06$); 0. gün ile 28. gün ve 14. gün ile 28. günde ölçülen NRS hareket değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.01$).

NRS istirahat'in 0. gün ölçülen ortalanca değeri 5 iken, 14. gün ölçülen ortalanca değeri 4 ve 28.gün ölçülen ortalanca değeri 1'di. En düşük ortalanca değer 28. günde elde edildi. 0. günde ve 14. günde ölçülen NRS istirahat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.158$). 0. gün ile 28. gün ve 14. gün ile 28. günde ölçülen NRS istirahat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.01$).

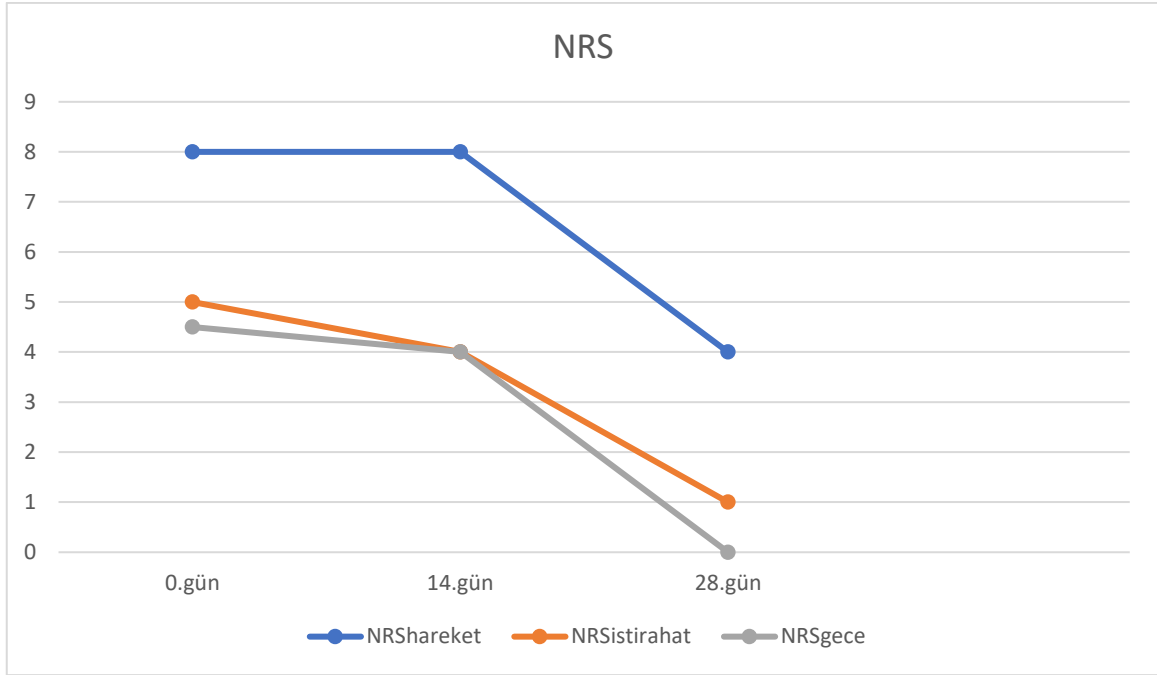
NRS gecenin 0. gün ölçülen ortalanca değeri 4.5 iken, 14. gün ölçülen ortalanca değeri 4 ve 28. gün ölçülen ortalanca değeri 0 idi. En düşük ortalanca değer 28. günde elde edildi. 0. günde ve 14. günde ölçülen NRS gece değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.660$). 0. gün ile 28. gün ve 14. gün ile 28. günde ölçülen NRS gece değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.01$).

NRS hareket, NRS istirahat ve NRS gece değerlerinde evrelere göre karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 11. Zamana göre NRS hareket / NRS istirahat / NRS gece değerlerinin karşılaştırılması

N(30)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-max)	Test istatistik*	p değeri
NRS hareket 0.gün	8.33 $\pm$ 1.45	8 (5 - 10) ^a	56.00	<0.01
NRS hareket 14.gün	7.53 $\pm$ 1.36	8 (4 - 10) ^a		
NRS hareket 28.gün	4 $\pm$ 1.51	4 (1 - 8) ^b		
NRS istirahat 0.gün	5.07 $\pm$ 2.35	5 (0 - 10) ^c	52.061	<0.01
NRS istirahat 14.gün	4.33 $\pm$ 2.19	4 (0 - 9) ^c		
NRS istirahat 28.gün	1.2 $\pm$ 1.16	1 (0 - 4) ^d		
NRS gece 0.gün	4.43 $\pm$ 2.71	4.5 (0 - 9) ^e	45.566	<0.01
NRS gece 14.gün	4 $\pm$ 2.7	4 (0 - 9) ^e		
NRS gece 28.gün	0.97 $\pm$ 1.25	0 (0 - 4) ^f		

* Friedman testi, ^{a-f}: Aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur.



Grafik 2. Zamana göre NRS hareket / NRS istirahat / NRS gece değerleri

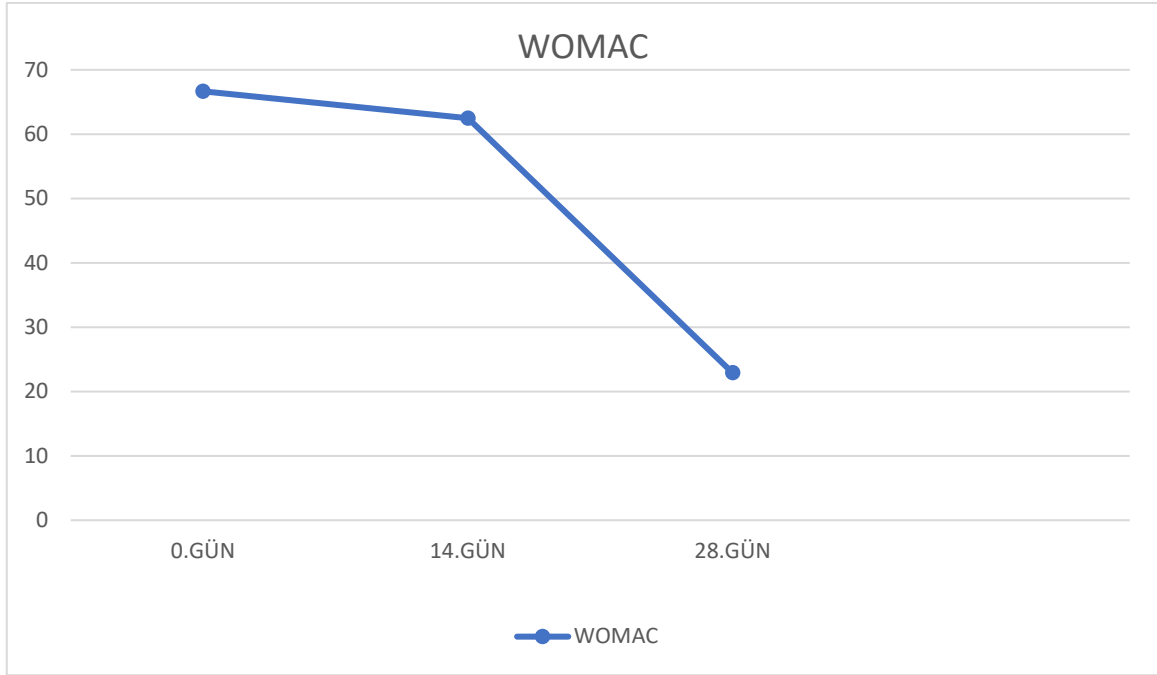
Hastaların 0. gün, 14. gün ve 28. gün WOMAC değerleri karşılaştırıldığında üç farklı zamanda elde edilen ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.01$). WOMAC'ın 0. gün ölçülen ortalama değeri 66.66 iken, 14. gün ölçülen ortalama değeri 62.5 ve 28.gün ölçülen ortalama değeri 22.91'di. En düşük ortalama değer 28. günde elde edildi. Tüm zamanlarda elde edilen değerler arasında anlamlı fark vardı ($p < 0.05$).

WOMAC değerlerinin tüm zamanlardaki ölçüm değerlerini evrelere göre karşılaştırdığımızda evreler arası bu değerlerde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 12. Zamana göre WOMAC değerlerinin karşılaştırılması

N(30)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-max)	Test istatistik*	p değeri
WOMAC-0.gün	67.08 $\pm$ 8.94	66.66 (45.83 - 82.29) ^a	56.364	<0.01
WOMAC 14.gün	63.54 $\pm$ 9.86	62.5 (43.75 - 81.25) ^b		
WOMAC 28.gün	26.21 $\pm$ 11.84	22.91 (9.37 - 64.58) ^c		

* Friedman testi, ^{a-c}: Aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur.



Grafik 3. Zamana göre WOMAC değerleri

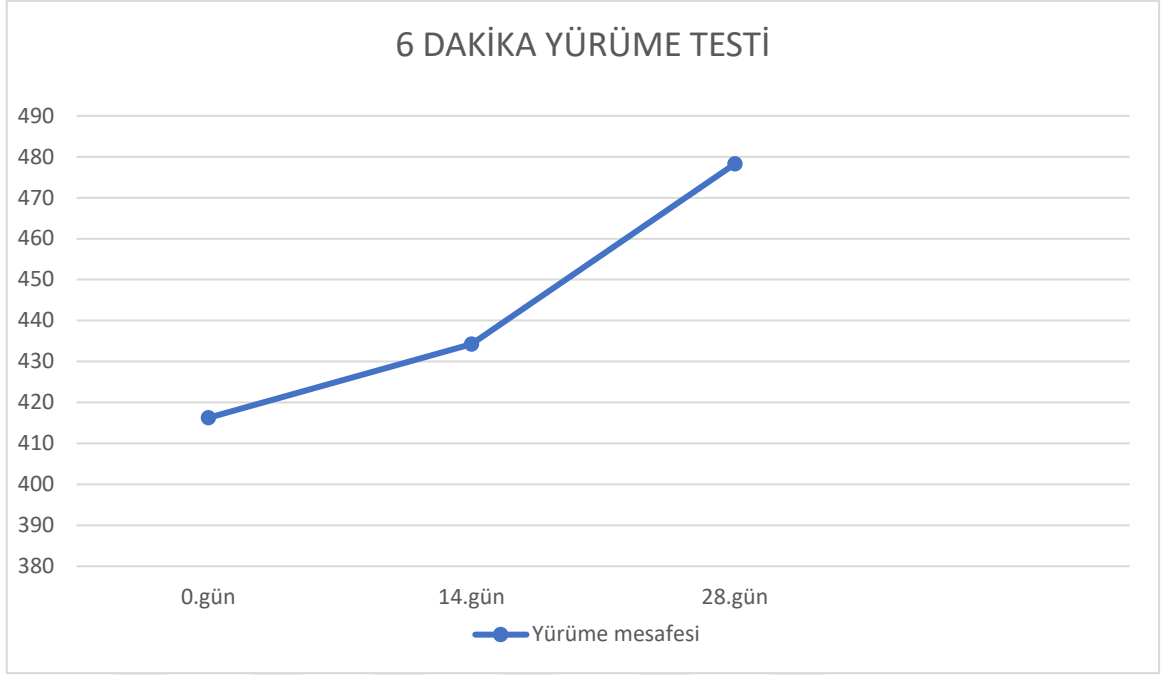
Hastaların 6 DYT 3 farklı zamanda ölçüldü. 6 DYT 0. gün ortalaması 416.25 ± 43.72 m, 14. gün ortalaması 434.25 ± 48.38 m, 28. gün ortalaması 478.25 ± 46.3 m idi. Tekrarlı ölçümler ANOVA testi yapılarak üç farklı zaman arasında performans düzeylerinde anlamlı farklılık olup olmadığı incelendi. Üç farklı zamanda da 6 DYT'nin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi ($p < 0.01$). Hangi zamanlar arasında fark olduğunu tespit etmek için Bon Ferroni çoklu karşılaştırma testi yapıldı. Tüm zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.01$).

Altı DYT değerlerinin tüm zamanlardaki ölçüm değerlerini evrelere göre karşılaştırdığımızda evreler arası bu değerlerde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 13. 6 DYT ölçüm ortalamaları

N(30)	Ortalama $\pm$ SS	p değeri
6DYT(m)-0.gün	416.25 ± 43.72^a	<0.01
6DYT(m)-14.gün	434.25 ± 48.38^b	
6DYT(m)-28.gün	478.25 ± 46.3^c	

* Tekrarlı ölçümler ANOVA testi ^{a-c}: Aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur.



Grafik 4. Zamana göre 6 dakika yürüme testi değerleri

Egzersiz öncesi (0. gün) medial kıkırdak kalınlığı ortalama olarak 1.56 ± 0.19 mm iken sonrasında (14. günde) 1.56 ± 0.19 mm idi, yani aralarında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.057$). Egzersiz öncesi (0. gün) ve sonrası (14. günde) orta kıkırdak kalınlığı ortalama 1.95 ± 0.33 mm idi. Aralarında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.096$). Lateral kıkırdak kalınlığı da egzersiz öncesi (0. günde) ve egzersiz sonrası (14. günde) ortalama 1.67 ± 0.22 mm idi. Bu değerler arasında da anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.057$).

Tablo 14. Kıkırdak kalınlığı değerlerinin 0. gün ve 14. gün ölçüm değişimleri

	0.GÜN Ortalama ±SS	14.GÜN Ortalama±S S	fark	r	Test ist.	p*
MEDİAL KİK KALINLIĞI	1.56 ± 0.19	1.56 ± 0.19	0.0017 ± 0.0046	1.00	1.980	0.057
ORTA KİK KALINLIĞI	1.95 ± 0.33	1.95 ± 0.33	0.0017 ± 0.0053	1.00	1.720	0.096
LAT KİK KALINLIĞI	1.67 ± 0.22	1.67 ± 0.22	0.0017 ± 0.0046	1.00	1.980	0.057

*Paired sample t test, r: Korelasyon katsayısı

Kıkırdak kalınlıklarını 14. günde ve 28. günde ölçülen değerleri incelediğimizde medial kıkırdak kalınlığı 14. günde 1.56 ± 0.19 mm, 28. günde 1.56 ± 0.19 mm idi. Orta kıkırdak kalınlığı 14. günde 1.95 ± 0.33 mm, 28. günde 1.95 ± 0.33 mm idi. Lateral kıkırdak kalınlığı ise 14. günde 1.67 ± 0.22 mm, 28. günde 1.67 ± 0.22 mm idi. Medial-

orta-lateral kıkırdak kalınlığı ölçümlerinin 14. günde ve 28. gündeki ölçüm değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.161$, $p=0.326$, $p=0.326$).

Tablo 15. Kıkırdak kalınlığı değerlerinin 14. gün ve 28. gün ölçüm değişimleri

	14.GÜN Ortalama±S S	28.GÜN Ortalama±S S	fark	r	Test ist.	p*
MEDİAL KİK KALINLIĞI	1.56 ± 0.19	1.56 ± 0.19	-0.0007± 0.0025	1.00	-1.439	0.161
ORTA KİK KALINLIĞI	1.95 ± 0.33	1.95 ± 0.33	-0.0007± 0.0037	1.00	-1.000	0.326
LAT KİK KALINLIĞI	1.67 ± 0.22	1.67 ± 0.22	-0.0007± 0.0037	1.00	-1.000	0.326

*Paired sample t test, r: Korelasyon katsayısı

Kıkırdak kalınlıklarını 0. günde ve 28. günde ölçülen değerleri karşılaştırdığımızda medial-orta-lateral kıkırdak kalınlığı ölçümlerinin 0. günde ve 28. gündeki ölçüm değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.264$, $p=0.326$, $p=0.326$).

Tablo 16. Kıkırdak kalınlığı değerlerinin 0. gün ve 28. gün ölçüm değişimleri

	0.GÜN Ortalama±SS	28.GÜN Ortalama±SS	fark	r	Test ist.	p*
MEDİAL KİK KALINLIĞI	1.56 ± 0.19	1.56 ± 0.19	0.0010 ± 0.0048	1.00	1.140	0.264
ORTA KİK KALINLIĞI	1.95 ± 0.33	1.95 ± 0.33	0.0010 ± 0.0055	1.00	1.000	0.326
LAT KİK KALINLIĞI	1.67 ± 0.22	1.67 ± 0.22	0.0010 ± 0.0055	1.00	1.000	0.326

*Paired sample t test, r: Korelasyon katsayısı

Kıkırdak kalınlığı değerlerinin tüm zamanlardaki ölçüm değerlerini evrelere göre karşılaştırdığımızda evreler arası bu değerlerde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 17’de çeşitli değişkenler ile yaş, K-L evre, semptom süresi, VKİ arasındaki ilişki incelendi. Yapılan korelasyon analizinde yaş ile NRS hareket- NRS istirahat 0. gün, NRS hareket-NRS istirahat 14. gün arasında negatif yönde, NRS hareket-NRS istirahat 28. gün arasında pozitif yönde, zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon mevcuttu. NRS gece 0-14-28. gün değerleri ile yaş arasında negatif yönde, orta düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttu ($p<0.05$). K-L evresi ve semptom süresi ile NRS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu. VKİ ile de NRS hareket (0-14-28), NRS istirahat (0-14) arasında pozitif yönde, NRS gece (0-14-28) arasında negatif yönde, zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon mevcuttu ($p>0.05$). VKİ ile NRS istirahat 28. gün arasında pozitif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($p<0.05$).

WOMAC ile korelasyonlara baktığımızda yaş ile WOMAC 0-14. gün, K-L evre ile WOMAC 0-14. gün, semptom süresi ile WOMAC 0. gün arasında negatif yönde, zayıf düzeyde; yaş ile WOMAC 28. gün, K-L evre ile WOMAC 28. gün, semptom süresi ile WOMAC 14-28. gün, VKİ ile WOMAC 14-28. gün arasında pozitif yönde, zayıf düzeyde; VKİ ile WOMAC 0. gün arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon mevcuttu (hepsi için $p>0.05$).

Altı DYT'nin bu değişkenler ile korelasyonunda 6 DYT 0-14-28. gün ile K-L evre ve VKİ arasında negatif yönde, zayıf düzeyde; 6 DYT 14-28. gün ile yaş ve semptom süresi arasında pozitif yönde, zayıf düzeyde; 6 DYT 0. gün ile yaş arasında pozitif yönde, orta düzeyde, semptom süresi ile negatif yönde zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon mevcuttu (hepsi için $p>0.05$).

Medial-orta-lateral kıkırdak kalınlığı ile yaş, OA evre, semptom süresi, VKİ değerlerinin korelasyonlarını değerlendirdik. Kıkırdak kalınlığı ölçümü ile yaş arasında negatif yönde, zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon mevcuttu. Yani yaş arttıkça kıkırdak kalınlığı azalmakta idi. K-L evre ile medial ve lateral kıkırdak kalınlığı arasında pozitif yönde, zayıf düzeyde; orta kıkırdak kalınlığı arasında negatif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon mevcuttu. Semptom süresi ile medial kıkırdak kalınlığı arasında negatif yönde zayıf; orta ve lateral kıkırdak kalınlığı ile negatif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon mevcuttu. Yani semptom süresi uzadıkça kıkırdak kalınlığı azalmakta idi. VKİ ile kıkırdak kalınlığı arasında ise pozitif yönde, zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon mevcuttu (hepsi için $p>0.05$).

Aynı zamanda YKL-40 ve nesfatin-1'in yaş, evre, semptom süresi, VKİ ile korelasyonunu değerlendirdik. Yaş ile YKL-40 0-14. gün, nesfatin-1 28. gün ölçüm değerleri arasında pozitif yönde zayıf korelasyon, YKL-40 28. gün, nesfatin-1 0-14. gün ölçümlerinde negatif yönde zayıf korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. K-L evrelemesi ile YKL-40 0-28. gün ve nesfatin-1 0-28. gün ölçüm değerleri arasında negatif yönde, zayıf düzeyde; YKL-40 14. gün ölçüm değeri ile pozitif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon mevcuttu ($p>0.05$). Semptom süresi ile korelasyonlarına baktığımızda YKL-40 0. gün, nesfatin-1 0-28. gün ölçümleri ile pozitif yönde zayıf, YKL-40 14-28. gün, nesfatin-1 14. gün ölçülerinde negatif yönde zayıf korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi

($p>0.05$). VKİ ile YKL-40 14. gün ölçüm değeri arasında pozitif yönde zayıf korelasyon, YKL-40 0 ve 28. gün ölçümleri ve nesfatin-1 0-14-28. gün ölçümleri arasında negatif yönde zayıf korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (hepsi için $p>0.05$).

Tablo 17. Yaş, evre, semptom süresi, VKİ ile çeşitli değişkenlerin ilişkileri

	Yaş r değeri	Evre r değeri	Semptom süresi r değeri	VKİ r değeri
NRS hareket 0.gün	-0.093	-0.021	0.188	0.183
NRS hareket 14.gün	-0.182	-0.071	0.262	0.019
NRS hareket 28.gün	0.140	0.225	0.070	0.254
NRS istirahat 0.gün	-0.188	-0.036	-0.080	0.278
NRS istirahat 14.gün	-0.162	-0.149	-0.124	0.214
NRS istirahat 28.gün	0.040	-0.131	0.002	0.361*
NRS gece 0.gün	-0.434*	-0.226	0.163	-0.041
NRS gece 14.gün	-0.439*	-0.270	0.209	-0.087
NRS gece 28.gün	-0.436*	-0.245	0.079	-0.050
WOMAC 0.gün	-0.264	-0.102	-0.072	0.321
WOMAC 14.gün	-0.249	-0.232	0.022	0.186
WOMAC 28.gün	0.131	0.154	0.040	0.277
6 DYT(m)-0.gün	0.303	-0.032	-0.123	-0.014
6 DYT(m)-14.gün	0.239	-0.174	0.016	-0.177
6 DYT(m)-28.gün	0.109	-0.201	0.095	-0.166
Medial kıkırdak kalınlığı 0.gün	-0.164	0.159	-0.029	0.060
Medial kıkırdak kalınlığı 14.gün	-0.161	0.161	-0.028	0.063
Medial kıkırdak kalınlığı 28.gün	-0.161	0.160	-0.029	0.060
Orta kıkırdak kalınlığı 0.gün	-0.210	-0.042	-0.335	0.108
Orta kıkırdak kalınlığı 14.gün	-0.206	-0.042	-0.332	0.109
Orta kıkırdak kalınlığı 28.gün	-0.208	-0.042	-0.336	0.108
Lateral kıkırdak kalınlığı 0.gün	-0.110	0.058	-0.323	0.140
Lateral kıkırdak kalınlığı 14.gün	-0.107	0.058	-0.324	0.143
Lateral kıkırdak kalınlığı 28.gün	-0.109	0.058	-0.328	0.142
YKL-40 0.gün	0.016	-0.008	0.110	-0.006
YKL-40 14.gün	0.174	0.024	-0.005	0.243
YKL-40 28.gün	-0.067	-0.110	-0.050	-0.218
Nesfatin-1 0.gün	-0.168	-0.228	0.095	-0.113
Nesfatin-1 14.gün	-0.217	0.000	-0.216	-0.040
Nesfatin-1 28.gün	0.001	-0.197	0.114	-0.246

*, $p<0.05$, **, $p<0.01$ düzeyinde istatistiki olarak önemlidir. Normal dağılıma uyan veriler için Pearson korelasyon testi, anormal dağılan veriler için Spearman korelasyon testi yapılmıştır.

Nesfatin-1 ve YKL-40 ile NRS hareket, NRS istirahat, NRS gece, WOMAC ve 6 DYT değerlerinin korelasyonlarını incelediğimizde yalnızca nesfatin-1 14. gün değeri ile NRS hareket 0. gün arasındaki pozitif yönde, orta düzeyde; NRS istirahat 14. gün arasındaki negatif yönde, orta düzeyde korelasyonları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 18).

Nesfatin-1 ve YKL-40'ın birbirleri ile olan korelasyonlarına baktığımızda YKL-40 ve nesfatin-1 0. gün ölçüm değerleri arasında pozitif yönde zayıf korelasyon, 14. gün ölçümleri arasında pozitif yönde, zayıf korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. 28. gün ölçüm değerlerinde ise pozitif yönde orta düzeyde korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p<0.01$) (Tablo 19).

Tablo 18. YKL-40 ve Nesfatin-1 ile çeşitli değişkenlerin ilişkileri

	YKL-40 0.gün r değeri	YKL-40 14.gün r değeri	YKL-40 28.gün r değeri	Nesfatin1 0.gün r değeri	Nesfatin1 14.gün r değeri	Nesfatin1 28.gün r değeri
NRS hareket 0.gün	-0.070	0.093	0.019	0.003	0.374*	0.203
NRS hareket 14.gün	0.020	0.149	0.062	-0.008	0.300	0.149
NRS hareket 28.gün	-0.077	0.090	0.187	0.275	0.318	0.205
NRS istirahat 0.gün	0.095	0.084	-0.120	-0.330	-0.321	-0.311
NRS istirahat 14.gün	0.067	0.139	-0.144	-0.315	-0.410*	-0.335
NRS istirahat 28.gün	-0.019	0.158	-0.046	0.001	-0.071	-0.057
NRS gece 0.gün	0.226	0.040	0.131	-0.024	-0.161	-0.110
NRS gece 14.gün	0.251	0.042	0.146	0.048	-0.222	-0.124
NRS gece 28.gün	0.154	0.221	0.266	0.244	0.227	0.120
WOMAC-0.gün	0.074	0.131	0.121	-0.103	-0.119	-0.239
WOMAC 14.gün	0.147	0.207	0.093	-0.007	0.027	-0.245
WOMAC 28.gün	0.076	0.321	0.250	0.170	0.189	0.044
6DYT(m)-0.gün	0.137	0.106	0.234	-0.014	-0.040	0.224
6DYT(m)-14.gün	0.231	0.175	0.254	0.136	-0.057	0.281
6DYT(m)-28.gün	0.190	-0.120	0.103	-0.031	-0.316	0.015

*, $p<0.05$, **, $p<0.01$ düzeyinde istatistiki olarak önemlidir. Normal dağılıma uyan veriler için Pearson korelasyon testi, anormal dağılan veriler için Spearman korelasyon testi yapılmıştır.

Tablo 19. YKL-40 ve Nesfatin-1 değerlerinin birbirleri ile ilişkisi

	Nesfatin-1 0.gün r değeri	Nesfatin-1 14.gün r değeri	Nesfatin-1 28.gün r değeri
YKL-40 0.gün	0.244	-0.024	0.325
YKL-40 14.gün	0.162	0.166	0.298
YKL-40 28.gün	0.498**	0.381*	0.622**

*, $p<0.05$, **, $p<0.01$ düzeyinde istatistiki olarak önemlidir. Normal dağılıma uyan veriler için Pearson korelasyon testi, anormal dağılan veriler için Spearman korelasyon testi yapılmıştır.

Nesfatin-1 ve YKL-40 değerleri ile kıkırdak kalınlıklarının korelasyonuna baktığımızda sadece nesfatin-1 ile orta kıkırdak kalınlığı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon mevcuttu. Nesfatin-1 ile medial ve lateral kıkırdak kalınlığı arasında da negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). YKL-40 ile medial kıkırdak kalınlığı arasında negatif yönde orta düzeyde, orta kıkırdak kalınlığı ile negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon mevcut olup

istatistiksel olarak anlamlı değildi. YKL-40 ile lateral kıkırdak kalınlığı ölçümünün 0. gün değerleri arasında negatif yönde orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p=0.026$) (Tablo 20).

Tablo 20. YKL-40 ve Nesfatin-1 değerleri ile kıkırdak kalınlıklarının ilişkisi

	YKL-40 0.gün r değeri	Nesfatin-1 0.gün r değeri
Medial kıkırdak kalınlığı 0.gün	-0.354	-0.145
Orta kıkırdak kalınlığı 0.gün	-0.127	0.113
Lateral kıkırdak kalınlığı 0.gün	-0.407*	-0.083

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$ düzeyinde istatistiki olarak önemlidir. Normal dağılıma uyan veriler için Pearson korelasyon testi, anormal dağılan veriler için Spearman korelasyon testi yapılmıştır.

5. TARTIŞMA

Osteoartritte serum YKL-40 ve nesfatin-1 değerlerinin birbirleriyle, kıkırdak kalınlığı ve hastanın kliniği ile ilişkisini değerlendirip, LP-PRP enjeksiyonuna yanıtını gözlemlemeyi amaçladığımız çalışmamızda aldığımız 30 hastaya önce 14 gün ev egzersizi verildi. Sonrasında 1'er hafta ara ile toplamda 2 doz intraartiküler LP-PRP enjeksiyonu yapıldı. Egzersiz öncesi (0. gün), egzersiz sonrası (14. gün) ve LP-PRP sonrası (28. gün) ölçümler yapıldı. Yapılan analizler sonucunda YKL-40 ve nesfatin-1 düzeylerinde üç farklı zamanda elde edilen sonuçlarda ve evrelere göre değerlendirdiğimizde de evreler arası nesfatin-1 ve YKL-40 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Nesfatin-1 ve YKL-40'ın birbirleri ile olan korelasyonlarında 28. gün ölçüm değerlerinde pozitif yönde orta düzeyde korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p<0.01$). YKL-40 ile lateral kıkırdak kalınlığının tedavi öncesi (0. gün) değerleri arasında negatif yönde orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p=0.026$). Hastanın kliniği (NRS hareket, NRS istirahat, NRS gece, WOMAC ve 6 DYT) ile YKL-40 ve nesfatin-1 değerlerinin korelasyonlarını incelediğimizde yalnızca nesfatin-1 14. gün değeri ile NRS hareket 0. gün arasındaki pozitif yönde, orta düzeyde; NRS istirahat 14. gün arasındaki negatif yönde, orta düzeyde korelasyonları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Ayrıca LP-PRP enjeksiyonu ile hastalarda NRS, WOMAC ve 6 DYT değerlerinde anlamlı iyileşmeler gözlemlendi. Ancak egzersiz tedavisi ile sadece WOMAC ve 6 DYT değerlerinde iyileşme gözlemlendi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması 55.3 ± 7.95 yıl olarak saptandı. Hastaların yaş ortalaması literatürle uyumlu idi (40, 41, 44). Evreler arası yaş ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı farklılık mevcut idi ($p=0.001$). Evre 2 OA olan hastaların yaş ortalaması 49.58 ± 7.18 yıl, evre 3 OA olan hastaların yaş ortalaması 59.11 ± 6.01 yıl idi. Evre arttıkça hastaların yaş ortalaması artmaktaydı. Toktaş ve ark. yaptığı bir çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde diz osteoartriti evresi arttıkça yaş ortalaması artmakta idi ve evreler arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştı (105).

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımında ise 23'ü (%76.7) kadın, 7'si (%23.3) erkek cinsiyet olarak saptandı. Literatürdeki sonuçlarla uyumlu olarak bizim

çalışmamızda da cinsiyet dağılımında kadınların oranı erkeklerden fazla idi (44, 106-109). Hastaların büyük çoğunluğunu ev hanımı kadınlar oluşturmaktaydı.

Hastaların VKİ ortalaması ise $30.89 \pm 3.16 \text{ kg/m}^2$ olarak saptandı. Kadınlarda ortalama VKİ $31.32 \pm 3.34 \text{ kg/m}^2$ iken erkeklerde $29.47 \pm 0.04 \text{ kg/m}^2$ idi. Hastaların 1'i (% 3,3) normal kilolu, 13'ü (% 43,3) fazla kilolu, 16'sı (%53.3) obez hasta grubundaydı. VKİ değerlerinin tüm zamanlardaki ölçüm değerlerini evrelere göre karşılaştırdığımızda evreler arası bu değerlerde anlamlı farklılık saptandı ($p=0.028$). Evre 2 hastaların VKİ ortalaması $29.43 \pm 2.08 \text{ kg/m}^2$, evre 3 hastalarinki $31.87 \pm 3.42 \text{ kg/m}^2$ idi. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da VKİ ile OA riski ve evresi artmakta idi (44, 107, 110, 111).

Çalışmaya K-L evrelemesine göre evre 2 ve evre 3 diz OA olan hastalar dahil edildi. Hastalarımızın 12'sinde (%40) evre 2, 18'inde (%60) evre 3 diz OA mevcuttu. Evreler arası yaş, VKİ, semptom sürelerini karşılaştırdığımızda yaş ortalaması ve VKİ değerlerinde OA'da beklendiği şekilde evreler arası anlamlı farklılık mevcut idi ($p=0.001$). Hastanın evresi arttıkça yaş ve VKİ artmakta idi. Ancak NRS, WOMAC, 6 DYT, kıkırdak kalınlığı değerlerinde evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bizim çalışmamızdaki bu sonucun da birbirine yakın 2 evrenin karşılaştırılmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan analizler sonucunda YKL-40 ve nesfatin-1 düzeylerinde üç farklı zamanda elde edilen sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Ayrıca evrelere göre değerlendirdiğimizde de evreler arası nesfatin-1 ve YKL-40 değerlerinde üç farklı zamanda anlamlı farklılık saptanmadı. Daha önce yapılan çalışmalarda YKL-40 ve nesfatin-1'in OA hastalık şiddeti ile ilişkisi gösterilmiştir. Huang K. ve ark. yaptığı bir çalışmada serum ve eklem sıvısındaki YKL-40 seviyeleri hastalık şiddeti ile korele bulunmuştur (7). Başka bir çalışmada geç evre OA'sı olan hastalarda serum YKL-40 seviyesi yükselirken, erken evre OA'da yükselmediği gözlenmiş (10). Zhang ve ark. yaptığı bir çalışmada serum ve eklem sıvısı nesfatin-1 konsantrasyonlarının K-L evrelendirme kriterleri ile değerlendirilen hastalık şiddeti ile önemli ölçüde ilişkili olduğu görülmüştür (15). Takahashi ve ark. ise yaptığı bir çalışmada YKL-40 düzeyinin K-L evrelendirmesi ile ilişkisini saptamıştır (112). Bu çalışmada 71 hasta incelenmiş ve K-L evrelendirmesine göre 4 evre de dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda 30 hasta ve

birbirine yakın iki evre (evre 2-3) karşılaştırıldığı için anlamlı bir ilişki saptanmamış olabileceğini düşündürdü. Başka bir çalışmada nesfatin-1 gen ekspresyonu, sağlıklı bireylerden alınan kıkırdak ile karşılaştırıldığında OA kıkırdağında daha yüksek olarak saptanmış ($p<0.05$), bu da nesfatin-1'in OA patogenezinde rol oynayabileceğini sonucunu göstermektedir (16). Bu bilgiler ışığında YKL-40 ve nesfatin-1'in OA'nın patogenezinde rol oynayabileceği ve OA ilerlemesini tahmin etmek için bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür (15, 16, 85, 86). Sonuç olarak çalışmamızda literatürden farklı olarak nesfatin-1 ve YKL-40 seviyeleri OA şiddeti ile korele olarak anlamlı ölçüde değişiklik göstermedi. Bunda örneklem sayımızın küçük olması, kontrol grubumuzun olmayışı, evre 1 ve evre 4 hastaları değerlendirmemiş olmamız etken olmuş olabilir. OA'da biyomarkerlardan YKL-40 ve nesfatin-1'in K-L evrelemede birbirine yakın 2 evre arasındaki hastalık şiddetini kıyaslamada yeterli olmadığı sonucuna varıldı.

Diz OA'da YKL-40 ve nesfatin-1 seviyesinin verilen tedavilere yanıtını değerlendiren çalışmalara baktığımızda bir çalışmada çamur paketi tedavisi ile hotpack tedavisi karşılaştırılmış, her iki tedaviyle de tedaviden hemen sonra YKL-40 düzeyinde azalma olduğu, tedaviden 3 ay sonra çamur paketi tedavisinde azalmış olan YKL-40 seviyesinin korunduğu, hotpack tedavisinde ise tekrar artmaya başladığı görülmüş (81). Başka bir çalışmada eklem içi glukokortikoid enjeksiyonu ile serum YKL-40'ta anlamlı azalma izlenmiş (74). Dünder ve ark. da diz OA'li hastalarda darbeleri elektromanyetik alan (PEMF) tedavisini konvansiyonel fizik tedavi programına entegre ederek karşılaştırma yapmış. Tedaviden hemen sonra YKL-40 seviyelerindeki değişimin yüzde oranı, iki tedavi grubu arasında anlamlı düzeyde farklı bulunamamış ($p= 0,441$). Ayrıca varyans analizi, PEMF tedavisinin YKL-40 düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını ortaya çıkarmış. Serum YKL-40 düzeyi yapısal lezyonlardaki değişikliklere paralel olarak değişebilir ancak diz OA tedavisinin etkisinin hızlı değerlendirilmesi açısından yararlı değildir sonucuna varılmış (113). Genç kadınlarda orta şiddette egzersizin serum nesfatin-1 düzeylerine etkisini araştıran bir çalışmada egzersizin genç kadınlarda nesfatin-1 salınımını arttırarak enerji regülasyonu üzerinde ek etkileri olabilecek önemli bir araç olabileceği sonucuna varılmış (114). Bizim çalışmamızda ise 0. günden 14. güne doğru (egzersiz sonrası) serum nesfatin-1 seviyesinde hafif azalma saptandı ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda egzersiz tedavisi ve intraartiküler LP-PRP enjeksiyonu sonrası serum nesfatin-1 ve YKL-40 seviyelerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. LP-PRP'nin rejeneratif süreci hangi zamanda en çok arttırdığına dair veriler hala kısıtlıdır. Biz LP-PRP'nin 14 günlük tedavi yanıtını değerlendirdik. Maalesef Güngen ve ark. gibi 3 aylık sonuçları değerlendiremedik. Belki uzun dönemde LP-PRP etkinliğini gösterecek ve rejeneratif sonuçlar uzun dönemde bu biyobelirteçleri etkileyecekti. Bu da çalışmamızın kısıtlılığı idi. Bundan yola çıkarak YKL-40 ve nesfatin-1'in LP-PRP tedavisi ile kısa vadede dejenerasyon ve rejenerasyonu göstermede etkili olmadığı sonucuna varıldı. Sonuç olarak OA'da biyomarkerlerden YKL-40 ve nesfatin-1'in kısa süreli tedavi takibi ve tedavi yanıtını göstermede etkili olmadığını düşünmekteyiz.

Nesfatin-1 ve YKL-40'ın birbirleri ile olan korelasyonlarına baktığımızda YKL-40 ve nesfatin-1 tedavi öncesi ölçüm değerleri arasında pozitif yönde zayıf korelasyon, 14. gün ölçümleri arasında pozitif yönde zayıf korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. 28. gün ölçüm değerlerinde ise pozitif yönde orta düzeyde korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p<0.01$). Daha önceki çalışmaların hiçbirinde bu iki biyobelirteç birlikte değerlendirilmemiş olup çalışmamızda ilk kez bakılmıştır.

YKL-40 ve nesfatin-1'in VKİ, yaş ve semptom süresi ile korelasyonlarını değerlendirdiğimizde, zayıf düzeyde olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$). Ayrıca vurgulamak gerekirse VKİ ile nesfatin-1 0-14-28. gün düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da negatif yönde zayıf korelasyon gözlemlendi. Bu durum birçok çalışmada gözlemlenen nesfatin-1'in gıda alımının düzenlenmesinde fizyolojik öneme sahip anoreksijenik etkili bir peptid (115-118) olduğunu destekler niteliktedir. Ancak farklı olarak Jiang ve ark. yaptığı bir çalışmada OA hastalarında serum nesfatin-1 seviyelerinin VKİ ile pozitif yönde korelasyonu gözlenmiştir (16). Zivanovic ve ark. yaptığı bir çalışmada serum YKL-40 düzeyi ile hastalık süresi arasında pozitif yönde orta düzey ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (80).

Tam kanın santrifüj edilmesi ile elde edilen, sınır değerinden daha yüksek trombosit konsantrasyonuna sahip plazma olan PRP içerdiği büyüme faktörleri sayesinde hücre iyileşmesi ve anjiyogenezi teşvik eder, inflamatuvar süreçteki enzimlerin ekspresyonunda

azalmaya neden olur (67). Ayrıca PRP hasar görmüş yapıların metabolik fonksiyonlarını geliştirerek rejeneratif bir tepkiye neden olabilir ve kondrojeniz ve mezenkimal kök hücre çoğalması üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir (68). 2012 yılındaki FDA onayı ile, birçok kas iskelet sistemi probleminde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. PRP tedavisi osteoartritte kıkırdak rejenerasyonunu sağlayan ve kliniğimizde sıkça uygulanan bir tedavidir. Birçok çalışma ile PRP tedavisinin OA'da ağrı, fonksiyonel durum ve kıkırdak rejenerasyonu üzerine etkinliği gösterilmiştir. Lai ve ark. yayınladığı sistematik bir derlemede bulgular PRP'nin ağrı ve fonksiyonelliğe faydası olduğu yönünde olup, PRP'nin daha az dejenerasyon derecesine sahip hastalarda ve daha genç hastalarda daha iyi sonuçlara sahip olabileceğini gösterdi (119). Kim Bennel ve ark. da aynı sonuca varmıştır (120). 3035 katılımcının yer aldığı 40 çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede ise PRP hyaluronik asit, kortikosteroid ve salin ile karşılaştırılmış. 6 aylık takipte PRP'nin ağrı, fonksiyon ve sertlik açısından diğer tedaviler kadar etkili olduğu ve bazı çalışmalarda bunlardan daha etkili olduğu görülmüş (121). Bir çalışmada ise evre 1-3 olan 192 diz OA hastasında birer hafta arayla 3'er doz LR-PRP ve LP-PRP karşılaştırılmış. 12 aylık takipte 3 eklem içi LR-PRP veya LP-PRP enjeksiyonunun benzer klinik iyileşme sağladığı gözlenmiştir (72). Biz çalışmamızda 2 doz LP-PRP ile enjeksiyonlarımızı gerçekleştirdik. LP-PRP tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için de NRS, WOMAC, 6 DYT, kıkırdak kalınlığı ölçümü gibi parametreleri kullandık. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde LP-PRP uygulandıktan 2 hafta sonra NRS, WOMAC skorlarında, 6 DYT değerlerinde anlamlı iyileşme gözlemlendi. Buradan da LP-PRP'nin diz OA'da erken dönemde de güvenilir ve etkili bir tedavi olduğu sonucunu çıkarabiliriz.

Çalışmamızda hastalarımızın egzersiz öncesi (0. gün), egzersiz sonrası (14. gün) ve LP-PRP sonrası (28. gün) olmak üzere üç farklı zamanda NRS hareket, NRS istirahat ve NRS gece ağrı durumları sorgulandı. NRS hareket, NRS istirahat ve NRS gece üç farklı zamanda elde edilen ölçüm değerleri arasında 0. gün ile 28. gün ve 14. gün ile 28. günde ölçülen NRS hareket, NRS istirahat ve NRS gece değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.01$). Ancak NRS hareket, NRS istirahat ve NRS gece değerlerinde K-L evrelemelerine göre karşılaştırdığımızda evreler arası anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca NRS hareket 28. gün (pozitif yönde zayıf korelasyon) hariç diğerlerinde K-L evrelemesi ile negatif yönde zayıf korelasyon mevcut

idi. Literatüre baktığımızda Çalış ve ark. yaptığı bir çalışmada K-L evre 3-4 olan 82 hastaya birer hafta ara ile 3 doz intraartiküler PRP enjeksiyonu uygulanmış. Tedavi öncesinde, sonrasında birinci, ikinci hafta, üçüncü ve altıncı aylarda VAS ağrı düzeyleri sorgulanmış. Tedaviden 3 ve 6 ay sonra hastaların VAS düzeyleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı gözlenmiş ($p<0,001$)(108). Elik ve ark. yaptığı bir çalışmada bir gruba birer hafta ara ile 3 doz intraartiküler PRP, diğer gruba tek doz salin enjeksiyonu yapılmış. Tedavi sonrası 1. ve 6. aylarda PRP grubunun VAS skorlarının anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiş (122). Johnson ve ark. yaptığı çalışmada 30 hastaya birer hafta ara ile 3 doz PRP uygulanmış. Ancak takip olarak hastalara 3 ve 6 ayda ağrı sorgulaması yapılmış. 3. ve 6. ayda VAS ağrı skorlarında anlamlı iyileşme sağlanmış (107). Meta-analizler, OA'da tedaviden on iki aya kadar genel klinik iyileşme sağlamada PRP enjeksiyonlarının plaseboya göre daha etkili olduğunu göstermektedir (123, 124). Bizim çalışmamızda da takip süresinin kısa olmasına rağmen NRS ağrı skorlarında anlamlı azalma gözlendi.

Romatoloji Klinik Araştırmalarında Sonuç Ölçümleri tarafından OA çalışmaları için önerilen WOMAC, diz ve kalça OA'lı hastaların değerlendirilmesinde güvenilir ve geçerli bir yöntem olarak hastaların fonksiyonel durumunu değerlendirmede kullanılır (125). Biz de çalışmamızda 0-14-28. günde hastaların fonksiyonel durumunu WOMAC ile değerlendirdik. Hastaların 0. gün, 14. gün ve 28. gün WOMAC değerleri karşılaştırıldığında üç farklı zamanda elde edilen ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.01$). Tüm zamanlarda elde edilen değerler arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). WOMAC değerlerinin tüm zamanlardaki ölçüm değerlerini evrelere göre karşılaştırdığımızda evreler arası bu değerlerde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Literatürü incelediğimizde bir çalışmada 3 doz PRP sonrası birinci-ikinci hafta, 3. ay ve 6. ayda WOMAC değerlerinde anlamlı düzelme olduğu gözlenmiş (108). Elik ve ark. PRP ve plaseboyu karşılaştıran çalışmasında PRP grubunda tedaviden sonraki ilk ayda WOMAC değerlendirmesinde sadece ağrı alt skorunda, altıncı ayda WOMAC skorunun tüm parametrelerinde plasebo grubuna göre daha düşük değerler gözlendi ($p<0.05$)(122). Martini ve ark. yaptığı bir çalışmada, K-L evrelemesine göre evre 1 ve 2 erken OA tanısı almış hastalara intraartiküler PRP enjeksiyonu tek doz uygulandıktan sonra 6. ayda değerlendirilmiş. WOMAC skorlarında başlangıca göre iyileşme saptanmış (106).

Çalışmamızda ayrıca WOMAC değerinin yaş, VKİ, OA evresi, semptom süresi, nesfatin-1 ve YKL-40 ile korelasyonlarını inceledik ve hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmedi. WOMAC ile YKL-40 ve VKİ arasında tüm zamanlarda pozitif yönde zayıf korelasyon gözlemlendi ancak bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Dünder ve ark. PEMF tedavisi ile geleneksel fizik tedaviyi karşılaştıran çalışmasında tedavi öncesinde YKL-40 seviyeleri ile WOMAC ağrı alt ölçeğinin korele olduğunu ancak YKL-40 düzeyindeki değişiklik ile VAS, WOMAC değerlerindeki değişikliğin korele olmadığını bizim çalışmamızla uyumlu olarak belirtti (113). Bu durum bize YKL-40 ve nesfatin-1'in OA'da K-L evre 2 ve 3 hastalarda kısa vadede VAS, WOMAC gibi tedavi cevabını değerlendiren parametrelerdeki değişim için anlamlı bir gösterge olmadığını düşündürdü.

Hastaların fonksiyonel durumunu değerlendirdiğimiz bir diğer parametre 6 DYT'dir. Egzersiz öncesi, sonrası, LP-PRP sonrası olmak üzere üç farklı zamanda ölçümü yapıldı. Üç farklı zamanda da 6 DYT'nin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi ($p<0.01$). Tüm zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.01$). Evrelere göre karşılaştırdığımızda ise evreler arası bu değerlerde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Literatürde de benzer sonuçlar mevcuttur. Çalış ve ark çalışmasında 6 DYT sonuçları tedavi öncesi sonuçlara göre PRP tedavisi sonrası üçüncü ve altıncı aylarda anlamlı iyileşme göstermiştir ($p<0.05$)(108). Bizim çalışmamızda da bu sonuç ile uyumlu olarak diz OA'sında LP-PRP veya tek başına egzersiz tedavisinin 6 DYT değerlerinde düzelme yapabileceği gösterildi.

Ayrıca 6 DYT'nin yaş, VKİ, OA evre, semptom süresi, YKL-40, nesfatin-1 düzeyleri, NRS, WOMAC ile korelasyonlarına bakıldı. 6 DYT YKL-40 ile zayıf, pozitif yönde korele idi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yaş ile pozitif yönde, evre ve VKİ ile negatif yönde korele ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Semptom süresi ile yürüme mesafesi arasında bir ilişki yoktu. NRS ve WOMAC ile korelasyonuna baktığımızda yalnızca 6 DYT 0. gün ile NRS gece 0. gün ve NRS gece 14. gün arasında negatif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r=-0.419$, $r=-0.428$, $p<0.05$). Sonuç olarak gece ağrısı arttıkça yürüme mesafesi azalmakta idi. Ayrıca YKL-40 ve nesfatin-1'in OA'da K-L evre 2 ve 3 hastalarda kısa vadede 6 DYT gibi tedavi cevabını değerlendiren parametrelerdeki değişim için anlamlı bir gösterge olmadığını düşündürdü.

Kas-iskelet sistemi ultrasonu, uygun, ucuz, noninvaziv, tekrarlanabilir olması, dinamik görüntüleme sağlaması ve radyasyona maruz kalmayı gerektirmemesi gibi avantajlarından dolayı çeşitli kas-iskelet sistemi hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli bir yer kazanmıştır. Gerek tanı, gerek tedavi takibi gerekse enjeksiyonlara kılavuzluk etmesi amacıyla kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda femoral kıkırdak kalınlığı ölçümü ile YKL-40 ve nesfatin-1 değerlerinin korelasyonunu, LP-PRP tedavisine olan yanıtını değerlendirmek istedik. Egzersiz öncesi (0. gün), egzersiz sonrası (14. gün) ve LP-PRP tedavisi sonrası (28. gün) ölçümlerimizde medial-orta-lateral kıkırdak kalınlığı değerlerinde ölçüm zamanları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Kıkırdak kalınlığı değerlerinin tüm zamanlardaki ölçüm değerlerini evrelere göre karşılaştırdığımızda evreler arası da bu değerlerde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Çalış ve ark. yaptığı çalışmada 3 doz PRP tedavisi sonrası 3. ve 6. aylarda kıkırdak kalınlıklarında tedavi öncesine göre anlamlı artış saptamıştır ($p<0.05$)(108). Elik ve ark. yaptığı çalışmada 1. ve 6. aylarda kıkırdak kalınlığında artış gözlenmemiş (122). Başka bir çalışmada birer hafta arayla 3 doz PRP sonrası USG ile kıkırdak kalınlığı ölçüm değerlerinde anlamlı artış gözlenmiştir (107). Kıkırdak kalınlığı ile VAS ağrı skorları arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiş. Sampson ve ark. çalışmasında diz OA'li 14 hastada PRP enjeksiyonu sonrası 12.ayda USG ile eklem kıkırdağının kalınlığında anlamlı bir artış göstermese de, hastaların altısında lateral kondil, medial kondil ve interkondiler çentikte femoral eklem kıkırdağının arttığı görülmüştür (126). Kim Bennel ve ark. yaptığı bir çalışmada evre 2-3 diz OA olan 288 hastanın 144'üne 1'er hafta arayla 3 doz PRP, 144'üne salin enjeksiyonu yapılmış. 12. ayda semptomlarda anlamlı bir iyileşme olmadığı, MRG ile değerlendirilen kıkırdak hacminde anlamlı bir farka yol açmadığı gözlenmiştir (127). Görüldüğü üzere literatürde de çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu durum tedavi takip süresine bağlı olarak da değişmektedir. Bizim çalışmamızdaki artış olmama nedeninin de takip süresinin kısa olmasından kaynaklıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Kıkırdak kalınlığının YKL-40 ve nesfatin-1 düzeyleri ile korelasyonuna baktığımızda genel olarak negatif yönde bir korelasyon gözlemlendi. Yani kıkırdak kalınlığı azalırken iki biyobelirtecin düzeylerinde artma gözlemlendi. Ancak sadece YKL-40 ile lateral kıkırdak kalınlığı arasındaki negatif yönde orta düzeydeki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.026$). Zivanovic ve ark. yaptığı birkaç çalışmada YKL-40 değerinin

kıkırdak kalınlığı ile negatif korelasyonu görülmüştür (11, 80, 128). Kıkırdak kalınlığının azalmasının hastalık şiddetinin artışı ile bağlantısını düşünecek olursak kıkırdak kalınlığı ile YKL-40 ve nesfatin-1 değerlerinin negatif yönde korelasyonu beklediğimiz bir sonuçtu.

Medial-orta-lateral kıkırdak kalınlığı ile yaş, OA evre, semptom süresi, VKİ değerlerinin korelasyonlarını değerlendirdik. Kıkırdak kalınlığı ölçümü ile yaş arasında negatif yönde, zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon mevcuttu. Yani yaş arttıkça kıkırdak kalınlığı azalmakta idi. K-L evresi ile medial ve lateral kıkırdak kalınlığı arasında pozitif yönde, zayıf düzeyde; orta kıkırdak kalınlığı arasında negatif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon mevcuttu. Semptom süresi ile medial kıkırdak kalınlığı arasında negatif yönde zayıf; orta ve lateral kıkırdak kalınlığı ile negatif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon mevcuttu. Yani semptom süresi uzadıkça kıkırdak kalınlığı azalmakta idi. VKİ ile kıkırdak kalınlığı arasında ise pozitif yönde, zayıf düzeyde korelasyon mevcuttu.

Osteoartritte LP-PRP tedavisinin ya da diğer tedavilerin etkinliğini gösteren, ağrı düzeyi, yürüme mesafesi, fonksiyonel ölçümler, kıkırdak ölçümleri gibi klinik parametrelerdeki düzeltilmeler dışında kıkırdak rejenerasyonunu gösteren bilinen biyokimyasal belirteçler yoktur. Biz de çalışmamızda hem ağrı, fonksiyonel durum ve kıkırdak rejenerasyon bulgularını değerlendirdik hem de iki biyobelirtecini tedaviye cevabını değerlendirerek OA'da tanı, tedavi takibinde etkili olup olmadıklarını gözlemlemek istedik. Analizler sonucunda evre 2-3 diz OA'da LP-PRP tedavisinin ağrı, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğu, ancak kıkırdak kalınlığı, YKL-40, nesfatin-1 düzeylerinde anlamlı değişime neden olmadığı görüldü.

Sonuç olarak diz eklem içi LP-PRP enjeksiyonları diz OA'sında etkili bir alternatif tedavi olabilir. Ancak PRP tedavisinin etkinliğini daha fazla değerlendirmek için geniş, çok merkezli, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Ek olarak YKL-40 ve nesfatin-1'in OA'da K-L evre 2 ve 3 hastalarda kısa vadede LP-PRP tedavisi ile dejenerasyon ve rejenerasyonu göstermede etkili olmadığı; VAS, WOMAC, 6 DYT gibi tedavi cevabını değerlendiren parametrelerdeki değişim için anlamlı bir gösterge olmadığı sonucuna varıldı.

6. SONUÇLAR

1. LP-PRP tedavisinin diz osteoartritinde ağrı, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğu görüldü. Bu sonuç genel olarak literatür ile uyumlu idi.
2. Hastaların NRS ağrı skoru değerlerinde egzersiz öncesi (0.gün) ve sonrasında (14.gün) anlamlı farklılık gözlenmezken LP-PRP tedavisi öncesi (14.gün) ve sonrası (28.gün) arasında anlamlı düzelme gözlemlendi ($p<0.05$).
3. WOMAC değerleri ve 6 DYT sonuçlarında üç farklı zamanda elde edilen ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.01$).
4. YKL-40, nesfatin-1 ve kıkırdak kalınlığı değerlerinde üç farklı zamanda elde edilen ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Yani LP-PRP tedavisinin kıkırdak kalınlığı, YKL-40, nesfatin-1 düzeylerinde anlamlı değişime neden olmadığı görüldü.
5. Ayrıca nesfatin-1 ve YKL-40 seviyeleri OA şiddeti ile korele olarak anlamlı ölçüde değişiklik göstermedi.
6. OA'da biyomarkerlerden YKL-40 ve nesfatin-1'in kısa vadede dejenerasyon ve rejenerasyonu göstermede etkili olmadığı sonucuna varıldı.
7. Diz eklem içi LP-PRP enjeksiyonları diz OA'sında etkili bir alternatif tedavi olabilir. Ancak LP-PRP tedavisinin etkinliğini daha fazla değerlendirmek için geniş, çok merkezli, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.
8. Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması 55.3 ± 7.95 yıl olarak saptandı ve literatür ile uyumlu idi.
9. Hastaların VKİ ortalaması ise $30.89 \pm 3.16 \text{ kg/m}^2$ olarak saptandı ve literatür ile uyumlu olarak obezitenin diz OA için risk faktörü olduğu sonucuna varıldı.
10. Çalışmamızda toplam kadın hasta sayısı (23)(%76.7), erkek hasta sayısından (7)(%23.3) fazla idi ve bu da literatür ile uyumlu idi.
11. Çalışmamıza K-L evre 2 ve evre 3 OA olan hastalar dahil edildi. Evrelere göre yaş, VKİ, NRS, WOMAC, 6 DYT, kıkırdak kalınlığı, nesfatin-1 ve YKL-40 değerleri karşılaştırıldığında yalnızca yaş ve VKİ ortalamalarında evreler arasında anlamlı

farklılık saptandı. Beklendiği üzere evre 3 OA olan hastaların yaş ve VKİ ortalamaları evre 2 OA olan hastalardan yüksekti.

12. NRS gece 0-14-28. gün değerleri ile yaş arasında negatif yönde, orta düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttu ($p<0.05$).
13. VKİ ile NRS istirahat 28.gün arasında pozitif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($p<0.05$).
14. Nesfatin-1 14. gün değeri ile NRS hareket 0. gün arasındaki pozitif yönde, orta düzeyde; NRS istirahat 14. gün arasındaki negatif yönde, orta düzeyde korelasyonları istatistiksel olarak anlamlı idi.
15. Nesfatin-1 ve YKL-40'ın birbirleri ile olan korelasyonlarına baktığımızda 28. gün ölçüm değerlerinde pozitif yönde orta düzeyde korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p<0.01$).
16. YKL-40 ile lateral kıkırdak kalınlığının 0. gün ölçüm değerleri arasında negatif yönde orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p=0.026$).

7. KAYNAKLAR

1. D. O. Osteoartrit. Beyazova M GKY, editor. Ankara2016. 2067-84 p.
2. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2020;72(2):220-33.
3. Lyn March A, MD, PhD, Marita Cross, PhD. . Epidemiology and risk factors for osteoarthritis. 2022.
4. Richard F Loeser M. Pathogenesis of osteoarthritis 2021.
5. Yilmaz B KS. Platelet-rich plasma applications/Plateletten zengin plazma uygulamalari. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2013;59:338-45.
6. Hunter DJ, Nevitt M, Losina E, Kraus V. Biomarkers for osteoarthritis: current position and steps towards further validation. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2014;28(1):61-71.
7. Huang K, Wu LD. YKL-40: a potential biomarker for osteoarthritis. *The Journal of international medical research*. 2009;37(1):18-24.
8. Väänänen T, Koskinen A, Paukkeri EL, Hämäläinen M, Moilanen T, Moilanen E, et al. YKL-40 as a novel factor associated with inflammation and catabolic mechanisms in osteoarthritic joints. *Mediators of inflammation*. 2014;2014:215140.
9. Roslind A, Johansen JS. YKL-40: a novel marker shared by chronic inflammation and oncogenic transformation. *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ). 2009;511:159-84.
10. Johansen JS, Hvolris J, Hansen M, Backer V, Lorenzen I, Price PA. Serum YKL-40 levels in healthy children and adults. Comparison with serum and synovial fluid levels of YKL-40 in patients with osteoarthritis or trauma of the knee joint. *British journal of rheumatology*. 1996;35(6):553-9.
11. Zivanović S, Petrović-Rackov L, Zivanović A. [Arthrosonography and biomarkers in the evaluation of destructive knee cartilage osteoarthrosis]. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2009;137(11-12):653-8.

12. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus.2006.
13. Puzio I, Tymicki G, Pawłowska M, Bieńko M, Radzki RP. Nesfatin-1 prevents negative changes in bone in conditions of developing osteopenia. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. 2020;27(1):66-75.
14. Jiang L, Xu K, Li J, Zhou X, Xu L, Wu Z, et al. Nesfatin-1 suppresses interleukin-1 β -induced inflammation, apoptosis, and cartilage matrix destruction in chondrocytes and ameliorates osteoarthritis in rats. *Aging*. 2020;12(2):1760-77.
15. Zhang Y, Shui X, Lian X, Wang G. Serum and synovial fluid nesfatin-1 concentration is associated with radiographic severity of knee osteoarthritis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:1078-82.
16. Jiang L, Bao J, Zhou X, Xiong Y, Wu L. Increased serum levels and chondrocyte expression of nesfatin-1 in patients with osteoarthritis and its relation with BMI, hsCRP, and IL-18. *Mediators of inflammation*. 2013;2013:631251.
17. K. D. Artikulationu genu'nun morfolojik özellikleri. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2008;15:45-52.
18. Esmer AF BK, Binnet M. Diz ekleminin cerrahi anatomisi. *TOTBİD Dergisi*. 2011;10(1):38-44.
19. A. G. Orthopedic imaging: a practical approach2014.
20. Sherman SL, Plackis AC, Nuelle CW. Patellofemoral anatomy and biomechanics. *Clinics in sports medicine*. 2014;33(3):389-401.
21. Hirschmann MT, Müller W. Complex function of the knee joint: the current understanding of the knee. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2015;23:2780-8.
22. Anatomisi ERD. Ege R e. Diz sorunları. Ankara: Bizim Büro Basımevi.1998. 27-54 p.
23. Dye SF, Vaupel GL. Functional anatomy of the knee: bony geometry, static and dynamic restraints, sensory and motor innervation. Proprioception and neuromuscular control in joint stability Langley: Human Kinetics. 2000;59:76.
24. F. G. SistematiK Anatomi. SistematiK Anatomi. Güven kitabevi. izmir2003.

25. Makris EA, Hadidi P, Athanasiou KA. The knee meniscus: structure-function, pathophysiology, current repair techniques, and prospects for regeneration. *Biomaterials*. 2011;32(30):7411-31.
26. Brindle T, Nyland J, Johnson DL. The meniscus: review of basic principles with application to surgery and rehabilitation. *Journal of athletic training*. 2001;36(2):160-9.
27. Messner K, Gao J. The menisci of the knee joint. Anatomical and functional characteristics, and a rationale for clinical treatment. *Journal of anatomy*. 1998;193 (Pt 2)(Pt 2):161-78.
28. F. C. Diz Eklemnin Anatomi ve Biyomekaniği. 26. Hipokrat Lokomotor 2003. p. 124-30.
29. Gee SM PM. Meniscus Anatomy and Basic Science. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2021;29(3):e18-e23.
30. M. Y. İnsan Anatomisi. İnsan Anatomisi. Nobel Tıp Kitabevleri 5. Baskı. İstanbul2000.
31. Scott WN NB, Nicholas JA. Principles of Sports Medicine. Baltimore, USA: Williams & Wilkins1985.
32. Weiss CB, Lundberg M, Hamberg P, DeHaven KE, Gillquist J. Non-operative treatment of meniscal tears. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1989;71(6):811-22.
33. Halewood C AA. Clinically relevant biomechanics of the knee capsule and ligaments. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2015;23(10):2789-96.
34. Taner D SB, Akşit D, Cumhur M, İlgi S. Fonksiyonel anatomi ekstremiteler ve sırt bölgesi. Hekimler Yayın Birliği Ankara s.1996.
35. Moore KL AA, Elhan E, Barut Ç, Ersoy M. Temel klinik anatomi. Güneş Kitabevi2006.
36. RS. S. Clinical Anatomy; Knee Joint. In: ed t, editor. Boston: Little Brown & Co1984.
37. Dorsey ML LP, Leslie KO, et al. Painful suprapatellar swelling:diagnosis and discussion. *Skeletal radiology*. 2008;37(10):951-2.
38. L. O. Applied anatomy of the knee. editor İOL, editor: Churchill Livingstone, Elseiver; 2013. 262-9 p.

39. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (Accessed on December 21. [
40. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clinics in geriatric medicine*. 2010;26(3):355-69.
41. Allen KD, Thoma LM, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2022;30(2):184-95.
42. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(7):1323-30.
43. Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis and rheumatism*. 1987;30(8):914-8.
44. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2014;28(1):5-15.
45. Y. K. Diz Osteoartriti. In: Karaaslan Y e, editor. Osteoartrit. Fersa Matbaası, Ankara2000. p. 36-43.
46. Dennisson E CC. Osteoarthritis: Epidemiology and classification, in *Rheumatology*. Mosby2003.
47. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Annals of internal medicine*. 2000;133(8):635-46.
48. Garstang SV, Stitik TP. Osteoarthritis: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2006;85(11 Suppl):S2-11; quiz S2-4.
49. Imhof H, Sulzbacher I, Grampp S, Czerny C, Youssefzadeh S, Kainberger F. Subchondral bone and cartilage disease: a rediscovered functional unit. *Investigative radiology*. 2000;35(10):581-8.
50. MB. A. Osteoartrit. . *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi;2000.
51. Bilge A URG, Ustebay S. et al. Osteoartrit. *Kafkas J Med Sci*. 2018;8(Ek1):133-42.
52. Punzi L, Oliviero F, Plebani M. New biochemical insights into the pathogenesis of osteoarthritis and the role of laboratory investigations in clinical assessment. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2005;42(4):279-309.

53. Y. K. Osteoartrit. In: Gümüşdiş G e, editor. Klinik Romatoloji. Deniz Matbaası, İstanbul; 1999. p. 531-47.
54. Lee LS, Chan PK, Fung WC, Chan VWK, Yan CH, Chiu KY. Imaging of knee osteoarthritis: A review of current evidence and clinical guidelines. *Musculoskeletal care*. 2021;19(3):363-74.
55. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1957;16(4):494-502.
56. Ozçakar L, Tok F, De Muynck M, Vanderstraeten G. Musculoskeletal ultrasonography in physical and rehabilitation medicine. *Journal of rehabilitation medicine*. 2012;44(4):310-8.
57. Schiphof D. Identifying Knee Osteoarthritis: Classification, early recognition and imaging [Ph.D. thesis]: Erasmus University Rotterdam; 2012.
58. Waldschmidt JG, Braunstein EM, Buckwalter KA. Magnetic resonance imaging of osteoarthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1999;25(2):451-65.
59. Peat G, Thomas E, Duncan R, Wood L, Hay E, Croft P. Clinical classification criteria for knee osteoarthritis: performance in the general population and primary care. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(10):1363-7.
60. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis and rheumatism*. 1986;29(8):1039-49.
61. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, Bruyère O, Cooper C, Haugen IK, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nature reviews Rheumatology*. 2021;17(1):59-66.
62. Bruyère O, Cooper C, Pelletier J-P, Branco J, Brandi ML, Guillemin F, et al., editors. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2014: Elsevier.

63. Hazneci B, Göktepe A, Alaca R. Diz osteoartrozunda fizik tedavi modaliteleri ile kombine edilmiş ev egzersiz programının ağrı ve fonksiyonel değerlendirme üzerine etkisi. *Türk Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2000;4:30-4.
64. Yıldız C ÖT. Trombositten zengin plazma. *TOTBİD Dergisi*. 2017;16:247–58.
65. Maynard DM, Heijnen HF, Horne MK, White JG, Gahl WA. Proteomic analysis of platelet alpha-granules using mass spectrometry. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007;5(9):1945-55.
66. Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets*. 2001;12(5):261-73.
67. van Buul GM, Koevoet WL, Kops N, Bos PK, Verhaar JA, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *The American journal of sports medicine*. 2011;39(11):2362-70.
68. Kabiri A, Esfandiari E, Esmaceli A, Hashemibeni B, Pourazar A, Mardani M. Platelet-rich plasma application in chondrogenesis. *Advanced biomedical research*. 2014;3:138.
69. Alparslan Yurtbay FS. Trombositten zengin plazma (PRP)'nın artrozlu dizlerde etkinliği. *TOTBİD Dergisi*. 2023;22:44-54.
70. Mascarenhas R, Saltzman BM, Fortier LA, Cole BJ. Role of platelet-rich plasma in articular cartilage injury and disease. *The journal of knee surgery*. 2015;28(01):003-10.
71. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis. *The American journal of sports medicine*. 2016;44(3):792-800.
72. Di Martino A, Boffa A, Andriolo L, Romandini I, Altamura SA, Cenacchi A, et al. Leukocyte-rich versus leukocyte-poor platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: a double-blind randomized trial. *The American journal of sports medicine*. 2022;50(3):609-17.
73. Braun HJ, Kim HJ, Chu CR, Dragoo JL. The effect of platelet-rich plasma formulations and blood products on human synoviocytes: implications for intra-articular injury and therapy. *The American journal of sports medicine*. 2014;42(5):1204-10.

74. Volck B, Johansen JS, Stoltenberg M, Garbarsch C, Price PA, Ostergaard M, et al. Studies on YKL-40 in knee joints of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Involvement of YKL-40 in the joint pathology. *Osteoarthritis and cartilage*. 2001;9(3):203-14.
75. Johansen JS, Olee T, Price PA, Hashimoto S, Ochs RL, Lotz M. Regulation of YKL-40 production by human articular chondrocytes. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(4):826-37.
76. Volck B, Ostergaard K, Johansen JS, Garbarsch C, Price PA. The distribution of YKL-40 in osteoarthritic and normal human articular cartilage. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1999;28(3):171-9.
77. Connor JR, Dodds RA, Emery JG, Kirkpatrick RB, Rosenberg M, Gowen M. Human cartilage glycoprotein 39 (HC gp-39) mRNA expression in adult and fetal chondrocytes, osteoblasts and osteocytes by in-situ hybridization. *Osteoarthritis and cartilage*. 2000;8(2):87-95.
78. Kawasaki M, Hasegawa Y, Kondo S, Iwata H. Concentration and localization of YKL-40 in hip joint diseases. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(2):341-5.
79. Karalilova R, Kazakova M, Batalov A, Sarafian V. Correlation between protein YKL-40 and ultrasonographic findings in active knee osteoarthritis. *Medical ultrasonography*. 2018;1(1):57-63.
80. Zivanović S, Rackov LP, Vojvodić D, Vucetić D. Human cartilage glycoprotein 39-biomarker of joint damage in knee osteoarthritis. *International orthopaedics*. 2009;33(4):1165-70.
81. Güngen G, Ardic F, Fındıkoğlu G, Rota S. The effect of mud pack therapy on serum YKL-40 and hsCRP levels in patients with knee osteoarthritis. *Rheumatology international*. 2012;32:1235-44.
82. Dotania K, Tripathy M, Rai U. A comparative account of nesfatin-1 in vertebrates. *General and Comparative Endocrinology*. 2021;312:113874.
83. Aydin S. Role of NUCB2/nesfatin-1 as a possible biomarker. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(39):6986-92.
84. Prinz P, Stengel A. Expression and regulation of peripheral NUCB2/nesfatin-1. *Current Opinion in Pharmacology*. 2016;31:25-30.

85. Zhang S, Rong G, Xu Y, Jing J. Elevated nesfatin-1 level in synovium and synovial fluid is associated with pro-inflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of General Medicine*. 2021;5269-78.
86. Scotece M, Conde J, Abella V, López V, Lago F, Pino J, et al. NUCB2/nesfatin-1: A new adipokine expressed in human and murine chondrocytes with pro-inflammatory properties, an in vitro study. *Journal of Orthopaedic Research*. 2014;32(5):653-60.
87. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2006;15 Suppl 1(Suppl 1):S17-24.
88. IOHOM G. Clinical Assessment of Postoperative Pain. *Postoperative Pain Management An Evidence-Based Guide to Practice* 2006. p. 102-8.
89. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*. 1986;27(1):117-26.
90. Kremer E, Atkinson HJ, Ignelzi RJ. Measurement of pain: patient preference does not confound pain measurement. *Pain*. 1981;10(2):241-8.
91. Ornetti P, Dougados M, Paternotte S, Logeart I, Gossec L. Validation of a numerical rating scale to assess functional impairment in hip and knee osteoarthritis: comparison with the WOMAC function scale. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;annrheumdis135483.
92. N. B. WOMAC Osteoarthritis index, A user guide. Mc Master University. 1996;:1-29.
93. Ebrahimzadeh MH, Makhmalbaf H, Birjandinejad A, Keshtan FG, Hoseini HA, Mazloumi SM. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) in Persian Speaking Patients with Knee Osteoarthritis. *The archives of bone and joint surgery*. 2014;2(1):57-62.
94. Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Care &*

- Research: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2001;45(4):384-91.
95. Angst F, Aeschlimann A, Steiner W, Stucki G. Responsiveness of the WOMAC osteoarthritis index as compared with the SF-36 in patients with osteoarthritis of the legs undergoing a comprehensive rehabilitation intervention. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(9):834.
 96. Tüzün E, Eker L, Aytar A, Daşkapan A, Bayramoğlu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis and cartilage*. 2005;13(1):28-33.
 97. Enright PL. The six-minute walk test. *Respiratory care*. 2003;48(8):783-5.
 98. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
 99. Naredo E, Acebes C, Möller I, Canillas F, de Agustín JJ, de Miguel E, et al. Ultrasound validity in the measurement of knee cartilage thickness. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(8):1322-7.
 100. Roberts HM, Moore JP, Thom JM. The Reliability of Suprapatellar Transverse Sonographic Assessment of Femoral Trochlear Cartilage Thickness in Healthy Adults. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2019;38(4):935-46.
 101. AIUM Practice Parameter for the Performance of a Musculoskeletal Ultrasound Examination <https://www.aium.org/resources/guidelines/musculoskeletal.pdf>. [
 102. Özçakar L, Tunç H, Öken Ö, Ünlü Z, Durmuş B, Baysal Ö, et al. Femoral cartilage thickness measurements in healthy individuals: learning, practicing and publishing with TURK-MUSCULUS. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*. 2014;27(2):117-24.
 103. Malas F, Kara M, Kaymak B, Akıncı A, Özçakar L. Ultrasonographic evaluation in symptomatic knee osteoarthritis: clinical and radiological correlation. *International journal of rheumatic diseases*. 2014;17(5):536-40.
 104. Bedewi MA, Elsifey AA, Naguib MF, Saleh AK, Nwihadh NB, Abd-Elghany AA, et al. Sonographic assessment of femoral cartilage thickness in healthy adults. *The Journal of international medical research*. 2020;48(8):300060520948754.

105. Toktas H, Dundar U, Adar S, Solak O, Ulasli AM. Ultrasonographic assessment of pes anserinus tendon and pes anserinus tendinitis bursitis syndrome in patients with knee osteoarthritis. *Modern rheumatology*. 2015;25(1):128-33.
106. Martini LI, Via AG, Fossati C, Randelli F, Randelli P, Cucchi D. Single Platelet-Rich Plasma Injection for Early Stage of Osteoarthritis of the Knee. *Joints*. 2017;5(1):2-6.
107. Johnson DS, Dhiman N, Badhal S, Wadhwa R. Effects of Intra-articular Platelet Rich Plasma on Cartilage Thickness, Clinical and Functional Outcomes in Knee Osteoarthritis. *Cureus*. 2022;14(12):e32256.
108. ÇALIŞ HT, Sütbeyaz ST, Güler E, Halici C, Sayan H, Ali K, et al. Efficacy of intra-articular autologous platelet rich plasma application in knee osteoarthritis. *Archives of Rheumatology*. 2015;30(3):198-205.
109. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2005;13(9):769-81.
110. Reyes C, Leyland KM, Peat G, Cooper C, Arden NK, Prieto-Alhambra D. Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016;68(8):1869-75.
111. Lee R, Kean WF. Obesity and knee osteoarthritis. *Inflammopharmacology*. 2012;20(2):53-8.
112. Takahashi M, Naito K, Abe M, Sawada T, Nagano A. Relationship between radiographic grading of osteoarthritis and the biochemical markers for arthritis in knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(3):R208-12.
113. Dünder Ü, Aşık G, Ulaşlı AM, Sınıcı Ş, Yaman F, Solak Ö, et al. Assessment of pulsed electromagnetic field therapy with Serum YKL-40 and ultrasonography in patients with knee osteoarthritis. *International journal of rheumatic diseases*. 2016;19(3):287-93.
114. Özdenk S, Kurudirek İ. Effects of moderate exercise intensity on serum nesfatin-1 levels in young females. *Kastamonu Medical Journal*. 2021:67-70.
115. Perry B, Wang Y. Appetite regulation and weight control: the role of gut hormones. *Nutrition & diabetes*. 2012;2(1):e26.

116. Shimizu H, Ohsaki A, Oh IS, Okada S, Mori M. A new anorexigenic protein, nesfatin-1. *Peptides*. 2009;30(5):995-8.
117. Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, Kohno D, Onaka T, Takano E, et al. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell metabolism*. 2009;10(5):355-65.
118. Tan BK, Hallschmid M, Kern W, Lehnert H, Randeve HS. Decreased cerebrospinal fluid/plasma ratio of the novel satiety molecule, nesfatin-1/NUCB-2, in obese humans: evidence of nesfatin-1/NUCB-2 resistance and implications for obesity treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(4):E669-73.
119. Lai LP, Stitik TP, Foye PM, Georgy JS, Patibanda V, Chen B. Use of Platelet-Rich Plasma in Intra-Articular Knee Injections for Osteoarthritis: A Systematic Review. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*. 2015;7(6):637-48.
120. Bennell KL, Hunter DJ, Paterson KL. Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis. *Current rheumatology reports*. 2017;19(5):24.
121. Costa LAV, Lenza M, Irrgang JJ, Fu FH, Ferretti M. How does platelet-rich plasma compare clinically to other therapies in the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis. *The American journal of sports medicine*. 2023;51(4):1074-86.
122. Elik H, Doğu B, Yılmaz F, Begoğlu FA, Kuran B. The efficiency of platelet-rich plasma treatment in patients with knee osteoarthritis. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*. 2020;33(1):127-38.
123. Laudy AB, Bakker EW, Rekers M, Moen MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2014.
124. Filardo G, Previtali D, Napoli F, Candrian C, Zaffagnini S, Grassi A. PRP injections for the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cartilage*. 2021;13(1_suppl):364S-75S.
125. 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. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(12):1833-40.
126. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2010;89(12):961-9.
127. Bennell KL, Paterson KL, Metcalf BR, Duong V, Eyles J, Kasza J, et al. Effect of Intra-articular Platelet-Rich Plasma vs Placebo Injection on Pain and Medial Tibial Cartilage Volume in Patients With Knee Osteoarthritis: The RESTORE Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;326(20):2021-30.
128. Zivanović S, Petrović-Rackov L, Jevtić M. [Detection of bone erosions in knee osteoarthrosis by serum biomarkers]. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2010;138(1-2):62-6.

8. EKLER

EK 1. HASTA TAKİP FORMU

OSTEOARTRİTTE YKL-40, NESFATİN-1 HASTA TAKİP FORMU

ADI SOYADI:

TARİH:

TC:

TELEFON:

YAŞ:

CİNSİYET:

EĞİTİM DURUMU:

MESLEK:

MEDENİ DURUM:

BOY/KİLO:

SEMPATOM SÜRESİ:

SEMPATOM OLAN TARAF:

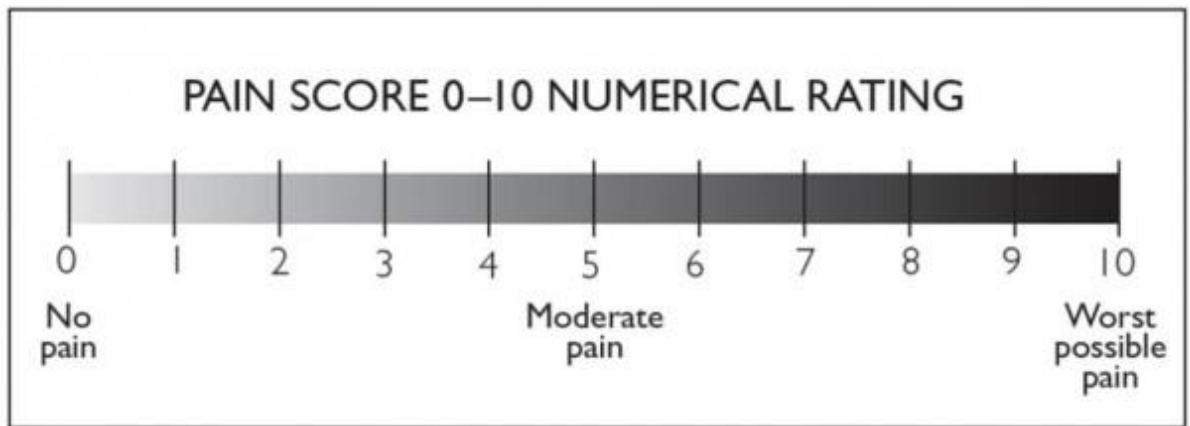
SİSTEMİK HASTALIK:

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

SİGARA-ALKOL KULLANIMI:

TARİH	0.GÜN (EGZERSİZ ÖNCESİ)	14. GÜN (EGZERSİZ SONRASI-1.PR ÖNCESİ)	28.GÜN (PRP SORASI)
NRS (HAREKET)			
NRS (İSTİRAHAT)			
NRS (GECE)			
WOMAC			
6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ			
USG İLE KIKIRDAK KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ (MED-ORTA-LAT)			
SERUM YKL-40			
SERUM NESFTATİN-1			

EK 2. NRS (NUMERIC RATING SCALE)



EK 3. WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)

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):