

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DİZ OSTEOARTRİTİNDE AMİNOASİTLERİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ
Dr.Nergiz (KELEŞ) ARPA

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Serap SATIŞ

ŞANLIURFA

2020

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DİZ OSTEOARTRİTİNDE AMİNOASİTLERİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ
Dr.Nergiz(KELEŞ)ARPA

TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr.Üyesi Serap SATIŞ

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 02.12.2019 tarih,
ve 19301 protokol numarası ile desteklenmiştir

ŞANLIURFA

2020

TEŞEKKÜR

Başta tez danışmanım sayın Dr.Öğr.Üyesi Serap SATIŞ olmak üzere eğitimime katkısı bulunan Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Dr.Öğr.Üyesi Alparslan YETİŞGİN'e ve Dr.Öğr.Üyesi Kudret Cem KARAYOL'a

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.İsmail KOYUNCU'ya ve Doç.Dr.Ataman GÖNEL'e,

Tez çalışmamın istatistiksel değerlendirmesindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Adnan İNCEBIYIK'a

Tez çalışmam boyunca her zaman yanımda olup, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim Uzm.Dr.Edip ARPA'ya ve biricik melek oğlum Muhammed Eren'e ,

Asistan arkadaşlarım ve yardımcı sağlık personeline,

Son olarak benim bugünlere gelmemde en büyük emek sahibi olan, desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen aileme sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nergiz (KELEŞ) ARPA

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diz Anatomisi	3
2.1.1. Kemik ve Kıkırdak Yapılar	3
2.1.2. Eklem Dışı Yapılar	4
2.1.2.1. Eklem Kapsülü	4
2.1.2.2. Ligamanlar	5
2.1.2.3. Bursalar	5
2.1.2.4. Diz Hareketinde Görevli Kaslar	6
2.1.3. Damar ve Sinirler	8
2.1.4. Eklem içi yapılar	9
2.1.4.1. Menisküsler	9
2.1.4.2. Çapraz Bağlar	9
2.1.4.3. Sinovyal Zar ve Sinovyal Sıvı	10
2.2. Diz Biyomekaniği	10
2.3. Osteoartrit (OA)	11
2.3.1. Tanım	11
2.3.2. Epidemiyoloji	12
2.3.3. Patogenez	13
2.3.4. Risk Faktörleri	15
2.3.5. Sınıflandırılması	19
2.4. Diz Osteoartriti	20
2.4.1. Tanım	20

2.4.2. Tanı Ve Klasifikasyon Kriterleri	21
2.4.3. Klinik Belirti ve Bulgular	21
2.4.4. Labaratuvar Bulguları	23
2.4.5. Radyolojik Bulguları	23
2.4.6. Ayırıcı Tanı	24
2.4.7. Tedavi	25
2.4.7.1. Non-Farmakolojik Tedaviler	26
2.4.7.2. Farmakolojik Tedaviler	29
2.4.7.3. Spesifik Anti-Osteoartritik İlaçlar	31
2.4.7.4. Diğer Tedaviler	34
2.4.7.5. Cerrahi Tedaviler	34
2.5. Metabolomik	35
2.6. Aminoasitler	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
4. BULGULAR VE İSTATİSTİK	46
4.1. İstatistiksel Analiz	46
4.2. Bulgular	46
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR	61
8. EKLER	82
Ek-1: WOMAC	82
Ek-2: SF-36	83
Ek-3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	87
Ek-4: Etik Kurul Kararı	89
Ek-5: Turnittin Raporu	90

Tablo-1: Osteoartritte risk faktörleri	16
Tablo-2: ACR Osteoartrit Sınıflaması	20
Tablo-3: ACR Diz Osteoartriti Tanı Kriterleri	21
Tablo-4: K-L Radyolojik Evreleme Skalası	23
Tablo-5: Diz OA tedavisinde 2012 ACR tedavi önerileri	25
Tablo-6: 2014 OARSI tedavi rehberinde DOA için önerilenler	26
Tablo-7: Grupların yaş ortalaması, VKİ açısından karşılaştırılması	47
Tablo-8: Grupların cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırılması	48
Tablo-9: WOMAC total skor ve SF-36 alt grup skorlarının karşılaştırılması	49
Tablo-10: Gruplar arasında anlamlı fark olan aminoasitler	50
Tablo-11: İstatistiksel farklılık göstermeyen aminoasitler	53

Şekil-1: Diz eklemine ait kemik, menisküs ve ligamanlar	4
Şekil-2: Diz bursaları	6
Şekil-3: Diz ekstansörleri	7
Şekil-4: Diz fleksörleri	7
Şekil-5: Dizin damarlanması	8
Şekil-6: LC-MS/MS analiz parametreleri	45
Şekil-7: LC-MS/MS analiz parametreleri pik görüntüsü	45



Grafik-1: Yaş ortalamaları	47
Grafik-2: VKİ ortalamaları	47
Grafik-3: Cinsiyet dağılımı	48
Grafik-4: SF-36 alt grup skorlarının karşılaştırılması	51
Grafik-5: Gruplar arasında anlamlı fark olan aminoasitler	52



KISALTMALAR

AA	:Aminoasit
AAOS	:Amerikan Ortopedi Cerrahları Derneği
ACR	:Amerikan Romatoloji Derneği
ADAM12	:ADAM Metallopeptidaz Domain 12
AF	:Atrial Fibrilasyon
ANA	:Antinökleer Antikor
ASPN	:Asporin
ASU	:Avokado/doymamış soya fasulyesi
BA	:Betametazon Asetat
BMI	:Body Mass Index
BSP	:Betametazon Sodyum Fosfat
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
COL1A1	:Kollajen tip I alfa 1 zinciri
COL2A1	:Kollajen tip 2 alfa 1 zinciri
COX-2	:Siklooksijenaz 2
DNA	:Deoksiribonökleik Asit
EHA	:Eklem hareket açıklığını
ESR	:Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESR1	:Öströjen reseptör 1 geni
ESWT	:Ekstrakorporeal Şok Dalgası Tedavisi
EULAR	:Avrupa Romatizma Birliği
FDA	:Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
FRZB	:Frizzled-related protein 3 geni
HA	:Hyaluronik asit
HRT	:Hormon Replasman Tedavisi
IA	:İntra artriküler
IL1	:İnterlökin-1 geni kümesi
IL4R	:IL-4 reseptör α zincir geni
İLGF1	:İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
KDa	:Kilodalton
KDD	:Kısa Dalga Diatermi
K-L	:Kellgren-Lawrence

KMK	:Karpometakarpal
MA	:Metilprednizolon Asetat
MATN3	:Matrilin 3 Geni
MHIS1	:1-metil histidin
MHIS3	:3-metil histidin
MMP	:Matriks metalloproteinaz
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
NGF	:Nerve Growth Factor
NO	:Nitrik Oksit
OA	:Osteoartrit
OARSI	:Uluslararası Osteoartrit Araştırma Derneği
PPI	:Proton pompa inhibitörleri
PRP	:Trombositten zengin plazma
RA	:Romatoid Artrit
RNA	:Ribonükleik Asit
RF	:Romatoid Faktör
SOD	:Süper Oksit Dismutaz
SOAİİ	:Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç
TA	:Triamsinolon Asetat
TDA	:Total Diz Artroplastisi
TENS	:Transkutanöz Elektriksel Sinir Uyarımı
TGFB1	:Transforme Edici Büyüme Faktörü 1
TH	:Triamsinolon Heksasetonid
TIMP	:Doku Metalloproteinaz İnhibitörü
TRASD	:Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği
TRP	:Triptofan
US	:Ultrason
USG	:Ultrasonografi
VDR	:Vit D reseptör
VKI	:Vücut Kitle İndeksi
WOMAC	:Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi

ÖZET

Diz Osteoartritinde Aminoasitlerin Rolü

Dr. Nergiz (KELEŞ) ARPA

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç:Bu çalışmanın amacı semptomatik primer diz osteoartritli (OA) hastalarda diz OA'nın radyolojik şiddeti ile bireylere ait özelliklerin, klinik bulguların şiddetinin, plazma serbest aminoasit düzeyleri ile arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem:Çalışmaya Harran Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne diz ağrısı ile başvuran Amerikan Romatoloji Derneği(ACR) kriterlerine göre her iki dizinde OA bulunan, dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 60 hasta alındı ve kendi içinde Kellgren-Lawrence (K-L) radyolojik evrelemesine göre 30 kişilik grup 1(evre 1-2) ve 30 kişilik grup 2 (evre 3-4) olarak ayrıldı. Aynı zamanda 30 kişilik kontrol grubu da çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma için özel değerlendirme formları oluşturuldu. Bu formlara hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Diz grafilerinin değerlendirilmesi için K-L radyolojik evreleme skalası kullanıldı. Ağrı, tutukluk ve fiziksel fonksiyonları değerlendirmek için Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC), genel yaşam kalitesini değerlendirmek için de Short form-36 (SF-36) kullanıldı. Her üç gruptan alınan plazma örneklerinin plazma serbest aminoasit profili LC-S/MS ile analiz edildi. Bu değişkenler K-L radyolojik evrelemesine göre oluşturulan iki hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırıldı.3 grup arasında olguların yaş, cinsiyet, VKİ, WOMAC, SF-36 ve plazma serbest AA düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Norvalin, Lösin, İzolösin, Alloizolösin, Cystathionine, Fenilalanin, 1-metil histidin (MHIS1), Arjinin, Alanin, Sistin, Valin, Treonin, Triptofan seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.044$, $p=0.003$, $p=0.000$, $p=0.035$, $p=0.010$, $p=0.011$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.003$). Gruplar arasındaki farka bakıldığında tüm parametrelerin hasta gruplarındaki seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır.Diğer

aminoasitler konsantrasyonlarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Grup 3 ile grup 1 ve grup 2'nin yaş ortalamaları arasında anlamlı fark gözlemlendi ($p=0.000$, $p=0.000$). Kontrol grubunda hasta gruplarına göre yaş ortalaması daha düşük saptandı. Grup 3 ile grup 1 ve grup 2'nin VKİ'leri arasında anlamlı fark gözlemlendi ($p=0.001$, $p=0.000$). Kontrol grubunda, hasta gruplarına göre VKİ daha düşük saptandı. Grup 3 ile grup 1 ve grup 2 cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark gözlemlendi ($p=0.000$, $p=0.000$). Hasta gruplarda kadın oranı daha yüksek iken kontrol grubunda erkekler çoğunlukta idi. WOMAC skorları açısından Grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.139$). Gruplar arasında SF-36 fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, sosyal işlevsellik, fiziksel fonksiyon, enerji/canlılık/vitalite, ruhsal sağlık, ağrı, genel sağlık algısı, sonuçlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$,). Kontrol grubunda; SF-36 değerlerinin daha yüksek olduğu; hasta gruplarında azaldığı saptandı.

Sonuç: Norvalin, Lösin, İzolösin, Alloizolösin, Sistationin, Fenilalanin, 1-metil histidin (MHIS1), Arjinin, Alanin, Sistin, Valin, Treonin, Triptofan seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi. Gruplar arasındaki farka bakıldığında tüm parametrelerin hasta gruplarındaki seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Diğer aminoasitlerin konsantrasyonları arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. OA'nın önlenmesi ve tedavisinde AA'nın rolleri hakkında ihtiyaç duyulan verileri sağlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Diz osteoartriti, metabolomik, aminoasit, SF 36, WOMAC

ABSTRACT

The Role of Amino Acids in Knee Osteoarthritis

Dr. Nergiz (KELEŞ) ARPA

Specialty Tehis, Department of Physical Medicine and Rehabilitation

Introduction: The aim of this study is to investigate the relationship between the radiological severity of knee OA and the severity of clinical features, individual plasma characteristics, and plasma free amino acid levels in patients with symptomatic primary knee osteoarthritis (OA).

Materials and Methods: The study included 60 patients who applied to Harran University Practice and Research Hospital for knee pain (group of 30 people with stage 1-2 group 1 and group of 30 people with stage 3-4) with OA in both indexes that met the inclusion and exclusion criteria according to the American College of Rheumatology (ACR) and healthy control group of 30 people. Special evaluation forms were created for this study. The demographic features of the patients were recorded in these forms. Body mass indexes (BMI) were calculated by measuring the height and weight of the patients. Kellgren-Lawrence (KL) radiological staging scale was used to evaluate knee radiographs. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) was used to evaluate pain, stiffness and physical functions, and Short form-36 (SF-36) was used to evaluate general health status. Patients were evaluated for hypermobility according to the criteria of Beighton and Brighton. Plasma free amino acid levels were determined. These variables were compared between three groups (Stage 1-2 and 3-4) formed according to K-L radiological staging and healthy control group. Age, gender, BMI, WOMAC, SF-36 and plasma free AA levels were compared between the 3 groups.

Findings: There was a significant difference between Norvalin, Leucine, Isoleucine, Alloisoleucine, Cystathionine, Phenylalanine, 1-methyl histidine (MHIS1), Arginine, Alanine, Cystine, Valine, Threonine, Tryptophan levels ($p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.044$, $p = 0.003$, $p = 0.000$, $p = 0.035$, $p = 0.010$, $p = 0.011$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.003$). Considering

the difference between the groups, the levels of all parameters in the patient groups were lower than the control group. No significant difference was found between the groups in other amino acid concentrations. A significant difference was observed between the mean ages of group 3 and group 1 and group 2 ($p = 0.000$, $p = 0.000$). In control group, the mean age was lower than the patient groups. A significant difference was observed between group 3 and BMI of group 1 and group 2 ($p = 0.001$, $p = 0.000$). BMI was lower in control group than in patient groups. There was a significant difference between group 3 and group 1 and group 2 gender distribution ($p = 0.000$, $p = 0.000$). While the rate of women was higher in the patient groups, the majority of men were in control group. There was no significant difference between Group 1 and group 2 in terms of WOMAC scores ($p = 0.139$). The difference in SF-36 physical role difficulty, emotional role difficulty, social functionality, physical function, energy / vitality / vitality, mental health, pain, general health perception among the groups were statistically significant ($p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.000$). In control group, SF-36 values are higher; decreased in patient groups.

Results: There was a significant difference between Norvalin, Leucine, Isoleucine, Alloisoleucine, Cystathionine, Phenylalanine, 1-methyl histidine (MHIS1), Arginine, Alanine, Cystine, Valine, Threonine, Tryptophan levels. Considering the difference between the groups, the levels of all parameters in the patient groups were lower than the control group. No significant difference was found between the groups in other amino acid concentrations. More research is needed to provide the data needed on the roles of AA in the prevention and treatment of OA.

Keywords: Knee osteoarthritis, metabolomic, amino acid, SF 36, WOMAC

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit(OA);genetik, mekanik, biyokimyasal etkenler ile özellikle ağırlık taşıyan eklemlerde ilerleyici kıkırdak yıkımı, osteofit meydana gelmesi, subkondral skleroz, sinovyal membran ve eklem kapsülünde bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle seyreden dejeneratif bir hastalıktır (1).

Diz eklemi, OA gelişen eklemler içinde semptomatik olarak en sık tutulan eklemdir. Dünyanın farklı yerlerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 65 yaş üzerindeki halkın %10-30' unda semptomatik diz OA'sı görüldüğü bildirilmiştir (1).

Dejeneratif eklem hastalığı OA hastalarda, ağrı ve immobilizasyona yol açar (2).En sık diz olmak üzere birden fazla eklemi etkileyebilir (3).

OA'nın ilerlemesini durdurmak, tersine çevirmek veya geciktirmek için etkili bir yaklaşım yoktur. Doğal bağışıklık sistemi ve mesleki maruziyet, obezite, etnik köken ve fiziksel aktivite gibi genetik ve çevresel faktörler OA patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (4).

Diz OA'sında moleküler mekanizmaların anlaşılması, progresif diz OA için yüksek riskli kişilerin belirlenmesi ve hastalığın erken teşhis edilebilmesi için biyokimyasal belirteçlerin tanımlanmasına ihtiyaç vardır.

Metabolomik, biyolojik bir sistemdeki tüm endojen ve eksojen düşük moleküler ağırlıklı [<1 kilodalton (kDa)]küçük molekülleri/metabolitleri yüksek verimle kapsamlı bir şekilde tanımlamak ve ölçmek için hücreler, biyolojik sıvılar, dokular veya organizmalar içindeki metabolom çalışmasıdır. Serum, idrar, beyin omurilik sıvısı, plazma, tükürük gibi vücut sıvılarında metabolomik analiz yapılabilir (5). Genomik, transkriptomik ve/veya proteomik çalışmalarla birleştirildiğinde, metabolomik birçok karmaşık biyolojik sürecin yorumlanmasına ve anlaşılmasına yardımcı olabilir. Metabolomik artık tüm sistem biyolojisinin temel taşı olarak kabul edilmektedir (6).

Metabolizmanın birçok hastalığın gelişimi ve ilerlemesi üzerinde önemli bir etkisi vardır (7). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda da OA fenotiplerini tanımlamak ve biyokimyasal belirteçleri araştırmak için metabolomik analizden faydalanmıştır (8).

Metabolitler, lipitler, küçük peptitler, aminoasitler (AA), vitaminler ve nükleik asitler dahil olmak üzere endojen olabilir. Serbest AA'lar ve bunların türevi olan biyogenik aminler, protein sentezi ve degradasyonunun yanı sıra enerji metabolizmasında önemli rollere sahiptir (9). AA profillerindeki değişiklikler bazı artrit tiplerinde değerlendirilmiştir (10). AA'lar, çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahip olup yaşam aktivitelerinde önemli bir madde sınıfıdır; enerji metabolizmasında rol oynayan proteinlerin bileşimi ve nörotransmitterler, nükleik asitler ve koenzimler gibi azot içeren bileşiklerin öncüleridir. Çeşitli patolojik durumlar AA metabolizmasında değişikliklere yol açabilir. Bu nedenle, vücuttaki AA'ların metabolizmasını fizyolojik ve patolojik koşullar altında incelemek, çeşitli hastalıkların patolojik mekanizmalarının yanı sıra tanı ve tedaviye katkıda bulunur (11).

OA, uzun yıllardır non-inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte, enflamasyonun OA'da bir miktar rolü olduğu gösterilmiştir. Enflamasyonun yanı sıra, OA'nın oluşumu ve gelişimi, glutamat, arginin ve metabolitleri de dahil olmak üzere AA profilleri ile ilişkilidir. İşlevsel AA (örneğin, glutamin, arginin, glutamat, glisin, prolin ve triptofan), OA dahil enflamasyonla ilişkili hastalıkların tedavisinde antiinflamatuvar ve anti-oksidasyon gibi çeşitli yararlılara sahiptir. Bu nedenle, AA'ler, enflamasyonun rol oynadığı OA hastaları için potansiyel immünomodülatör besinler olarak düşünülebilir (12).

OA'nın patogenezi belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle OA'daki metabolik değişikliğin derinlemesine anlaşılması, erken tanı, tedavi ve hastalığı önlemede yardımcı olabilir (13).

Biz de çalışmamızda diz OA'sında radyolojik şiddet ve klinik şiddet ile plazma serbest AA seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi, diz OA'sı için tanı ve tedaviye katkısı olabilecek metabolomik incelemeyi yapmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diz Anatomisi

Diz, insan vücudundaki en karmaşık, en büyük eklemdir (14). Diz eklemi yüzeyine göre menteşe(gnglymus) grubu bir eklemdir (14).

Diz, tek eklemden meydana gelmemekle beraber femurun kondilleri ve tibianın platoları arasında medial ve lateralde iki adet tibiofemoral eklem ile patella ve femur arasında yer alan patellofemoral eklemden oluşup, üç eklemden meydana gelen kombine bir eklemdir (14).Tibia ve femurun kondillerine tutunan eklem kapsülü tüm eklemi kuşatır. Fibröz yapıda olan eklem kapsülü kemiğe tutunur ve periost olarak uzanır. Bağlar ve tendonlar eklem kapsülüne katılarak eklem kapsülünün gücünü artırır (15).

Diz anatomisi 4 temel başlıkta incelenebilir. Bunlar; eklem dışı yapılar, damar ve sinirler, kemik ve kıkırdak yapılar, eklem içi yapılar. Bunların bir kısmı şekil 1 de gösterilmiştir.

2.1.1 Kemik ve Kıkırdak Yapılar

Diz; frontal düzlemde iç ve dış rotasyon yanında, sagital düzlemde fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri ile en geniş eklem hareket açıklığına sahip kompleks menteşe (ginglymus) tip bir eklemdir. Çeşitli yükleme durumlarında diz eklemi stabilite ve kontrolü sağlar (16).

Diz eklemine yapısına dahil olan kemik yapılar; femur, tibia, patella ve direkt olarak eklem yapısına katılmayan ama eklemle ilişkili bazı bağların tutunma yeri olan fibuladır (17).

Femur, vücuttaki en uzun ve kalın kemiktir. Alt ucu, büyüklük ve şekilleri farklı olan iki adet kondilden oluşmaktadır. Bu iki büyük kondil interkondiler çentik ile birleşmektedir ve altta tibia, önde ise patella ile eklem yapmaktadır (18).

Tibianın üst ucunda femurun kondillerinin yerleşeceği iç ve dış yüzeyler, interkondiler çıkıntı ile birbirlerinden ayrılırlar. Lateral yüz daha dar ve konveks iken, medial tibial yüzey ise daha geniş ve düzdür. Medial ve lateral yüze yerşelen, menisküs diye adlandırılan kıkırdak yapılar bu bölgeleri derinleştirerek femur kondillerinin yerleşebileceği daha uygun yüzeyler meydana

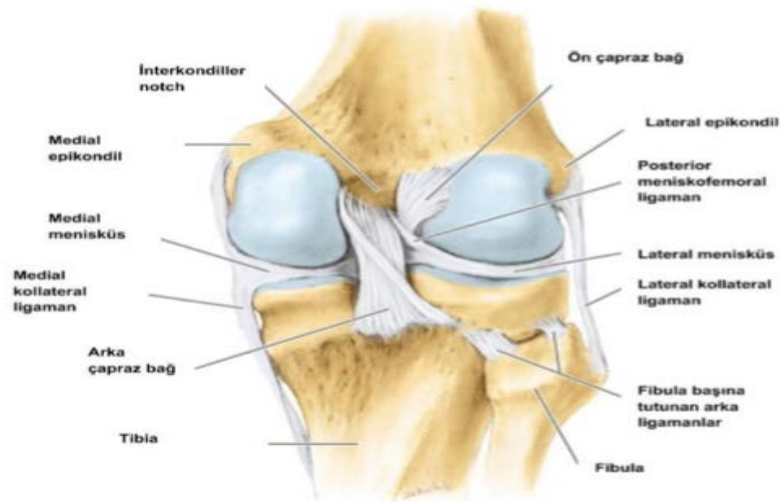
getirir. Tuberositas tibia; tibia ön kısmında yer almaktadır ve patellar tendon için sonlanma yeridir (19). Patella vücudumuzun en büyük sesamoid kemiğidir ve dizin ekstansör mekanizması içinde yer almaktadır. Patella; trochlea femoris oturur, patellofemoral eklemi oluşturur. Patella trochlea femoris denilen bu oluk içinde kayma hareketi yapar (20).

2.1.2. Eklem Dışı Yapılar

Dizin eklem dışı yapıları; eklem kapsülü, ligamanlar, kaslar ve bursalardır. Diz eklemi stabilitesini kemikten çok kapsül, kaslar ve bağlar sağlamaktadır (21).

2.1.2.1. Eklem Kapsülü

Önde patellayı örten eklem kapsülü femur alt ucu ile tibia üst ucuna tutunan, fibröz yapıdaki kapsüldür. Sinoviyal zar iç yüzeyini döşer ve menisküs dışındaki tüm intraartiküler yapıları sarar (21). Kalınlığı bazı tendon ve bağların yapısına katılması sebebiyle değişkenlik gösterir. Önde patellanın bulunduğu yer ile yukarısında fibröz kapsül bulunmaz. Ön tarafta femura eklem kıkırdağının yaklaşık iki cm üst kısmına tutunur. Yanlarda medial ve lateral epikondiller eklem kapsülünün yapısına katılmaz (22). Eklem kapsülünün yapısına katılan tendon ve bağlar eklem kapsülünün gücünü artırır (15).



Şekil-1: Diz eklemine ait kemik, menisküs ve ligamanlar (21)

2.1.2.2. Ligamanlar

Ligamentum patellae: M.Quadriceps femoris tendonunun patelladan tuberositas tibiaya kadar olan devamıdır. Yaklaşık 2 cm genişlikte, 8 cm uzunlukta ve 0,5 cm kalınlıkta bir bağıdır. Diz ekleminin stabilitesindeki rolü kayda değerdir.

Ligamentum collaterale mediale: Düz bir bant şeklindedir. Tuberculum adductoriumun distalinden; medial epikondilden başlar ve tibial kondilin 2 cm kadar aşağısında tibianın medial kısmına tutunur. Derin ve yüzeysel olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Yüzeysel lifler medial stabiliteyi sağlamakta ve 0-40 derece arasındaki fleksiyonda valgus zorlamasına karşı primer engeli oluşturmaktadır.

Ligamentum collaterale laterale: Femur lateral epikondilinden başlayıp fibulanın başında sonlanır. Büyük bir kesimi M. Biceps femoris'in tendonu ile kaplanmıştır. Bu ligamanlar fleksiyon boyunca varusta zorlanmaya karşı stabilitede rol oynayan en mühim yapılardır (23).

2.1.2.3. Bursalar

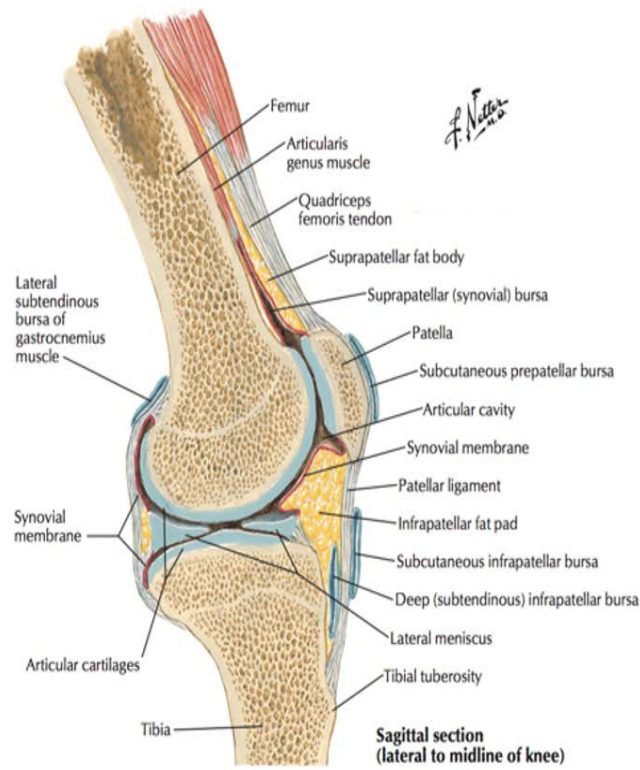
Diz eklemi, derinin ve tendonların eklem üzerinde hareketini kolaylaştıran doku bölgelerinde bulunan tam boşluklu dört adet bursaya sahiptir. Bu bursalar sinovyal sıvı içerirler ve birbirine komşu hareketli yapılar arasındaki sürtünmeyi azaltmada rol oynarlar. Düzgün, sürtünme olmayan bir hareket sağlamak için çok hareketli bölgelere dağılmışlardır. Ortak bir bursit bölgesi olan derin infrapatellar bursa; patella tendonu ve tibia arasındaki sürtünmeyi önlemede hayati role sahiptir. Bursaların stabilite üzerinde direkt yapısal bir etkisi bulunmamaktadır (24). Diz bursaları şekil 2 de gösterilmiştir.

Frontal Bölgede: Cilt ve patella arasındaki patellar bursa, cilt ve patellar tendon arasındaki yüzeysel infrapatellar bursa, patellar tendonun altındaki derin infrapatellar bursa, femur ile M.Quadriceps arasında yer alan suprapatellar bursa olmak üzere dört bursa bulunmaktadır.

Medial Bölgede: Eklem kapsülü ile gastroknemius kası medial başı arasında yer alan medial gastroknemius bursası, tibial kollateral ligaman ile sartorius, gracilis ve semitendinosus tendonları arasında yer alan anserin bursası, tibial kollateral ligamanın altında bulunan bursa,

semimembranosus tendonu ile medial tibial kondil arasındaki bursa, semitendinosus kas tendonları arasında yer alan bursa olmak üzere beş bursa bulunmaktadır.

Lateral Bölgede: Eklem kapsülü ve gastroknemius kası lateral başı arasında yer alan lateral gastroknemius bursası, biceps femoris tendonu ve fibular kollateral ligaman arasındaki inferior biceps femoris bursası, popliteus kası ile femur lateral kondili arasında yer alan popliteal bursa, popliteus kası ile fibular kollateral ligaman arasındaki bursa olmak üzere dört bursa bulunmaktadır (25).



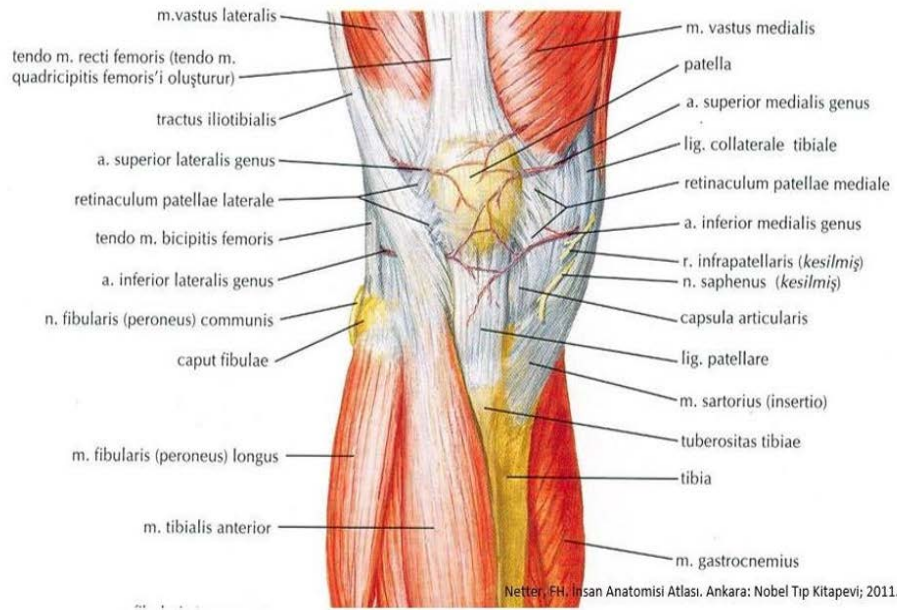
Şekil-2:Diz bursaları (26)

2.1.2.4. Diz Hareketinde Görevli Kaslar

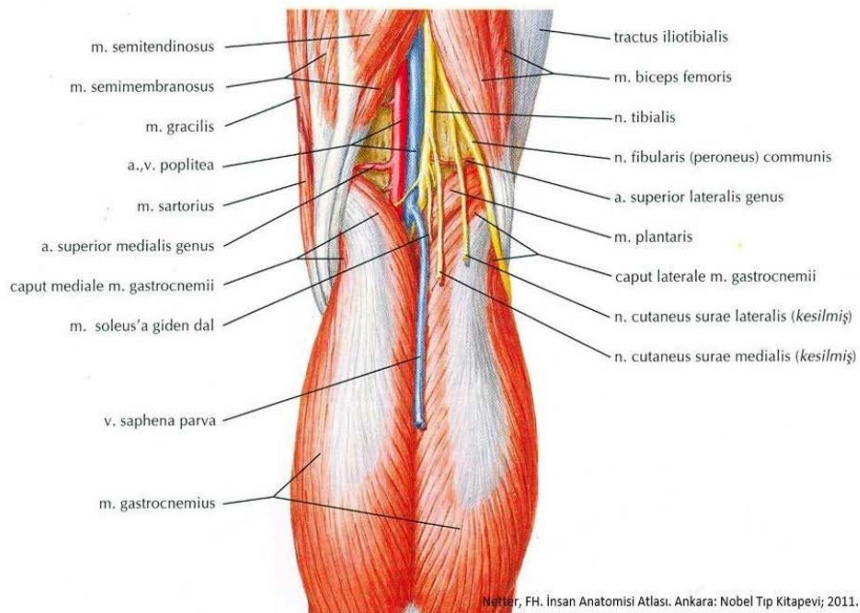
M.kuadriseps femoris (rektus femoris, vastus medialis, vastus lateralis, vastus intermedius) dizin ekstansör kasıdır. Dizin ekstansör kasları şekil 3 de gösterilmiştir.

Sartorius, grasilis, hamstring kasları (semimembranosus, semitendinosus, biceps femoris) ile popliteus, gastrokinemius ve plantar kaslar dizin fleksör kaslarıdır. Dizin fleksör kasları şekil 4'te gösterilmiştir.

Biceps kısa başı ve tensor fasia lata dış rotasyon; sartorius, semitendinosus, semimembranosus, grasilis ve popliteus kası iç rotasyon yaptırır (27).



Şekil-3: Diz ekstansörleri (28)

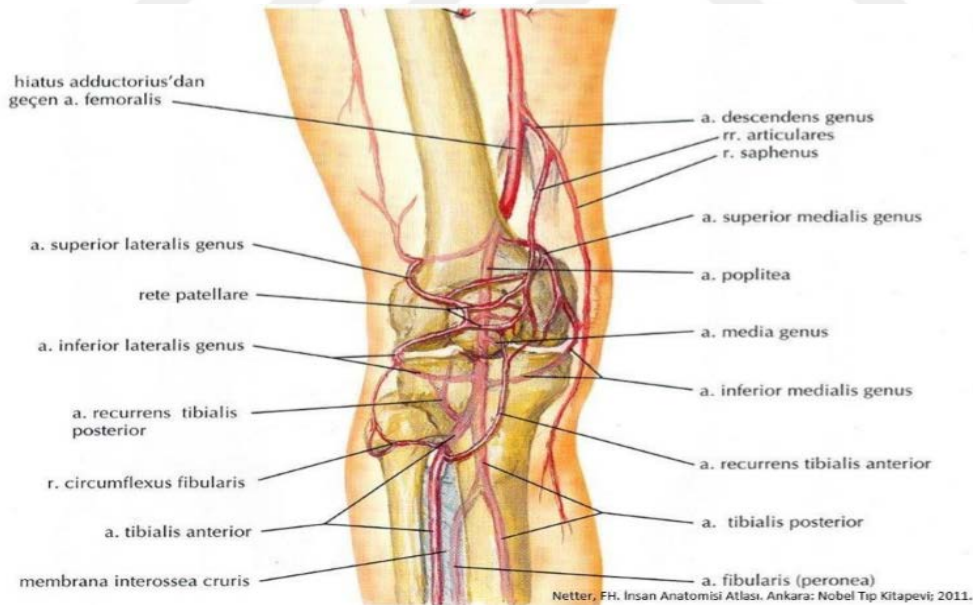


Şekil-4: Diz fleksörleri (28)

2.1.3. Damar ve Sinirler

Femoral arter hiatus adduktorius'tan geçtikten sonra popliteal arter olarak devam eder. Fossa popliteada M. popliteusun altında a.tibialis anterior ve posterior olmak üzere iki dala ayrılır. Femoral arter, fossa popliteada; superior lateral ve medial geniküler arter, inferior medial ve lateral geniküler arter, anterior ve posterior tibial rekürren arter, lateral femoral sirkumfleks arterin inen dalı ve arteria genu media olmak üzere beş dal verir (29). Bu arterler diz eklemini saran rete articulare genus diye adlandırılan anastomozu yaparlar. Bunların yanında lateral femoral sirkumfleks arterin inen dalı, fibuler sirkumfleks arter, femoral arterin inen geniküler dalı bu büyük anastomoz yapısına katılarak eklem beslenmesinde rol oynamaktadır (27). Venöz drenaj, arterlerle ilerleyen yandaş venler sayesinde femoral ven, popliteal ven ve tibiales anteriores venlere olur (30). Dizin damarlanması şekil'5'te gösterilmiştir. Dizin lenfatik drenajı popliteal lenf nodlarına olmaktadır (30).

Diz; n. femoralis, n. peroneus communis, n. tibialis, ve n. obturatorius tarafından innerve edilmektedir (30).



Şekil-5:Dizin damarlanması (28)

2.1.4. Eklem içi yapılar

2.1.4.1. Menisküsler

İki adet yarım ay şeklinde fibröz kıkırdak yapısında oluşumlarıdır. Transvers kesitlerde kama şeklinde görünürler. Şok absorbe edici olarak görev yaparlar. Her iki menisküs ön tarafta ligamentum transversum ile bağlıdır. Bu bağlantı femurun tibia üzerinde kayma hareketi sırasında birlikte hareket etmelerine olanak sağlar (27).

Medial menisküs, tibia ve eklem kapsülü ile çok sıkı ilişkilidir. Sıkı yapışma nedeniyle iç menisküs daha az hareketlidir ve bu yüzden daha çok hasarlanır (14).

Lateral menisküs; daha büyük bir alanı örter ve tam daire şeklindedir (31). Lateral menisküsün eklem kapsülüyle olan irtibatı eklem içinde yer alan popliteus tendonundan dolayı kesintiye uğramakta ve ligamentum collaterale laterale ile de bağlantısı yoktur. Bundan dolayı lateral menisküs medial menisküse oranla daha hareketlidir ve bu sebeple de daha az zarar görür (32).

Menisküslerin vaskülarizasyonu genellikle lateral ve medial geniküler arterler ile sağlanır. Bu arterlerden çıkan dallar kapsüller ve sinoviyal dokuda kapiller ağ oluşturmakta. Bu damarsal ağ menisküs zedelenmelerinde iyileşme olanağı sağlar (33). Menisküslerin anterior ve posteriorda incelenerek sonlandığı alanlar boyun(horn) isimlendirilmiştir. Bu bölgeler menisküsün diğer bölgelerine göre daha zengin innervasyona sahiptir. Menisküslerin dış 1/3 bölümü vasküler; iç 2/3'ü ise avaskülerdir. Bu oluşumların en mühim görevleri; tibia ve femur arasındaki basıncı dağıtmak, eklem kayganlığını sağlamak, eklem stabilitesini arttırmak ve eklemdeki temas yüzeyini arttırmaktır (17). Menisküsler eklem yüzeyine uygulanan kuvvetlerin dağılımını sağladıklarından dolayı, fonksiyonları bozulduğunda veya alındıklarında diz eklemine kıkırdak temas yüzeyi de etkilenir ve diz OA gelişimi hızlanır (34).

2.1.4.2. Çapraz Bağlar

Çapraz bağlar eklem orta kısmında, arka yüzeye daha yakın olarak bulunan iki güçlü bağdan oluşmaktadır (31). Çapraz bağlar; tibia üzerinde yer alan tutunma yerlerine göre adlandırılırlar ve çok güçlü intrakapsüler bağlardır (35).

Anterior Cruciate Ligament: Femurun lateral kondilinin iç yüzünde arka bölgeden başlayıp tibianın eminensiya interkondilaris ön-dış kısmında sonlanır (36). Anterior cruciate ligament diz ekstansiyonda iken rotasyonu sınırlar. En önemli görevi tibianın öne kaymasına engel olmaktır (37) (38).

Posterior Cruciate Ligament: Femur medial kondilinin iç yüzüne ve tibia posterior interkondilaris alana yapışmaktadır. Ön lifleri fleksiyonda gerilir. ekstansiyonda ise gevşer. Arka lifleri ise, fleksiyonda gevşeyip, ekstansiyonda gerilir. Bu bağ femurun tibia üzerinden öne doğru deplase olmasına engel olmaktadır (27). Diz fleksiyonu yapılırken “femoral yuvarlanma” posterior cruciate ligament sayesinde gelişmektedir (37).

2.1.4.3. Sinovyal Zar ve Sinoviyal Sıvı

Diz eklemi vücuttaki en büyük sinovyal boşluktur. Bu boşluk, patellofemoral eklem, tibiofemoral eklem ve suprapatellar bursayı saran sinovyal dokudan meydana gelmektedir (38) (39). Sinoviyal zar eklemin posterior yüzünden çapraz bağlara doğru uzanır. Tibia ile patella arasında uzanan sinoviyal zar; ligamentum krusiyatımları ve infrapatellar yağ yastığını kaplar ve onları eklem boşluğundan ayırır (31). Eklem kıkırdağını örtmez, çok fazla sinir lifleri ve lenfatik damara sahiptir (38). Vücuttaki en karmaşık ve büyük sinovyal zar, dizde yer almaktadır (40). Sinovyal sıvı, plazmanın sinovyal dokuyu geçerek sinovyal aralığa filtrasyonu ile meydana gelen, en çok diz ekleminde mevcut olmasına rağmen hacmi 4 mm^3 ’ü geçmeyen, berrak, yumurta akı kıvamında, sarımtırak renkte ve viskozitesi fazla olan bir sıvıdır (25). Şok emilimi yapmak, eklem kıkırdağına besin takviyesinde bulunmak ve eklemi kayganlaştırarak hareketlerini kolaylaştırmak başlıca görevleridir (41).

2.2. Diz Biyomekaniği

Diz, frontal düzlemde abdüksiyon ve addüksiyon, sagittal düzlemde fleksiyon ve ekstansiyon, medial-lateral düzlemde ise iç ve dış rotasyon yapar (42). Diz eklemi, vücut ağırlığının taşınmasında ve kasların ürettiği kuvvetler ile kuvvet yönlerinin, eklem yapısına uygun biçimde değiştirilmesi ve aktarılmasında; kalça ve ayak bileği hareketlerinin uyumunun elde edilmesinde görev alır (43). Normal bir dizde pasif 160 derece, aktif 140 derece fleksiyon yapılabilir. Kalça ekstansiyonda iken diz fleksiyonu 120 derece, kalça fleksiyonda 140 derece kadardır. Normal kişilerde, diz fleksiyonunun merdiven inerken 90 derece, çıkarken 85 derece olduğu tespit edilmiştir

(44). Ayak sabit iken kalçaya fleksiyon yaptırılırsa, diz fleksiyonu 160 derece yapılabilir. Dizde ekstansiyon 5-10 derece, hiperekstansiyon şeklinde yapılabilir. Diz fleksiyon yaparken tibianın femur üzerindeki hareketine rotasyon ve kayma hareketi de katılır. İlk 20 derece fleksiyonda sadece yuvarlanma, sonrasında kayma hareketi gözlenir (45). Q açısı; tibia eksenini ile femur uzun eksenini arasındaki açı olarak tanımlanmaktadır. Spina iliaca anterior superiorundan, patella orta noktasına çizilen hat ile bu noktadan tüberositas tibiaya çizilen hat arasındaki açıdır (42). Kadınlarda yaklaşık 17, erkeklerde yaklaşık 14 derecedir (36). Q açısı büyük olan kişilerde patella dışa kayma eğilimindedir (20). “X” bacak diye isimlendirilen genu valgumda, gravite hattı eklem merkezinin dışından geçmektedir. Böylece Q açısı artar. “O” bacak diye isimlendirilen genu varumda ise, gravite hattı eklem merkezinin iç kısmına kayar ve Q açısı böylece azalır (42).

2.3. Osteoartrit (OA)

2.3.1. Tanım

OA, dünyada en yaygın görülen kas-iskelet sistemi bozukluğudur. Önemi gittikçe artan bir halk sağlığı problemidir (46).

OA, özellikle ileri yaşlarda çok sık olarak görülen, eklem kıkırdağının kısmi kaybı ile subkondral alanda ve eklem uçlarında osteofit oluşması, kapsül kalınlaşması ve sinovit gelişimi ile ilerleyen kronik dejeneratif bir eklem hastalığıdır (47).

“Osteoarthritis Research Society International- Uluslararası Osteoartrit Araştırma Derneği” (OARSI); OA’yı, “Hareketli eklemleri etkileyen, makro ve mikro yaralanmaların tetiklediği doğal immunitenin proinflatuar yollarını içeren mal-adaptif onarım cevabı sonucu oluşan hücre stresi ve hücre dışı matrix degradasyonudur. Hastalık kendini öncelikle moleküler dengesizlik ve anormal doku metabolizması olarak gösterir, takiben anatomik ve fizyolojik bozukluklar kıkırdak yapısı bozulması, kemik remodellingi, osteofit formasyonu, eklem inflamasyonu ve normal eklem fonksiyonunun kaybı ile sonuçlanır.” şeklinde tanımlar (48).

2.3.2. Epidemiyoloji

OA görölme sıklığı yaş ile artış gösterir. Özellikle 50 yaş üstü kadınlarda erkeklere nazaran daha sık görölmektedir (49). Olası OA prevelans ve insidansı OA'nın tanımına çalışılan topluluğa ve değeriendirilen spesifik eklemlere göre değışmektedir (50).

50 yaşından önce erkeklerde daha sık görölmekteyken, 50 yaşından sonra kadınlarda erkeklere oranla görölme sıklığı artmaktadır (51).Elli beş yaş üstü kişilerin %80'inde şikayeti olmasa bile radyolojik olarak OA görölmektedir. OA çeşitli eklem bölgelerini tuttuğundan dolayı, tutulan eklemlere göre prevelanslarının belirlenmesi daha doğru bir yaklaşım olur (52).

Amerika Birleşik Devletlerinde 3 milyonunu etnik azınlığın oluşturduğu 14 milyon insanda semptomatik diz OA'sının olduğu öngörülmektedir (53).Türkiye'de ise 50 yaş üstü bireylerde, semptomatik diz OA prevalansı; totalde %14,8, erkeklerde %8 ve kadınlarda %22,5 olarak bildirilmiştir. Diz OA prevalansı kadınlarda, erkeklere oranla daha yüksektir (54).

Kalça OA'sı prevalans çalışmalarından birinde, yaş ile standardize edilmiş semptomatik ve radyografik kalça OA prevalansı takribî % 19.6 idi. Framingham çalışmasında erkeklerde kadınlara oranla semptomatik kalça OA prevelansı daha düşük fakat radyografik kalça OA prevalansı daha yüksek saptanmıştır (55).

El ve diz OA kadınlarda daha yaygın görölmektedir. OA bazı eklemlerde (diz, parmaklar, kalça ve omurga) daha fazla görölmektedir (56). Yapılan bir çalışmada distal interfalengeal eklem OA'sı olanların %25'inde, diz OA'sı olan kadınların %38'inde diz eklem semptomlarının olduğu saptanmıştır (57).

Yapılan bir çalışmada hastaların %20'sinde en az bir eklemden OA tespit edilmiş ki bu grupta boyun OA prevelansı %2.21, el OA prevelansı %2.66, diz OA prevelansı %19.34'tür (58). Yapılan bir çalışmada Amerikan Romatoloji Derneği(ACR) kriterlerine göre diz OA'sı olan kişilerin %41'inde generalize OA varlığı saptanmıştır (59).

2.3.3. Patogenez

Geçmişte, OA kompleks olmayan dejeneratif "aşınma ve yıpranma" süreci olarak kabul edilmekteydi ve bu sebepten dolayı dejeneratif eklem hastalığı olarak yanlış isimlendirilmişti ancak OA'nın patogenezi, sadece aşınma ve yıpranmadan çok daha komplekstir ve enflamatuar bir sürecin göstergesi olan "osteoartrit" terimi doğrudur (60).

OA, genetik, biyokimyasal, metabolik ve biyomekanik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu gelişen eklem kıkırdığının giderek artan yıkımı ile karakterize bir hastalıktır. OA'lı eklemlerde kıkırdak dokudaki biyokimyasal değişikliklerden dolayı dikkatler kıkırdak doku üzerine yoğunlaşmıştır fakat son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucu artık OA'nın bütün eklem elemanlarını (subkondral kemik, eklem kapsülü, sinovyum, menisküs, tendonlar, ligamentler) etkileyen bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (61).

OA'da kemik ve kıkırdak metabolizmasının değiştiği, yapım-yıkım dengesinin yıkım yönüne kaydığı görülmektedir (62).

OA genellikle bilinmeyen bir sebeple başlar, primer veya idiopatik olarak isimlendirilir. Enfeksiyon, eklem travması, herediter ya da gelişimsel metabolik veya nörolojik hastalıklar sonucunda sekonder olarak da gelişebilir.

Moleküler patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte çeşitli çevresel, genetik, metabolik ve biyomekanik nedenlerin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir (63).

OA patogenezinde biyomekanik etmenler, proinflamatuar mediatörler ve proteazlar dahil olmak üzere önemli görev yapan çeşitli faktörler mevcuttur (64).

OA, sinovyal eklemi meydana getiren subkondral kemik, kıkırdak, sinovyal doku, ligamentler, kapsül ve kaslar gibi eklem bütünü öğelerini etkilemekle birlikte birincil değişiklikler subkondral kemik remodellingini, eklem kıkırdak kaybını ve osteofit gelişimini içermektedir (65).

Proinflamatuar mediatörler, eklem dokusunun hasarlanmasına sebep olan hücre dışı matriksin yıkımından sorumlu proteolitik enzimlerin yapımını tetikler. OA'nın başlıca mekanizması eklem kıkırdığının hasarlanması ve kaybı olmasına rağmen tüm eklem öğeleri bir şekilde

etkilenmektedir. Bu da OA'nın organ hastalığı olduğunu gösterir (66). Fizyolojik koşullarda eklem kıkırdagındaki matriks moleküllerinin yapım ve yıkımı arasında bir denge vardır. Bu denge kondrositlerin kimyasal ve mekanik çevrelerine verdikleri cevap ile meydana gelir. Kondrositler tarafından kıkırdak matriksi oluşturan ögeler sentezlenir. Kıkırdak yıkımı da kondrositler tarafından salgılanan matriks metalloproteinazlar (MMP) ve katepsinler aracılığı ile gerçekleşir. Bu enzimler yine kondrositler tarafından salgılanan doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP) aracılığıyla inhibe edilirler. Kaliteli matriks sentezi için kondrositlerin yetersiz kalması ve kıkırdak metabolizmasındaki dengenin yıkım lehine bozulması sonucunda OA meydana gelir (67).

Mekanik olarak ise, sabit yüklenme matriks yapımını azaltırken aralıklı yüklenme artırır (68). Böylelikle daha az yoğunluktaki aktiviteler eklemi OA'ya karşı korurken, kilo, ağır fiziksel aktivite ve instabilite OA gelişme riskini arttırmaktadır. Özellikle quadriceps femoris olmak üzere kas güçsüzlüğü ve propriyosepsiyon kaybı da eklem stabilitesi ve yük dağılım dengesi üzerindeki etkileri ile OA'nın patogeneze katkı sağlarlar (69).

OA ile ilişkili periartiküler kemikteki değişiklikler, subkondral kemik kalınlığında ilerleyici artma, eklem kenarlarında yeni kemik yapılar (osteofitler) ve subkondral kemik kisti oluşmasıdır. Bu farklılıklar, kemik dokusunda meydana gelen, fizyolojik yeniden şekillenme döngüsüne benzer hücresel ve biyokimyasal süreçlerle düzenlenen adaptasyonunun göstergesidir (70). Başlangıç faktörlerine bağlı olarak eklem oluşumlarının etkilenme sırası değişebilir. Ligament yırtığı gibi akut bir yaralanma ile başlayan, travma sonrası meydana gelen OA haricinde, hangi eklem dokularının tam olarak ilk başta etkilendiğini bilmek çoğu zaman zordur (66).

Artiküler kıkırdak: Genellikle "amortisör" olarak düşünülmesine rağmen, artiküler kıkırdak, en başta eklem normal kayma hareketini mümkün kılan pürüzsüz, düşük sürtünmeli bir yüzey sağlar. Eklem üzerindeki ağırlığın büyük bir kısmı, periartiküler kaslar ve subkondral kemik ve diz içinde menisküs gibi başka dokular tarafından emilir.

Hyaluronik asit, sinovyal sıvıda viskozite sağlayan bir maddedir, fakat sürtünmesiz bir yüzey sağlamak ve eklem yüzeyini muhafaza etmek için, proteoglikan-4 veya yüzeysel bölge proteini olarak da isimlendirilen büyük bir müsin proteinin varlığına ihtiyaç duyar (71).

OA'da en erken patolojik değişiklikler, en fazla yüklenme yaşayan çeşitli bölgelerde eklem kıkırdagının yüzeyinde fibrilasyon ile beraber görülmektedir. Kıkırdak, ilk başta kollajen ağı

gevşeterek, hidrofilik proteoglikanların su çekmesine ve genişlemesine izin verdiğinden dolayı şişer. Kıkırdakta bulunan tek hücre tipi olan kondrositler normalde aktif değildir. Kondrositler normal yapım ve yıkım aktiviteleri yoluyla kıkırdakları muhafaza eden aktif hücrelerdir. OA meydana geldikçe, bu aktivite gözle görülür şekilde hızlanır. kondrosit yapımı artar ve muhtemelen matriks kaybına cevap olarak kümeler meydana getirir. Kıkırdak tamir kapasitesi sınırlıdır ve bir kez kollajen hasarlanır ve azalırsa, anlamlı derecede yerine konamaz (72).

Kemik: Subkondral kemik kalınlaşması (kemik sklerozu), uygunsuz biçimde mineralize olan kollajen yapımının artmasından dolayıdır. Osteofitler; eklemin kenarlarında, çoğunlukla tendonların veya bağların yapıştıkları yerde meydana gelirler. Daha ileri hastalık dönemlerinde, kemik erozyonu tipik olarak görülmez ama kemik kistleri oluşur. Ellerin distal eklemlerinde (distal interfalangealler ve proksimal interfalangealler) en yaygın görülen ve romatoid artrit (RA) ve gutta görülen marjinal erozyonlardan farklı olarak merkezi konumdaki erozyonlarla ilişkili olan erozif OA istisnadır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de belirgin olan kemik iliği lezyonları patolojik olarak, en sık üst üste kıkırdak kaybı olan ve mekanik yüklenmenin en fazla olduğu bölgelerde görülür (73).

Synovium: Semptomatik OA'lı kişilerin çoğunda, OA gelişimi sırasında bir miktar sinovyal inflamasyon (sinovit) ve/veya sinovyal hipertrofi görülmektedir (74).

Yumuşak Dokular: Kıkırdağa ilave olarak olarak, ligamentler, eklem kapsülü ve diz içindeki menisküs dahil eklemin yumuşak doku bileşenleri de OA'dan etkilenir. Bu dokularda, hücre dışı matrikste bozulma ve hücre kaybı görülür. Eklem kapsülünün osteofitlerle birlikte kalınlaşması, OA'lı eklemlerde gözlenen genişlemeye katkıda bulunur (75). Periartiküler kaslar ve sinirler de OA'dan etkilenir, bu da halsizlik ve ağrı ile sonuçlanır (76).

2.3.4. Risk Faktörleri

OA meydana gelmesi ve ilerlemesi ile alakalı çok fazla risk faktörü mevcuttur (77). İleri yaş, obezite, genetik etmenler, kadın cinsiyet, hormonal etmenler, hipermobilité, meslek ile ilişkili faktörler, vitamin eksiklikleri (düşük C, D ve E vitamini düzeyleri), bazı profesyonel sporlar (halter, uzun mesafe koşucuları, bisiklet), dizde zorlamaya sebep olan hareketlerin çok sık yapıldığı aktiviteler (diz çökmek), quadriceps femoris güçsüzlüğü (ekleme binen yük dengesizliği nedeniyle)

ve travma hikayesi diz OA risk faktörleri arasında sayılabilir (56,78).Risk faktörleri tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo-1:Osteoartritte risk faktörleri (56)

Sistemik, değiştirilemez risk faktörleri:	Sistemik, değiştirilebilir risk faktörleri:	Lokal-ekstrinsik risk faktörleri:	Lokal-intrinsik risk faktörleri:
-Yaş -Cinsiyet -Genetik	-Obezite -Kemik mineral yoğunluğu -Beslenme	-Travma -Fiziksel aktivite -Mesleksi aktivite	-Eklem dizilimi bozukluğu -Ligaman laksitesi -Propriosepsiyon kaybı -Kas gücü eksikliği

Yaş: OA’nın en kuvvetli risk faktörüdür, ancak yaşlanma OA patogenezinde tek başına anlamlı değildir (79,80). 45 yaşından önce seyrek görülmekle birlikte, 75 yaş üstü populasyonun yaklaşık % 60’ında OA görülmektedir. Bunun nedeni yaş ile beraber oluşan; kıkırdak incilmesi, ligamentöz laksite, kas kuvvetsizliği, propriosepsiyon kaybı, azalmış doku rejenerasyon kapasitesidir (78).

Cinsiyet: Diz OA kadınlarda daha sıktır, ağrı ve dizabilite de daha şiddetlidir. 55 yaş üstü, menopoz sonrası kadınlarda klinik daha belirgindir (81). OA oluşumunda cinsiyet farklılığının muhtemel sebebi menopoz sonrası meydana gelen östrojen seviyesindeki azalmadır. Diğer taraftan, östrojen seviyeleri ile OA gelişme riski arasında tutarlı bir ilişki bulunamamıştır (82). Hormon replasman tedavisinin (HRT) OA gelişimini hızlandığını gösteren çalışmalar olduğu gibi tersini savunan çalışmalar da mevcuttur (38). Kadınlar ve erkekler arasında kalça OA gelişme riski farklılık göstermez, fakat kalça OA’sı kadınlarda daha hızlı ilerleme göstermektedir (83). Bunun yanında kadınlarda daha çok sayıda eklem tutulumu olup, ağrı, sabah tutukluğu ve eklem şişliği gibi klinik belirtiler daha sık görülmektedir. 80 yaş dolaylarında ise kadın ve erkeklerde insidans ve prevalans eşitlenir (84).

Genetik: OA genetik olarak karmaşık bir hastalıktır. Özellikle heberden nodülleri ile beraber olan generalize OA’daki genetik temel uzun zamandır bilinmektedir. OA çevresel faktörlerle genetik faktörlerin etkileşiminden kaynaklanan dinamik bir hastalık süreci gibi düşünülebilir (85). Heberden nodülleri, radyografik osteofitler, eklem mesafesinde daralma ve diz ağrısı arasındaki korelasyonların tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerinden daha yüksek bulunması genetik faktörlerin etkisini doğrulamaktadır (86). İkiz çalışmalarında, genetiğin, çevresel

etmenlerden bağımsız olarak, diz ve el OA'sı için sırasıyla % 39 ile % 65 ve kalça OA'sı için % 60'a kadar etkili olduğu ortaya konulmuştur (87). Genetik duyarlılığa şu ana kadar dahil edilen genler 2q21.2-q13 kromozomunda bulunan interlökin-1 geni (IL1) kümesi, 2p24.1 kromozomundaki matrilin 3 geni (MATN3), 16q12.1 kromozomundaki IL-4 reseptör α zincir geni (IL4R), 2q32.1 kromozomundan salgılanan frizzled-related protein 3 geni (FRZB), 10q26.2 kromozomundan metalloproteinaz ADAM12 geni ve en son bulunan 9q22.31 kromozomundaki asporin (ASPN) genidir (88). Kromozom 2,4 ve 16 'daki mutasyonlar OA ile ilişkilidir. Ayrıca OA'lı fertlerde 12.kromozom üzerinde tip 2 prokollajen allelleri saptanmıştır. Tip 2 kollajen (COL2A1), tip 1 kollajen (COL1A1), Vit D reseptör (VDR), östrojen reseptör α (ESR1), transforme edici büyüme faktörü 1(TGFB1), insülin benzeri büyüme faktörü 1(ILGF1)'de OA ile ilişkisi olan genlerdir (89). ILGF1'in el OA'sı ile zayıf ilişkili; diz OA'sı ile oldukça güçlü ilişkili olduğu gösterilmiştir (90). Diz OA ile kromozom 7q22 arasında ilişki saptanmıştır (91).

Obezite: Çalışmalarda diz OA ile vücut ağırlığı arasında ilişki gösterilmişken, kalça ve el OA ile vücut ağırlığı arasında ters ilişki bildirilmiştir (92). Obezite ve OA arasındaki ilişkinin el, kalça ve generalize OA'da diz OA'daki kadar belirgin olmaması obezitenin sistemik etkilerinden çok mekanik etkilerini düşündürmektedir (93). El OA ile VKİ arasındaki ilişki göz önüne alındığında, aşırı yüklemenin OA gelişiminde tek sorumlu mekanizma olamayacağı sonucuna varılmıştır (94). Adipoz doku, kıkırdak hasarından sorumlu öncül mediatörlerin üretimine neden olmaktadır. Adipoz doku, oksidatif stresin artması ile aşırı yüklenmeden bağımsız olarak yıpranmanın indüklenmesi ve sitokinlerle benzer aktiviteye sahip moleküller olan adipokinlerin üretilmesi ile OA'nın patogenezinde rol oynayabilir (95). Vücut ağırlığı yalnızca eklemlere binen yükte artış neden olmakla kalmaz aynı zamanda yürüme ve diğer fiziksel aktiviteleri sınırlandırarak da özellikle diz OA için risk oluşturmaktadır (96).

Kemik Mineral Yoğunluğu: OA ile osteoporoz arasında ters ilişki olduğuna dair bulgular olmakla birlikte, iki hastalıktan birinin bulunmasının diğerinin gelişmeyeceği anlamını taşımadığını savunanlar da vardır (97). Çok yüksek kemik kütlesi olan bireylerde, radyografik kalça OA'sı ve diz OA prevalansının kontrol gruplarına göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (98). Aynı zamanda osteoartrit gelişme riski hastanın D vitamini seviyesinden etkilenebilir (46). D vitamini reseptörlerinin nadiren gözleendiği normal kıkırdağın aksine, özellikle OA gelişen kıkırdağının süperfisiyal zonunda kondrositlerden eksprese edilir (99). Preklinik çalışmalar, D vitamininin eklem kıkırdağına olumlu etkisinin olduğunu göstermiştir (100).

Diyet: Son 40 yılda batı ülkelerinde artan yağ tüketimi ile karakterize olan diyet, OA gelişiminde rol oynamaktadır. OA'da yağ asitlerinin patogenezdaki rolü açıkça gösterilmiştir (101). Semptomatik diz OA'sında D vitamini takviyesinin olumlu etkisi gösterilmiştir (102,103). Akdeniz tipi diyetin, çeşitli kronik hastalıklarda yararı gösterilmiştir ve OA ile arasında potansiyel ilişkiye dikkat çekilmiştir (104). Akdeniz tipi diyet ile beslenenlerde DOA'nın daha nadir görüldüğü, yaşam kalitesini arttırdığı; ağrı, sakatlık ve depresif semptomları azalttığı MRG ile değerlendirildiğinde; diz kıkırdağında belirgin bir iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (105-107). Yüksek doz C vitamini takviyesinin kıkırdak hasarı ve diz OA gelişimini azalttığı saptanmıştır (65). E vitamininin, antioksidan etkisi ile; kondrositleri etkilediği, ağrıyı azalttığı ve OA'nın ilerlemesini azaltabileceği gösterilmiş. OA ilerleme riskini beta karotenin azaltabileceği gösterilmiştir (108). Sigaranın OA riskini artırdığını savunan çalışmalar olmasına rağmen; nikotin, kondrositlerin glukozaminoglikan ve kollajen yapım faaliyetini fizyolojik düzeyde artırdığına dikkat çeken yayınlar da mevcuttur (40).

Travma: Çoğu çalışmada diz travmasının diz OA'sının önemli risk faktörlerinden birisi olduğu gösterilmiştir (109). Dizde özellikle; meniskektomi gerektiren menisküs yırtıkları, transartiküler kırıklar, crusiart ligament rüptürleri gibi travmatik olayların ileride etkilenen eklemlerde OA oluşumunu kolaylaştırdığı bilinmektedir (110). Diz yaralanmasından sonra meniskektomi yapılanlarda 20 yıl içinde diz OA gelişme ihtimali 14 kat artmıştır (111).

Fiziksel aktivite: Yapılan çalışmalarda aktivite düzeyi yüksek olan kişilerde kalça OA ve diz OA sıklığında artış tespit edilmiştir (112). Orta düzeyde yapılan kas güçlendirme ve aerobik egzersizler OA için koruyucudur (78). Uzun süre çömelme ve diz bükme gerektiren mesleki aktivitelerin diz OA gelişme riskini artırdığı saptanmıştır (113). Profesyonel uzun mesafe koşucuları ve profesyonel futbolcularda kalça OA ve diz OA gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (85).

Eklem dizilimi bozukluğu: Kalça, diz veya ayak bileği dizilimdeki bozukluk, diz üzerine binen yük dağılımını etkiler (114). Varus ve valgus uyumunun medial ve lateral diz OA progresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (115).

Ligaman laksitesi: Diz laksitesi dizde OA oluşumuna ve progresyonuna eğilim yaratmaktadır. Eklem biyomekaniğini değiştiren bir diğer etken bacak boy eşitsizliğidir. Bir çalışmada 2 cm bacak uzunluk farkının radyografik diz OA gelişme riskini iki kat artırdığı ve bunların %40' ında semptom olduğu saptanmıştır (116).

Kas güçsüzlüğü ve proprioepsiyon bozukluğu: Quadriceps femoris kasında zayıflık diz OA'lı hastalarda fazladır. Bazı kişilerde proprioepsiyon duyusunda da bozukluk mevcuttur. Bu ise eklem içindeki ve eklem çevresindeki mekanoreseptörlerdeki hasardan ileri gelmektedir. Bunun en tipik örneği Charcot eklemidir (69).

Hipermobilite: Hipermobilitesi olan kişilerde, normal hareket açıklığında meydana gelen olağan dışı mobilitenin, eklemde anormal strese sebep olarak, kıkırdak ve subkondral kemikte hasara, yaralanmaya ve dolaylı olarak OA gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir (117). Yapılan çalışmalarda artiküler hipermobilite ve el OA gelişme riski araştırılmış; karpometakarpal (KMK) eklem OA' sı ile hipermobilite arasında ilişki saptanmıştır (118). Hipermobilitenin, proksimal interfalangial eklem OA' sına karşı koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır (119).

2.3.5. Sınıflandırılması

OA; etiyolojiye, tutulan eklem veya spesifik özelliklerine göre sınıflandırılabilir (56). ACR OA sınıflaması tablo 2'de verilmiştir.

Tablo-2: ACR Osteoartrit Sınıflaması (56)

A. EKLEM SAYISINA GÖRE a-Monoartikuler b-Oligoartikuler c-Poliartikuler B.EKLEMİN YERİNE GÖRE a- Kalça OA 1. Superolateral 2. Medial 3. Konsantrik b- Diz OA 1. Medial kompartman 2. Lateral kompartman 3.Patellofemoral kompartman c- El OA 1.İnterfalangeal 2.Başparmak tabanı 3.İnterfalangeal ve başparmak tabanı d- Vertebra OA 1.Apofizyal eklem 2.İntervertebral disk hastalığı e- Diğer	A.PRİMER(İDİOPATİK) OA B. SEKONDER OA a.Metabolik sebepler 1.Okranozis 2.Akromegali 3.Wilson Hastalığı 4.Hiperparatroidizm 5.Hemokromatozis 6.Kashin-Back hastalığı 7.Kristal depo hastalığı 8.Gut 9.Psödogut 10. Basit kalsiyum fosfat b. Anatomik sebepler 1.Üst femoral epifiz kayması 2.Epifizyal displazi 3.Doğuştan kalça çıkığı 4.Blount hastalığı 5.Perthes hastalığı 6.Bacak boyu eşitsizliği 7.Hipermobilite sendromları c.Travmatik sebepler 1.Major eklem travması 2.Ekleme uzanan kırıklar ve osteonekroz 3.Eklem cerrahisi 4.Kronik hasarlanma (meslek artropatileri) d.Enflamatuar sebepler 1.Enflamatuar hastalıklar 2.Septik artrit e. Nöropatik sebepler 1.Tabes Dorsalis 2.Diabetes mellitus	A. ENFLAMATUVAR OA B. EROZİF OA C. ATROFİK VEYA DESTRUKTİF OA D. KONDROKALSİNOZİS İLE BERABER OLAN OA E. DİĞERLERİ
--	--	--

2.4. Diz Osteoartriti

2.4.1. Tanım

Diz OA, diz eklemi hiyalin kıkırdığının zarar görmesinden ileri gelen dejeneratif ve kronik bir hastalık olup, 65 yaş üstü popülasyonda en fazla görülen artrit ve kas-iskelet sistemi hastalığıdır (120). Diz eklemi, OA’de semptomatik olarak en sık etkilenen eklemdir (1). En sık tutulum medial kompartmanda olmakla birlikte; tibiofemoral eklem %75, patellofemoral eklem %50, tek başına tutulumu nadir olan lateral kompartmandır %25 oranında görülmektedir (85).

2.4.2. Tanı Ve Klasifikasyon Kriterleri

Diz OA'sı için en sık ACR tarafından önerilen kriterlerdir kullanılmaktadır. Diz OA tanı kriterleri Tablo-3'te özetlenmiştir (121). Bu kriterler özellikle klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. Diz OA tanısı klinik pratikte ise anamnez ve fizik muayene ile kolaylıkla konulabilir. Radyografi klinik görüşü desteklemek ve ayırıcı tanı amaçlı kullanılmaktadır (122).

Tablo-3: ACR Diz Osteoartriti Tanı Kriterleri (56)

Klinik Tanı Kriterleri	Klinik ve Radyolojik Tanı Kriterleri
1.Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı 2.Aktif eklem hareketinde krepitasyon 3.Sabah tutukluğunun 30 dakika ve altında olması 4.38 yaş ve üzerinde olmak (Yaş $\geq$ 38) 5.Muayenede dizde kemik genişlemesi saptanması	1.Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı 2.Radyografide eklem kenarlarında osteofitler 3.OA' nın tipik sinovyal sıvı bulguları (berrak, visköz veya beyaz küre sayısı $< 2000/mm^3$ ' den en az ikisi olmalı) 4.40 yaş ve üstü olmak (Yaş $\geq$ 40) 5.Sabah tutukluğunun 30 dakika ve altında olması 6.Aktif eklem hareketinde krepitasyon alınması
OA tanısı için; 1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 5 veya 1, 4, 5 numaralı kriterlerin varlığı gereklidir.	OA tanısı için; 1, 2 veya 1, 3, 5, 6 veya 1, 4, 5, 6 kriterlerin varlığı gereklidir.

2.4.3. Klinik Belirti ve Bulgular

OA'nın en temel semptomları eklem ağrısı, katılık ve lökomotor kısıtlılıktır (123).

Ağrı: OA'da ağrı mekanik karakterdedir yani aktivite ile artar, dinlenmekle azalır. Ağrı, en yaygın görülen klinik belirtidir (124). Çoğunlukla günün ilerleyen vakitlerinde artar fakat sabahları uyandıktan hemen sonra daha da kötüleşebilir (125). Şiddetli OA'da uykudan uyandırabilen gece ağrısının da olabilir. Bazen yanıcı özellikte olup, eklem etrafında yaygındır ve uyuşma da görülebilir; bu özellikler aynı zamanda eşlik eden fibromiyaljiyi de göstermektedir (124). Özellikle büyük eklem OA'sına ağırlı eklem çevresi yumuşak doku lezyonları bulunabilir (126). Eklem kıkırdığı sinir ve damardan yoksun olduğundan dolayı, doğrudan ağrı sebebi değildir. Periost, subkondral kemik, eklem çevresindeki ligamanlar ve kaslar, sinovyum ve eklem kapsülü ise zengin innervasyona sahiptir ve önemli ağrı kaynaklarıdır (56). Ağrının lokalizasyonu tutulan diz bölümünü işaret edebilir. Patellofemoral eklem OA'sında ağrı dizin ön tarafında lokalize olurken,

tibiofemoral eklem medial kompartman OA'sında ağrı dizin iç kısmında veya daha yaygın olabilir (127). Patellofemoral eklem OA'sında meydana gelen ağrı uzun süreli oturma, merdiven veya yokuş tırmanma ve alçak bir sandalyeden ayağa kalkma ile daha da artar. Yaygın ön diz ağrısıyla birlikte distale yayılan ağrı; orta ila şiddetli diz OA'sı olduğunu göstermektedir (128). İleri diz OA'sında gece uykudan uyandıran ağrı görülür. Diz OA çoğunlukla komplike bir popliteal kist (Baker kisti) yoksa dizin arkasında ağrıya sebep olmaz. Hastalar ayrıca düşmeyle ilişkili olabilen güvensizlik hissinden söz ederler (129). Ağrı düzeyi daima radyolojik bulgularla uyumlu olmayabilir. Örneğin radyolojik olarak şiddetli OA'sı (Kellgren ve Lawrence Evre 3-4) olanların %50'sinden daha azı ağrıdan şikayetçidir. Yapılan bir çalışmada diz OA'lı olan 114 hastada K-L evrelemesinin Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC) ağrı subskorlaması ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (130).

Şişlik: OA'da kıkırdak ve kemikte görülen proliferatif değişiklikler “osteofit” olarak adlandırılır. Eklem genişliğini bu osteofitler arttırmaktadır (131).

Sertlik: OA'lı hastalar, bir süre hareketsizlikten sonra, harekete başlarken eklemlerinde tutukluk hissederler. Katılık süresi yarım saatten azdır. Eklem sertliğine eklem kapsülünün kalınlaşmasının neden olabileceği iddia edilmektedir (132).

Eklem hareket kısıtlılığı; Hareket kısıtlılığının sebebi; ağrı, eklemdeki yeniden yapılanma, osteofitler, ve eklem kapsülünde kalınlaşmadır. Önce fleksiyon kısıtlılığı sonrasında ekstansiyon kısıtlılığı gelişir (133).

Krepitasyon: Eklem kıkırdağının kaybı ve eklem yüzeyinin düzensizliği sonucu oluşan krepitasyon, önemli klinik bulgulardan biridir. Aktif ve pasif eklem hareketlerinde işitilen krepitasyon, kaba bir krepitasyondur. Şiddetli tutulumda ise ‘krakman’ duyulur (133).

Fonksiyon kaybı: Fonksiyon kaybı etkilenen eklem spesifikidir. Örneğin; diz OA'da çömelme ve merdiven çıkmada zorluk ve yürüme mesafesinde azalma, el OA'da kavramada zorluk, omuz OA'da giyinmede zorluk görülebilir. Ağrı, fonksiyon kaybının başlıca sebebi olmakla birlikte, kas gücü ve eklem hareket açıklığında azalma da bu duruma katkı sağlamaktadır (129).

Deformite: OA'da eklemde gelişen yapısal değişiklikler sebebiyle deformite meydana gelebilir. Diz OA'da medial tibiofemoral kompartman tutulması daha çok görülmektedir ve varus

deformitesine sebep olur. Lateral tibiofemoral kompartman tutulumu sık değildir ve valgus deformitesi gelişir (132).

Eklem kilitlenmesi: Tibia ile femur arasında eklem içindeki hareketli cisimler (osteofit, kırık vs.), kırık ya da sinovyumun sıkışmasından dolayı gelişir (131).

2.4.4. Labaratuvar Bulguları

OA'ya spesifik bir tanı testi mevcut değildir. Primer (idiopatik) OA'da eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), hemogram, idrar ve kan biyokimya tetkikleri olağandır. Antinükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) negatiftir (134). Sinoviyal sıvı analizi; bir tek effüzyon olduğunda diğer hastalıklar ile ayırıcı tanı sağlamak amacıyla yapılabilir. OA'da sinoviyal sıvı; vizkozitesi normal, hafif enflamatuar özellikte ve hücre sayısı 2000/mm³'ten azdır (51).

2.4.5 Radyolojik Bulguları

Radyolojideki bütün gelişmelere rağmen OA'nın değerlendirilmesinde direk grafi hâlâ vazgeçilmezdir. Ucuz ve kolay ulaşılabilen bir yöntem olmasının yanında uzaysal çözünürlüğü en yüksek olan görüntüleme yöntemidir (135). Diz OA'da osteofitler, skleroz, eminensialarda sivrileşme, kistler, eklem fareleri ve eklem aralığında daralma görülebilmektedir. Eklemde gelişen açılma ve subluksasyon ağırlık verilerek çekilen grafilerde iyi görüntülenebilir (136). Diz OA'da radyolojik evreleme için sıklıkla K-L skalası kullanılmaktadır (135). K-L radyolojik evreleme skalası tablo 4'te özetlenmiştir. Çoğunlukla OA'da, radyolojik bulgularla klinik belirtiler arasında zayıf bir ilişki mevcuttur (56).

Tablo-4: K-L Radyolojik Evreleme Skalası (137).

Evre 0	Yok	Osteoartrit bulgusu yok
Evre 1	Şüpheli	Şüpheli osteofitler, normal eklem aralığı
Evre 2	Hafif	Kesin olarak osteofit varlığı mevcut, eklem aralığında daralma şüpheli
Evre 3	Orta	Orta derecede ve fazla sayıda osteofit mevcut, eklem mesafesinde belirgin daralma, hafif skleroz varlığı
Evre 4	Ciddi	Büyük osteofitler, belirgin skleroz ve kistler, eklem aralığında ileri derecede daralma, kemik uçlarında kesin deformite

MRG ve Bilgisayarlı tomografi (BT): Erken değişiklikler belirlenebilir, fakat rutin olarak kullanılmazlar ki osteonekroz gibi ayırıcı tanıları dışlamak amacıyla kullanılabilirler (56).

Ultrasonografi (USG): Radyasyon içermez ve maliyeti uygundur. Sinovyal hipertrofi ve effüzyon, baker kistleri, çevre yumuşak dokuyu gösterir. Bununla birlikte başka bir yararı da eklem içi ve ya eklem çevresi yumuşak doku enjeksiyonlarına yardımcı olmasıdır. Dezavantajları; kemik yapıdan kolaylıkla geçmemesi, objektif olmaması, kişi bağımlı olması ve standart tanı kriterlerinin olmamasıdır (67).

Sintigrafi: Spesifik radyolojik değişiklikler meydana gelmeden yıllar önce subartiküler kemik fazındaki aktivite artışı, kırıkta kaybının erken döneminde mevcut olan osteoblastik aktiviteyi ve vasküler reaksiyonu gösterebilir (56).

Artroskopi: Bir diğer görüntüleme yöntemidir. Radyolojik bulgular ile semptomların uyuşmadığı kişilerde eklem içi oluşumların görüntülenmesi ve mekanik stabilitenin değerlendirilebilmesi için kullanılabilir. İnvaziv olması bu görüntüleme yönteminin dezavantajıdır (67).

2.4.6. Ayırıcı Tanı

Periartiküler hastalıklar (tendinit, bursit), kemik hastalıkları (kırık, malignite, iyi huylu kemik tümörleri, paget hastalığı, osteomalazi), kas hastalıkları (kontüzyon, hematoma, miyozit, diyabetik kas infarktı), ligaman hasarı (sprain), kırıkta hasarı (menisküs yırtığı) cilt ve cilt altı dokuların hastalıkları (selülit, pannikülit, fasiit), nöropatik ağrı, yansıyan ağrı (kalçadan dize yansıyan ağrı), iskemik ağrı (okludasyon, tromboembolik hastalık, vaskülit) ayırıcı tanıda düşünülebilir (138).

Bununla birlikte ayırıcı tanıları arasında; enflamatuar eklem hastalıkları (RA, seronegatif spondiloartritler), endokrin hastalıklar (akromegali, hiperparatiroidizm), metabolik hastalıklar (okronozis, hemokromatozis, Wilson hastalığı), hipermobilitate (Ehlers-Danlos Sendromu), kristal artropatileri (gut, psödogut), nöropatik eklem hastalığı, kondrodisplaziler, patellofemoral ağrı sendromu da düşünölmelidir (52).

2.4.7. Tedavi

Tedavisi genellikle semptomlara yönelik ve cerrahi olmak üzere iki temel başlıkta incelenir. OA'nın şiddeti artıp da cerrahi gerekmedikçe tedavisi semptomatiktir (139). Tedavi alternatiflerini standardize etmek için bir çok akademik ve profesyonel topluluk tarafından farklı kılavuzlar geliştirilmiştir.

Bunların arasında OARSI, ACR ve Amerikan Ortopedi Cerrahisi Akademisi (AAOS) yayınlarını bulabiliriz (140). Diz OA tedavisinde birçok tedavi kılavuzu bulunmaktadır. Tablo-5 ve tablo 6'da sıklıkla kullanılan tedavi kılavuzları verilmiştir.

Tablo-5: Diz OA tedavisinde 2012 ACR tedavi önerileri (141)

Non-farmakolojik tedavi önerileri	Farmakolojik tedavi önerileri
Güçlü öneri düzeyi olan tedaviler ☐ Aerobik ve rezistif egzersizler ☐ Su içi egzersizleri ☐ Kilo verme	Duruma göre önerilenler ☐ Parasetamol ☐ Oral NSAİİ ☐ Topikal NSAİİ ☐ Tramadol ☐ Eklem içi kortikosteroid enjeksiyonu
Duruma göre önerilenler ☐ Eğitim programlarına katılmak ☐ Egzersizler ile birlikte manuel terapi ☐ Psikososyal destek ☐ Patellar bantlama (medial yönlendirici) ☐ Lateral kompartman tutulumunda medial kamalı tabanlık ☐ Medial kompartman tutulumunda subtalar destekli tabanlık ☐ Termal ajanların kullanımı ☐ Yürüme yardımcı cihazlar ☐ Tai chi ☐ Akupunktur * ☐ TENS *	Duruma göre önerilmeyenler ☐ Kondroitin sülfat ☐ Glukozamin sülfat ☐ Topikal kapsaisin
Öneri düzeyi olmayanlar ☐ Tek başına veya güçlendirme egzersizleri ile birlikte denge egz. ☐ Lateral kamalı tabanlık ☐ Tek başına manuel terapi ☐ Diz breysleri ☐ Lateral yönlendirici patellar bantlama	Öneri düzeyi olmayanlar ☐ Eklem içi hyalüronik asit enjeksiyonu ☐ Duloksetin ☐ Opioid analjezik
*Sadece orta ve şiddetli ağrısı olan ve total diz artroplasti adayı olan, ama ameliyat edilemeyen hastalarda önerilir.	

Tablo-6: 2014 OARSI tedavi rehberinde DOA için önerilenler (142)

Tüm hastalar için uygun olan çekirdek tedavi			
Egzersiz (su içi ya da su dışı)			
Kilo kontrolü			
Kuvvetlendirme programı			
Hasta eğitimi			
Sadece diz OA olup komorbiditesi olmayanlar	Diz OA'sı olup komorbiditesi olanlar	Multi eklem OA'sı olup komorbiditesi olmayanlar	Multi eklem OA'sı olup komorbiditesi olanlar
Biyomekanik müdahaleler	Biyomekanik müdahaleler	Oral COX-2 inhibitörleri	Balneoterapi
İntraartiküler kortikosteroid	Yürüme değneği	(selektif SOAİİ)	Biyomekanik müdahaleler
Topikal SOAİİ	İntraartiküler kortikosteroid	İntraartiküler kortikosteroidler	İntraartiküler kortikosteroid
Oral COX-2 inhibitörleri (selektif SOAİİ)	Topikal SOAİİ	Oral non-selektif SOAİİ	Oral COX-2 inhibitörleri (selektif SOAİİ)
Kapsaisin		Duloksetin	Duloksetin
Oral non-selektif SOAİİ		Biyomekanik müdahaleler	
Duloksetin		Asetaminofen (Parasetamol)	
Asetaminofen (Parasetamol)			

OA'daki yeni kemik meydana gelmesi ve kırık kayıpları gibi değişiklikleri ortadan kaldırarak OA'yı tamamen geri döndüren veya engelleyen bir tedavi protokolü mevcut değildir. (25). Diz OA'sının tedavisinde amaç; klinik belirtileri kontrol altına almak, eklemin hasar görmesini azaltmak, fonksiyonelliği korumak ve arttırmak, hastanın hayat kalitesini arttırmaktır. Diz OA'nın optimal yönetimi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin birlikte uygulanmasını gerektirir (143). İlk başta non-invaziv yaşam stili değişikliği, farmakolojik alternatifler ve rehabilitasyon teknikleri denenmelidir. Konservatif tedaviye yanıt vermeyen hastalar için tedavi cerrahidir (144).

2.4.7.1. Non-Farmakolojik Tedaviler

OA tedavisinde amaç, bu eklemlerden ileri gelen ağrı sinyallerini kontrol altında tutmak, fonksiyonelliğini ve yaşam kalitesini arttırmaktır. DOA'nın tedavisinde non-farmakolojik tedaviler her zaman ilk seçenek olarak denenmelidir (145).

Hasta Eğitimi: Yapılan çalışmalarda hastalık hakkında bilgilendirilmenin, endişe düzeyini azalttığı, hastalıklarının ne olduğunun anlaşılmasına yardımcı olduğu fakat bunun ağrı ve fonksiyonellik üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (146).

Kilo Verme: Obezite özellikle Diz OA'sı için önemli bir risk faktörüdür. Vücut ağırlığının yüzde beşi kadar kilo kaybının WOMAC ağrı ve fonksiyon puanlarında önemli yarar sağladığı saptanmıştır (147). Kilo kaybı, klinik belirtilerin yönetilmesinde önemlidir. Egzersizin faydası, kilo kaybı ile artar (148). Kilo yönetiminde hedef, altı aylık bir süre içinde yüzde 5 ila 10 arasında bir kilo kaybıdır (149). Ağırlık taşıma aktiviteleri sırasında dizlerin üzerine binen önemli yük nedeniyle, ideal vücut ağırlığının korunması eklem yapılarını korumak ve semptomları iyileştirmek için önemlidir. Obezitenin ve eklem aşırı yüklenmesinin mekanik sonuçlarına ek olarak, leptin ve adiponektin gibi yağ dokusu tarafından salınan adipokinler doğrudan OA ve kıkırdak hasarının enflamatuar bileşeninde yer alır. Diyet ile birlikte egzersiz yapanlarda en yüksek kilo kaybının elde edildiği (%11.4) ve 18 ay sonra ağrı skorlarında yaklaşık % 50'lik bir azalma olduğu saptanmıştır. Hastaların % 38'inde ağrının hiç olmadığını veya çok az ağrı olduğu gösterilmiştir (150). Ayrıca, vücut ağırlığındaki yüzde değişimin derecesi ile eklem semptomlarındaki iyileşme arasında ilişki gösterilmiştir ve vücut ağırlığında en az yüzde 10 azalma sağlandığında daha güçlü etkiler elde edildiği tespit edilmiştir (151).

Egzersiz: DOA'sı olan tüm hastalarda ağrıyı azaltmak ve eklem koruması için sürekli egzersiz yapılması önerilir. Egzersiz, kilo kaybının yanı sıra diz OA tedavisinin temel bir bileşenidir (152). Eklem hareket açıklığını (EHA) artırmak, kas ve tendonları germek, kas kuvvetini ve enduransı arttırmak, ağrıyı hafifletmek ve etkilenen bölüm üzerindeki ağırlığı azaltmak diz OA'sında egzersiz tedavisinin hedeflerindendir (153). Egzersizin ağrıyı hafiflettiği ve fonksiyonel kapasiteyi iyileştirdiğine dair güvenilir kanıtlar vardır (154). OA tedavisinde en sık kullanılan non farmakolojik tedavi protokolü egzersizdir. Diz OA'lı tüm hastalara yaş, radyografik hastalık şiddeti, ağrı şiddeti, fonksiyonel seviyeler ve komorbiditelerden bağımsız olarak egzersiz konusunda danışmanlık yapılmalıdır. Ancak, egzersizin faydalarının uzun vadede devam etmediği gösterilmiştir ki bu da büyük ölçüde egzersiz programına bağlılık oranlarının zamanla azalmasıyla ilişkilidir (155). Şu anda, egzersiz modalitelerinin ve dozajının (yani yoğunluk, süre ve sıklık) optimum düzeyi hakkında veriler kısıtlıdır. Diz OA'sı olan hastaların çoğunda düşük yoğunluklu aerobik egzersizler (yürüme, bisiklete binme, kürek çekme ve derin su koşusu) ve alt ekstremiteler güçlendirme egzersizleri bir arada tercih edilmektedir. Bununla birlikte, egzersiz seçimi hastanın hareketliliğine, spesifik bozukluklara (örneğin, güç, hareket açıklığı, aerobik uygunluk ve denge) ve

tercihlere dayanmalıdır (156). Klinik uygulamada, egzersiz reçetesi sıklıkla bireysel özelliklere göre kişiselleştirilir (145). Diz OA'sının ilerlemesi ile koşma gibi aktiviteler arasında bir ilişki olduğunu gösteren araştırma kanıtları nadir olmakla birlikte, özellikle daha ileri OA vakalarında daha fazla eklem hasarını önlemek için koşma veya atlama gibi eklemler üzerinde yüksek etki içeren egzersizler genellikle önerilmemektedir (157). Dizin fleksiyon kontraktürünü önlemek veya en aza indirmek ve diz hareket aralığını artırmak için özellikle hamstringlerin germe veya esneklik egzersizleri, egzersiz programının bir parçası olabilir (156). Su içi egzersizin diz ağrısı, fonksiyonu ve sertliği üzerinde klinik olarak anlamlı etkileri vardır, ancak kontrollerle karşılaştırıldığında etkileri azdır (158).

Ortezler, Breysler ve Yürümeye Yardımcı Cihaz Kullanımı:Baston, koltuk değneği, walker, korse, elastik bandaj gibi asistif cihazlar eklemi korumak ve OA sürecinin ilerlemesini durdurmak amacıyla ekleme binen yükü azaltarak ağrıyı azaltırlar (159). Dizlikler ağır olmayan olgularda veya akut durumlarda kullanılabilir. ACR kriterlerinde özellikle patellayı iç tarafa iten bantlama önerilmektedir (160). Medial kompartman diz OA'sında lateral kama tabanlık kullanımını önerilmemektedir. Lateral tibiofemoral OA ve valgus deformitesi olan hastalar için medial kamalı tabanlıkların, bu hastalar için ağrıda önemli iyileşme sağladığı düşünülmektedir (161). Lateral kama tabanlıklarına kıyasla medial kamalı tabanlıkları araştıran daha az çalışma vardır (162). Lateral kama tabanlıklarının medial diz eklemi yükünü azalttığı gösterilmiştir ancak kontrolleriyle karşılaştırıldığında, lateral kama tabanlıkları, medial DOA hastalarında ağrıda klinik olarak anlamlı bir iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir (163).

Fizik Tedavi Modaliteleri: Fizik tedavi ve rehabilitasyonun amacı ağrı ve katılığı azaltmak, kas kramplarını hafifletmek, eklem etrafındaki yapıları kuvvetlendirmektir. Böylelikle hastanın işlevsel kapasitesi artmakta ve hayat kalitesi yükselmektedir (164). OA tedavisinde yüzeysel ve derin ısıtıcılar, alçak frekanslı analjezik akımlar, Transkutanöz Elektriksel Sinir Uyarımı (TENS), interferansiyel akımlar, ultrason (US), lazer, manyetik alan tedavileri gibi fizik tedavi ajanları kullanılmaktadır. Hastalar, akut enflamatuvar aşamada soğuk uygulama, kronik dönemde daha çok sıcak uygulamadan fayda görmektedirler (67). Bir ısı paketi veya sıcak su şişesi kullanarak ısının lokal olarak uygulanması, diz OA'sı olan hastalarda ağrı üzerinde kısa süreli yararlı etkiler sağlayabilir. Diz OA hastalarında rutin tedaviye ek olarak lokal ısı uygulaması, sadece rutin tedaviye kıyasla ağrı ve sakatlıkta daha fazla iyileşme ile ilişkili bulunmuştur (165). Diz OA'lı hastalarda ultrasonun tedavi etkinliği araştırılmıştır. US'nın diz OA ağrısını azaltmada etkili olduğu ve fiziksel fonksiyonları arttırabildiği ve etkisinin 10 aya kadar devam edebildiği

gösterilmiştir (166). Kısa dalga diaterminin (KDD) diz OA'da ağrıyı azalttığı, fakat işlevsellik üzerine bir etkisinin olmadığı belirtilmektedir (167). Diz OA'da 2-4 haftalık TENS uygulaması ile ağrıda belirgin azalma gözlenmiştir (168). OARSI tedavi rehberinde TENS'in diz OA'lı bazı hastalarda kısa vadede ağrı kontrolüne yardımcı olabileceği belirtilmektedir (169). OA'da TENS'in etkinliği hakkındaki veriler çelişkilidir. Etki mekanizması, beyne nosiseptif uyarının modülasyonunun omurilik dorsal boynuzundaki presinaptik inhibisyonu yoluyla gerçekleşen kapı kontrol teorisine dayanır. Kullanılan diğer tedavi yöntemleri arasında pulsatil elektromanyetik alan, akupunktur, manipulasyon, masaj, yoga, lazer, ultraviyole ve Extracorporeal Shock Wave Therapy (ESWT) bulunmaktadır (56).

2.4.7.2. Farmakolojik Tedaviler

Farmakolojik tedaviler, non-farmakolojik tedaviler ile ağrıda tatmin edici bir hafifleme sağlanamazsa, farmakolojik olmayan tedaviler denendikten sonra veya onlarla birlikte başlatılabilir. OA kronik bir hastalık olmasına rağmen, farmakolojik tedavilerin uzun süreli etkinliği (≥ 1 yıl) ile ilgili araştırma kanıtları sınırlıdır (170).

Topikal Ajanlar: Topikal steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (SOAİİ), sistemik SOAİİ'lerden daha güvenli fakat biraz daha düşük bir etkinliğe sahip oldukları gösterilmiştir. Kısa takip çalışmalarında, tedavinin ilk haftasında ağrıyı kontrol etmede plaseboya göre üstün oldukları, ancak 2 hafta sonra fayda sağlayamadıkları görülmüştür (171). Topikal diklofenak ve topikal ketoprofenin ağrıyı hafifletebileceği belirtilmiştir (172). Topikal diklofenak ve ketoprofenin diz OA'sında 6-12 haftalık sınırlı etkinliği olduğu tespit edilmiştir (173). Hafif ve orta şiddetli diz OA'da % 0.0125 oranında kapsaisin jelin etkili bir tedavi seçeneği olduğunu gösterilmiştir. Bildirilen tek yan etkisi yanma hissidir. Kapsaisin ile 4 haftalık tedavi sırasında, hastaların yaklaşık % 67'sinde yanma hissi görülmüştür ancak hiçbirisi bu nedenle tedaviyi bırakmamıştır (174). Topikal nimesulid jelin, diz OA'sı olan hastalarda yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (175). ACR tedavi önerileri içerisinde de topikal SOAİİ'ler mevcuttur (141).

OA hastalarının büyük bir kısmı yaşlıdır ve çoğu eşlik eden hastalıklara sahiptirler. Bu nedenle, sistemik ilaçların bu popülasyonda neden olabileceği olası etkileşimlere ve olumsuz etkilere dikkat edilmelidir (140).

Parasetamol: Geçmişte OA'da hafif-orta düzeyde ağrının tedavisi için birinci basamak ajan olarak parasetamol kullanılmıştır (176). Güncel çalışmalar, OA'lı hastalarda, diz ve kalça ağrısını iyileştirmede SOAİİ'ların, asetaminofene göre daha üstün olduğunu göstermektedir (177). Asetaminofenin, global değerlendirmelerde ağrıyı azaltma ve fonksiyonu iyileştirme gücü SOAİİ'lardan daha düşüktür, ancak benzer güvenlik profilindedir ve her ikisi de plasebodan üstündür. Asetaminofen ve SOAİİ'lar arasında güvenlik profillerinde genel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, SOAİİ alan hastalarda daha fazla advers gastrointestinal olay görülmüştür (178). Parasetamol tedavi dozu olarak 4 gr/gün'e kadar çıkılabilir (179). Yüksek doz parasetamol alınması akut karaciğer yetmezliği, ciddi karaciğer hasarı ile neticelenebilir (180).

SOAİİ: Hemen hemen bütün OA tedavi rehberlerinde asetaminofenin yeterince ağrı kesici etki sağlamadığı durumlarda SOAİİ ya da spesifik siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinin kullanılması önerilmektedir. Plasebo kontrollü bütün OA çalışmalarında SOAİİ'lerin değişik derecelerde etkili olduğu saptanmıştır (181). SOAİİ kullanan hastalar, ilacın gastrointestinal sistem kanaması, böbrek disfonksiyonu ve hipertansiyon gibi yan etkilere karşı ikaz edilmelidir (178). Çalışmaların sonuçları çelişkili olmasına rağmen, SOAİİ'ler gastrointestinal komplikasyon riskini beş katına kadar arttırmaktadır (182). Kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayanlarda bile, non-spesifik SOAİİ'lerin çoğu, miyokard enfarktüsü, inme, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon (AF) dahil olmak üzere, olumsuz kardiyovasküler olay ihtimalini arttırmaktadır (183). İki ya da daha çok SOAİİ'in birlikte kullanımı etkinliği arttırmaz fakat yan etki ihtimalini artırır (184). Gastrointestinal yan etki ihtimali olanlarda selektif COX-2'ler PPI ile beraber reçetelenmelidir (185). SOAİİ'lerin potansiyel yan etkilerinin azaltılması açısından uzun süreli kullanımlarından çok ihtiyaca uygun kullanılması önemlidir (186).

Opioidler: Bağımlılık, tolerans, yanlılıkla doz aşımı ve hatta mortalite riski gibi ciddi yan etkileri sebebiyle devamlı uzun süreli opioid kullanılması kesinlikle önerilmez (187). Bununla birlikte, opioidlerin sürekli alınması, opioid kaynaklı hiperaljezi ile ilişkili olabilir (188). Opioidler sadece dikkatli bir şekilde seçilmiş hasta grubunda en düşük etkin dozda ve kısa süreli reçete edilmelidir (189). Avrupa Romatizma Birliği (EULAR), OARSI ve Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD) tarafından oluşturulan tedavi rehberlerinde SOAİİ'ların kontraendike olduğu, hastanın tolere edemediği veya yeterli düzeyde klinik cevap alınamadığı durumlarda narkotik analjeziklerin yararlı olabileceği belirtilmektedir (169). Çoğunlukla tramadol ve kodein kullanılmaktadır. İkisinin de parasetamol ile kombine edilmiş preparatları vardır. Yaşlı hastalarda baş dönmesi, kabızlık, sersemlik ve bulantı gibi yan etkileri akılda tutulmalı, kâr-zarar oranı

hesaplanarak kullanılmalıdır (184). Ek olarak, kronik sırt ağrısı veya kalça veya DOA ağrısı olan hastalarda, opioid olmayanlara karşı opioid ilaçlarla yapılan 12 aylık tedaviden sonra ağrı ile ilişkili fonksiyonda bir fark görülmemiştir (190). Bilinen potansiyel risklere ve opioid kullanımının zararlarına ek olarak, tramadol kullanan OA hastalarında mortalite oranının arttığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, tramadol reçete edilen hastaların, naproksen gibi yaygın olarak reçete edilen SOAİ'lara kıyasla bir yıllık takip süresinde daha yüksek bir mortalite oranına sahip olduğu gözlenmiştir (191).

Duloksetin: Kronik ağrı için önerilen duloksetin, antidepresan, merkezi ağrı inhibitörü ve anksiyolitik aktivitelere sahip bir serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörüdür (192). OARSI klavuzunda yandaş hastalığı olmayan yalnız diz OA hastaları ile yandaş hastalığı olan ve olmayan çoklu eklem tutulumlu OA hastalarında duloksetinin yararlı olabileceği bildirilmiştir (142). Plasebo kontrollü bir çalışmada, duloksetinin ağrıyı daha fazla azalttığı bildirilmiştir (193). Yapılan başka bir çalışmada diz OA'sı olan yaşlı erişkinlerde duloksetinin ağrıyı azaltmada işlevselliği arttırmada etkinliği gösterilmiştir (194).

Kalsitonin: Bir mg'lık bir dozda oral kalsitonin kullanımının diz OA'sında yararlı bir farmakolojik ajan olabileceği gösterilmiştir (195).

Risedronat: Risedronatın her ne kadar OA semptomlarında iyileşme sağlamasa ve OA ilerleyişini durdurmasa da, kıkırdak dejenerasyon markerlarında azalma sağladığı saptanmıştır (196).

D vitamini: D vitamini takviyesinin plaseboya göre ağrı ve tibial kıkırdak hacmindeki değişim üzerine etkisi gözlenmemiştir (197).

2.4.7.3. Spesifik Anti-Osteoartritik İlaçlar

Avokado/doymamış soya fasulyesi(ASU):ASU, hem gıda takviyesi hem de bir ilaç olarak kabul edilmektedir. Hem diz hem de kalça OA'sında ağrı üzerine bir kısım yararlı etkisinin olduğu gösterilmiştir (198).

Balık Yağı: Düşük ve yüksek doz balık yağının klinik sonuçlar üzerindeki etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, iki yılda düşük doz balık yağı alan grupta ağrı ve fonksiyonda daha fazla iyileşme bulunmuştur (199).

Kondroidin Sülfat ve Glukozamin: Diz OA'da glukozamin ve kondroitinin etkinliğini değerlendiren randomize çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur (200). Glukozamin ve kondroitin hayvansal ürünlerden elde edilmektedir ve eklem kıkırdağında proteoglikan üretimini arttırmaktadır (201). OA hastalarında monoterapi veya glukozamin ile kombine kullanılan kondroitin, 6 aylık intervalde ağrının azalmasında plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha üstündür (202). Glukozamin ve kondroitin ile kombine tedavi ağrıyı azaltma, fonksiyonelliği artırma, hareketliliği artırma ve eklem şişliğini azaltmada yardımcıdır (203). Bu kombinasyon aynı zamanda semptomatik diz OA'sı olan hastalarda eklem aralığının daralmasını engellemeye yardımcı olmuştur fakat 2 yıllık takip sonrası plaseboya kıyasla anlamlı bir iyileşme gösterilememiştir (204). Kondroitin sülfatın, ağrıyı azaltmada ve fonksiyonu iyileştirmede selekoksib benzeri olduğu, plaseboya göre etkin olduğu bulunmuştur (205).

Diaserin: Diaserin OA'da kullanılan ilk IL-1 inhibitörüdür. Semptomlara olan etkisi tedavinin başlamasından 30-45 gün sonra başlamakta, tedavi bittikten sonra etkisi birkaç ay devam etmektedir. Diaserinin enflamasyonu engelleyici ve ağrı kesici etkileri vardır (206,207). Asetaminofen ve SOAİİ kullanamayan kişilerde tercih edilebilecek bir tedavi seçeneği olabilir. İshal gibi gastrointestinal yan etkisi kullanımı kısıtlamaktadır (67).

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler, direkt nükleer reseptörleri etkileyerek immünsupresif ve antienflamatuvar etkilerini ortaya çıkarır ve enflamasyon yolağını farklı aşamalarda durdurur (140). Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından intraartriküler(İA) kullanım için onaylanan kortikosteroidler: Metilprednizolon Asetat (MA), Triamsinolon Asetat (TA), Triamsinolon Heksasetonid (TH), Betametazon Asetat (BA), Betametazon Sodyum Fosfat (BSP) ve Deksaetazon (208). MA'nın diğer kortikosteroidlere kıyasla ilk 6 haftada ağrı üzerine etkisinin daha fazla olduğu, ancak hepsinin 6.haftadan sonra 12. haftaya kadar eşdeğer analjezi sağladığı belirlenmiştir (209). İA steroidlerin kısa dönem (2 haftaya kadar) orta derecede etkisi gösterilmiştir, ancak uzun süreli kullanımda bir yararı olmadığı belirtilmiştir (210). Aynı ekleme tekrarlayan enjeksiyonlar yapılabilir fakat yılda dört enjeksiyondan fazla yapılmamalıdır (211). Yük taşıyan eklemlere yapılan enjeksiyonlardan sonra kısa vadeli istirahat uygulanması enjeksiyonun etkinliğini artırabilir (212).

Viskosuplementasyon: Hyaluronik asit(HA),bir amortisör ve yağlayıcı olarak görev yapan, eklemlerde doğal olarak oluşan bir sıvıdır. Eksojen HA, endojen HA ve proteoglikanlar kondrosit sentezini artırabilir, böylece kıkırdak bozulmasını önleyebilir ve rejenerasyonunu

destekleyebilir (213). HA'nın 8 haftadan uzun süreli faydası tespit edilmiştir. İA HA'nın uzun vadeli etkilerinin İA kortikosteroidlerden üstün olduğu gösterilmiştir (214). İA HA enjeksiyonları kondrosit apoptozisini azaltarak, kondrosit proliferasyonunu artırarak kondroprotektif etki gösterirler, proteoglikan yapımını uyarırlar, anti inflamatuvar etkileri vardır ve eklem yüzlerinde kayganlaştırıcı özellikleri vardır (215). Yapılan bir çalışmada HA tedavisinin orta dereceli radyografik değişiklikleri olan, hiç efüzyonu olmayan veya hafif dereceli efüzyonu olan ağrılı diz OA'sında etkin olduğu gösterilmiştir (216). HA enjeksiyonlarının, hastaların %75'inde diz replasmanını en az 7 yıl geciktirdiği ortaya konulmuştur (217).

Trombositten Zengin Plazma (PRP): Doku tamirinde rol alan büyüme faktörlerini içerir (218). PRP'nin kas iskelet sistemindeki en çok kullanıldığı durumlar; akut strain ve sprain, tendinopatiler, ligament yaralanmaları, kıkırdak hasarı, gecikmiş kırık iyileşmesi ve diz OA'sıdır (219). Tek bir PRP enjeksiyonunun ağrıyı azalttığını ve işlevselliği ve yaşam kalitesini 6 ay boyunca iyileştirdiğini gösteren kanıtlar vardır. PRP'nin, ağrı ve tutukluk için salin enjeksiyonlarından daha üstün olduğu gösterilmiştir (220). İA PRP ve HA'nın karşılaştırıldığı bir çalışmada ağrı skorları arasında bir fark bulunmamıştır (221). İA PRP enjeksiyonu, HA ve plaseboya göre ağrıyı azaltma ve fonksiyonu düzeltme açısından daha etkilidir (222). Yapılan başka bir çalışmada; İA PRP enjeksiyonu ile diz ağrısı ve fonksiyonunda 12 aya kadar anlamlı düzelme gözlenmiştir (223).

Proloterapi: Diz OA da dahil olmak üzere çeşitli kronik kas-iskelet sistemi ağrıları için kullanılan hipertonic dekstroze enjeksiyonudur. Bağ dokusu ve çeşitli tipteki hücreler (fibroblast, kondrositler vs.) üzerindeki etki mekanizması iyi anlaşılmamıştır. Bununla birlikte, hayvan araştırmalarında dekstroze enjeksiyonunun sürekli olarak fibroblast ve vasküler proliferasyonunu arttırdığı, yoğun kollajen birikimine ve ligament kalınlığında artışa neden olduğu gösterilmiştir (224). Proloterapinin temel uygulama prensibi, ağrılı ligament ve tendonlara ve ayrıca bitişik eklem boşluklarına küçük hacimli (0.5-6 ml) tahriş edici bir çözeltinin, genellikle hipertonic dekstrozun enjekte edilmesidir (225).

2.4.7.4. Diğer Tedaviler

Akupunktur: Plaseboyla kıyaslandığında ağrıyı azaltmada etkisinin çok az olduğu veya hiç etkisinin olmadığı saptanmıştır (226).

Tanezumab: Son yıllarda, sinir büyüme faktörü (NGF) antikorları test edilmiş ve kalça ve diz OA'sı olan hastalarda ağrıyı azaltma konusunda umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Tanezumab (NGF'ye karşı insanlaştırılmış bir monoklonal antikor) ile plaseboyu karşılaştıran bir çalışmada tanezumabın istatistiksel olarak plasebodan daha üstün olduğu, bu etkilerin doza bağımlı olmadığı saptanmıştır (227).

2.4.7.5. Cerrahi Tedaviler

Diz OA için cerrahi seçenekler arasında artroskopi, kıkırdak onarımı, osteotomiler ve diz replasmanı (kısmi ve total diz artroplastileri) gibi çoklu teknikler bulunur. Belirli bir hasta için birden fazla değişken dikkate alınır ve bu prosedürlerden hangisinin en uygun olduğu değerlendirilir. Cerrahiye aday hasta için diz OA'nın yeri, şiddeti, komorbid hastalıkları ve risk faktörleri birlikte değerlendirilmelidir (228).

6 ay boyunca uygulanan tüm uygun konservatif tedavilere rağmen fayda görmeyen, son dönem osteoartritli hastaların bir cerraha yönlendirilmesi düşünülmelidir. Ayrıca, son dönem osteoartritli hastanın yaşam kalitesi büyük ölçüde etkileniyorsa cerrahiye yönlendirilmelidir. Son dönem osteoartritin karakteristikleri, normal uyku düzenlerini bozan ve yürüme mesafesinde ciddi bir azalmaya ve günlük aktivitelerin belirgin kısıtlamasına neden olan eklem ağrısını içerir (229).

Diz OA'sında artroskopinin rolü tartışmalıdır. Artroskopik lavaj ve debridman, diz OA'sının ilerleyişini durdurmaz ve bu müdahalelerden görülen faydalar sınırlıdır (230).

OA diz eklemine sadece bir bölmesi ile sınırlıysa, tek kompartmanlı diz artroplastisini veya boşaltım osteotomisini içeren cerrahi teknikler düşünülebilir. Bir osteotominin amacı, yükü hasarlı bölmeden hasarsız alanlara aktarmak ve eklem artroplastisi ihtiyacını geciktirmektir. Bu prosedür genç ve aktif hastalarda düşünülmelidir (231). Osteotomi ve total diz artroplastisi (TDA) arasında bir alternatif kısmi diz artroplastisidir. İzole medial, lateral veya patellofemoral OA

bulunan belirli hastalarda, tek kompartmanlı diz artroplastisi veya patella-femoral replasman başarılı alternatifler olabilir (232).

Şiddetli ve ileri diz OA'sı olan hastalar için TDA ağrıyla gidermek ve işlevselliği arttırmak için tek seçenek olabilir. Günümüzde TDA, ağrıyla % 90-95 oranında azaltan ve % 1- 2 komplikasyon oranına sahip güvenli ve uygun maliyetli bir tedavi haline gelmiştir (233).

TDA ile en fazla iyileşme, eklem aralığı tam olarak kapanan ve belirgin kemik yıpranması olan hastalarda beklenmektedir (234).

TDA, hastalara yaşam kalitesi, ağrı ve fonksiyon açısından önemli orta ve uzun vadeli faydalar sağladığı için yüksek derecede hasta memnuniyeti ile sonuçlanır. Bununla birlikte, literatürde hastaların % 30'unun TDA sonuçlarından memnun olmadığı bildirilmektedir (235).

Ameliyat öncesi dikkatli hasta seçimi, cerrahi hakkında ortak karar verme ve hastaları cerrahinin gerçekçi sonuçları hakkında bilgilendirme memnuniyetsizlik olasılığını en aza indirmek için gereklidir (236).

DOA'sı olan hastalarda; TDA cerrahisi olanların olmayanlara göre 12 ay sonra ki takiplerinde ağrıda azalma ve fonksiyonel iyileşmenin daha fazla olduğu gösterilmiştir (237).

TDA ile ilişkili komplikasyonlar arasında diğer ameliyatlara ortak olan; venöz tromboemboli ve cerrahi alan enfeksiyonu gibi komplikasyonların yanı sıra nörovasküler hasar, protez eklem enfeksiyonu, protezin aşınması ve yıpranması, peri-implant kırıkları gibi komplikasyonlar bulunur (238).

2.5. Metabolomik

1999 yılında, 'metabolomik' terimi, canlı sistemlerin patofizyolojik uyarılara veya genetik modifikasyona dinamik çok parametrelili metabolik yanıtının nicel ölçümü olarak tanımlanmıştır (239).

Metabolomik, biyolojik bir sistemdeki tüm endojen ve eksojen düşük moleküler ağırlıklı; <1 kilodalton (kDa) küçük molekülleri/metabolitleri yüksek verimle kapsamlı bir şekilde tanımlamak ve ölçmek için hücreler, biyolojik sıvılar, dokular veya organizmalar içindeki

metabolom çalışmasıdır. Metabolomik analizi serum, idrar, beyin omurilik sıvısı, plazma, tükürük gibi vücut sıvılarında yapılabilir (5). Metabolomik; sağlık ve hastalıkta, kişiselleştirilmiş tıp, tek hücre, epidemiyolojik popülasyon çalışmaları, metabolik fenotipleme, biyoteknoloji, ve biyomühendislikte kullanılmaktadır. Kütle spektrometrisi esaslı metabolomikler/lipidomikler, hem biyolojik sıvılar hem de dokudaki hastalıkla ilişkili metabolitlerin tanımlanması için yararlı bir yaklaşım sağlar ve ayrıca metabolitlerden üretilen hastalığın veya tedaviyle ilişkili moleküler modellerin sınıflandırılmasını sağlar. Bu endojen bileşiklerin bileşimi, proteom ve genomun yanı sıra çevresel faktörler, yaşam tarzı faktörleri, ilaç ve altta yatan hastalıktan da etkilenir. Metabolomikler fenotipin yansıması olarak rapor edilir. Metabolomun bir organizmanın genotipi, fizyolojisi ve çevresi ile yakın ilişkisi nedeniyle genomik, transkriptomik ve proteomik için tamamlayıcı olarak kabul edilir (240). Proteomikte olduğu gibi metabolomik de hastalık belirleyicisi olan veya tedavi denetimini sağlayan metabolitleri belirlemeyi amaçlar. Örneğin; hastanın metabolik profili ve genetik yapısına göre diyet önerilerinde bulunulmasına imkân verir (241).

Metabolomik, klinik kimya, transplant izleme, yenidoğan taraması, farmakoloji ve toksikolojide yer alan moleküler ve kişiselleştirilmiş tıpta uygulanır. Metabolom, belirli bir genetik, besinsel, çevresel koşullar altında 3000-20.000 global metabolit profili olarak tahmin edilen bir biyolojik sistem içindeki küçük moleküller ve etkileşimleri olarak tanımlanmıştır (242). Küçük moleküller;peptitler, oligonükleotidler, şekerler, nükleozidler, organik asitler, ketonlar, aldehytler, aminler,AA, lipidler, steroidler, alkaloidler ve ilaçlar, insan-bakteri ürünleri gibi metabolitlerdir ve molekül ağırlıkları 1.500 dalton (Da)'un altındadır (243).

Metabolomun karmaşıklığından dolayı, lipidler, organik asitler, karbonhidratlar, AA'lar, nükleotitler ve steroidler gibi kimyasal olarak çeşitlilik gösteren çeşitli bileşikler henüz tam olarak doğrulanmamış ve rapor edilmemiştir ve bu nedenle, insanda bulunan metabolitlerin tam sayısı belirlenememiştir (244).

Genomik, transkriptomik ve/veya proteomik çalışmalarla birleştirildiğinde, metabolomikler ayrıca birçok karmaşık biyolojik sürecin yorumlanmasına ve anlaşılmasına yardımcı olabilir. Metabolomikler artık tüm sistem biyolojisinin temel taşı olarak kabul edilmektedir (6). Genomik ve proteomik ne olabileceğinin metabolomik ise gerçekte ne olduğu ile ilgili bilgi verir. Bu sebepten ötürü, bütün metabolitlerin ayrıntılı ve nicel ölçümü yani metabolomik

hastalığın teşhisi veya toksik ajanların fenotip üzerindeki etkilerini incelemek için en ideal yöntemdir (245).

Metabolomikler vücut sıvıları veya dokularındaki birçok küçük moleküllü metaboliti kantitatif olarak tespit edebildikleri için OA'daki metabolik değişiklikleri araştırmak için kullanılmıştır (246). Ayrıca, hücresel işlemlerin son ürünleri olan metabolitlerdeki değişiklikler de OA tanısı için uygun bir yöntem olabilir (247). Metabolik ve moleküler anormallikler OA eklemlerinde anatomik ve/veya fizyolojik değişikliklere neden olur (248). Metabolomik yöntemler AA metabolizma profillerinin daha derinlemesine analizini sağlamak için kullanılabilir ve OA'nın daha kapsamlı bir biyomedikal tablosunun elde edilmesinde yararlı olabilir.

2.6. Aminoasitler

AA'lar, proteinlerin temel yapı taşlarıdır. Doğada yaklaşık 300 AA olmasına rağmen, bakterilerden insana kadar tüm canlılar 20 AA ve türevlerinden meydana gelen proteinlerden oluşmaktadır. Proteinler içindeki bütün AA'lar α -AA'lardır (249).

AA'lar, bir amino ve bir karboksil grubu içerirler. AA'ları insanların diyet yoluyla elde edip edemeyecekleri de dahil olmak üzere çeşitli özelliklere göre sınıflandırır (250).

Buna göre, AA'lar 3'e ayrılır.

1. Esansiyel
2. Non-Esansiyel
3. Yarı esansiyel

Bununla birlikte, esansiyel veya esansiyel olmayan olarak sınıflandırma, insan sağlığı için 20 amino asidin tamamı gerekli olduğundan, aslında önemlerini yansıtmaz. Bu AA'ların sekizi esansiyeldir ve vücut tarafından üretilemez. Bunlar: Lösin, İzolösin, Lizin, Treonin, Metiyonin, Fenilalanin, Valin, Triptofandır (250).

Histidin, yarı-esansiyel olarak kategorize edilen bir AA'dır ki yarı esansiyel AA'lar genellikle insan diyetinde gerekli değildir, ancak belirli koşullar altında gerekli hale gelir (250).

Son olarak, esansiyel olmayan AA'lar, insan vücudu tarafından esansiyel AA'lerden veya normal proteinlerin metabolize olması ile üretilir. Esansiyel olmayan AA'lar şunlardır: Asparagin, Alanin, Arginin, Aspartik asit, Sistein, Glutamik asit, Glutamin, Prolin, Glisin, Tirozin, Serin (250).

Ayrıca AA'lar 20 AA listesini iki ana grup ve iki alt grup olan dört gruba ayıran yan zincir yapısı ile kategorize edilmektedir (250).

Bunlar;

1. Polar Olmayan: Fenilalanin, Glisin, Valin, Lösin, Alanin, İzolösin, Prolin, Metionin ve Triptofan.

2. Polar: Tirozin, Serin, Asparagin, Treonin, Glutamin ve Sistein.

3. Asidik ve polar: Aspartik Asit ve Glutamik Asit.

4. Bazik ve polar: Lizin, Arginin ve Histidin

AA'ların özellikleri karmaşıktır, ancak basitçe her bir AA molekülü karboksil (-COOH) ve amino (-NH₂) fonksiyonel grup içermektedir. Her molekül bir yan zincir veya R grubu içerebilir. R gruplarının çeşitli şekilleri, boyutları, yükleri ve reaktiviteleri vardır. Bu, AA'ların yan zincirlerinin kimyasal özelliklerine göre gruplandırılmasını sağlar. Çözünürlükleri yan zincirin boyutuna ve doğasına bağlıdır. AA'lar 200-300 ° C'ye kadar çok yüksek erime noktalarına sahiptir. Diğer özellikleri her bir AA için değişir. 20 AA arasındaki birincil fark, R grubunun farklı bir yapısıdır (250).

Non-polar alifatik AA'lar: Bu gruptaki AA'lar; glisin, alanin, valin, lösin, izolösin, metiyonindir (250).

Glisin: Protein ve nükleik asit sentezi için gereklidir. Kalsiyum absorpsiyonunda yer almaktadır Cildin ve bağ dokularınının sağlam ve esnek olmasından sorumlu olan kolajenin yaklaşık üçte biri glisinden oluşur. Başka bir deyişle, bu AA olmadan vücutta hasarlı dokular onarılamaz (250).

Alanin: Kas için önemli enerji kaynağıdır. En önemli üç glikojenik AA'dan biridir. Şeker metabolizmasında birincil AA'dır. Antikorlar üretimine katılarak bağışıklık sistemini güçlendirir. Alanin temel olarak insan plazmasındaki serbest durumunda bazen yüksek seviyelerde bulunan

esansiyel olmayan bir AA'dır. Bu AA, piruvatın indirgeyici aminasyonu ile sentezlenir ve şeker ve asit metabolizmasına katılır. Ayrıca, bağışıklığı arttırmak; kas dokusu dışında, beyin ve merkezi sinir sistemi için enerji sağlamakla da görevlidir. Ayrıca dokular ve karaciğer arasında meydana gelen glikoz-alanin döngüsünde önemli bir rol oynar (250).

Valin: Kas gelişimi için gereklidir. Valin, sinir sistemi ve bilişsel işlevler için önemli olan önemli bir AA'dır. Valin, Lösin ve İzolösin ile birlikte üç dallı zincirli AA'dan biridir. Bu AA vücut tarafından üretilemez; yiyecek veya takviyeler yoluyla elde edilmelidir. Valin günlük vücut fonksiyonları ve kasların korunması ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi için önemlidir (250).

Lösin: Cilt, kemik ve doku yara iyileşmesinde faydalıdır. Lösin, protein sentezi ve çeşitli metabolik fonksiyonlar için hayati bir AA olarak kabul edilir. Başka bir deyişle, büyüme hormonu üretiminin yanı sıra kan şekeri seviyelerini düzenlemeye yardımcı olan, kas ve kemik dokularının büyümesini ve iyileşmesini teşvik eden temel bir AA'dır. Lösin, fenilketonüri hastaları için faydalı olabilir (250).

İzolösin: İzolösin aslında bir lösin izomeridir ve dallı zincirli AA ailesini oluşturan üç dallı zincirli AA'dan biridir. Temel olarak, dayanıklılığı artırabilen ve kas dokusunu iyileştirmeye yardımcı olabilen bir AA olarak yaygın olarak bilinir. Vücuttaki İzolösin'in birincil işlevi enerji seviyelerini yükseltmek ve vücudun yorucu fiziksel aktiviteden kurtulmasına yardımcı olmak olduğu için profesyonel sporculara ve vücut geliştiricilere özellikle tavsiye edilir (250).

Prolin: Prolin kollajenin önemli bir bileşenidir ve bu nedenle eklemlerin ve tendonların düzgün çalışması için hayati önem taşır. Prolin'in iki kritik faydası olduğu kabul edilmektedir. İlk olarak, kollajen oluşumundan sorumludur. İkincisi, arteriyosklerozun azalmasına yardımcı olur (250).

Aromatik AA'lar:

Fenilalanin: Adrenalin oluşumunda rol oynayan tirozin öncüsüdür. Fenilalaninin depresyon tedavisinde yardımcı olduğu düşünülmektedir, çünkü bu AA dopamin ve norepinefrin gibi beyin kimyasallarının üretimini uyarır. Fenilalanin eksikliğinden kaynaklandığı düşünülen enerji eksikliği, hafıza problemleri, depresyon, uyanıklık ve iştahsızlık gibi çeşitli durumları tedavi etmek için çeşitli fenilalanin formları önerilmiştir (250).

Tirozin: Nörotransmitterler için bir temel AA'dır. Bu AA ayrıca, özellikle dopamin ve noradrenalin gibi plazma nörotransmitter seviyelerini artırır ve vücutta ağrı giderici etkiler sağlayan enkefalinlerin sentezine katılır. Yukarıda adı geçen bileşikler, sinir uyarılarının iletilmesinden ve depresyon gibi durumların önlenmesinden sorumlu oldukları için beyin sağlığı açısından çok önemlidir. Ayrıca, dopamin zihinsel işlev ve ruh hali için de gereklidir ve bu nedenle hafif depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Dünyada yapılan çok sayıda çalışmaya göre, bu AA'nın stres, kaygı hafifletilmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (250).

Triptofan: Enzimler, yapısal proteinler, serotonin, melatonin ve nörotransmitterler gibi çok sayıda yaşam veren biyomolekül için temel yapı taşı olarak kabul edilmektedir. Serotonin, duygusal bozukluklar, ağrı algısı, uyku, sıcaklık ve kan basıncı gibi birçok fizyolojik fonksiyondan sorumludur. Bu AA, merkezi yorgunluğun olası bir aracısı olarak kabul edilmiştir. Bu amino asidin, menopozda depresif durumların tedavisinde yardımcı olduğu ve huzursuz bacak sendromunun semptomlarını hafiflettiği bilinmektedir. Ek olarak, çocuklarda hiperaktiviteyi kontrol etmeye yardımcı olur ve stresi azaltır. Triptofan seviyelerinin artması, uyku düzeni sağlanmasına yardımcı olabilir (250).

Polar AA'lar:

Serin: Çeşitli biyosentetik yollarda önemli bir rol oynar. Ek olarak, glisin ve sistein gibi bir dizi amino asidin öncüsüdür. Serin, glisin adı verilen başka bir AA'dan elde edilen esansiyel olmayan bir AA olarak bilinir ve hem fiziksel hem de zihinsel olarak genel sağlık için önemli olduğuna inanılmaktadır. Bu AA merkezi sinir sisteminin düzgün çalışması için özellikle gereklidir (250).

Treonin: Esansiyel bir AA'dır, vücut tarafından sentezlenemez ve bu nedenle diyetten elde edilmesi gerekir. Bu AA, merkezi sinir, kardiyovasküler, karaciğer ve bağışıklık sisteminin işlevini destekler. Ayrıca, kollajen, elastin ve kas dokusunun üretimine yardımcı olan glisin ve serin sentezine yardımcı olur (250).

Sistein: Bu AA vücuda zararlı tüm etkenlere karşı direnç sağlar, çünkü lökosit aktivitesini oluşturmaktan sorumludur. Bu AA zararlı toksinlere ve radyasyonun neden olduğu hasarlara karşı korumaya yardımcı olur (250).

Metionin: Farklı fosfolipitlerin biyosentezinde bir ara madde olarak işlev gören kükürt içeren bir proteininojenik AA'dır. Tek karbon metabolizmasında önemlidir ve karaciğerde detoksifikasyona yardımcı olur (250).

Asparagin: Glikoproteinlerin biyosentezindeki anahtar rolü ile bilinir. Ek olarak, diğer birçok proteinin sentezi için de gereklidir. İnsan sinir sistemi de dengeyi koruyabilmek için bu amino aside ihtiyaç duyar. Asparagin yorgunluğa karşı direnci artırır ve karaciğerin düzgün çalışmasını iyileştirir. Karaciğerde üretilebilir ve yorgunluğa karşı direnci arttırmaya ve böylece atletik dayanıklılığı geliştirmeye yardımcı olması nedeniyle dünya çapında bilinmektedir (250).

Glutamin: L-Glutamin olarak da bilinen glutamin, birçok metabolik süreçte yer alan en aktif AA gibi görünmektedir. Örneğin, vücudunuzun bir enerji kaynağı olarak daha fazla glikoza ihtiyacı varsa glutamin glikoza dönüştürülür. Ayrıca, normal kan şekeri seviyesinin ve uygun pH aralığının korunmasına da katılır. Aslında, glutamin, insan kaslarında ve plazmada en bol bulunan serbest AA olarak kabul edildi. Glutamin uygun bağışıklık fonksiyonu için hayati öneme sahiptir (250).

Pozitif Yüklü AA'lar:

Lizin: Vücuttaki tüm proteinler için yapı taşı olarak gerekli olan bir AA olarak kabul edilir. Kalsiyum emiliminde ve aynı zamanda kas proteini oluşturmakta önemli bir rol oynar. Ayrıca, Lizin hormon, enzim ve antikor üretilmesine yardımcı olur. Bu amino asidin, anti-nöbet özelliklerine sahipken merkezi sinir sistemini baskıladığı da kanıtlanmıştır. Bu amino asidin, hem kemikler hem de cilt, kıkırdak ve tendon gibi bağ dokuları için gerekli bir madde olan kolajen oluşumunda önemli bir rol oynarken, insan vücudunun kalsiyumu emilimine yardımcı olduğu kanıtlanmıştır (250).

Arginin: Hücre bölünmesinde ve bağışıklık fonksiyonunda önemli bir rol oynar. Ek olarak, yaraları iyileşmesinde rol oynar. Bu amino asidin, nitrik oksidin (NO) öncüsü olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle, NO sayesinde farklı biyolojik sistemlerde aracı olur. Ek olarak, Arginin, üre döngüsünde, bir ara maddedir (250).

Histidin: Genellikle yarı esansiyel AA olarak kabul edilir. Vücudumuz çoğunlukla demir, bakır, molibden, çinko ve manganez gibi temel eser elementleri düzenlemek ve kullanmak için histidine ihtiyaç duyar. Bu AA, antioksidan süper oksit dismutaz (SOD) gibi çok sayıda metal içeren enzim ve bileşik oluşturmak için de gereklidir (250).

Negatif Yüklü AA'lar:

Aspartik Asit: Bu AA non-esansiyeldir ve proteinlerde yaygın olarak bulunur. Vücudun enerji döngüsünde önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. Ayrıca Aspartik asit, ornitin döngüsüne, transaminasyon reaksiyonlarına ve ayrıca pirimidin, pürin, karnosin ve anserin oluşumuna da katılır. Bir süre önce, Aspartik asidin, ribonükleik asit (RNA)ve deoksiribonükleik asit(DNA)'nın işleyişinde ve ayrıca immünoglobulin ve antikor sentezinde çok önemli olduğu saptanmıştır. Bu AA, bir dizi başka AA ve biyokimyasanın oluştuğu sitrik asit döngüsünde önemli bir rol oynar (250).

Glutamik Asit: Bu AA, insan merkezi sinir sisteminde nöronların ateşlenmesini arttıran uyarıcı bir nörotransmitterdir. Ayrıca, Glutamik asit, insan beyinde ve omurilikte, glutamin veya gama-aminobutirik aside dönüştürülmüş büyük bir uyarıcı nörotransmitter olarak tanınır. Bu AA, esansiyel olmayan bir AA olarak kabul edilir. Kan-beyin bariyerini geçebilen az sayıdaki besin maddelerinden biri olan bu AA, beyin fonksiyonunu destekliyor gibi görünmektedir (250).

AA'lar, insan vücudunun temel fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli roller oynar. Fizyolojik AA konsantrasyonu organların fonksiyonlarına bağlıdır ve patolojik durumlar metabolizmalarını değiştirebilir. Son zamanlarda, araştırmacılar AA profillemesine, özellikle çok sayıda hastalığın erken teşhisinde rol oynayan potansiyel uygulamalarına artan bir ilgi gösterdiler. Bir dizi çalışmada, çeşitli hastalık türlerinde ve sağlıklı kontrol grubunda, örneğin Alzheimer hastalarında, Parkinson hastalığı olanlarda ve yaşlı hastalar arasında AA profilinde farklılıklar bulunmuştur (251).

AA'ler, küçük moleküllü metabolitler, sadece peptitlerin ve proteinlerin inşasına katılmakla kalmaz, aynı zamanda serotonin, NO, poliaminler, dopamin ve kreatin gibi düşük moleküler ağırlıklı moleküllerin öncüleri olarak önemli fizyolojik fonksiyonlara sahiptir (12). AA'lar ayrıca bağışıklık fonksiyonunda, sitokin sekresyonunda ve cevabında önemli roller oynar (252). AA'ların tespiti bazı inflamatuvar hastalıkların taranmasına, teşhis edilmesine ve tedavisine

katkıda bulunabilir. İnflamatuvar hastalık ve romatoid artritte plazma AA'larında değişiklikler bulunmuştur (253). Son zamanlarda, bazı çalışmalar bazı AA'ların metabolizmasındaki değişikliklerin patogeneze ve OA'da inflamasyonda yer aldığını bildirmiştir. Örneğin, glutamat aracılı olayların ve araşidonik asit türevi inflamatuvar mediatörlerin OA'da patogeneze ve devam eden süreçlere katkıda bulunduğu bulunmuştur (254). Bu nedenle, AA profillerindeki metabolik değişiklikleri ve bu AA'ların OA'nın başlaması, kurulması ve geliştirilmesindeki işlevlerini araştırmak gerekir.

Alzheimer hastalarında triptofan konsantrasyonunun sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (255). Alzheimer hastalığının erken teşhisinde plazma serbest AA profilinin olası kullanımını gösterilmiştir (256). Alzheimer hastalarında beyin omurilik sıvısında histidin konsantrasyonunun anlamlı derecede düşük olduğunu bildirilmiştir. Ayrıca, idrarda, histidin, 3-metil-histidin ve karnosinin Alzheimer'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (257).

Parkinson hastalığı olanlarda alanin, arginin, treonin ve fenilalanin düzeyinde önemli farklılıklar gözlemlenmiştir. İlerlemiş Parkinson hastalarında bu aminositlerin hepsinin düzeyi hastalığın erken evresindeki hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Analiz edilen diğer AA'lar arasında önemli bir fark olmadığını bildirmiştir (258).

AA'lar, çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahip olup yaşam aktivitelerinde önemli bir madde sınıfıdır; enerji metabolizmasında rol oynayan proteinlerin bileşimi ve nörotransmitterler, nükleik asitler ve koenzimler gibi azot içeren bileşiklerin öncüleridir. Çeşitli patolojik durumlar AA metabolizmasında değişikliklere yol açabilir. Bu nedenle, vücuttaki AA'ların metabolizmasını fizyolojik ve patolojik koşullar altında incelemek, çeşitli hastalıkların patolojik mekanizmalarının yanı sıra tanı ve tedavinin anlaşılmasına katkıda bulunur. Kanser hücrelerindeki metabolizma normal hücrelere göre önemli ölçüde değişir ve bu değişiklikler plazma AA profillerine de yansır. Plazma AA profillerinin kanser hastaları ve sağlıklı kontroller arasında ayırım yapmak için kullanılabileceği bildirilmiştir. Plazmada potansiyel olarak farklı kanserlerin teşhisi için de yararlı olabilir (11).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17/01/2019 tarihli 19.01.25 no'lu karar ile onay alındı (Ek-4). Hastalara ve kontrol grubuna ayrıntılı bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı (Ek-3). Çalışmamız prospektif, kendi içerisinde kontrollü ve tek merkezli olarak planlandı. Çalışmaya Harran Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran; ACR tanı kriterlerine göre primer diz OA tanısı alan 40-60 yaş arası 60 hasta ve 30 kişilik sağlıklı kontrol grubu alındı.

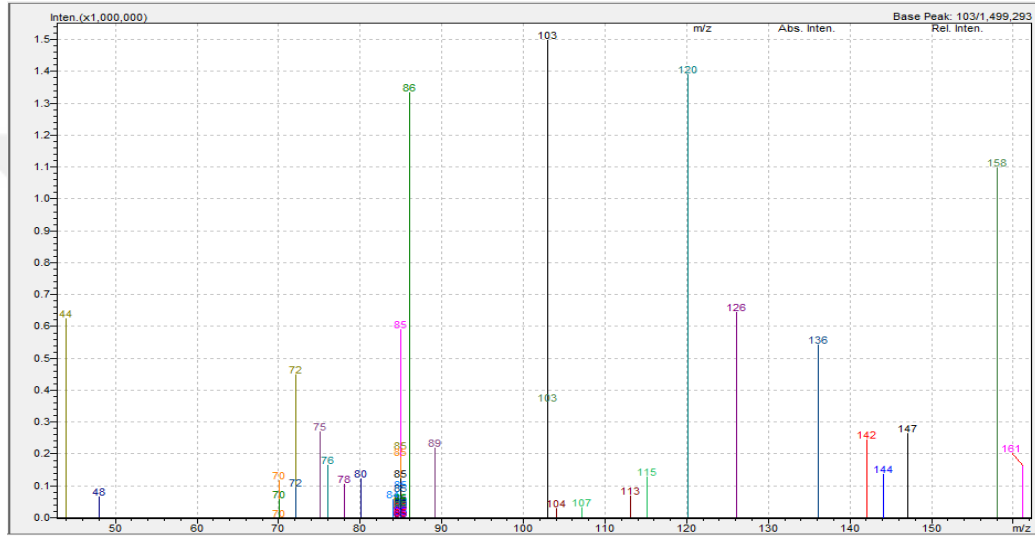
Hastaların diz OA radyolojik şiddeti Kellgren-Lawrence sınıflamasına göre evrelendirildi. Grade 1-2 diz OA'sı olan 30 kişilik grup 1, evre 3-4 diz OA'sı olan 30 kişilik grup 2 ve 40-60 yaş arası, herhangi bir kronik hastalığı olmayan 30 kişilik kontrol grubu olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Çalışmaya 40 yaş altı ve 60 yaş üstü primer diz OA'lı hastalar, sistemik inflamatuvar veya otoimmün hastalığı olanlar, son 3 ay içinde diz eklemi içine glukokortikoid enjeksiyonu yapılmış olanlar, son 6 ay içinde diz eklemi içine HA enjeksiyonu yapılmış olanlar, TDA veya diz cerrahisi geçirmiş olan hastalar, malignitesi olanlar ve tüm sekonder nedenlere bağlı diz OA'sı olanlar dahil edilmedi.

Hastaların yaş, cinsiyetleri kaydedildi. Ayrıntılı fizik muayeneden sonra hastaların boy, kilo ölçümü yapılarak VKİ hesaplandı. Ayrıca diz OA klinik şiddeti WOMAC ile genel yaşam kalitesi ise Short Form-36 (SF-36) soru skalalarıyla değerlendirildi (Ek-1 ve Ek-2). Kontrol grubunun da yaş, cinsiyet, VKİ kaydedildi, genel yaşam kalitesi SF-36 formu ile değerlendirildi.

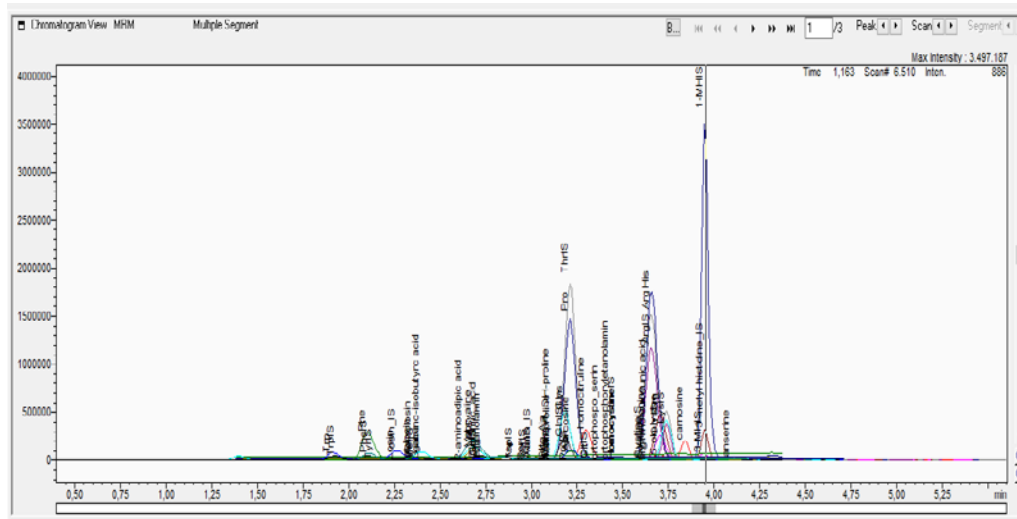
Hasta gruplardan ve sağlıklı gönüllülerden plazma örnekleri için EDTA tüplere 5 ml kan alındı. Alınan kan örnekleri buz aküsü ile biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. Bu kan örnekleri 5000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Bunun ardından tüplerdeki süpernatant kısım sarsılmadan yavaş şekilde pipet yardımı ile ependorf tüplere aktarıldı. Her bir plazma örneği kişinin kendi ismi yazılarak ve numara verilerek numaralandırılan tüplere alındı. Plazma örnekleri çalışmanın yapılacağı güne kadar -80°C'de saklandı.

Plazma serbest AA profilinin çalışılması için -80°C'den çıkarılan örneklerin oda ısısına gelmesi beklendi. Çalışma için JASEM AA kiti kullanıldı. Her bir plazma numunesi için şu aşamalar izlendi. Hasta grupların ve sağlıklı gönüllülerin numuneleri numaralandırılmış steril ependorf tüplere 50µl alındı. Tüplerin üzerine AA kitinde bulunan Internal Standart solüsyonundan

50µl eklendi. Her tüp dikkatlice 5 sn'ye vortekslendi. Daha sonra vortekslenen tüplerin üzerine kit içerisinde bulunan Reagent-1 solüsyonundan 700µl eklendi. Tüpler tekrar dikkatlice 15 sn'ye vortekslendi. Vortekslenen tüpler 5 dk 3000 rpm de santrifüj edildi. Santrifüjden dikkatli bir şekilde alınan örneklerin süpernatant kısmı steril pipet yardımı ile HPLC vial tüplerine aktarıldı. Analiz için LC-MS/MS (Shimadzu 8045, Japan) cihazında ki HPLC kısmında bulunan tepsi bölmesine yerleştirildi ve okutuldu. Mobil faz olarak AA kiti içerisindeki Mobil Faz-A ve Mobil Faz-B kullanıldı. Kolon olarak Restek LC Columns kullanıldı. LC-MS/MS analiz parametreleri ve LC-MS/MS analiz parametreleri pik görüntüsü şekil 6 ve şekil 7 de gösterildi.



Şekil-6: LC-MS/MS analiz parametreleri



Şekil-7: LC-MS/MS analiz parametreleri pik görüntüsü

4. BULGULAR

4.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 20.0 soft ware (SPSS® for Windows Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sayısal veriler ortalama $\pm$ Standart deviasyon olarak sunuldu. Sayısal verilerin dağılımının değerlendirilmesi amacıyla Kolmogorov–Smirnov test uygulandı. Sayısal verilerin dağılımının normal olduğu durumlarda independent-samples t-test, anormal olduğu durumlarda ise Mann–Whitney U test kullanıldı. Gruplar arasında karşılaştırma yapmak için; sayısal verilerin dağılımının normal olduğu durumlarda One-Way ANNOVA testi uygulandı. Post Hoc test olarak Bonferoni testi kullanıldı. Dağılımın anormal olduğu gruplarda ise kıyaslama yapmak için Kruskal-Wallis H testi, anlamlı çıkan sonuçlarda ise ikili karşılaştırma yapmak için Mann–Whitney U test kullanıldı. Sayısal olmayan verilerin kıyaslanması amacıyla Chi-Square test uygulandı. P değeri <0.05 bulunan sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4.2. Bulgular

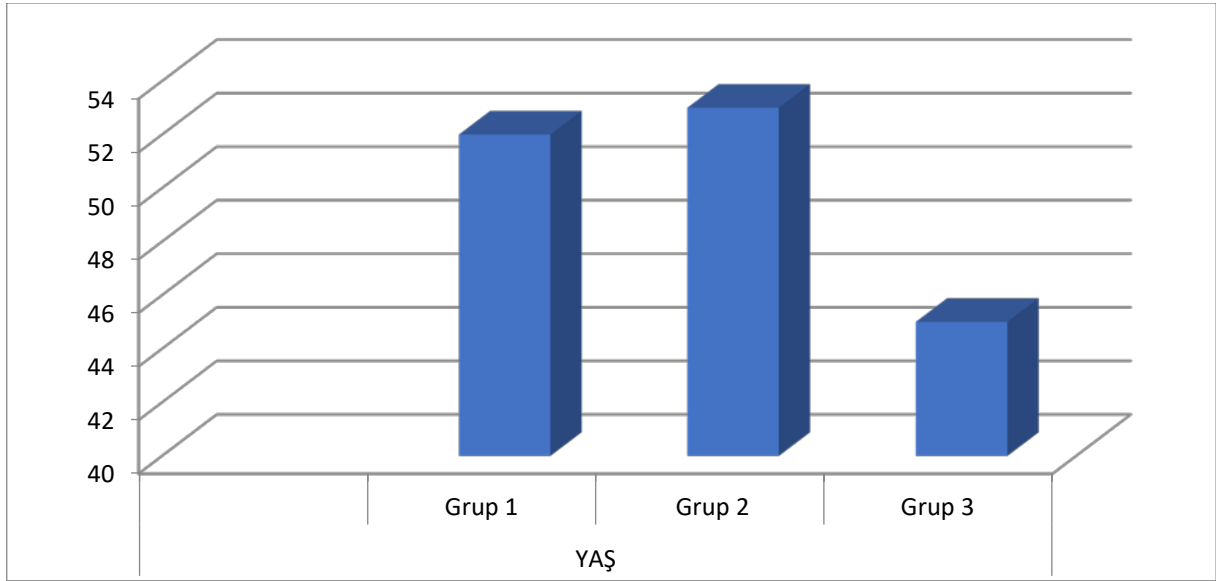
Çalışmaya, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne diz ağrısı nedeniyle başvuran ve ACR tanı kriterlerine göre diz OA tanısı alan; K-L evre 1-2 olan 30 kişilik grup 1, K-L evre 3-4 olan 30 kişilik grup 2 ve 30 kişilik kontrol grubu yani grup 3 dahil edildi.

Grupların yaş ortalamaları, VKİ ve tablo 7'de verildi. Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün yaş ortalamaları sırasıyla; 52.26 ± 5.43 , 53.20 ± 4.87 , 45.56 ± 3.92 yıl idi. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel fark vardı ($p < 0.005$). Grup 3 ile grup 1 ve grup 2' yaş ortalamaları arasında anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0.005$, $p < 0.005$). Kontrol grubunda, hasta gruplara göre yaş ortalaması daha düşüktü. Yaş ortalamaları Grafik-1 de gösterildi.

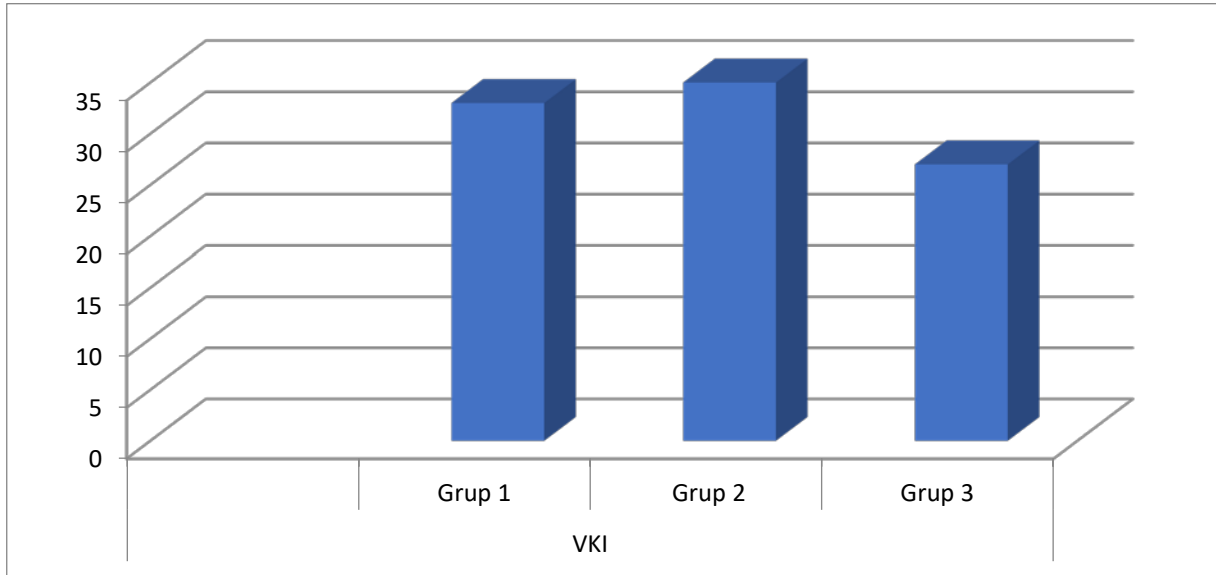
VKİ ortalamaları sırasıyla; 33.15 ± 5.86 ; 35.37 ± 6.11 ; 27.64 ± 4.67 olup, istatistiksel olarak fark anlamlı idi ($p < 0.005$). Bu farkın, Grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı olduğu gözlemlendi ($p < 0.005$). Kontrol grubunda, hasta gruplarına göre VKİ daha düşüktü. VKİ'leri Grafik-2 de gösterildi.

Tablo-7: Grupların yaş ortalaması, VKİ açısından karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
YAŞ	52.26±5.43	53.20±4.87	45.56±3.92	0.000
VKİ	33.15±5.86	35.37±6.11	27.64±4.67	0.000



Grafik-1: Yaş ortalamaları

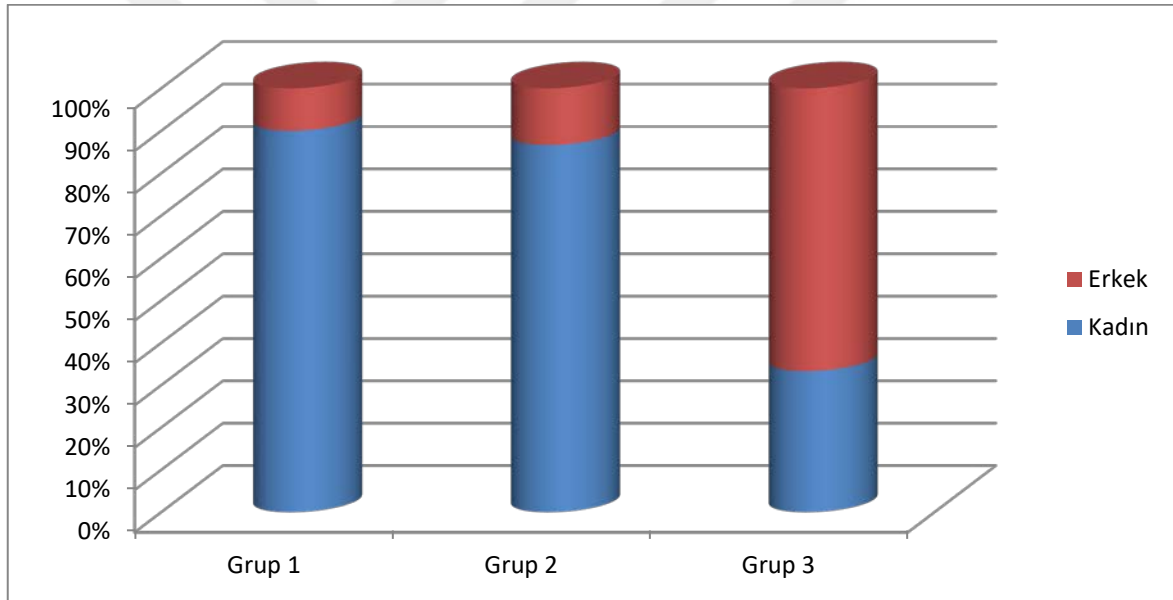


Grafik-2: VKİ ortalamaları

Grup 1; 27 (%90) kadın, 3 (%10) erkek, Grup 2; 26 (%86, 67) kadın, 4 erkek (%13,33); Grup 3;10 (%33,33) kadın, 20 (%66,67) erkekten oluşmaktaydı. Cinsiyet açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.005$). Bu farkın; Grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında olduğu gözlemlendi ($p<0.005$, $p<0.005$). Hasta gruplarda kadın oranı daha yüksek iken sağlıklı gönüllülerde erkekler çoğunlukta idi. Grupların cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırılması tablo 8’de verilmiş olup Grafik 3 de şematize edilmiştir.

Tablo-8: Grupların cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırılması

Cinsiyet	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
Kadın	27(%90)	26(%86, 67)	10(%33, 33)	0, 000
Erkek	3(%10)	4(% 13, 33)	20(%66, 67)	



Grafik-3: Cinsiyet dağılımı

Sağlıklı gönüllülerde, WOMAC indexi değerlendirilmedi. WOMAC skoru Grup 1 de ortalama 49.33 ± 22.28 olup grup 2 de 57.75 ± 17.19 olarak saptanmıştır. WOMAC skorları açısından Grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.139$) (Tablo 9).

Gruplar arasında SF-36 fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, sosyal işlevsellik, fiziksel fonksiyon, enerji/canlılık/vitalite, ruhsal sağlık, ağrı, genel sağlık algısı, sonuçlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.005$, $p<0.005$, $p<0.005$, $p<0.005$, $p<0.005$, $p<0.005$, $p<0.050$,

p<0.050).Sağlıklı gönüllülerde, SF-36 değerlerinin daha yüksek olduğu; hasta gruplarında azaldığı saptandı. Sonuçlar Tablo 9’da özetlendi. Grafik-4’de şematize edildi.

Tablo-9: WOMAC total skor ve SF-36 alt grup skorlarının karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
WOMAC	49.33±22.28	57.75±17.19	-	0.139
Sf36-Fiziksel Fonksiyon	54, 75±24, 84	33, 16±19, 27	86, 00±26, 40	0.000
Sf36-Enerji/Canlılık/Vitalite	43, 66±20, 59	40, 16±15, 72	64, 33±22, 15	0.000
Sf36 Ruhsal Sağlık	55, 86±1, 71	49, 73±17, 40	68, 26±18, 28	0.000
Sf36 Ağrı	45, 32±22, 57	32, 42±22, 71	77, 41±22, 17	0.000
Sf36 Genel Sağlık Algısı	39, 16±17, 37	34, 75±15, 26	62, 66±14, 12	0.000
Sf36 Emosyonel Rol Güçlüğü	37.77±45.26	25.55±35.75	88.88±28.14	0.000
Sf36 Fiziksel Rol Güçlüğü	39.16±42.89	25.83±33.78	85.83 ±29.12	0.000
Sf36 Sosyal Fonksiyon	63.81±23.29	55.75±27.66	87.50±19.42	0.000

SF-36 Fiziksel rol güçlüğü skorlarında; grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlemlendi (p=0.000, p=0.000).

SF-36 Emosyonel rol güçlüğü skorlarında; grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlemlendi (p=0.000, p=0.000).

SF-36 Sosyal fonksiyon skorlarında; grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlemlendi (p=0.001, p=0.000).

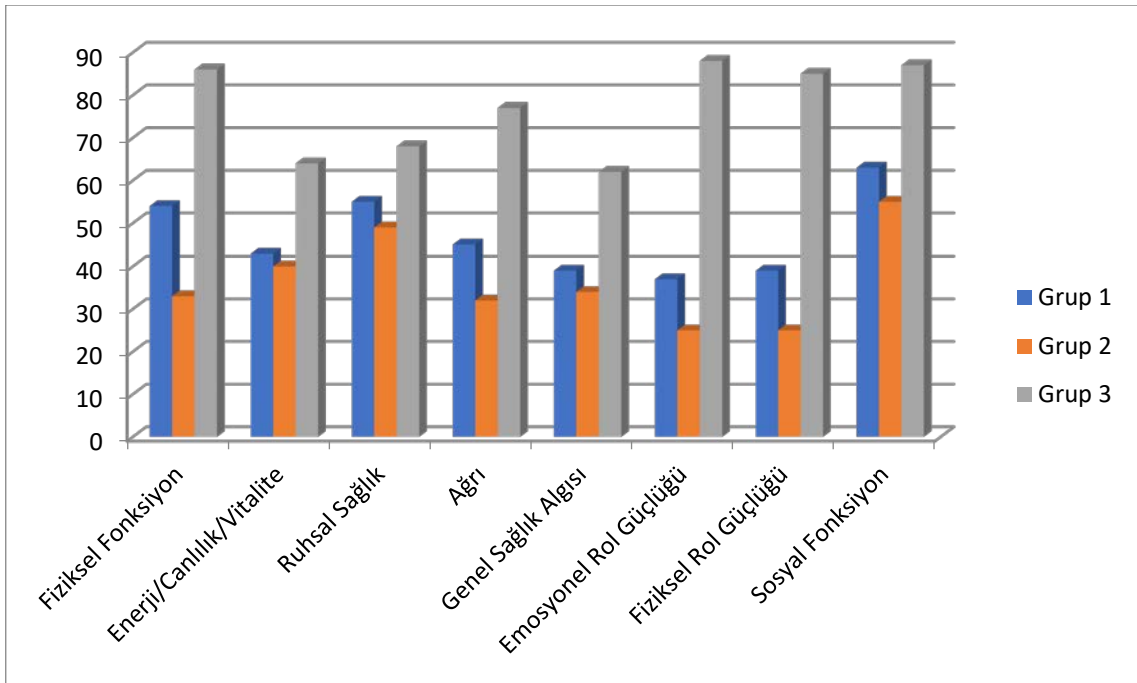
SF-36 Fiziksel fonksiyon skorlarında; grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlemlendi (p=0.000, p=0.000).

SF-36 Enerji/canlılık/vitalite skorlarında; grup 1 ile grup 2 ve grup 3 arasında; grup 2 ile grup 1 ve grup 3 arasında anlamlı fark gözlemlendi(p=0.002, p=0.000, p=0.000, p=0.000),

SF-36 Ruhsal sağlık skorlarında; grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlendi ($p=0.019$, $p=0.000$).

SF-36 Ağrı skorlarında; grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlendi ($p=0.000$, $p=0.000$).

SF-36 Genel sağlık algısı skorlarında; grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlendi ($p=0.000$, $p=0.000$).



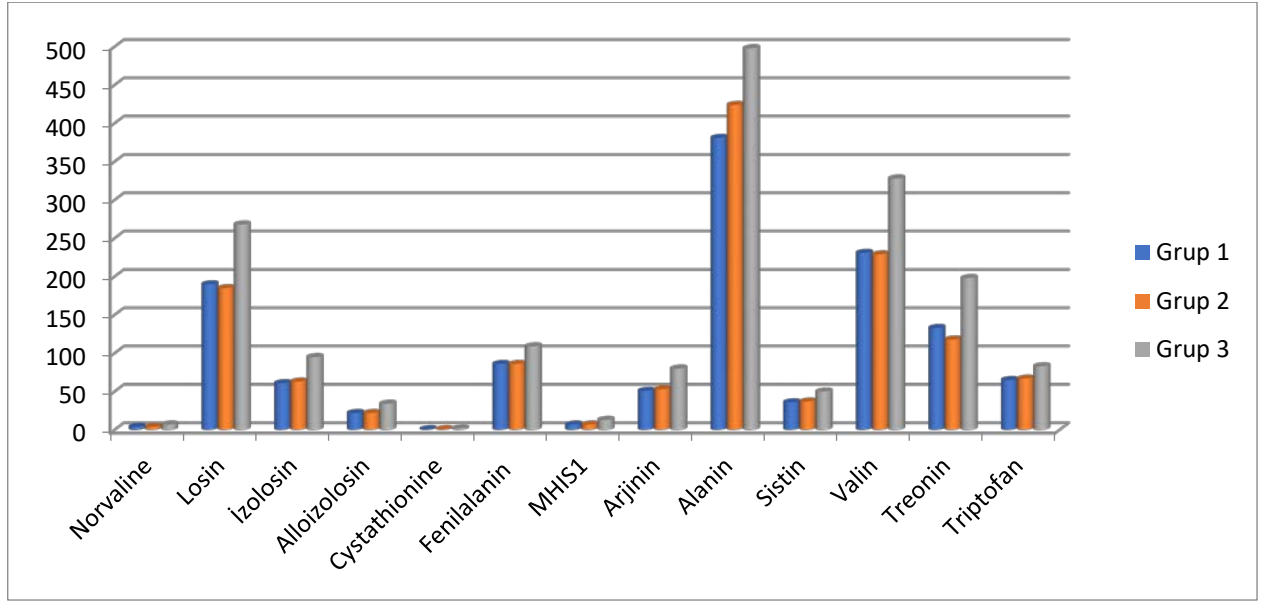
Grafik-4: SF-36 alt grup skorlarının karşılaştırılması

Diz ostoartritinde AA seviyelerini incelediğimiz çalışma sonucundaki, anlamlı AA seviyeleri Tablo 10'de verildi. Grafik-5 'de şematize edildi.

Tablo-10:Gruplar arasında anlamlı fark olan AA'lar

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
Norvaline	4.53±1.07	4.34±1.14	7.27±2.52	0.000^a
Losin	190.12±53.23	185.72±43.25	268.27±99.76	0.000^b
İzolosin	61.63±24.04	63.29±22.60	95.49±38.14	0.000^c
Alloizolosin	22.81±8.01	22.88±7.61	34.84±14.00	0.000^d
Cystathionine	0.87±0.45	0.93±0.47	1.25±0.76	0.044^e
Fenilalanin	86.48±27.81	86.51±17.07	109.84±31.80	0.003^f
MHIS1	7.23±3.67	7.18±3.18	13.69±9.15	0.000^g
Arjinin	51.17±30.97	53.65±35.78	80.82±50.23	0.035^h
Alanin	381.05±117.42	424.48±120.16	498.55±166.49	0, 010ⁱ
Sistin	35.92±18.44	37.59±24.56	50.62±18.09	0, 011ⁱ
Valin	231.48±69.43	228.89±64.88	328.14±100.19	0, 000^j
Treonin	133.00±40.96	118.41±59.95	198.12±97.09	0.000^k
Triptofan	65.20±19.84	67.20±17.62	83.42±27.46	0.006^l

(^agrup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlendi (p=0.000, p=0.000), ^bgrup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlendi (p=0.000, p=0.000), ^cgrup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlendi (p=0.000, p=0.000), ^dgrup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlendi (p=0.000, p=0.000), ^egrup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlendi (p=0.034, p=0.070), ^fgrup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlendi (p=0.005, p=0.001), ^ggrup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlendi (p=0.000, p=0.000), ^h grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlendi (p=0.007, p<0.00) ⁱgrup 1 ile grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı fark gözlendi (p=0.003, p=0.001), ^jgrup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlendi (p=0.023, p=0.031), ^kgrup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlendi (p=0.000, p=0.000). ^k Grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlendi (p=0.001, p<0.00), ^l Grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlendi (p=0.001, p=0.002).)



Grafik-5: Gruplar arasında anlamlı fark olan AA'lar

Norvalin, Lösin, İzolösin, Alloizolösin, Sistationin, Fenilalanin, MHIS1, Arjinin, Alanin Sistin, Valin, Treonin, Triptofan; seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0.00$, $p < 0.00$, $p < 0.00$, $p = 0.044$, $p = 0.003$, $p < 0.00$, $p = 0.035$, $p = 0.010$, $p = 0.011$, $p < 0.00$, $p < 0.00$, $p = 0.006$). Gruplar arasındaki farka bakıldığında tüm parametrelerin hasta gruplarındaki seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır.

Çalışılan diğer AA'ların gruplar arasında gösterdikleri dağılım farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı değildi, tablo 11'de özetlendi.

Tablo-11: İstatistiksel farklılık göstermeyen AA'lar

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Aspartik asit	18.95±7.29	16.11±6.75	21.41±10.13	0.071
Karnozin	0.84±0.82	0.88±1.08	2.53±4.72	0.530
Etanolamin	11.30±3.95	11.01±3.45	10.68±5.73	0.703
Gaba	0.26±0.15	0.24±0.11	0.27±0.16	0.984
Homositrulin	2.03±1.88	1.98±1.29	2.71±1.93	0.212
Trans_4_OHProline	6.20±2.82	6.79±3.30	6.06±2.13	0.699
Ortophosphoryletanolamin	12.52±10.11	12.96±12.01	10.59±8.85	0.754
Glutamin	749.18±172.47	720.81±117.62	800.12±203.56	0.187
Glutamik asit	73.63±36.65	80.37±28.87	89.19±51.68	0.428
Glisin	200.26±147.57	223.52±93.79	216.59±138.12	0.352
Histidin	134.19±62.17	137.09±57.66	161.97±64.62	0.168
Lizin	201.78±41.29	208.48±49.04	243.69±76.51	0.053
Metionin	35.74±9.80	34.95±6.93	43.49±17.16	0.172
Ornitin	184.41±54.96	192.97±57.33	205.99±91.92	0.802
Prolin	419.72±222.51	450.03±175.31	471.36±246.74	0.427
Serin	133.03±55.57	130.04±43.50	146.05±72.88	0.813
Taurin	44.70±16.95	46.75±18.10	46.39±22.80	0.878
4-OH Prolin	7.79±3.78	8.82±4.13	7.38±2.77	0.334
5-OH-Lizin	1.20±1.75	1.04±0.58	1.26±1.11	0.388
Asparajin	90.86±24.36	94.50±23.49	95.80±29.60	0.889
Sitrülin	43.64±16.50	42.21±13.69	51.23±18.06	0.162
Tirozin	123.83±39.37	130.09±30.83	143.42±44.78	0, 123
MHIS3	10.63±10.70	8.30±9.05	16.11±17.81	0.070

5. TARTIŞMA

OA; genetik, mekanik, biyokimyasal etkenler ile özellikle ağırlık taşıyan eklemlerde ilerleyici kıkırdak yıkımı, osteofit meydana gelmesi, subkondral skleroz, sinovyal membran ve eklem kapsülünde bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler görülen dejeneratif bir hastalıktır (1).

Diz eklemi, OA gelişen eklemler içinde semptomatik olarak en sık tutulan eklemdir. Dünyanın farklı yerlerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 65 yaş üzerindeki halkın %10-30'unda semptomatik DOA görüldüğü bildirilmiştir (1). OA görülme sıklığı yaş arttıkça artış gösterir. Özellikle 50 yaş üstü kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (49). Olası OA prevalans ve insidansı OA'nın tanımına çalışılan topluluğa ve değerlendirilen spesifik eklemlere göre değişmektedir (50). Elli yaşından önce erkeklerde daha sık görülmekteyken, 50 yaşından sonra bu oran kadınlar lehine artar (51). Elli beş yaş üstü kişilerin %80'inde şikayeti olmasa bile radyolojik olarak OA görülmektedir (52).

OA'nın etiyolojisi bilinmemektedir. Güncel onaylı tedaviler sadece semptomların giderilmesini sağlar ve hastalığı değiştirmez. Sonuçta, OA'lı hastaların ağrı, fonksiyon ve yaşam kalitesi artık tatmin edici veya yeterince kontrol edilmediğinde eklem replasman tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır (259).

OA öncelikle lokalize bir hastalık olarak görülmekle birlikte, sistemik etkilerin OA semptomlarına ve patolojisine katkıda bulunabileceği anlaşılmıştır (260).

Malek Mahdavi A ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OA da oksidatif stres ve değişen lipit metabolizmasının patolojik önemi göz önüne alınarak, l-karnitin takviyesinin diz OA'sı olan kadınlarda oksidatif stres, lipit profili ve klinik durum üzerindeki etkisini araştırılmış ve sonuç olarak l-karnitin takviyesinin, diz OA'sı olan kadınlarda oksidatif stres ve lipit profilini değiştirmeden klinik durumu iyileştirdiği saptanmıştır (261).

Artan serbest radikal seviyeleri ve azalmış antioksidan düzeyleri hücre organellerini bozarak ve yapısal hasara neden olarak artritte rol oynar (262). Yapılan bir çalışmada; osteoblast hücrelerinde L-arginin ve allopurinolün antioksidan ve inflamatuvar belirteçler üzerindeki sinerjistik etkilerini incelenmiştir. Bu çalışmada, allopurinol ve L-arginin kombine takviyesinin enflamatuvar

belirteçleri önemli ölçüde inhibe ettiği ve bu takviyenin OA'da çok etkili olabileceği gösterilmiştir. Enflamasyonu inhibe eden terapötik ajanların araştırılması, OA'nın önlenmesine ve yönetilmesine yardımcı olabilir. OA da bu ajanların biyokimyasal ve moleküler mekanizmalarını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (263).

Bu çalışmamız da biz de sistemik metabolit değişikliklerinin OA'ya katkısını ve OA semptomları ve şiddeti üzerindeki potansiyel etkilerini araştırmak, OA'nın erken tanı ve tedavisine katkıda bulunacak metabolik incelemeyi yapmayı amaçladık.

OA için en kuvvetli risk faktörüdür yaşlanmadır, ancak yaşlanma OA meydana gelmesi için tek başına yeterli değildir (79,80). Çalışmamızda; Grup 3 yani kontrol grubu ile hastalardan oluşan grup 1 ve grup 2'nin yaş ortalamaları arasında anlamlı fark gözlemlendi. Kontrol grubunda, hasta gruplarına göre yaş ortalaması daha düşüktü. Bu da literatür ile uyumlu olarak yaş arttıkça osteoartrit görülme ihtimalinin arttığını destekler niteliktedir.

Kulkarni K ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VKİ ile diz OA prevalansı ve insidansı arasında ilişki gösterilmiştir (264). Spector TD ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VKİ 30-35 kg/m² olan obez kadınlarda, diz OA gelişme riskinin obez olmayan kadınlara göre dört kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (265). Bizim de çalışmamızda VKİ açısından Grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlemlendi. Sağlıklı gönüllülerde, hasta gruplarına göre VKİ daha düşüktü. OA etyolojisi ve patofizyolojisinde, yaş ve VKİ'nin etkileri ispatlanmıştır. Bizim çalışma sonuçlarımız da literatürle uyumludur.

OA elli yaşından önce erkeklerde daha sık görülmekteyken, 50 yaşından sonra kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir (51). Diz OA prevalansı kadınlarda, erkeklere oranla daha yüksektir (54). Kadın ve erkeklerde seksen yaş civarında ise insidans ve prevalans eşitlenir (84). Chu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diz OA hastalarının farklı hastalık evrelerinin hepsinde kadın prevalansın daha yüksek olduğu saptanmıştır (266). Çalışmamızda; Grup 3 yani kontrol grubu ile grup 1 ve grup 2 arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark gözlemlendi. Bizim bulgularımız, yapılan diğer çalışmaları desteklemekteydi. Hasta gruplarındaki yaş ortalaması kontrol grubunun yaş ortalamasından yüksek idi. Hasta gruplarda kadın oranı daha yüksek iken kontrol grubunda erkekler çoğunlukta idi. Yani bulgular yaş arttıkça kadınlarda diz OA gelişme riskinin arttığını destekliyordu.

Baker ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada diz OA radyolojik şiddeti ile WOMAC skorları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Radyografik skorun fonksiyonla yakından ilişkili olmadığı saptanmıştır. Aynı radyografik skoru olan hastalar arasında fonksiyon, ağrı ve katılık açısından önemli farklılıklar olduğu saptanmıştır (267). Yapılan başka bir çalışmada diz OA'lı olan 114 hastada K-L evrelemesinin WOMAC ağrı subskorlaması ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (130). Çalışmamızda sağlıklı gönüllülerde WOMAC indexi değerlendirilmedi. WOMAC skoru Grup 1 de ortalama 49.33 ± 22.28 olup grup 2 de 57.04 ± 17.19 olarak saptanmıştır. WOMAC skorları açısından Grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yani diz OA radyolojik şiddeti ile WOMAC skoru arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu bulgular da diz OA'nın radyolojik şiddetinin her zaman klinik şiddet ve semptomlarla uyumlu olmadığını göstermekle birlikte literatür ile uyumludur.

Ünal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; ileri evre diz OA'sı olan hastaların bazı yaşam kalitesi alt ölçek puan ortalamalarının daha düşük olduğu saptanmıştır (268). Yapılan başka bir çalışmada; diz OA'sı olan hastalarda, SF-36'nın tüm alt grup skorları kontrollere göre daha düşük saptanmıştır (269). Çalışmamızda kontrol grubu ve hasta gruplar arasında SF-36'nın fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, sosyal işlevsellik, fiziksel fonksiyon, enerji/canlılık/vitalite, ruhsal sağlık, ağrı, genel sağlık algısı gibi alt parametrelerinin sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Kontrol grubunda SF-36 değerlerinin daha yüksek olduğu; hasta gruplarında azaldığı gözlemlendi. SF-36 alt gruplarından yüksek puan alınması sağlık durumunun daha iyi olduğunu göstermektedir (270). Sonuçlarımız Diz OA'nın yaşam kalitesini etkilediğini göstermekle birlikte literatür ile uyumludur. OA ilerleyişine etki eden risk faktörlerinin belirlenerek önlem alınması ve doğru tedavi ile yaşam kalitesinin en üst düzeyde tutulması sağlanabilir.

Zhai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum dallı zincirli aminoasitlerin (DZAA) histidine oranlarının diz OA'sı ile önemli derecede ilişkili olduğunu belirlenmiştir. Bu oran, diz OA hastalarında kontrollere kıyasla 0.21-0.24 oranında artmıştır. Hem yaşın hem de VKİ'nin DZAA'nın histidine oranıyla anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu gösterilmiştir. DZAA'nın histidine oranı ve diz OA arasındaki ilişkiye kısmen yaş ve VKİ aracılık etmektedir. Yine aynı çalışmada diz OA olgularında mutlak valin ve izolösin konsantrasyonlarının, kontrollere kıyasla önemli ölçüde artmış olduğu gösterilmiştir (271). DZAA olan valin, izolösin ve lösin, yapısal olarak benzerdir, doğrusal olmayan alifatik yan zincirlere sahiptir. İnsan vücudundaki iskelet kasının yaklaşık üçte birini esansiyel AA'lar oluşturur ve protein sentezinde önemli bir rol oynarlar. Wijekoon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DZAA'ların obez insan ve hayvanların plazma

konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (272). Yine Caballero ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DZAA'nın plazma seviyelerinin özellikle kadınlarda artan yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir (273). Bassit ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DZAA'nın interlökin 1 ve 2, tümör nekroz faktörü ve interferon dahil olmak üzere sitokinlerin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (274). Fernandes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DZAA konsantrasyonunun artmasına bağlı artmış sitokin seviyesinin eklem kollajen yıkım hızında artışa sebep olarak OA ya sebep olduğu gösterilmiştir (275). Literatürden farklı olarak çalışmamızda DZAA olan valin, lösin, izolösin konsantrasyonlarının diz OA'sı olan hastalarda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azaldığını saptadık.

Yapılan bir çalışmada glisin, prolin ve lizin konsantrasyonlarındaki artışın tip II kollajen sentezini arttırdığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, bu AA'ların konsantrasyonundaki bir artışın, eklem kıkırdak matriksinin yenilenmesini iyileştirebileceğini düşündürmektedir (276). Javitt ve ark. yaptığı bir çalışmada glisinin diyetle 10 g/günlük bir artışının plazma konsantrasyonu arttırdığı bunun da kollajen sentezinde yaklaşık % 200' lük bir artış anlamına geldiği gösterilmiştir (277). Zhai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kollajen sentezi için en gerekli AA olan glisinin son derece önemli olduğu, bu nedenle mutlaka bir besin takviyesi olarak diyetle dahil edilmesi gerektiği bildirilmiştir (271). Çalışmamızda prolin konsantrasyonun; hasta gruplarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı ama fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Glisin ve lizin konsantrasyonlarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

OA'da olduğu gibi, depresyonu olan bireylerde arginin azaldığı ve dolayısıyla, depresyonun kısmen arginin metabolizmasındaki değişiklikler yoluyla OA semptomlarını veya patolojilerini şiddetlendirebileceği gösterilmiştir. Ek olarak, antidepresan ilaç olan fluoksetinin lokal enjeksiyonunun OA ilerlemesini zayıflattığını gösteren prelinik hayvan çalışmalarıyla tutarlı olarak OA tedavisinde değerli olabileceği gösterilmiştir (278). Pascale ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada OA hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla plazmada daha düşük arginin konsantrasyonuna, daha düşük arginin/asimetrik dimetilarginine ve daha yüksek simetrik dimetilarginin konsantrasyonuna sahip olduğu gösterilmiştir (279). Bizim çalışmamızda gruplar arasında plazma arjinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Her iki hasta grubunda plazma arjinin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmakla birlikte bulgularımız literatür ile uyumludur.

Zignego ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada treonin, homoserin ve allothreonin konsantrasyonlarındaki değişikliklere dayanarak, mekanik yüklenmeden sonra glisin, serin ve

treonin metabolizmasının arttığı öne sürülmüştür (280). VKİ'nin daha fazla olduğu dolayısıyla mekanik yüklenmenin daha fazla olduğu hasta gruplarında glisin, serin ve treonin konsantrasyonlarının azalması beklenirken çalışmamızda hasta gruplar ile kontrol grubu arasında treonin seviyeleri dışında glisin, serin konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her iki hasta grubunda plazma treonin konsantrasyonu kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır.

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; OA'da; 4-OH prolin, glisin ve histidin seviyeleri azalırken, sağlıklı kontrollere kıyasla triptofan seviyelerinin arttığı saptanmıştır (281). Igari ve arkadaşları; RA'dan farklı olarak, OA'da triptofanın esas olarak kynurenik asit ve nikotinik asit yolu ile metabolize olduğunu bildirmiştir (282). OA'da triptofanın metaboliti olan kynurenik asidin çeşitli durumlarda değiştiği ve kronik inflamasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir (283). Yaptığımız çalışmada literatürden farklı olarak diz OA'sı olan hasta gruplarda plazma triptofan seviyeleri daha düşük bulundu.

Sinovitli hastalardan gelen sinoviyal sıvıdaki glutamat ve aspartat, sağlıklı kontrollerden sırasıyla 54 ve 28 kat daha yüksektir, bu da glutamat ve aspartatın insanlarda artrit patogenezinin katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (284). Daha ileri çalışmalar, glutamat veya aspartat'ın aktif romatoid artrit, akut gut ve semptomatik OA gibi enflamatuar artropatili hastaların sinoviyal sıvısında eksprese edilen ve salgılanan (RANTES) protein, IL-8, TNF- α gibi enflamatuar araçların aktivasyonu üstünde önemli etkilerinin olduğunu göstermiştir (285). Bizim çalışmamızda plazma aspartik asit ve glutamat konsantrasyonu hasta gruplarda kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Çalışmamızda bir tek plazma serbest AA düzeyleri ölçülmüş olup sinoviyal sıvı veya intra-artiküler dokulardaki düzeylerin de birlikte değerlendirilmesi daha yararlı sonuçlara ulaşılmasını sağlayabilirdi.

Çalışmamızda; Norvalin, Lösin, İzölösün, Alloizölösün, Sistation, Fenilalanin, MHIS1, Arginin, Alanin Sistin, Valin, Treonin ve Triptofan seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi. Gruplar arasındaki farka bakıldığında tüm parametrelerin hasta gruplarındaki seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Diğer AA'ların konsantrasyonları arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Dolaşımdaki metabolomdaki değişikliklere dayanarak, OA'nın bir bireyin genel sistemik sağlığından kaynaklanabileceği açıktır. Yaş, cinsiyet, VKİ, diyabet, depresyon ve kardiyovasküler

hastalık gibi çeşitli komorbiditeler dahil olmak üzere çoklu değişkenler OA'da metabolomdaki değişikliklere katkıda bulunabilir (286).

Çalışmamızın her çalışmada olduğu gibi farklı kısıtlayıcı faktörleri vardır. Hastaların komorbid hastalıkları, diyet, kullandıkları medikal tedaviler gibi birçok faktörün plazma serbest AA seviyelerinde değişikliğe yol açma ihtimali sonuçları etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda bir tek plazma serbest AA düzeyleri ölçülmüş olup sinoviyal sıvı veya intra-artiküler dokulardaki düzeylerin de birlikte değerlendirilmesi daha yararlı sonuçlara ulaşılmasını sağlayabilirdi. Örneklem kümemiz çok geniş olmamakla birlikte, daha geniş bir popülasyonun sağlayacağı yüksek istatistik gücüne ulaşamamış olabilir.

OA'nın önlenmesi ve tedavisinde fonksiyonel AA'nın rolleri hakkında çok ihtiyaç duyulan verileri sağlamak için bu çalışmanın homojen, hasta sayının daha fazla olduğu geniş kapsamlı ve daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diz OA'lı hastalarda plazma serbest AA seviyelerini değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda;

Grup 3 yani kontrol grubu ile hastalardan oluşan grup 1 ve grup 2' yaş ortalamaları arasında anlamlı fark gözlemlendi. Kontrol grubunda, hasta gruplara göre yaş ortalaması daha düşüktü.

Çalışmamızda VKİ açısından Grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark gözlemlendi. Kontrol grubunda, hasta gruplara göre VKİ daha düşüktü.

Kontrol grubu ile grup 1 ve grup 2 arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark gözlemlendi. Hasta gruplarda kadın oranı daha yüksek iken kontrol grubunda erkekler çoğunlukta idi.

WOMAC skorları açısından grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yani diz OA radyolojik şiddeti ile WOMAC skoru arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Norvalin, Lösin, İzolösin, Alloizolösin, Sistation, Fenilalanin, MHIS1, Arginin, Alanin Sistin, Valin, Treonin ve Triptofan seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi. Gruplar arasındaki farka bakıldığında tüm parametrelerin hasta gruplarındaki seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Diğer AA'ların konsantrasyonları arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak; çalışmamızda yukarıda sözü geçen AA'ların düzeylerinde hasta gruplarında farklılık saptanmasıyla birlikte OA patogenezinde; AA metabolizmasındaki ve AA profilindeki değişikliklere dayanarak, OA patogenezinin manipüle etmek için AA ile beslenme müdahalelerinin kullanılması potansiyel olarak uygun olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Hedbom E, Hauselmann HJ. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. *Cell Mol Life Sci.* 2002; 59: 45-53.
2. S. Glyn-Jones et al., Osteoarthritis, *Lancet* 2015;386: 376–87.
3. M. Blagojevic, C. Jinks, A. Jeffery, K.P. Jordan, Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults, a systematic review and meta-analysis, *Osteoarthr. Cartil.* 2010;18:24–33.
4. R.C. Koonce, J.T. Bravman, Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear, *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2013;21:161–9.
5. Bren L. Metabolomics: Working toward personalized medicine. *FDA Consum.* 2005; 39: 28-33.
6. Quackenbush J. Extracting biology from high-dimensional biological data. *J. Exp. Biol.* 2007;210:1507–17.
7. Q. Li et al., Amino acid and biogenic amine profile deviations in an oral glucose tolerance test, a comparison between healthy and hyperlipidaemia individuals based on targeted metabolomics, *Nutrients*; 2016;8(6):379-89.
8. B. Mickiewicz et al., Metabolic profiling of synovial fluid in a unilateral ovine model of anterior cruciate ligament reconstruction of the knee suggests biomarkers for early osteoarthritis, *J. Orthop. Res.* 2014; 33: 71-7.
9. Z. Smolenska, R.T. Smolenski, Plasma concentration of amino acid and nicotinamide metabolites in rheumatoid arthritis potential biomarkers of disease activity and drug treatment, *Biomarkers.* 2016;21:218–24.
10. M. Jiang, T. Chen, H. Feng, Y. Zhang, L. Li, et al., Serum metabolic signatures of four types of human arthritis, *J. Proteome Res.* 2013;12:3769–79.
11. Batur M et al. Plasma amino acid profiling of cancer patients with abnormal Savda based on high-performance liquid chromatography *J Tradit Chin Med* 2014; 34(5):560-5.
12. Li Y., Xiao W., Luo W. et al. Alterations of amino acid metabolism in osteoarthritis: its implications for nutrition and health. Springer-Verlag 2016; 48: 907-14.
13. R.Chen et al. Perturbations in amino acids and metabolic pathways in osteoarthritis patients determined by targeted metabolomics analysis *Journal of Chromatography B* 2018;1085:54–62.
14. Çimen A. *Anatomi.* 4th ed. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi; 1994;100-2.
15. Burstein A. Biomechanics of the knee. In: Insali JN, ed. *Surgery of the knee.* 1984;21-39.

16. Whitesides, T.E. Orthopaedic Basic Science: Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System, 2nd ed.; American Academy of Orthopaedic Surgeons: Rosemont, IL, USA, 2001; 83: 481-2.
17. Gürer G, Seçkin B. Diz Biyomekaniği. Romatizma 2001;16:114-24.
18. Şahinoğlu, K., Kliniğe yönelik anatomi. Nobel tıp kitabevleri.2015:618-30.
19. Esmer A, Başarır K, Binnet M. Diz ekleminin cerrahi anatomisi. TOTBİD Dergisi [Internet]. 2011 [cited 2016 Apr 20]; Available from: <http://mehmetbinnet.com/az/files/yayin/y02.pdf>,
20. Guyton J. Arthroplasty Of Ankle And Knee. Campbell's operative orthopaedics, 9th Edition. Philadelphia: Mosby; 1998; 232-95.
21. Moore KL, Dalley AFA, Anne MR. Lower Limb. In: Moore KL, Dalley AFA (eds). Clinically Oriented Anatomy. 7th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014:510-669.
22. Rasch PJ, Burke RK., Kinesiology of the knee joint. Rasch PJ, Burke RK ed(s). In: Kinesiology and Applied Anatomy 6th edition. Philadelphia: Lea & Febiger. 1978:285-303.
23. Snell R.S.: Klinik Anatomi, E.Y.M., 5. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 1998;250-60.
24. Blackburn, T.A.; Craig, E. Knee anatomy: A brief review. Phys. Ther. 1980; 60;1556-60.
25. Tüzün, F., Eryavuz M., and Akarırnak Ü, Hareket sistemi hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri;1997;279-289.
26. Netter FH. Atlas of Human Anatomy, Professional Edition: including NetterReference.com Access with Full Downloadable Image Bank (Google eBook) [Internet].2014[cited 2016 Apr 21].66p.Available from: <https://www.google.com/books?hl=en&lr=&id=grIBCgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Atlas+of+Human+Anatomy,+Sixth+Edition+Frank+H.+Netter,+M.D&ots=NtgUKdNMut&sig=a4VAbcZKZ6eL2WQulH0KCDAXd9E>.
27. Erhan A. Temel klinik anatomi. Güneş Kitabevi. 2006; 384-93.
28. Netter F. İnsan Anatomisi Atlası. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; 2011; 5: 49-60.
29. Clarke HD, Scott WN, Insall JN, Pedersen HB ve ark. Anatomy. Ed: Scott WN. Insall and Scott Surgery of the Knee. 5th ed. New York: Churchill Living stone. 2012:2-45.
30. Williams PL, editor. Gray's Anatomy. New York: Churchill Livingstone;1995; 38: 679-712.
31. Margo BJ, Radnay CS, Scuderi GR. Anatomy of the Knee. The Knee. 2010:1-17.
32. Ege R: Diz Anatomisi. Diz sorunları, Editör Ege R 1998; 3: 27-54.
33. Brantigan OC, Voshell AF. The mechanics of the ligaments and menisci of the knee joint. J Bone Joint Surg Am 1941; 23(1):44-66.

34. Roos, H., T. Adalberth, L. Dahlberg, L.S.J.O. Lohmander, Osteoarthritis Cartilage, Osteoarthritis of the knee after injury to the anterior cruciate ligament or meniscus: the influence of time and age. 1995; 3(4): 261-7.
35. Standring S. Gray's anatomy. 39th edition. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2005;79-85.
36. Müezzinoğlu S. Ön Çapraz Bağ Anatomisi. Ed: Tandoğan NR. Ön Çapraz Bağ Cerrahisi. Ankara: Sim Matbaası 2002:1-10.
37. McCarty DJ, editor. Arthritis and allied conditions. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985;54-75.
38. Tuna N, editor. Romatizmal hastalıklar. Ankara:Haccetepe Taş Yayıncılık; 1994;345-51.
39. Aydın A T. Diz eklemi anatomisi. Diz cerrahisi. A.M.A. R.N. Tandoğan Ankara, 1999:5-19.
40. Doral MN, Dönmez G, Atay ÖA, Bozkurt M, Leblebicioğlu G, Üzümcügil A, et al. Dejeneratif eklem hastalıkları. Totbid Dergisi. 2007;6:56-65.
41. Uzun H. Diz osteoartritli hastalarda egzersize eklenen kısa dalga diatermi tedavisinin ağrı, fonksiyon, enflamasyon ve kıkırdak yıkımı üzerine etkisi [Internet].Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013Available from: <http://acikerisim.pau.edu.tr/xmlui/handle/11499/437>.
42. Kuru İ, Haberal B, Avcı Ç. Patellofemoral biyomekanik. TOTBİD Dergisi 2012;11(4):274-80.
43. Shellock FG, Powers MC. Kinematic MRI of the Joints: Functional Anatomy, Kinesiology and Clinical Applications. 1nd edition. Florida: CRC Press; 2001;147-201.
44. Uslu Ayşe İmge. Diz Eklemi Protezinin Tasarımı İçin Gerekli Antropometrik Ölçümler. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011;22-27.
45. Alpaslan M AB. Total diz artroplastisinde komplikasyonlar ve çözümleri. Tandoğan RN AM, editor. Ankara: Haberal Eğitim Vakfı Yayınları; 1999:373-88.
46. Pereira D, Ramos E, Branco J. Osteoarthritis. Acta Med Port 2015 Jan-Feb; 28(1):99-106.
47. Cesare PE, Haudenschild DR, Samuels J, Abramson SB. Pathogenesis of Osteoarthritis. Kelley's Textbook of Rheumatology, 9th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2013;1617-57.
48. OARSI. Definition of osteoarthritis. 2015.<http://oarsi.org/research/standardization-osteoarthritis-definitions>.
49. Bluckwaller JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis: implications for research. Clin Orthop Relat Res 2004;427:6-15.
50. Johnson VL et al.. The epidemiology of osteoarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014; 28:5-15.

51. Göğüş F. Osteoartrit. İçinde: Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H, editörler. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 2. Baskı, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2012; 1285-9.
52. Jordan JM. Epidemiology and classification of osteoarthritis. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. Rheumatology 2008:1691-701.
53. Deshpande BR, Katz JN, Solomon DH, et al. Number of Persons With Symptomatic Knee Osteoarthritis in the US: Impact of Race and Ethnicity, Age, Sex, and Obesity. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016; 68:1743–50.
54. Uysal G. Başaran S. Diz osteoartriti Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 2009;55(Supl 1):1-7.
55. Kim C, Linsenmeyer KD, Vlad SC, et al. Prevalence of radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in an urban United States community: the Framingham osteoarthritis study. Arthritis Rheumatol. 2014;66:3013–7.
56. Atay MB. Osteoartrit. In: Beyazova M, Kutsal Y, editors. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 2016.:2533-61.
57. Hart DJ, Spector TD, Brown P et al. Clinical signs of early osteoarthritis: reproducibility and relation to x ray changes in 541 women in the general population. Ann Rheum Dis 1991;50:467-70.
58. Terhani Banihashemi A, Davatchi F, Jamshidi AR, Faezi T et al. Prevalence of osteoarthritis in rural areas of Iran: a WHO-ILAR COPCORD study Int Rheum Dis 2014;17:384-8.
59. Forestier R, Francon A, Briole V et al. Prevalence of generalized osteoarthritis in a population with knee osteoarthritis. J Bone Spine 2011;78:375-8.
60. Liu-Bryan R et al. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol 2015; 11:35-44.
61. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 2011;23(5):471-8.
62. Yücel AE. Osteoartritin Genetik Yönleri. Karaaslan Y (ed). Osteoartrit. İstanbul: MD Yayıncılık; 2000:1-4.
63. Pelletier JM. Pathophysiology of osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage 1998;6:3:74-6.
64. Yu SP, Hunter DJ. Drugs for the treatment of osteoarthritis of the knee. Expert Opin Emergency Drugs 2015; 20: 361-2.
65. Felson, D.T., et al., The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. 1987;30(8):914-8.
66. Loeser RF, Gold Hunter SR, Scanzello CR, Gold Hunter MB. Osteoarthritis: Joint joint disease as an organ. Arthritis Rheum 2012; 1697: 64-5.

67. Ofluoğlu D. Osteoartrit. In: Mehmet Beyazova YGK, editor. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016:2067-84.
68. Salter DM, Millward-Sadler SJ, Nuki G, Wright MO. Differential responses of chondrocytes from normal and osteoarthritic human articular cartilage to mechanical stimulation. *Biorheology*. 2002;39(1-2):97-108.
69. Sharma L, Pai YC. Impaired proprioception and osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 1997;9(3):253-8.
70. Weinans H, Siebelt M, Agricola R, Botter S, Piscoer T, Waarsing J. Pathophysiology of peri-articular bone changes in osteoarthritis. *Bone*. 2012;51(2):190-6.
71. Waller KA, Zhang LX, Elsaid KA, et al. The role of lubricant and boundary lubrication in the prevention of chondrocyte apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 5852:110-1.
72. Heinemeier KM, Schjerling P, Heinemeier J, et al. Radiocarbon flotation reveals minimal collagen turnover in both healthy and osteoarthritis human cartilages. *Sci Transl Med* 2016; 8: 346-90.
73. Taljanovic MS, Graham AR, Benjamin JB, et al. Bone marrow edema in advanced hip osteoarthritis: quantitative evaluation with magnetic resonance imaging and clinical examination, correlation with radiographic findings and histopathology *Skeleton Radio*. 2008;97:423-4.
74. Baker K, Grainger A, Niu J, et al. The relationship between synovitis using contrast-enhanced MRI and knee pain. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1779-83.
75. Loeser RF Aging processes and development of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 108-13.
76. Roos EM, Herzog K, Block JA, Bennell KL. Muscle weakness, afferent sensory dysfunction and exercise in knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7:57-63.
77. Hunter DJ, Gerstenfeld L, Bishop G, et al. Bone marrow lesions from osteoarthritis knees are characterized by sclerotic bone that is less well mineralized. *Arthritis Res Ther* 2009;11(1):11-2.
78. Külcü D. Osteoartrit: Risk Faktörleri ve Korunma. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Osteoartrit Özel Sayı*. 2012:15-20.
79. Felson DT. Risk factors for osteoarthritis: understanding joint vulnerability. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;427:16-21.
80. Sharma L, Pai YC, Holtkamp K, Rymer WZ. Is knee joint proprioception worse in the arthritic knee versus the unaffected knee in unilateral knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum*. 1997; 40: 1518-25.

81. Srikanth VK., et al. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2005;13(9):769-81.
82. Busija L, Bridgett L, Williams SR, Osborne RH, Buchbinder R, March L, Fransen M. Osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6):757-68.
83. Dougados, M. et al., Radiological progression of hip osteoarthritis: definition, risk factors and correlations with clinical status. 1996;55(6):356-62.
84. Pai YC, Rymer WZ, Chang RW, Sharma L. Effect of age and osteoarthritis on knee proprioception. *Arthritis Rheum* 1997;40(12):2260-5.
85. Dennison E, Cooper C. Osteoarthritis: epidemiology and classification. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH editors. *Rheumatology*. Oxford: Mosby; 2003;1781-91.
86. Cicuttini FM et al. What is the evidence that osteoarthritis is genetically determined? *Baillière's clinical rheumatology*. 1997;11(4):657-69.
87. Valdes AM, Spector TD. Genetic epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:23–32.
88. Loughlin J. The genetic epidemiology of human primary osteoarthritis: current status. *Expert Rev Mol Med*. 2005; 7:1-12.
89. Valdes AM, Deborah JH, Jones KA et al. Association study of candidate genes for the prevalence and progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(8):2497-507.
90. Llyod ME, Hart DJ, Nandra D et al. Relation between insulin like growth factor-1 concentrations, osteoarthritis, bone density, and fractures in the general population; the chinford study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:870-4.
91. Evangelou E, Valde AM, Kerkhof HIM et al. Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22. *Ann Rheum Dis* 2011;70:349-55.
92. Oliveria SA, Felson DT, Cirillo PA, Reed JI, Walker AM. Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiology* 1999;10:161–6.
93. Stürmer, T. et al. Obesity, overweight and patterns of osteoarthritis: the Ulm Osteoarthritis Study. 2000. 53(3):307-13.
94. Jiang L, Xie X, Wang Y, Wang Y, Lu Y, Tian T, et al. Body mass index and hand osteoarthritis susceptibility: an updated meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2016;19:1244–54.
95. Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23:1955–65.

96. White DK, Neogi T, Zhang Y et al. The association of obesity with walking independent of knee pain: The multicenter osteoarthritis study. *J Obes* 2012 ;doi 10.1155/2012/261974
97. Antoniadou, L., A.J. MacGregor, M. Matson, T.D.J.A. Spector, and R.O.J.o.t.A.C.o. Rheumatology, A cotwin control study of the relationship between hip osteoarthritis and bone mineral density. 2000;43(7):1450-55.
98. Allen KD, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis: state of the evidence. *Curr Opin Rheumatol*. 2015; 27: 276–83.
99. Tetlow LC, Woolley DE. Expression of vitamin D receptors and matrix metalloproteinases in osteoarthritic cartilage and human articular chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:423–31.
100. Li S, Niu G, Wu Y, Du G, Huang C, Yin X, et al. Vitamin D prevents articular cartilage erosion by regulating collagen II turnover through TGF- β 1 in ovariectomized rats. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24:345–53.
101. Wu C-L., et al. Dietary fatty acid content regulates wound repair and the pathogenesis of osteoarthritis following joint injury. *Ann Rheum Dis* 2015;74:2076–83.
102. Gao X-R, Chen Y-S, Deng W. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg* 2017;46:14–20.
103. Diao N, Yang B, Yu F. Effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Biochem* 2017;50:1312–6.
104. Dyer J, Davison G, Marcora SM, Mauger AR. Effect of a mediterranean type diet on inflammatory and cartilage degradation biomarkers in patients with osteoarthritis. *J Nutr Health Aging* 2017;21:562–6.
105. Veronese N, Stubbs B, Noale M, Solmi M, Luchini C, Smith TO, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with lower prevalence of osteoarthritis: Data from the osteoarthritis initiative. *Clin Nutr* 2017;36:1609–14.
106. Veronese N, Stubbs B, Noale M, Solmi M, Luchini C, Maggi S. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better quality of life: data from the Osteoarthritis Initiative. *Am J Clin Nutr* 2016;104:1403–9.
107. Veronese N, La Tegola L, Crepaldi G, Maggi S, Rogoli D, Guglielmi G. The association between the Mediterranean diet and magnetic resonance parameters for knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol* 2018; 2187-93.
108. McAlindon T, Felson DT. Nutrition: risk factors for osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1997;56(7):397-400.

- 109.** Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clinics in geriatric medicine*. 2010;26(3):355-69.
- 110.** Garnero P, Piperno M, Gineyts E, et al. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis* 2001;60(6):619-26.
- 111.** Roos, H., et al., Knee osteoarthritis after meniscectomy: prevalence of radiographic changes after twenty-one years, compared with matched controls. 1998;41(4): 687-93.
- 112.** Kujala UM, et al. Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters, and shooters. *Arthritis & Rheumatology*. 1995;38(4):539-46.
- 113.** Hooper MM, Holderbaum D, Moskowitz RW. Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. In: Kopman WJ, Moreland LW (eds). *Arthritis and allied conditions. A textbook of Rheumatology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005:2227-55.
- 114.** Hunter DJ, Niu J, McCree P, et al. Knee alignment does not predict incident osteoarthritis: The Framingham study. *Arthritis Rheum* 2007; 56(4):1212-8.
- 115.** Sharma L, Song J, Felson DT, Cahue S, Shamiyeh E, Dunlop DD. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis *JAMA* 2001; 286: 188–95.
- 116.** Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. 2. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 515-29.
- 117.** Bridges AJ, Smith E, Reid J. Joint hypermobility in adults referred to rheumatology clinics. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 793–6.
- 118.** Jonsson H, Valtysdottir ST, Kjartansson O, Brekkan A. Hypermobility associated with osteoarthritis of the thumb base: a clinical and radiological subset of hand osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996;55(8):540-3.
- 119.** Kraus VB, Li YJ, Martin ER, Jordan JM, Renner JB, Doherty M, et al. Articular hypermobility is a protective factor for hand osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(7):2178-83.
- 120.** Maurer BT, Stern AG, Kinossian B, Cook KD, Schumacher HR Jr. Osteoarthritis of the knee: isokinetic quadriceps exercise versus an educational intervention. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 1999;80(10):1293-99.
- 121.** Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2006;20(1):3-25.

122. Hunter DJ, Lo GH. The management of osteoarthritis: an overview and call to appropriate conservative treatment. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:689-712.
123. Hurley MV, Scott DL, Rees J, Newham DJ. Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56(11):641-8.
124. Hawker GA, Stewart L, French MR, et al. Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis--an OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16(4):415-22.
125. Allen KD, Coffman CJ, Golightly YM, et al. Daily pain variations among patients with hand, hip, and knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17(10):1275-82.
126. Hill CL, Gale DR, Chaisson CE, et al. Periarticular lesions detected on magnetic resonance imaging: prevalence in knees with and without symptoms. *Arthritis Rheum* 2003;48(10):2836-44.
127. Creamer P, Lethbridge-Cejku M, Hochberg MC. Where does it hurt? Pain localization in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6(5):318-23.
128. Wood LR, Peat G, Thomas E, Duncan R. Knee osteoarthritis in community-dwelling older adults: are there characteristic patterns of pain location? *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15(6):615-23.
129. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(3):483-9.
130. Cubukcu D, Sarsan A, Alkan H. Relationships between pain, function and radiographic findings in osteoarthritis of the knee: A cross-sectional study. *Arthritis* 2012; doi:10.1155/2012/984060
131. Altınok D. Osteoartritte görüntüleme yöntemleri. Osteoartrit Karaaslan Y (Ed). MD Yayıncılık, Ankara 2000;119-31.
132. Tuncer S. Osteoartritte Klinik Tablo ve Değerlendirme. *Romatoloji NTK*, Ankara, 2012;667-79.
133. Aydın, R., Dejeneratif Romatizmal Hastalıklar, in *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, A. Ketenci and E. Diniz, Editors. Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. 2000; 331-41.
134. Sowers M, Jannausch M, Stein E, Jamadar D, Hochberg M, Lachance L. C-reactive protein as a biomarker of emergent osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:595-601.
135. Argın M. Osteoartrit: Radyolojik görüntüleme. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2012;5(2):42-51.
136. Genç H. Osteoartritte Görüntüleme. *Romatoloji*. Ed: Ataman S YPs-, Nobel Tıp Kitabevi. 2012;240-250.

137. Kellgren J, Lawrence J. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):494-502.
138. Kutsal Y, Kara M. Diz Osteoartriti. In: Sarıdoğan Merih, editor. *Tamdan Tedaviye Osteoartrit.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2007:149–61.
139. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(10):580–92.
140. Mora JC et al., Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities, *Journal of Pain Research* 2018;11 2189–96.
141. Hoesberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, Gowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res,* 2012;. 64(4):465-74.
142. McAlindon TE., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society.* 2014;22(3):363-88.
143. Jordan KM, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis:. Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Annals of the rheumatic diseases.* 2003;62(12):1145-55.
144. Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *American family physician.* 2012;85(1):49-56.
145. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, Goode AP, Jordan JM. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis:. The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(6):701–12.
146. Warsi A, LaValley MP, Wang PCS, Avorn J, Solomon DH, Arthritis self-management education programs: A meta-analysis of the effect on pain and disability. *Arthritis Rheum* 2003;48:2207-13.
147. Messier SP, Loeser RF, Miller GD et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with osteoarthritis: The arthritis, diet and activity promotion trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1501-10.
148. Esser S, Bailey A. Effects of exercise and physical activity on knee osteoarthritis. *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15(6):423–30.

149. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H, et al. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:433-9.
150. Messier SP, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1263-73.
151. Riddle DL, Stratford PW. Body weight changes and corresponding changes in pain and function in persons with symptomatic knee osteoarthritis: a cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65:15-22.
152. Hammer NM, Bieler T, Beyer N, Midtgaard J. The impact of self-efficacy on physical activity maintenance in patients with hip osteoarthritis - a mixed methods study. *Disabil Rehabil* 2016; 38:1691-2.
153. Alaylı G. Osteoartrit Tedavisi: Egzersiz. *Turkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics*. 2012;5(2):72-9.
154. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;1: 1554-7.
155. Pisters MF, Veenhof C, van Meeteren NL, et al. Long-term effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2007; 57:1245-6.
156. Hunter DJ, Harvey W, Gross KD, et al. A randomized trial of patellofemoral bracing for treatment of patellofemoral osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19:792-800.
157. Timmins KA, Leech RD, Batt ME, Edwards KL. Running and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med* 2017; 45:1447-57.
158. Bartels EM, Juhl CB, Christensen R, et al. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:CD005523. DOI: 10.1002/14651858.CD005523.pub3.
159. Lozada CJ, Altman RD. Osteoarthritis and related disorders: management of limb joint osteoarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman M (eds). *Rheumatology*. 3rd ed. Edinburgh: Mosby, 2003:1853-59.
160. Segal NA. Bracing and orthoses: a review of efficacy and mechanical effects for tibiofemoral osteoarthritis. *PM R* 2012;4: 89-96.
161. Rodrigues PT, Ferreira AF, Pereira RM, et al. Effectiveness of medial-wedge insole treatment for valgus knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:603-8.

162. Duivenvoorden T, Brouwer RW, van Raaij TM, et al. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD004020. DOI: 10.1002/14651858.CD004020.pub3.
163. Parkes MJ, Maricar N, Lunt M, et al. Lateral wedge insoles as a conservative treatment for pain in patients with medial knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA* 2013; 310:722-30.
164. Atay M.B, Osteoartrit.İç: Beyazova M, Gökçe K.Y, editör. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2000; 1805-36.
165. Yildirim N, Filiz Ulusoy M, Bodur H. The effect of heat application on pain, stiffness, physical function and quality of life in patients with knee osteoarthritis. *J Clin Nurs* 2010; 19:1113-20.
166. Srbely JZ.Ultrasound in the menagement of osteoarthritis part 1 :a review of the curretn literatüre. *J Can Chiropr Assoc* 2008;51(1):30-7.
167. Wang ZY,Olson-Kellogg B,Shamliyan TA,Choi JY,Ramakrishnan R,Kane RL.Physical therapy interventions for knee pain secondary to osteoarthritis:a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;157(9):632-44.
168. Güler Uysal F. ve ark. Diz Osteoartriti: *Türk Fiz Tıp Rehabilitasyon Dergisi* 2009; 55 Özel Sayı: 1:1-7.
169. Zhang, W., et al., OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008;16(2):137-62.
170. Gregori D, Giacobelli G, Minto C, et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018; 320:2564-79.
171. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2004;329(7461):324-5.
172. Derry S, Conaghan P, Da Silva JAP, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; (4) CD007400.DOI:10.1002/14651858.CD007400.pub3.
173. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic reviews*. 2017 CD008609.DOI: 10.1002/14651858.CD008609.pub2.
174. Kosuwon W, et al. Efficacy of symptomatic control of knee osteoarthritis with 0.0125% of capsaicin versus placebo. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(10):1188-95.

175. Ergün H, Külcü D, Kutlay S, et al. Efficacy and safety of topical nimesulide in the treatment of knee osteoarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007 Oct;13(5):251–5.
176. Jóźwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm* 2014;71(1):11–23.
177. DaCosta BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Juni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network metaanalysis. *Lancet (Lond, Engl)*. 2017;390:21–33.
178. Towheed T, Maxwell L, Judd M, Catton M, Hochberg MC, Wells GA. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD004257. DOI:10.1002/14651858.CD004257.pub2.
179. Flood J. The role of acetaminophen in the treatment of osteoarthritis. *The American journal of managed care*. 2010;16:48-54.
180. Jaeschke H. Acetaminophen: dose-dependent drug hepatotoxicity and acute liver failure in patients. *Dig Dis*. 2015;33(4):464–71.
181. Schnitzer TJ, et al. Efficacy and safety of naproxen in patients with osteoarthritis of the knee: a 53-week prospective randomized multicenter study. *Semin Arthritis Rheum* 2011;44(7):285-97.
182. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):3-4.
183. Al-Saeed A. Gastrointestinal and cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Oman Med J*. 2011;26:385–91.
184. Sharma L. Osteoarthritis treatment. In: Klippel JH (ed), *Primer on the Rheumatic Diseases*, Springer, 2008:235-40.
185. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC et al. Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007;369:1621-6.
186. Dougados M (Çeviri: Erdal A). Ekstremit Osteoartriti tedavisi. In: (Eds: Horberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH) (Çeviri eds: Arasıl T, Duruöz T, Dinçer K, Uğurlu H, Şenel K) *Romatoloji; Rotatıp Kitabevi* 2011:1753-63.
187. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, *JAMA* 2016.;315(15):1624-45.
188. Yi P, Prybylowski P. Opioid induced hyperalgesia. *Pain Med*. 2015;16(1):32–6.

189. Brat GA, Agniel D, Beam A, Yorkgitis B, Bicket M, Homer M, et al. Postsurgical prescriptions for opioid naive patients and association with overdose and misuse: retrospective cohort study. *BMJ* 2018; 5790-1.
190. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319:872-82.
191. Zeng C, Dubreuil M, LaRochelle MR, et al. Association of Tramadol With All-Cause Mortality Among Patients With Osteoarthritis. *JAMA* 2019; 321:969-82.
192. Block JA. Osteoarthritis: OA guidelines: improving care or merely codifying practice? *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 324–6.
193. Chappell AS., et al. A double-blind, randomized, placebocontrolled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Pract* 2011;11:33-41.
194. Suzan Abou-Raya et al. Duloxetine for the management of pain in older adults with knee osteoarthritis: randomised placebo-controlled trial. *Age and Ageing* 2012;41(5):646–52.
195. Manicourt DH., et al. Oral salmon calcitonin reduces Lequesne's algofunctional index scores and decreases urinary and serum levels of biomarkers of joint metabolism in knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*.2006;54(10):3205-11.
196. Bingham CO et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee:. Results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthritis & Rheumatism*.2006;54(11):3494-507.
197. Jin X, Jones G, Cicuttini F, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Tibial Cartilage Volume and Knee Pain Among Patients With Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315:1005-13.
198. Chistensen R, Bartels M, Astrup A, Bliddal H, Review symptomatic efficacy of avocado soy bean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(4):399-408.
199. Hill CL, March LM, Aitken D, et al. Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:23-9.
200. Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, et al. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66:1844-5.

201. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*. 2000;283:1469–75.
202. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. In: Singh JA, editor. *Cochrane database syst rev*. Chichester: Wiley; 2015; 1: CD005614. DOI: [10.1002/14651858.CD005614.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005614.pub2).
203. Hochberg MC, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:37–44.
204. Fransen M, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:851–8.
205. Reginster JY et al. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONdroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1537-43.
206. Bilge A, Ulusoy RG ve ark. Osteoartrit: *Kafkas J Med Sci* 2018; 8 (Ek 1)133-42.
207. Bartels EM., et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis :a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(3):289-96.
208. Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop*. 2014;5(3):351–61.
209. Yavuz U, Sökücü S, Albayrak A, Oztürk K. Efficacy comparisons of the intraarticular steroidal agents in the patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32(11):3391-6.
210. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ*. 2004; 328(7444):869-70.
211. Bettencourt R B , M M Linder. Arthrocentesis and therapeutic joint injection: an overview for the primary care physician. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 2010; 37(4): 691-702.
212. Raynauld JP et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(2):370-7.
213. Wang C-T et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86(3):538–45.

214. Bannuru RR et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1704-11.
215. Altman R et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC musculoskeletal disorders*. 2015;16(1):321-2.
216. Gossec, L. and M. Dougados, Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. *Ann Rheum Dis*, 2004; 63(5): 478-82.
217. Waddell DD, Joseph B. Delayed total knee replacement with Hylan G-F 20. *J Knee Surg* 2016;29:159-68.
218. Anitua E et al. Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1769–72.
219. Nguyen RT et al. Applications of Platelet-Rich Plasma in Musculoskeletal and Sports Medicine: An Evidence-Based Approach. *PM and R* 2011;3(3):226–50.
220. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med*. 2013;41:356–64.
221. Cole BJ, et al. Hyaluronic acid versus platelet-rich plasma: a prospective double-blind randomized controlled trial comparing clinical outcomes and effects on intra-articular biology for the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2017;45:339–46.
222. Chen P, Zhang D, Zhang X, Zhou J, Ruan A et al. Intra-articular platelet-rich plasma injection for knee osteoarthritis: a summary of meta-analyses. *J Orthop Surg Res*. 2019 Nov 27;14(1):385-6.
223. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, et al. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy* 2016; 32:495-505.
224. Sit WS R, Chung V CH et al. Hypertonic Dextrose Injections (Prolotherapy) In The Treatment Of Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Scientific reports* 2016;6:25247. DOI: 10.1038/srep25247.
225. Rabago, D., Best, T. M., Beamsley, M. & Patterson, J. A systematic review of prolotherapy for chronic musculoskeletal pain. *Clin. J. Sport Med*. 2005;15(5):376–80.
226. Manheimer E, Cheng K, Linde K, et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD001977. DOI:10.1002/14651858.CD001977.pub2.

227. Chen J, Li J, Li R, et al. Efficacy and safety of tanezumab on osteoarthritis knee and hip pains: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med* 2017; 18: 374–85.
228. Lützner J, Kasten P, Günther KP, Kirschner S. Surgical options for patients with osteoarthritis of the knee. *Nat Rev Rheumatol* 2009 Jun;5(6):309-16.
229. Culliford DJ, Maskell J, Kiran A, et al. The lifetime risk of total hip and knee arthroplasty: results from the UK general practice research database. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20: 519–24.
230. Piuze NS, Slullitel PA, Bertona A, et al. Hip arthroscopy in osteoarthritis: A systematic review of the literature. *Hip Int* 2016 Jan-Feb;26(1):8-14.
231. Loia MC, Vanni S, Rosso F, et al. High tibial osteotomy in varus knees: Indications and limits. *Joints* 2016 Aug 18;4(2):98-110.
232. Maduekwe UI, Zywił MG, Bonutti PM, Johnson AJ, Delanois RE, Mont MA. Scientific evidence for the use of modern unicompartmental knee arthroplasty. *Expert Rev Med Devices* 2010 Mar;7(2):219-39.
233. Carr AJ, Robertsson O, Graves S, et al. Knee replacement. *Lancet* 2012 Apr7;379(9823):1331-40.
234. Dowsey M, Nikpour M, Dieppe P, Choong P. Associations between pre-operative radiographic changes and outcomes after total knee joint replacement for osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20: 1095–102.
235. F.Canovas, L. Dagneaux. Quality of life after total knee arthroplasty 2018; 104: 41–6.
236. Dowsey MM, Spelman T, Choong PF. Development of a prognostic nomogram for predicting the probability of nonresponse to total knee arthroplasty 1 year after surgery. *J Arthroplasty* 2016; 31: 1654–60.
237. Skou ST, Roos EM, Laursen MB, et al. A randomized, controlled trial of total knee replacement. *N Engl J Med* 2015; 373: 1597–606.
238. Price AJ, Alvand A, Troelsen A, et al. Knee replacement. *Lancet* 2018; 392: 1672—82.
239. Nicholson JK et al. ‘Metabonomics’: Understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica*.1999;29(11):1181-9.
240. Tsoukalas D et al. Application of metabolomics: Focus on the quantification of organic acids in healthy adults. *International Journal of Molecular Medicine*. 2017;40(1):112-20.
241. Başaran E. Et al.Genomik, Proteomik, Metabolomik Kavramlarına Genel Bakış Ve Uygulama Alanlar *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2010; 67 (2): 85-96.

242. Guijas C et al. Metabolomics activity screening for identifying metabolites that modulate phenotype. *Nature Biotechnology*. 2018;36(4):316-20.
243. Goodacre R. Metabolomics-the way forward. *Metabolomics* 2005; 1: 1-2.
244. Wishart DS, Knox C, Guo AC, et al. HMDB: A knowledgebase for the human metabolome. *Nucleic Acids Research*. 2009;37: 603-10.
245. Coşkun T. *Nütrisyonel genomik. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50: 47-66.
246. R.J. Lamers, J.H. van Nesselrooij, V.B. Kraus, J.M. Jordan, J.B. Renner, et al., Identification of an urinary metabolite profile associated with osteoarthritis, *Osteoarthr. Cartil.* 2005;13:762–8.
247. S.B. Adams, L.A. Setton, D.L. Nettles, The role of metabolomics in osteoarthritis research, *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2013;21:63–4.
248. W. Zhang, S. Likhodii, E. Aref-Eshghi, Y. Zhang, P.E. Harper, et al., Relationship between blood plasma and synovial fluid metabolite concentrations in patients with osteoarthritis, *J. Rheumatol.* 2015;42:859–65.
249. Taylor WR. The classification of amino acid conservation. *J Theor Biol* 1986; 119: 205-18.
250. Masenko AAPV. 2007-2019 Aminoacids guide. Available from: <https://aminoacidsguide.com>. Erişim tarihi: 24.02.2020
251. E. Socha et al. Amino acid profiling as a method of discovering biomarkers for diagnosis of neurodegenerative, *Springer* 2019;51:367–71.
252. M.M. Pakula, T.J. Maier, T. Vorup-Jensen, Insight on the impacts of free amino acids and their metabolites on the immune system from a perspective of inborn errors of amino acid metabolism, *Expert Opin. Ther. Targets* 2017;21:611–26.
253. J. Zhou, J. Chen, C. Hu, Z. Xie, H. Li, et al., Exploration of the serum metabolite signature in patients with rheumatoid arthritis using gas chromatography-mass spectrometry, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2016;127:60–7.
254. Z.H. Wen, Y.C. Chang, Y.H. Jean, Excitatory amino acid glutamate: role in peripheral nociceptive transduction and inflammation in experimental and clinical osteoarthritis, *Osteoarthr. Cartil.* 2015;23:2009–16.
255. Nai-jing L et al. Plasma metabolic profiling of Alzheimer's disease by liquid chromatography/mass spectrometry. *Clin Biochem* 2010;43:992–7.
256. Corso G et al. Serum amino acid profiles in normal subjects and in patients with or at risk of Alzheimer dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2017;7(1):143–59.
257. Fonteh AN et al. Free amino acid and dipeptide changes in the body fluids from Alzheimer's disease subjects. *Amino Acids* 2007;32:213–24.

258. Figura M et al. Serum amino acid profile in patients with Parkinson's disease. PLoS ONE 2018;13(1):1–12.
259. Beswick, A.D., et al. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. BMJ Open 2012; 2: 435-6.
260. Cicuttini, F.M.; Wluka, A.E. Osteoarthritis: Is OA a mechanical or systemic disease? Nat. Rev. Rheumatol. 2014;10:515–6.
261. Malek Mahdavi A, Mahdavi R, Kolahi S, Zemestani M, Vatankhah AM. L-Carnitine supplementation improved clinical status without changing oxidative stress and lipid profile in women with knee osteoarthritis. Nutr Res. 2015;35(8):707-15.
262. Milei J et al. Relationship between oxidative stress, lipid peroxidation, and ultrastructural damage in patients with coronary artery disease undergoing cardioplegic arrest/reperfusion. 2007;73(4):710-9.
263. Li, J., Zhang, Z. and Huang, X. L-Arginine and allopurinol supplementation attenuates inflammatory mediators in human osteoblasts–osteoarthritis cells. International Journal of Biological Macromolecules 2018;118:716–21.
264. Kulkarni K, Karssiens T, Kumar V, Pandit H. Obesity and osteoarthritis. Maturitas 2016 Jul; 89:22-8.
265. Spector TD, Hart DJ, Doyle DV . Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. Ann Rheum Dis. 1994; 53: 565-8.
266. Chu HJ, Chang CB, Kim KW, et al. Gender and prevalence of knee osteoarthritis types in elderly Koreans. J Arthroplasty. 2011; 26 (7):994-9.
267. Barker K, Lamb SE, Tøye F, et al. Association between radiographic joint space narrowing, function, pain and muscle power in severe osteoarthritis of the knee. Clin Rehabil. 2004;18(7):793–800.
268. Ünal N. ve ark. Diz Osteoartriti Olan Hastaların Yaşam Kalitesinin ve Etki Eden Parametrelerin Belirlenmesi Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2016; 18(3): 83-90.
269. Alkan BM. et al. Quality of life and self-reported disability in patients with knee osteoarthritis. Modern rheumatology, 2014; 24(1):166-71.
270. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. British Medical Journal 1992;305(6846):160-4.
271. Zhai G et al. Serum branched-chain amino acid to histidine ratio: a novel metabolomic biomarker of knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2010;69:1227–31.

272. Wijekoon EP, Skinner C, Brosnan ME, et al. Amino acid metabolism in the Zucker diabetic fatty rat: effects of insulin resistance and of type 2 diabetes. *Can J Physiol Pharmacol* 2004;82:506–14.
273. Caballero B, Gleason RE, Wurtman RJ. Plasma amino acid concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1249–52.
274. Bassit RA, Sawada LA, Bacurau RF, et al. The effect of BCAA supplementation upon the immune response of triathletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1214–19.
275. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology* 2002;39:237–46.
276. P. de Paz-Lugo et al. High glycine concentration increases collagen synthesis by articular chondrocytes in vitro: acute glycine deficiency could be an important cause of osteoarthritis *Amino Acids* 2018;50:1357–65.
277. Javitt DC, Silipo G, Cienfuegos A, Shelley A-M, Bark N, Park M, Lindenmayer J-P, Ray Suckow R, Zukin SR Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4:385–91.
278. Miyamoto, K., et al. Fluoxetine ameliorates cartilage degradation in osteoarthritis by inhibiting Wnt/beta-catenin signaling. *PLoS ONE* 2017; 12: 184-388.
279. Pascale V, Pascale W, Lavanga V et al L-arginine, asymmetric dimethylarginine, and symmetric dimethylarginine in plasma and synovial fluid of patients with knee osteoarthritis. *Med Sci Monit* 2013;19:1057–62.
280. Zignego DL et al. Mechanotransduction in primary human osteoarthritic chondrocytes is mediated by metabolism of energy, lipids, and amino acids. *J Biomech* 2015;48:4253–61.
281. Zhang Q et al. Serum metabolites as potential biomarkers for diagnosis of knee osteoarthritis. *Dis Markers* 2015:684-794.
282. T. Igari, K. Obara, S. Ono, and Y. Toba, “Tryptophan metabolism in the joint diseases,” *Acta Vitaminologica et Enzymologica* 1975;29(1–6):194–7.
283. D.G. Malone, P.W. Dolan, R. R. Brown et al., “Interferon α induced production of indoleamine 2,3-dioxygenase in cultured human synovial cells,” *The Journal of Rheumatology*; 1994;21(6):1011–9.
284. McNearney T, Speegle D, Lawand N et al Excitatory amino acid profiles of synovial fluid from patients with arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:739–45.
285. McNearney TA, Ma Y, Chen Y et al. A peripheral neuroimmune link: glutamate agonists upregulate NMDA NR1 receptor mRNA and protein, vimentin, TNF-alpha, and RANTES

in cultured human synoviocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:584–98.

- 286.** Rockel JS et al. The Metabolome and Osteoarthritis: Possible Contributions to Symptoms and Pathology *Metabolites* 2018;8(4):92-3.



8. EKLER

Ek-1: WOMAC İndeksi

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

Ek-2: SF-36

Adı-Soyadı:

Tarih:

Genel sağlığını nasıl değerlendirirsiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, sağlığını şu an için nasıl değerlendirirsiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Geçen seneden çok daha iyi	1
Geçen seneden biraz daha iyi	2
Geçen sene ile aynı	3
Geçen seneden biraz daha kötü	4
Geçen seneden çok daha kötü	5

Aşağıdaki tipik bir günümüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır. Sağlığınız bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır? Öyleyse ne kadar?

AKTİVİTELER	Evet, çok kısıtlıyor	Evet, çok az kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar	1	2	3
Orta aktiviteler, bir masayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling, golf	1	2	3
Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak	1	2	3
Birkaç kat merdiven çıkmak	1	2	3
Bir kat merdiven çıkmak	1	2	3
Çömelmek, diz çökmek, eğilme	1	2	3
1 kilometreden fazla yürüyebilmek	1	2	3
Birkaç yüz metre yürümek	1	2	3
Yüz metre yürümek	1	2	3
Kendi kendine yıkanmak, giyinmek	1	2	3

Son 4 hafta içerisinde, fiziksel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

EVET

HAYIR

Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	1	2
İstediğinizden daha az miktar işin tamamlanması	1	2
İşin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama	1	2
İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması	1	2

Son 4 hafta içerisinde, duygusal problemler (örnek-üzüntü ya da sinirli hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

EVET

HAYIR

İş yada diğer aktiviteler ayırdığınız sürede kesilme oldu mu?	1	2
İstediğinizden daha az kısım tamamlanması	1	2
İşin veya diğer aktiviteleri eskisi gibi dikkatli yapılamaması	1	2

Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta	3
Biraz	4
Oldukça	5

Son 4 hafta içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5
Çok şiddetli	6

Son 4 hafta içerisinde, ağrı normal işinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5

Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğinize en yakın olan sadece 1 cevap verin

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiçbir zaman
Kendinizi yaşam dolu olarak hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
Çok sinirli bir kişi misiniz?	1	2	3	4	5	6
Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz kötü ve bozuk oldu mu?	1	2	3	4	5	6
Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
Çok enerjik oldunuz mu?	1	2	3	4	5	6
Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissttiniz mi?	1	2	3	4	5	6
Kendinizi yıpranmış ve bitkin hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
Mutlu ve sevinçli bir insan oldunuz mu?	1	2	3	4	5	6
Yorgunluk hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelerinize (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Her zaman	1
Çoğu zaman	2
Bazen	3
Ara sıra	4
Hiçbir zaman	5

Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlış?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
Diğer insanlardan biraz daha kolay hasta oluyorum	1	2	3	4	5
Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum	1	2	3	4	5
Sağlığım mükemmeldir	1	2	3	4	5

Ek-3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Çalışmanın Adı: Diz Osteoartritinde Aminoasitlerin Rolü

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı vererseniz,

Çalışmaya Katılma Onayı Formu'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir.

Çalışmamızın konusu, dizinde kireçlenme (osteoartrit) olan hastaların plazma serbest AA düzeyleri ile VKİ , genel sağlık düzeyi ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişkidir amacımız bu ilişkiyi değerlendirmektir. Çalışmamızda sizin ağrı, tutukluk ve fiziksel fonksiyonlarınızın değerlendirilmesi için WOMAC ölçütünün Türkçe versiyonu kullanılacak, SF-36 denilen sağlık durumunuz hakkında bilgi edinmek için kişinin kendisinin doldurarak cevapladığı 36 maddeden oluşan bir test yapılacak, vücut kitle indeksiniz hesaplanacak olup, sonrasında 5 ml kan alınıp plazma AA düzeyleriniz ölçülecektir. Bu çalışmaya katılmanızı olası yararı, primer gonartroz(diz kireçlenmesi) sebebine ulaşmak ve hastalar için yeni tedavi metotlarının keşfedilebilmesine basamak oluşturmaktır. Kişisel bilgileriniz sadece veri girişlerinde kullanılacaktır.

Soru Ve Problemler İçin Başvurulacak Kişiler:

Nergiz ARPA

Adres: Harran üniversitesi tıp fakültesi hastanesi FTR AD Tel: 05536700482

Serap SATIŞ:

Adres: Harran üniversitesi tıp fakültesi hastanesi FTR AD Tel: 05069765761

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya

katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

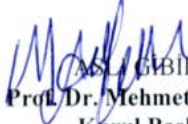
<i>Gönüllü Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

<i>Araştırmacı Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		



Ek-4: Etik Kurul Kararı

HARRAN ÜNİVERSİTESİ	
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARLARI	
TARİH	: 30.03.2020
OTURUM	: 06
SAAT	: 13. ³⁰

HRU/20.06.25	Karar: Üniversitemiz Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Serap SATIŞ'ın yürütücüsü olduğu ve 17.01.2019 tarih, 01 nolu oturum HRÜ/ 19.01.25 nolu kararı ile onaylanan “Diz Osteoartritinde Aminoasitlerin Rolü” başlıklı çalışmasına Etik Kurul Onayı verilmesine Oy çokluğu/oybirliğiyle ile karar verilmiştir.  ASLI GIBİDİR Prof. Dr. Mehmet Ali EREN Kurul Başkanı
--------------	---

Ek-5: Turnittin Raporu



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

E.C. : 15983685960
Adı, Soyadı : Nergiz (KELEŞ) ARPA
Anabilim Dalı: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Tezin Adı :Diz Osteoartritinde Aminoasitlerin Rolü

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen **Diz Osteoartritinde Aminoasitlerin Rolü** çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 93 sayfalık kısmına ilişkin, 10/04/2020 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %17'tir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığını, blok şeklinde alıntılar yapmadığını ve tüm alıntıların bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğini, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim 28.04.2020

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin
Adı-Soyadı: Nergiz(KELEŞ) ARPA

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanını doğruluğunu onaylarım 28.04/2020

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Serap SATIŞ

İmzası:

Not: Tezde benzerlik oranı %25'ten yüksek olmamalıdır.

tez

ORIJINALLIK RAPORU

% **17**

BENZERLIK ENDEKSI

% **15**

INTERNET
KAYNAKLARI

% **5**

YAYINLAR

% **9**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	%3
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%2
3	www.turkjbiochem.com İnternet Kaynağı	%2
4	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
5	www.gidahatti.com İnternet Kaynağı	%2
6	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	%2
7	steroid-ansiklopedisi.com İnternet Kaynağı	%1
8	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
9	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1

10	dspace.baskent.edu.tr	<%1
11	Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Öğrenci Kayıt	<%1
12	Submitted to İstanbul Medipol Aniversitesi Öğrenci Kayıt	<%1
13	SOYLU, Dilek and ORTABAĞ, Tülay. "Böbrek Transplantasyonu Sonrası Yaşam Kalitesinin Belirlenmesi", Turk Nefroloji Derneği, 2017. Yayın	<%1
14	Submitted to Eastern Mediterranean University	<%1
15	dspace.trakya.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
16	Submitted to İstanbul Kültür Üniversitesi Öğrenci Kayıt	<%1
17	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Kayıt	<%1
18	Submitted to İstanbul Kültür Üniversitesi Öğrenci Kayıt	<%1
19	Submitted to İstanbul Aydın University Öğrenci Kayıt	<%1
	Submitted to Nevşehir Üniversitesi	

20

<% 1

21

Submitted to Beykent Üniversitesi

<% 1

22

acikarsiv.ankara.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

23

www.ftrdergisi.com

<% 1

24

Submitted to Pamukkale Üniversitesi

Öğrenci Tesisi

<% 1

25

BEYATLI, Muhsin, KÖSEOGU, Cemal,
ERTEM, Ahmet Göktuğ, BAŞTUĞ, Serdal,
BAYRAM, Nihal Akar and BOZKURT, Engin.
"Kronik Tıkanıcı Akciğer Hastalarında Karotis
İntima Medya Kalınlığı ve Sağ Ventrikül
Fonksiyonları Arasındaki İlişkinin
Değerlendirilmesi", Sakarya Tıp Fakültesi, 2016.

Kayın

<% 1

26

tip.haraman.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

27

Submitted to Hasan Kalyoncu Üniversitesi

Öğrenci Tesisi

<% 1

28

Submitted to Ankara University (available)

Öğrenci Tesisi

<% 1

- 30 2001-2003, B. "Osteoarthritis Tedavi
gibi...
Derneği, 2006.
Sayı: ...
- 30 www.thefreelibrary.com <% 1
- 31 www.nuveforum.net <% 1
İnternet Kaynağı
- 32 library.cu.edu.tr <% 1
Tıbbi Kaynak
- 33 dergipark.ulakbim.gov.tr <% 1
Ulusal Bilgi Merkezi
- 34 www.mdpi.com <% 1
İnternet Kaynağı
- 35 Submitted to Istanbul Bilgi University <% 1
- 36 Submitted to Trakya University <% 1
Öğrenci Ödevi
- 37 abstractpicker.com <% 1
- 38 Fazıl Cüneyt AYDOĞAN, Ahmet ASLAN, Yakup
Barbaros BAYKAL: "The Effects of 900-1800
MHz Electromagnetic Fields on the Healing of
Cartilage Tissue: Experimental Rat Study",

Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences,
2013

3 sayfa

39 Submitted to TechKnowledge Turkey <%1

İnternet Kaynağı

40 Ahmet ÖZKAGNIOĞLU, Mine TOKGÖZ. <%1

"Malign İntraoküler Tümörlerin Tedavisi İçin Tarama Fiber

Optiklerin Kullanılması İçin Yeni Bir Modelin Geliştirilmesi"

"Tomography in Myopia" Türkiye Klinikleri
Journal of Medical Sciences, 2012

6 sayfa

41 www.gelgitirg.com <%1

İnternet Kaynağı

42 Submitted to Mugla University <%1

1 sayfa

43 Submitted to The Scientific & Technological <%1

Research Council of Turkey (TUBITAK)

1 sayfa

44 www.drseydatyildiz.com <%1

İnternet Kaynağı

45 Submitted to Selçuk Üniversitesi <%1

1 sayfa

46 Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi <%1

Öğrenci Ödevi

47 Metin YIĞMAN, Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU, Serkan

DOĞAN, Eymen GAZEL, Aysun GÖKÇE, Gülfer ÖZTÜRK, Öner ODABAŞ. "A Comparison of Pathological and Biochemical Results of Intermittent and Continuous Renal Ischemia Models in Rats", Journal of Reconstructive Urology, 2017

<% 1

48

Submitted to Istanbul Gelisim University

<% 1

49

Submitted to Marmara University

<% 1

50

BİÇER, Mualla, ÇABALAR, Murat and ECERKALE Öznur. "Karpal Tunnel Sendromu Tedavisinde B Vitamini ile Tendon-Sinir Germe Egzersizlerinin Klinik ve Elektrofizyolojik Parametrelere Etkisi", İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2014.

<% 1

51

"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015

<% 1

52

ATMACA Halil and ÖZKAN Arif. "Diz Osteoartriti olan hastalarda gebelik ve vücut kitle endeksi ile "Bunay" Akromi Hayalet Burcuğu

<% 1