



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA BALNEOTERAPİNİN
SERUM LEPTİN, ADİPONEKTİN VE KARTİLAJ
OLİGOMERİK MATRİKS PROTEİNİ (COMP) DÜZEYLERİNE
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ayşe Berhoğlu BARUT
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ali AYDENİZ**

ŞUBAT- 2015

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLESİ**

**DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA
BALNEOTERAPİNİN SERUM LEPTİN, ADİPONEKTİN VE
KARTİLAJ OLİGOMERİK MATRİKS PROTEİNİ (COMP)
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ayşe Berhoğlu BARUT
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ali AYDENİZ**

ŞUBAT-2015

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA BALNEOTERAPİNİN SERUM LEPTİN, ADİPONEKTİN VE
KARTİLAJ OLİGOMERİK MATRİKS PROTEİNİ (COMP) DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Dr. Ayşe BERHOĞLU BARUT

16.04.2015

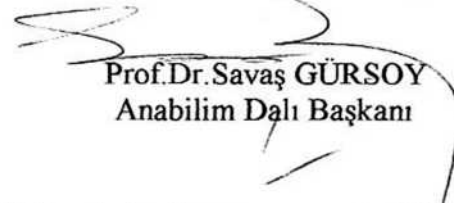
Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Levent EMBEYLİ
Tıp Fakültesi Dekanı



Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Savaş GÜR SOY
Anabilim Dalı Başkanı



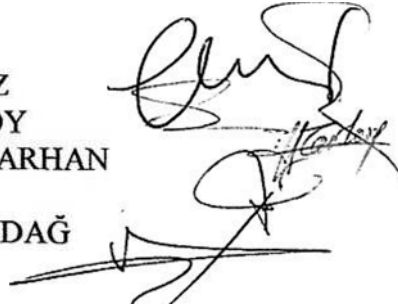
Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Ali AYDENİZ
Tez Danışmanı



TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Ali AYDENİZ
2. Prof. Dr. Savaş GÜR SOY
3. Prof. Dr. Vedat NACİ TARHAN
4. Prof. Dr. Ali GÜR
5. Doç. Dr. Özlem ALTINDAĞ



I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini, tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sn. Doç. Dr. Ali Aydeniz'e teşekkür ederim.

İlgi ve desteklerinden ve eğitimime katkılarından dolayı FTR AD' daki hocalarım Prof. Dr. Savaş Gürsoy 'a, Prof. Dr. Ali Gür 'e, Doç. Dr. Özlem Altındağ'a, Biyokimya AD Başkanı Sn. Prof. Dr. Mehmet Tarakçıoğlu' na, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, yardım ve desteklerinden dolayı fizik tedavi ünitesi ekibine ,biyokimya laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen kardeşim Berna Berhoğlu'na, negatif koşullandırmayla bitirmeme sebep olan sevgili kardeşim Selma Alimoğlu'na, hayatımın her aşamasında sabırla ve sevgiyle yanımda olan sevgili annem ve babama, tabii ki hayatıma girdiği ilk günden beri gösterdiği destek ve ilgiden dolayı biricik eşim Dr. Osman Barut'a ve yaşam kaynağımız ve umutlarımız canım kızım İpek Serra' ya ve canım yeğenim Ömer Kutlu' ya teşekkür ederim.

Dr. Ayşe Berhoğlu BARUT

Gaziantep, 2015

II. İÇİNDEKİLER

I.	ÖNSÖZ	I
II.	İÇİNDEKİLER	II
III.	ÖZET	IV
IV.	ABSTRACT	V
V.	KISALTMALAR	VI
VI.	ŞEKİL LİSTESİ	VIII
VII.	TABLO LİSTESİ	IX
1.	GİRİŞ	1
2.	GENEL BİLGİLER	2
2.1.	OSTEOARTRİT	2
2.1.1.	Osteoartritin Epidemiyolojisi	2
2.1.2.	Osteoartrit İçin Risk Faktörleri	2
2.1.2.1.	Değiştirilemeyen Sistemik Faktörler	2
2.1.2.2.	Cinsiyet	3
2.1.2.3.	Etnik Köken	3
2.1.2.4.	Heredité	3
2.1.2.5.	Potansiyel Olarak Modifiye Edilebilen Sistemik Risk Faktörleri	4
2.1.2.6.	Beslenme	4
2.1.2.7.	Kemik Mineral Yoğunluğu	5
2.1.2.8.	Kas Güçsüzlüğü ve Proprioepsiyon, Bozukluğu	5
2.1.2.9.	Eklemler Bozuklukları ve Travma	5
2.1.2.10.	Hormonal Faktörler	5
2.1.3.	Osteoartritte Patofizyoloji	5
2.1.3.1.	Kemik Değişiklikleri	9
2.1.3.2.	İnflamasyonun Rolü	10
2.1.3.3.	Osteoartrit ve Adipokinler	10
2.1.3.3.1.	Leptin	10
2.1.3.3.2.	Adiponektin ve Osteoartrit	11
2.1.4.	Osteoartritte Klinik Belirti ve Bulgular	12
2.1.4.1.	Ağrı	12
2.1.4.2.	Eklemler Tutukluğu	13

2.1.4.3. Hareket Kısıtlılığı	13
2.1.4.4. Muayene Bulguları	13
2.1.5. Laboratuvar Bulguları	13
2.1.6. Radyolojik Bulgular	14
2.1.6.1. Osteoartritte Klasik Radyolojik Bulgular	14
2.1.6.2. Ultrasonografi (US)	15
2.1.6.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	15
2.1.6.4. Sintigrafi	15
2.1.6.5. MRG	15
2.1.7. Osteoartritte Tedavi	16
2.1.7.1. Egzersizler	16
2.1.7.2. Kilo Kaybı	17
2.1.7.3. Eklem Koruma Teknikleri	17
2.1.7.4. Farmakolojik Tedavi	17
2.1.7.5. Semptomların Kontrolüne Yönelik Yavaş Etkili İlaçlar	19
2.1.7.6. Vitaminler	20
2.1.7.7. Hyaluronik Asit (HA) Enjeksiyonu	20
2.1.7.8. Fizik Tedavi Uygulamaları	21
2.1.7.8.1 Balneoterapi	21
2.1.7.9. Cerrahi Tedavi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1.Çalışma Grubu	25
3.2. Tedavi	26
3.3. Klinik ve Radyolojik Değerlendirme	26
3.4. Biyokimyasal Ölçümler	27
3.4.1. Serum Leptin Düzeyinin ELISA Yöntemi ile Ölçülmesi	28
3.4.2. Serum Adiponektin Düzeyinin ELISA Yöntemi ile Ölçülmesi	28
3.4.3. Serum COMP Düzeyinin ELISA Yöntemi ile Ölçülmesi	29
3.5. Biyoistatistik Değerlendirme	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR	46
EK1	61
EK2	62

III. ÖZET

**DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA
BALNEOTERAPİNİN SERUM LEPTİN, ADİPONEKTİN VE
KARTİLAJ OLİGOMERİK MATRİKS PROTEİNİ (COMP)
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Dr. Ayşe Berhoğlu BARUT

Uzmanlık Tezi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ali AYDENİZ

Şubat 2015

Amaç: Osteoartrit en sık görülen artrit tipidir ve süregelen kas-iskelet sistemi ağrısı ve özellikle yaşlılardaki disabilitenin ana sebebidir. Balneoterapi diz osteoartrit tedavisinde kullanılan en yaygın farmakolojik olmayan yaklaşımdır. Bu çalışmanın amacı balneoterapinin diz osteoartrit tedavisinde fonksiyonel etkisi ve bu modalitenin serum leptin, adiponektin ve COMP düzeylerine etkisini araştırmaktır.

Yöntem ve gereçler: Çalışmamız ünivesitemiz fiziksel tıp ve rehabilitasyon kliniğinde yürütülmüştür. Yaşları 35-75 arasında değişen ve ACR kriterlerine göre diz OA tanısı alan 75 hasta çalışmaya alındı. OA evrelemesi Kellgren-Lawrence kriterlerine göre yapıldı. Hastalar iki gruba ayrılarak bir gruba günlük sıcak paket, diğer gruba ise kaplıca tedavisi uygulandı. Tüm hastalara egzersiz programı ve koruyucu önlemler anlatıldı. Hastalar başlangıç ve tedavi bitiminde klinik ve biyokimyasal parametreler için değerlendirildi. Hastaların ağrı ve fonksiyonel durumu VAS, WOMAC ve 6 dakika yürüme testi ile değerlendirildi. Tüm hastaların serum leptin, adiponektin ve COMP düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Gruplar arasında değişkenler açısından istatistiksel fark yoktu. Başlangıç ölçümleri olarak leptin ve COMP düzeyleri ile HDL ve adipokin düzeyleri arasında pozitif fakat zayıf doğrusal ilişki saptandı. VKİ ile COMP düzeyleri arasında ise orta düzeyde doğrusal ilişki bulundu. her iki grupta da tedavi sonu VAS; WOMAC ve 6 dakika yürüme testi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterdi ($p<0,05$).Gruplar kıyaslandığında bu iyileşmenin yüzde değişmesi balneoterapi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Balneoterapi diz osteoartritinde etkili bir tedavi modalitesidir. Balneoterapinin olumlu etkisi kısmen de olsa obesite ilişkili inflamasyon ve hormonlar ve eklem kıkırdağındaki yeniden yapılanmayla ilişkili olabilir. Çalışmada balneoterapi grubu üstün bulunsa da uzun dönem izlemi olan çalışmalar ile etkinlik netlik kazanabilir.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, balneoterapi, adipokin, COMP

IV. ABSTRACT

THE EFFECT OF BALNEOTHERAPY TO LEVELS OF LEPTIN, ADIPONECTIN AND COMP IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Dr. Ayşe Berhoğlu BARUT

Residency Thesis, Physical Medicine and Rehabilitation Department

Supervisor: Doç. Dr. Ali AYDENİZ

February 2015

Background: Osteoarthritis is the most common type of arthritis and the major cause of chronic musculoskeletal pain and mobility disability in elderly. Balneotherapy is one of the most commonly used non-pharmacological approaches for knee osteoarthritis. The aim of this study was to determine the effect of balneotherapy in patients with knee osteoarthritis functionally and also on serum leptin, adiponectin and COMP levels which probably influenced by this modalities.

Material-Methods: The prospective trial was conducted in physical medicine and rehabilitation clinics in our university. Seventy patients between the age of 35-75 who were diagnosed as osteoarthritis according to ACR criteria were enrolled into this study. OA grading was performed by using the Kellgren-Lawrence criteria. Patients fulfilling the inclusion criteria were receive either daily hot pack or balneotherapy as indicated. Patients were assessed at the beginning and at the end of the study for clinical and biochemical parameters. All patients were thought home exercises programme and preventive measures. The main outcome of the patients for pain and function were evaluated by VAS; WOMAC and 6 minute walk test. Serum levels of leptin, adiponectin and COMP were measured.

Results : There were no statistically significant differences in the tested variables between the groups. There was a positive weak linear relation between leptin and COMP levels; HDL and adipokin levels before the therapy. There was also a positive moderate linear relation between BMI and COMP levels. At the end of the therapy VAS, WOMAC and 6 minute walk test in either groups were improved significantly with respect to prior to therapy.($p<0,05$). When we compare before and after test variables balneotherapy group (gr.2) change percentage ratios of VAS, WOMAC, 6 minute walk test were significantly higher with respect to group 1 ($p<0,05$).

Conclusions: Balneotherapy is an efficient therapeutic modality in knee OA. The positive affect of balneotherapy may partly due to obesity related hormones and cartilage reorganization of the knee joint. Further and long follow-up studies needed for investigation of effects of balneotherapy on functions and serum biomarkers of the knee osteoarthritis

Key words: Osteoarthritis, balneotherapy, adipokines, COMP

V. KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology
ANA	:Anti-nükleer antikor
BMI	:Vücut kitle indeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COMP	: Kartilaj oligomerik matriks protein
CPPD	:Kalsiyum pirofosfat dihidrat
CRP	: C reaktif protein
DM	: Diabetes Mellitus
EGF	: Epidermal growth faktör
ESH	: Eritrosit sedimantasyon hızı
GM-CSF	: Granülosit monosit koloni stimülan faktör
HA	: Hyaluronik asit
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HLA	: İnsan lökosit antijen
HT	: Hipertansiyon
IG	: İmmunglobulin
IGF	:İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
KS	: Keratan sülfat
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
MHC	: Major histocompatibility complex
MKF	: Metakarpofalangeal
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
MTF	: Metatarsofalangeal
NOS	:Nitrik oksit sentetaz
NSAİİ	: Nonstroid Anti İnflamatuar İlaçlar

OA	: Osteoartrit
PİF	: Proksimal interfalangeal
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatid faktör
TGF-β	: Transforming growth faktör beta
TIMP	: Doku metalloproteinaz inhibitörü
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
US	: Ultrasonografi
VAS	: Vizüel Analog Skala
WOMAC	: Western Ontario and McMaster Üniversitesi Artrit İndeksi

VI. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Adipokinlerin Etki Mekanizmaları

12

VII. TABLO LİSTESİ

Tablo 1 :Çalışma dışı tutulma kriterleri	25
Tablo 2 : Çalışmaya katılan gruplara ait demografik veriler	31
Tablo 3. Gruplar arası başlangıç ölçümlerin dağılım ortalamaları	32
Tablo 4. Başlangıç ölçümleri arasındaki ilişkiler	33
Tablo 5. Leptin, adiponektin ve COMP düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisi	33
Tablo 6. Grup 1 tedavi öncesi-sonrası karşılaştırma	34
Tablo 7. Grup 2 tedavi öncesi-sonrası karşılaştırma	35
Tablo 8. Yüzde değişim bakımından grup 1 ve grup 2 karşılaştırılması	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit eklem kıkırdağı ile subkondral kemikte yapım ve yıkım arasındaki dengenin bozulması sonucu eklem kıkırdağında dejenerasyon, eklem kenarlarında kemik hipertrofisi, subkondral skleroz, sinoviyal membran ile eklem kıkırdağında biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır (1).

Diz, osteoartritte semptomatik olarak en sık tutulan eklemdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre 65 yaş üstü erişkinlerin kabaca %25'inde bu hastalığa bağlı ağrı ve fonksiyon kaybı vardır. OA hemen her yaş grubunu etkilemekle beraber, prevalans erkeklerde 50, kadınlarda 40 yaşın üzerinde dramatik olarak artar (2).

Yapılan çok sayıdaki araştırmada obezite ile romatizmal hastalıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Obezitenin getirmiş olduğu aşırı mekanik yüklemenin yanı sıra beyaz adipoz doku tarafından salgılanan adipokinlerin (adipositokinlerin) osteoartrit ve romatoid artrit gibi romatizmal hastalıkların etyolojisinde kritik rol aldığı düşünülmektedir. Adipokinler (leptin, adiponektin) başlıca adipoz doku tarafından olmak üzere birçok doku tarafından salgılanan ve genelde inflamatuvar etki gösterdiği bilinen sitokinlerdir (3).

Osteoartritin tedavisinde amaç ağrıyı kesmek, eklem hareket genişliğini ve hastanın fonksiyonel aktivitesini korumak, sekonder osteoartritlerde buna ek olarak mevcut nedeni ortadan kaldırmak olarak özetlenebilir. Birçok nedene bağlı olarak gelişen osteoartritin kesin bir tedavisi olmamasına rağmen hastalıktan korunma ve tedavide çeşitli uygulamalar söz konusudur. Uygun tedavi ile osteoartritli hastalar önemli ölçüde rahatlatılabilir, yaşam kaliteleri ile fonksiyonel durumları düzeltilebilir. Kaplıca tedavisi (balneoterapi) OA'lı hastalarda sıkça kullanılan fakat etki mekanizması tam olarak bilinmeyen fizik tedavi modalitelerinden biridir (4).

Bu çalışmanın amacı, diz osteoartritli hastaların fonksiyonel durumunu değerlendirmek ve diz OA tedavisinde sıklıkla kullandığımız fizik tedavi modalitelerinden balneoterapinin hastaların ağrı ve fiziksel fonksiyonları üzerindeki kısa dönem etkisini araştırmak ve bu modalitenin serum leptin, adiponektin ve COMP seviyeleri üzerine olan etkisini araştırmak.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. OSTEOARTRİT

Osteoartrit (OA) ilk kez 1890'da Sir Archibald Garrod tarafından tanımlanmış bir patolojidir (5). Osteoartrit en sık görülen eklem hastalığıdır. Eklem kıkırdağı yanında, subkondral kemik, ligamentler, kapsül, sinovyal membran ve periartiküler kaslar da etkiler. Tipik olarak diz, kalça, omurga, 1. metakarpofalangeal eklem, elin proksimal ve distal interfalangeal eklemlerini tutar (6).

Birleşik devletlerde yapılan bir çalışmada OA nedeniyle 39 milyon kişinin sağlık kuruluşlarına başvurduğu, 500.000 kişinin yatarak tedavi gördüğü ve bununda yıllık maliyetinin 15.5 milyar dolar olarak bildirilmiştir (7, 8). Bu çalışma OA'nın oluşturduğu sağlık sorununu büyüklüğünü göstermektedir.

2.1.1.Osteoartritin Epidemiyolojisi

Altmış beş yaş üzerindeki kişilerin % 68'de, 75 yaş üzerindekiilerin ise % 80'inde radyolojik olarak osteoartrit saptanır. İnsidansı yaklaşık % 4'tür. İleri yaş gruplarında ise bu oran % 10'a çıkar (8). Birleşik devletlerde yapılan epidemiyoloji çalışmasında semptomatik el osteoartriti insidansının yılda 100/100000, kalça osteoartriti insidansının 88/100000 ve diz osteoartriti insidansının 240/100000 olduğu saptanmıştır (9).

2.1.2. Osteoartrit İçin Risk Faktörleri

Genetik yatkınlık, travma, inflamasyon, biyokimyasal, metabolik, çevresel etkenler ve biyomekanik etkenler suçlanmıştır (10,11).

2.1.2.1. Değiştirilemeyen Sistemik Faktörler

Yaş: Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada ileri yaşın OA için önemli bir risk etmeni olduğunu göstermiştir.

Osteoartrit 25-34 yaş arasında % 0,1 oranında görülürken, 65 yaş üzerinde bu oran %80'lerin üzerine çıkmaktadır. Otopsi çalışmaları eklemdaki dejeneratif değişmelerin 2. dekatta ortaya çıkmaya başladığını göstermiştir.

Röntgen bulguları ise üçüncü dekatta başlar ve yaşla birlikte ilerler (12, 13). Kondrositlerin onarım yetilerinin azalması, kas güçsüzlüğü, ligament laksitesi ve propriyosepsiyon kaybı yaşlanmaya bağlı OA gelişiminde rol oynayan etmenlerdir (6).

2.1.2.2. Cinsiyet

Kadınlar erkeklere göre daha fazla osteoartrit riski taşırlar. Kadınların yaklaşık olarak 2,6 kat daha fazla osteoartrit riski taşıdıkları saptanmıştır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hormonlar, genetik yapı ya da diğer nedenler etkili olabilir (14).

Osteoartritin menapoz sonrası artış göstermesi bazı hormonal faktörlerin suçlanmasına yol açmıştır (6). Östrojen preparatları kullanmış ya da kullanan kadınlarda kalça OA prevalansında azalma görülmüştür (15). Benzer şekilde diz OA'de de hormon kullananlarda daha az radyolojik bulgular saptanmıştır (16). Bununla birlikte östrojenin OA'daki koruyucu etkisi tam olarak doğrulanmamıştır (17).

2.1.2.3. Etnik Köken

Osteoartrit prevalansı ırklar ve etnik gruplar arasında değişkenlik göstermektedir.

Bu konudaki iki kapsamlı çalışma, Beijing ve Framingham çalışmasıdır. Bu çalışmalarda kalça ve el OA'sı, Çinli sarı ırkta beyazlara oranla daha az bulunmuş, diz OA ise beyaz kadınlara oranla daha yüksek saptanmıştır (18, 19). Osteoartritteki etnik varyasyonlar yaşam tarzı, genetik ve biyolojik risk faktörlerinin araştırılmasını öngörmüştür.

2.1.2.4. Heredite

Bir çok araştırmacı özellikle Heberden nodüllerinin olduğu el OA'de genetik geçişten bahsetmektedir. El OA'sı olan hastalarda HLA-B35-DQ1, B40-DQ1 ve DR2-DQ1 gen tiplmesi daha sık görülmektedir (20). Kollajen ve tip2 prokollajen gibi majör kıkırdak proteinlerinin genlerinde tek nokta mutasyonları saptanmıştır

(21). Poliartiküler OA tipinde hereditenin etkili olduğu düşünülmektedir. Yatkınlığın poligenik, otozomal resesif özelliktedir (22).

2.1.2.5. Potansiyel Olarak Modifiye Edilebilen Sistemik Risk Faktörleri

Obezite OA için bir risk faktörüdür (23). Toplumsal tarama çalışmalarında artmış vücut kitle indeksi diz OA gelişme riskini 5-7 kat artırmaktadır (24, 25). Vücut kitle indeksi ve vücut ağırlığının yüksek olması, özellikle kadınlarda radyografik diz OA için risk faktörüdür ve kilo vermenin koruyucu etkileri saptanmıştır (26).

Aşırı kiloya bağlı diz ekleminde yüklenme değişir ve medial kompartman daha çok yük taşımaya başlar buna bağlı olarak dejeneratif değişiklikler de bu bölge de daha siktir. Ancak aşağıda sözedileceği gibib obezitenin el OA'ine yol açtığıın gösterilmesi tek nedenin yüklenme olamayacağını kanıtlamaktadır (22). Obezitenin diz OA'dan farklı olarak kalça OA için predispozan etmen olmadığı gösterilmiştir (27). Osteoartrit obesite ilişkisi tam olarak anlaşılmasa da aşırı yüklenmenin yanı sıra obesite ve buna bağlı metabolik değişmelerin anormal sitokin üretimi, akut faz reaktan düzeyinde artma ve adipoz doku inflamasyon aktivasyonu konusu gündemdedir (28).

2.1.2.6. Beslenme

Vitamin D, kemik yeniden yapılanmasının bir çok aşamasında görev alır. Vitamin D'nin yetersiz alımının diz OA progresyonunu artırdığı bildirilmiştir (29). Benzer olarak yüksek vitamin D düzeylerinin, kalça OA oluşumuna karşı koruyucu etkisi vardır. Keen ve ark. D vitamini reseptör genindeki polimorfizmin erken OA gelişmesindeki rolünü göstermişlerdir (30).

Düşük vitamin C düzeyinde diz OA progresyonu için risk oluşturduğu, (31) yüksek serum vitamin K düzeylerinin ise el osteoartriti prevelansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (32).

2.1.2.7. Kemik Mineral Yoğunluğu

Artmış kemik mineral yoğunluğunun kalça ve dizdeki osteofitlerle ve diz OA ile ilişkisi saptanmıştır. Bu ilişki hipertrofik OA'da daha belirgindir. Artmış kemik mineral yoğunluğunun OA gelişimi için bir risk etmenidir (6). Osteoartrit hastalarında kemik yoğunluğu, OA olmayan bölgelerde bile, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Osteoporoz ile OA arasında negatif bir ilişki vardır. Çok sayıda çalışma kalça OA ile femur boyun kırık riski arasındaki negatif ilişkiyi desteklemektedir. Osteoporoza bağlı kemik kitlesindeki azalma subkondral kemiğin şok absorban özelliğini artırır ve böylece eklem kıkırdağı hasarı ve dolayısıyla OA engellenir. Tersine kemiğin diffüz sklerotik olduğu osteopetroziste prematür poliartiküler OA insidansı yüksektir (33, 34).

2.1.2.8. Kas Güçsüzlüğü ve Proprioepsiyon Bozukluğu

Kuadriseps kasının zayıflığı dizde OA gelişimine yol açabilir, ayrıca OA olan hastalarda kas gücü giderek azalır. Yine diz eklemi yoğun proprioseptif lifler içerdiğinden eklem hasarı proprioepsiyonu çoğu zaman bozar. Bu daha çok eklem içi ya da çevresindeki mekano reseptörlerdeki hasar dolayısıyladır (13, 35).

2.1.2.9. Eklem Bozuklukları ve Travma

Doğuştan kalça çıkığı, epifiz kayması ve Perthes hastalığının OA için risk oluşturduğu bilinmektedir (36).

2.1.2.10. Hormonal Faktörler

Poliartiküler OA'nın kadınlarda daha sık görülmesi, sıklıkla perimenopozal dönemde başlaması ve seks hormonu bağlayan globulindeki olası değişikliklerin eşlik ettiğinin bildirilmesi hormonal faktörlerin önemli olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca kondrositlerde östrojen resöptörleri saptanmıştır. Akromegalisi olan kişilerde OA sıklığı fazladır (34).

2.1.3. Osteoartritte Patofizyoloji

Osteoartritin patogenezi konusundaki görüşler her geçen gün değişmektedir.

Yakın zamana kadar OA temel patogenetik mekanizmanın aşınma ve yırtılma olduğu öne sürülen dejeneratif bir hastalık olarak değerlendirilirken, günümüzde çeşitli biyokimyasal ve mekanik etkenlerle tetiklenen yıkım ve onarımın bir arada bulunduğu metabolik olarak aktif, dinamik bir süreç olarak düşünülmektedir. Osteoartritin moleküler patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak çeşitli genetik, çevresel, metabolik ve biyomekanik faktörlerin patogeneizde katkısının olduğu düşünülmektedir. Osteoartritte kıkırdığın progresif kaybına aynı zamanda kıkırdaktaki onarım çabaları, subkondral kemiğin sklerozu ve remodeling ile çoğu olguda subkondral kistler ve marjinal osteofitler eşlik eder. Osteoartrit genellikle ellerde, ayaklarda, dizlerde, kalçalarda ve omurgada görülürse de her sinovyal eklemi tutabilir. Osteoartrit genelde bilinmeyen bir nedenle başlar (primer veya idiyopatik). Daha az sıklıkta ise bir eklem travması, infeksiyon veya herediter, gelişimsel, metabolik ve nörolojik hastalıklar sonucu sekonder olarak gelişir. Erken histolojik değişiklikler kıkırdak yüzeyinde fibrilasyon ve çatlaklar, vaskülarizasyon ve subkondral kemiğin remodelingidir. Eklem yüzeyinde düzensizleşme artar, fibrilasyon derinleşerek subkondral kemiğe ulaşır. Fibrilasyona uğramış kıkırdığın yüzeydeki uçları yırtılır ve eklem boşluğunda serbestçe dolaşan parçaların kopmasına ve kıkırdak kalınlığının azalmasına yol açar. Eşlik eden enzimatik matriks yıkımı kıkırdığın hacmini daha da azaltabilir. Sonuç olarak subkondral kemik ekleme yüzleşir. Bu süreç kıkırdak hasarı, kondrosit cevabı ve kondrosit cevabının azalması şeklinde sınırları pek net olmayan üç döneme ayrılabilir. İlk dönemde, fibrilasyon öncesinde veya sırasında matriksin makromoleküler çatısı bozulur ve su içeriği artar.

Böylece proteoglikan konsantrasyonu ve agregasyonu azalır, yine glikozaminoglikan zincirlerinin uzunluğu da azalır (37-39). Keratan sülfat azalırken kondroitin 4 sülfat/kondroitin 6 sülfat oranı artar. Proteoglikan kaybı eşik değere ulaştığında, başlangıçta artmış olan su içeriği normalin altına düşer. Ekstra sellüler matriksten agregan tükenmesi başlangıç bulgularındandır ve bunu kıkırdak fibrilasyonuna ve laserasyonuna neden olan kollajen yıkımı izler.

Aynı zamanda kollajen ağındaki minör kollajenlerle kollajen fibrilleri arasındaki ilişkilerin bozulması agregan moleküllerinin şişmesine neden olur. Bütün bu değişiklikler geçirgenlik artışına yol açarak suyun ve diğer moleküllerin matrikste

daha kolay hareket etmesine neden olur ve matriksin sertliğini azaltır. Sonuçta matriks mekanik hasarlara daha az dayanıklı hale gelir. Bu ilk dönem şiddetli darbe veya torsiyonel yüklenme gibi mekanik etkenler sonucunda gelişebileceği gibi inflamasyona bağlı olarak matriks makromoleküllerinin degradasyonuna veya kondrositleri yıkım yönünde etkileyen metabolik bozukluklara bağlı olarak da gelişebilir. Kondrositler muhtemelen osmolarite değişiklikleri veya hücre membranına bağlı matriksteki zorlanmanın veya elektrik yükünün değişmesi sonucunda dokudaki bu değişiklikleri erkenden fark eder ve bir doku cevabını uyaran medyatörler salgırlar. Bu cevap kondrosit proliferasyonunun yanı sıra anabolik ve katabolik aktiviteleri de içerir. Anabolik ve mitojenik büyüme faktörlerinin matriks sentezini stimüle etmede önemli rolleri vardır.

Osteoartritte sinoviyal sıvı ve serum kartilaj oligomerik matriks proteini (COMP) düzeylerinde artış gösterilmiştir. Kartilaj oligomerik matriks proteini düzeyleri OA'ın ilerlemenin değerlendirilmesinde anlamlıdır ve sağlıklı bireylere göre OA hastalarında artmıştır (40, 41). Kartilaj oligomerik matriks proteini trombospondin gen ailesinin bir üyesidir. Kıkırdakta bol bulunan bir non kollajenaz ekstraselüler matriks proteindir. Kıkırdak matriksi içinde tip II kollajene bağlanır ve kondrositlerle matriks ilişkisini düzenler. Son yıllardaki çalışmalarda COMP düzeyinin artrit varlığını ve progresyonunu değerlendirebileceğini öne sürmektedir (42). Diz OA'lı hastalarda serum COMP düzeyindeki artışın radyografik progresyonla paralel olduğu bildirilmektedir (43). Kartilaj oligomerik matriks proteini düzeyleri OA ve romatoid artrit (RA) erken dönemlerinde yükselmekte, ileri dönemlerinde ise azalmaktadır. Bu yönüyle COMP düzeylerinin daha çok kıkırdak matriksteki artmış sentez ve yıkımın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Bir başka çalışmada ileri evre OA'lı hastalarda sinovyal sıvıdaki COMP düzeylerinin RA'lı hastalarınkine kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (44). Kartilaj oligomerik matriks proteini kıkırdağın yanı sıra, sinovyal hücreler, fibroblastlar ve osteoblastlar tarafından da sentezlendiği için artışı, kıkırdak yıkımına bağlı olabileceği gibi sinovyal enflamasyona bağlı da olabilir. Diz OA'nda serum COMP düzeyi ile sinovit derecesi uyumludur ancak OA'nın derecesi ile uyumlu olmadığı gösterilmiştir. Kartilaj oligomerik matriks proteininin özgülüğünün

olmayışı OA/RA'da eklem hasarındaki değişiklikleri değerlendirmek için kullanımını kısıtlayabilir (45-47).

Bu dönemde kırıkdağların nitrik oksid aracılığıyla matriks metalloproteazların (MMP) üretimini indükleyen IL-1 (interlökin-1) yapımını başlatır. İnterlökin-1 kondrositlerin matriks komponentlerinin sentezini azaltır, degradatif enzimlerin yapımını artırır ve kondrosit proliferasyonunu inhibe eder. Kondrosit aktiviteleri üzerinde etkili olan diğer sitokinler TNF $-\alpha$ (tümör nekrozinq faktör alfa) ve IL-6'dır. Ancak bunların osteoartritteki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda elde edilen bulgular, osteoartritteki kırıkdağ yıkımında dokuda yüksek oranda bulunan matriks metalloproteazlarının anahtar bir rol oynadığına göstermiştir. Metalloproteazlar hücre dışındaki matriksin bütün komponentlerini parçalayabilen ve nötral pH'da etkili olan enzimlerdir (38, 39, 40). Osteoartritte MMP ailesinden kollajenaz, jelatinaz, sitromelisin ve agrekanazın seviyelerinde artma saptanmıştır. Kollajenazlar, OA deki yıkımda rol alırlar. Ana sorumlu kollajenazın MMP-13 olduğunu düşünölmektedir (48). OA'te MMP-13 (kollajenaz 3), MMP-9 (jelatinaz B) ve MMP-3 (sitromelisin-1) düzeylerinde artma, agrekanlarda azalma vardır (49).

Enzimatik degradasyon hem hasara uğramış, hem de intakt matriks komponentlerini temizlerken daha önce matriks içinde sıkışıp kalmış olan anabolik sitokinleri de açığa çıkarır ve bunlar matriks makromoleküllerinin sentezini ve kondrositlerin proliferasyonunu stimüle ederler. Çevreleri yeni sentez edilmiş matriks molekülleriyle sarılı çoğalan hücre kümeleri veya klonları kondrositlerin kırıkdağ dejenerasyonuna verdikleri cevabın bir belirtisidir. Onarım şeklindeki bu reaksiyon proteazların katabolik etkilerine karşı çıkar ve dokuyu stabilize edebilir, hatta bazen tamamen restore edebilir. Onarım cevabı yıllarca sürebilir ve bazı hastalarda OA'in gidişini en azından geçici olarak geriye döndürür. Çeşitli büyüme faktörleri, matriks makromoleküllerinin (TGF- β ve IGF-1 gibi) sentezini stimüle eder, proinflamatuvar sitokinlerin etkilerini ise bloke ederler. Transforming growth factor beta (TGF- β) kondrositler tarafından sentez edilir. Büyüme faktörleri ayrıca IL -1'in reseptörlerini down regüle ederek bu sitokinin yıkıcı etkilerini azaltırlar.

Osteoartritte kıkırdağın onarım çabaları olgun doku komponentleri arasındaki dengeyi kuramaz. Bazı normal komponentler fazla üretilirken, normalde eser miktarlarda bulunan yeni moleküller ortaya çıkar (38-40). Osteoartritte; eklem kıkırdağın da yapısal değişiklikler olsa da, ana kollajen Tip II kollajendir. Sadece osteofitlerin üzerini örten kıkırdak içinde tip I kollajen saptanmıştır. Osteoartritlik kıkırdakta kollajen liflerin boyu normalden kısadır. Lif çapı azalır ve sıkı yapısı gevşer (50).

Dokuyu stabilize veya restore etme çabalarının yetersiz kalması OA'in 3'üncü dönemini başlatır. Bu dönemde kondrositlerin anabolik ve proliferatif cevabında bir azalmayla birlikte artiküler kıkırdakta progresif bir kayıp olur. Bu azalma fonksiyonel ve stabilize bir matriks tarafından korunulmayan kondrositlerin mekanik hasarından ve ölümünden kaynaklanabileceği gibi, kondrositlerin anabolik sitokinlere cevabındaki azalmadan da kaynaklanabilir. Kondrositlerin anabolik sitokinlere cevabındaki azalma reseptör down regülasyonundan çok, matrikste anabolik sitokinleri bağlayan ve fonksiyonlarını etkileyen dekorin ve insülin-dependent growth factor binding protein gibi moleküllerin birikmesine bağlıdır. Eklem kıkırdağındaki bu kayıp OA'te ağrı ve fonksiyon kaybı gibi semptomlara neden olur. Matriksteki yaşlanmayla ilgili değişiklikler ve kondrositlerin anabolik cevabındaki azalma dokunun kendi kendini idame ettirme ve restore etme kapasitesini azaltır (38-40).

2.1.3.1. Kemik Değişiklikleri

Kıkırdağın bütünlüğünün, altındaki kemik yatağın mekanik özelliklerine bağlı olduğu bilinmektedir. Bir görüşe göre repetitif mikrofraktürlerden sonra subkondral kemiğin sertleşmesi kemiğin şok absorbe edici özelliğini kaybetmesine yol açarak OA'e neden olmaktadır. Subkondral kemik turnoverinin OA'teki rolüne ilişkin dolaylı kanıtlar vardır. Ayrıca OA ile düşük kemik mineral yoğunluğu ile seyreden hastalıklar (özellikle osteoporoz) arasında ters bir ilişki vardır (51).

2.1.3.2. İnflamasyonun Rolü

İnflamasyonun OA patogenezindeki rolü hala tartışmalıdır. Osteoartrite inflamatuvar bir komponentin varlığı bazı OA tiplerinde olabilir. Örneğin belirgin sinoviyal hiperplazi ve RA' dan farksız yoğun bir mononükleer hücre infiltratı görülebilir. Böyle bir tablo daha çok fokaldır ve kıkırdağa komşu sinoviyal dokuda görülür. İnflamasyonun şiddeti ile kıkırdak kaybı arasında bir ilişki vardır. İnflamasyon IL-1 gibi inflamatuvar sitokinlerin ve dolayısıyla kıkırdağı yıkan kollajenaz ve stromelizin gibi matris metalloproteazlarının ve plazminojen aktivatörleri ve prostaglandinlerin salınımına neden olarak kıkırdak kaybına yol açar. Sinovyal dokudaki inflamatuvar değişikliklere yanıt olarak sinoviyadaki nöronlardan salgılanan substance P' ninde inflamatuvar hücreleri ve sinoviositleri aktive ederek IL-1 sekresyonunu uyardığı ve böylece inflamatuvar kaskadı artırarak OA patogenezinde de yer alır (39).

2.1.3.3 Osteoartrit ve Adipokinler

Son yıllardaki araştırmalar obezite ile romatizmal hastalıklar arasında ilişkiye odaklanmıştır. Beyaz adipoz doku tarafından salgılanan adipokinlerin (adipositokinlerin) OA gibi romatizmal hastalıkların etyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir (52). Önceleri beyaz adipoz doku sadece depolama görevi yaptığı düşünülürken, son yıllardaki çalışmalarla leptin, adiponektin, resistin, IL-1, IL-6 ve TNF kapsayan proinflamatuvar sitokinler ve hormonların sentezini sağlayan metabolik olarak aktif endokrin organ olduğu gösterilmiştir (53, 54). İlk tanımlanan adipokin leptindir. Bunu rezistin, visfatin, adinopektin, omentin vb. gibi diğer adipokinler izledi. Serum adipokin düzeylerinin OA hastalarında değiştiği (artma veya azalma) yapılan diğer çalışmalarla desteklenmiştir (55).

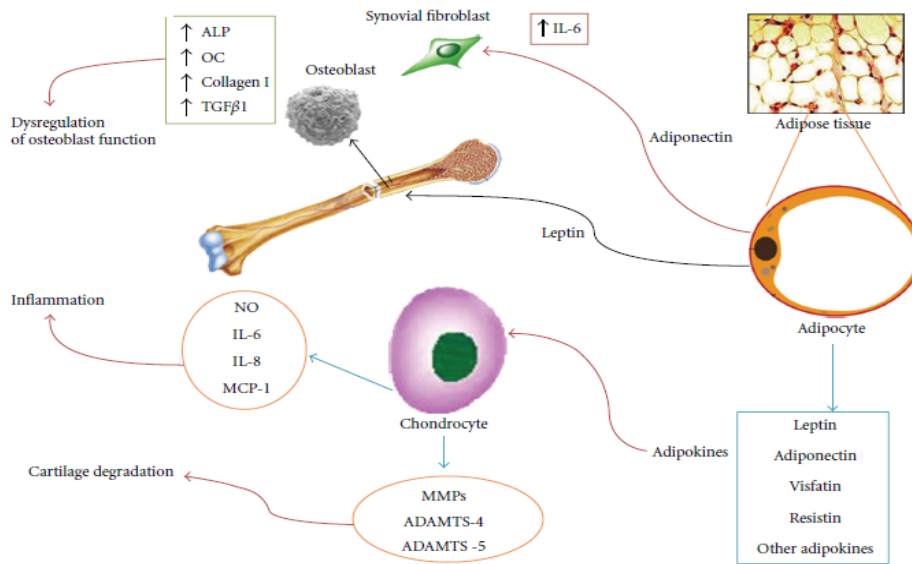
2.1.3.3.1 Leptin

Leptin 167 aminoasitten oluşur ve primer olarak adipoz doku tarafından salgılanır. Gıda alımını baskılayıp enerji tüketimini artırarak vücut ağırlığının düzenlenmesinde anahtar role sahiptir. Dolaşımdaki düzeyi adipoz doku ile doğrudan orantılıdır ve kalori alımındaki akut değişmelerle dalgalanma gösterir. Leptin beyin ve çevre dokularda eksprese olan spesifik leptin reseptörlerine (ObRs) bağlanarak bir

dizi sinyal yollarını aktive eder ve bu yolla enerji hemaostazı, nöroendokrin fonksiyonlar ve metabolizma üzerine etkilidir. Eklem kıkırdağında dejenerasyon ve buna bağlı OA'ya yatkınlık için önceleri aşırı yüklenmenin tek fizyolojik mekanizma olduğu düşünülürken, obes hastalarda el OA'nın 2-3 arttığı saptanması adipoz doku tarafından üretilen kimi sistemik etmenlerin eklem ulaşarak aktive etmesini gündeme getirmiştir (27, 56). Leptinin osteoblast, kondrositler, stromal hücre ve disk hücrelerinde de eksprese olması; kemik büyümesi ve OA'da rolünü gösterir (27, 56, 57). Bu etki leptinin obes kişilerde düşük dereceli bir inflamasyon oluşturarak sitokin benzeri etkisine bağlanmıştır. Leptin düzeyi IL-1,IL-6 ve inflamasyonun stimuluslarla arttığı gösterilmiştir. Son yıllardaki çalışmalarda leptinin monosit/makrofaj, nötrofil, bazofil, eozinofil, doğal öldürücü ve dendritik hücrelerin modülasyonunu kapsadığı gösterilmiştir (58). Yapılan bir çalışmada leptinin osteoartrit kıkırdağda MMP-1 ve MMP-3 oluşumunu artırarak kondrosit hasarına yol açtığına dair bulgular elde edilmiştir (59). Leptinin eklem kıkırdağının sentez ve degradasyonunu düzenleyen ve bugün için etki mekanizması tam bilinmediğini söyleyebiliriz.

2.1.3.3.2 Adiponektin ve Osteoartrit

İlk defa 1996 yılında Maeda ve arkadaşları tarafından karakterize edilen adiponektin proteini, 244 amino-asitten oluşur ve 4 domainden meydana gelmektedir. Diğer adipokinlerin aksine adiponektin seviyesi obez bireylerde normallere göre daha düşüktür (60, 61). Adipoz doku tarafından en fazla salgılanan protein olan adiponektinin serum seviyesi, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi obeziteyle ilişkilendirilmiş metabolik hastalıklarda azaldığından anti-inflamatuar etki gösterdiği düşünülmektedir. Buna karşın serum adiponektin seviyesinin sistematik oto-immün ve kronik inflammatuar eklem hastalıklarında arttığı rapor edilmiştir (62, 63). Bundan dolayı adiponektinin, OA gibi inflammatuar artrit hastalıklarda pro-inflamatuar özellik göstermek suretiyle matriks yıkımında rol alabileceği düşünülmektedir (64).(Şekil 1)



Şekil 1. Adipokinlerin Etki Mekanizmaları

2.1.4. Osteoartritte Klinik Belirti ve Bulgular

2.1.4.1. Ağrı

Osteoartritte ağrı ana şikâyettir, başlangıçta hareket ve yüklenme ile artar istirahat ile azalır ancak ilerlemiş olgularda ağrı istirahatte hatta geceleri de hissedilebilir. Gece ağrısı kötü prognoz ve ciddi hasarı gösterir. Ağrının algılanması ve derecesi kişilik, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik faktörlerden büyük oranda etkilenir. Kadınlarda daha sık görülen bir semptomdur. Ağrı ile radyografik değişiklikler arasındaki korelasyon tutulan bölgeye göre değişir. En iyi korelasyon kalça ve diz OA arasındadır. Ciddi radyografik değişiklikler olan eklemler daha semptomatik olma eğilimindedir.

Ağrının nedeni hastalığın evresine göre değişiklik gösterir. En değişmez neden erken olgularda bile subkondral kemikte vasküler konjesyona bağlı kemik içi

basıncın artmasıdır. Geç olgularda kapsüller fibrozis, eklem kontraktürü ve kas yorgunluğu da ağrıya neden olabilir. Ani, akut ağrı avasküler kemik segmentinin kollapsı ve osteofit kırılmasına bağlı olabilir.

Osteoartritde ağrı oluşum mekanizmaları:

- Sinovyal hipertrofi, artmış sinovyal sıvı ve eklem kompliansının azalmasına bağlı olarak intraartiküler basınç artışının kapsüller ağrı liflerini ve mekanoreseptörleri uarması.
- İnflamatuar mediatörlerin sinovyum ve kapsüldeki ağrı liflerini uarması.
- Subkondral mikrofraktürler, entesopati, bursit, kas güçsüzlüğü
- İntraosseöz basınç artışının periostal sinir liflerini uarmasıdır (33, 34, 65).

2.1.4.2. Eklem Tutukluğu

Genellikle inaktivite sonrası ortaya çıkar, aktivite ile açılır ve 30 dakikayı geçmez (66).

2.1.4.3. Hareket Kısıtlılığı

Eklem yüzlerinin uygunsuzluğu, kas spazmı ve kontraktürü, kapsüller kontraktür veya osteofit ve serbest cisimlerin mekanik engellemesine bağlı olarak eklem hareket açıklığında kısıtlılık oluşabilir. Bu nedenle özellikle merdiven inip çıkma ve çömelme gibi aktivitelerde güçlük ortaya çıkabilir.

2.1.4.4. Muayene Bulguları

OA in şiddetine ve etkilenen eklem kısmına bağlı olarak değişir.

Krepitasyon ve krakman, ağrılı diz fleksiyon kısıtlılığı, eklem şişliği, instabilite, kilitlenme, kas atrofisi ve güçsüzlüğü muayene sırasında saptanabilir (13, 36, 67).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

OA için özgül tanısal bir test yoktur. Primer OA'de eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), tam kan, idrar ve kan biyokimya tetkikleri normaldir. RF ve ANA klasik

olarak negatiftir. Sinoviyal sıvı; rengi berrak, viskozitesi yüksek ve hücre sayısı mm^3 'de 2000'den düşüktür. Eklem sıvısında CPPD (kalsiyum pirofosfat dihidrat) veya hidroksiapatit kristalleri saptanabilir (13).

Agrekan ve keratan sülfat (KS) proteoglikan yıkımını gösterir. Agrekan eklem kartilajının esas yapıtaşdır. Göreceli olarak dokuya özgül ve hızlı fizyolojik dönüşümü olduğundan eklem kartilaj olaylarının bir serum göstergesi olarak aday kabul edilmekteyse de serum agrekan düzeyleri OA'li hastalarda tam bilgi verici olduğu bulunamamıştır (68). Osteoartritli hasta grubunda çalışılan serum KS değerleri normal gruba göre yüksek olarak bulunmuş ancak değerler ile hastalık aktivitesi arasında ilişki tespit edilememiştir (69).

Sekonder osteoartritte primer hastalığa bağlı biokimyasal değişiklikler saptanabilir. OA'in inflamatuvar subtiplerinden özellikle kronik pirofosfat artropatisinde orta dereceli sedimantasyon ve CRP yüksekliği saptanabilir. Sinovyal sıvı analizinde hafif inflamasyonu gösteren nonspesifik özellikler saptanır. Bunlar hacimde artma, viskozitede azalma, hafif pleositoz ve proteinde hafif artıştır (65).

2.1.6. Radyolojik Bulgular

Direkt radyografi tüm kas-iskelet sistemi patolojilerinde olduğu gibi OA'te de ilk seçilecek görüntüleme yöntemidir. Bu değerlendirme için geliştirilen radyografik skorlama sistemleri vardır ve değerlendirmelerde genellikle eklem aralığı daralması ve osteofit oluşumları gibi bulgular göz önüne alınmaktadır (70, 71). Ancak direkt radyografi artiküler kartilajdaki erken dönem değişikliklere duyarlı değildir (70-74).

2.1.6.1. Osteoartritte Klasik Radyolojik Bulgular

Eklem yük/stres binen bölümünde kartilajda incelleme, erozyon ve ülserasyon şeklinde kartilaj harabiyeti gelişir. Bu safhada radyografilerde eklem aralığı daralması gözlenir. Daha sonra subkondral kompresyon ve kemik trabeküllerinde nekroz gelişimi sonucunda radyografilerde subkondral skleroz artışı izlenir. Ayrıca eklem yük binen bölümlerinde sinovial sıvının uzanımıyla ya da kemik kontüzyonu sonucu gelişebilen subkondral kist formasyonları da oluşabilir ve radyografilerde karşı gelen bölgelerde lüsent/kistik lezyonlar olarak görülürler.

Eklem yük binmeyen bölümlerinde ise reparatif değişiklikler sonucu radyografik olarak da izlenebilen osteofit formasyonları gelişir (70, 71, 75). Özellikle OA'in ileri dönemlerinde kartilajınöz ve osseöz yüzeylerde fragmantasyon sonucunda eklem içerisinde "loose body"ler (eklem fareleri) gelişebilmektedir ve kalsifiye ya da ossifiye olduklarında direkt radyografiyle görüntülenebilmektedirler (70, 71, 73).

2.1.6.2. Ultrasonografi (US)

Diğer kas-iskelet sistemi patolojilerinde olduğu gibi OA'te de sadece yüzeysel incelemeye olanak veren periferal eklemlerde ve özellikle yumuşak doku patolojilerini değerlendirmeye yönelik olmak üzere sınırlı kullanımı vardır (71, 75).

2.1.6.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Yumuşak doku değişikliklerine duyarlı değildir, ancak trabeküler kemiği detaylı görüntülemesi ve kesitsel görüntüleme yapabilmesi nedeniyle direkt radyografiye minimal üstünlüğü vardır. Seçilmiş olgularda; özellikle intraartiküler küçük kemik fragmanların görüntülenmesinde kullanılabilir (70, 71, 73, 76). Kartilaj kalınlığı ve defektlerini göstermede BT-artrografi ile yapılan çalışmalar olmakla birlikte, bu bilgiler magnetik rezonans görüntüleme ile noninvaziv olarak elde edilebildiğinden günümüzde pek kullanılmamaktadır (71, 75).

2.1.6.4. Sintigrafi

Subartiküler bölgede kemik fazda artmış aktivite saptanır. Kartilaj kaybının erken evrelerindeki vasküler reaksiyon ve osteoplastik aktiviteyi yansıtır (33).

2.1.6.5. MRG

BT gibi eklemlerdeki erken dejeneratif değişiklikleri saptayabilmesine rağmen rutin değerlendirmede nadiren kullanılırlar. Daha çok ayırıcı tanıda faydalıdır (8).

2.1.7. Osteoartritte Tedavi

Osteoartritin tedavisinde amaç ağrıyı kesmek, eklem hareket genişliğini ve hastanın fonksiyonel aktivitesini korumak, sekonder osteoartritlerde buna ek olarak mevcut nedeni ortadan kaldırmak olarak özetlenebilir. Tedavi seçenekleri:

1. Egzersizler
2. Aktivite modifikasyonu ve eklem binen yüklerin azaltılması (kilo vermek, baston, koltuk değneği kullanmak vb.)
3. Analjezikler, Antiinflamatuvar ilaçlar
4. Suplemanter tedavi
5. Cerrahi yaklaşımlar

2.1.7.1. Egzersizler

Osteoartritli hastalarda düzenli fiziksel aktivite çok önemlidir. Çünkü OA'lilerde normal kontrollere göre kas gücü ve kardiyovasküler kondüsyon daha kötü bulunmuştur (77). Egzersiz, ağrıyı azaltmak ve fonksiyonu arttırmak amacıyla yaygın şekilde kullanılmaktadır (78).

Yapılan çalışmalar kontrollü egzersizin, ciddi osteoartriti olanlarda bile minimal rahatsızlıkla iyi tolere edildiğini göstermektedir (79). Egzersizin etkisi tedavi almayan kontrol grubu ya da diğer osteoartrit tedavileri ile karşılaştırılarak test edilmiştir. Diz osteoartriti ile ilgili bir sistematik derleme ve bir meta analizin sonuçlarına göre egzersiz yapmanın, yapılmamasına göre olumlu etkileri vardır (80). Aerobik egzersizler, evde kuadriseps egzersizleri, güçlendirme ve ev egzersizleri, aerobik egzersiz ve ağırlık kaldırma, diyetle birlikte aerobik egzersizler ve dirençli egzersizler gibi farklı egzersiz türleri ile yapılan çalışmalar egzersizin ağrıyı, disabilyeyi, alınan ilaç sayısını azalttığını, fizik fonksiyonu, merdiven çıkma ve yürüme mesafesini, kas kuvvetini, dengeyi ve fizik fonksiyonu arttırdığını göstermektedir. Bu olumlu etkilerin büyük çoğunluğu 18. ayda gözlenir. Egzersizin kalça ve el OA'ine etkileri ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Benzer şekilde, bir egzersizin diğerine üstünlüğü ile ilgili kanıtlarda sınırlıdır. Ev egzersizleri ile desteklenen grup egzersizlerinin tek başına, ev egzersizlerine göre ağrı ve disabilyeyi azaltmakta ve yürüme hızını arttırmada daha etkili olduğu bildirilmektedir (81). Bu konuda yapılan

iki derlemede yürümei de içeren aerobik egzersiz ile güçlendirme egzersizleri arasında fark olmadığı bildirilmiştir (80, 82). Tutulan eklem çevresindeki kasların dirençli egzersizlerle güçlendirilmesinin şok absorpsiyonunu düzelttiği, eklem çevresine binen yükü azaltmak suretiyle kartilaj dejenerasyonunu yavaşlattığı ve ayrıca fizyolojik sınırlardaki yük taşıyıcı egzersizlerin kıkırdak sağlığı ve bütünlüğü açısından gerekli olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (77, 83).

2.1.7.2. Kilo Kaybı

Eklemlerin aşırı mekanik yüklenmesi osteoartrit gelişimi ve ilerlemesinin ana faktörlerinden biridir. Obezite, osteoartritin en önemli risk faktörlerinden biridir. Yapılan çalışmalar kilo kaybının, hastaların fonksiyonlarını düzelttiğini göstermektedir. Ancak ağrı üzerine etkisi tutarsızdır (84, 85). Ayrıca tek başına ya da egzersizle birlikte kilo kaybının hastalık progresyonunu azalttığına dair açık kanıt yoktur. Kilo kaybının oranı ile ilgili eşik değer de yoktur. Christensen ve arkadaşları tarafından 20 haftalık sürede vücut ağırlığının en az %5'inin kaybedilmesinin fonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir (85). Kilo kaybıyla ilgili çalışmalar diz eklemi üzerinedir ve bu verileri diğer eklemlere genellemek uygun değildir. Kilo kaybının sağlık üzerine olan diğer olumlu etkileri de göz önüne alındığında osteoartritte kilo kaybının faydaları olası risklerinden daha fazladır. Bu nedenle osteoartriti olan aşırı kilolu hastalarda kilo kaybı önerilmelidir.

2.1.7.3. Eklem Koruma Teknikleri

OA gelişmiş bir ekstremitede gerek ağrıya bağlı duruş bozukluğu gerekse gelişen deformiteye bağlı yük dağılımında dengesizlik sonucu eklem statığı olumsuz etkilenir. Eklemi korumak ve sürecin ilerleyişini durdurmak amacıyla baston, koltuk değneği, yürüteç, korse, elastik bandaj gibi yardımcı cihazlar verilebilir (13, 67, 86).

2.1.7.4. Farmakolojik Tedavi

- Basit analjezikler
- Opioidler (tramadol)

- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
- Topikal uygulamalar (kapsaisin, NSAİİ)
- İntraartiküler enjeksiyonlar
- Kanıtlanmamış Tedaviler (kondroitin sülfat, glukozamin, vit C, E, D)

OA tedavisinde ağrı kesici olarak asitaminofen (parasetamol), düşük doz aspirin ve metimazol sodyum yaygın olarak kullanılmaktadır. Parasetamol OA tedavisinde ilk basamak olarak tercih edilen bir ilaçtır. Bu, yan etki profilinin sınırlı ve NSAİİ'lara eş etkinlik göstermesindedir. OA tedavisinde ağrının kontrolünde parasetamolün NSAİİ'lar kadar etkili olduğunu bildiren çalışmalara karşın, olaya inflamasyonun eşlik ettiği hastalarda istirahat ağrısı ve tutukluk gibi semptomların kontrolünde NSAİİ'lar parasetamolden daha etkili olurlar (87). Tramadol, propoksifen, kodein ve oksidon gibi opioid analjezikler gastrointestinal ve kardiyovasküler düşük yan etki profili nedeniyle yaşlı hastaların tedavisinde önerilebilmektedir.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

OA'te parasetamole yanıtız olgularda ve sinovitin eşlik ettiği akut alevlenme dönemindeki kronik olgularda kullanılmalıdır.

Parasetamole yanıt vermeyen hastalarda düşük evreli bir enflamatuvar sürecin, alta yatan bir sinovitin olabileceği düşünülürse NSAİİ'ların bu noktada önemi artmaktadır (88).

Topikal analjezikler (NSAİİ, kapsaisin)

Çeşitli topikal NSAİİ'ların plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (86). Nosiseptif c liflerini geri dönüşümlü olarak desensitize ederek etki gösteren topikal kapsaisinin diz OA'te etkinliğini ve etkinliğin kalıcılığını destekleyen deliller mevcuttur (89).

Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidlerin eroziv OA dışında osteoartrit tedavisinde yeri yoktur. Eroziv OA'te düşük doz ve çok kısa süreli sistemik steroid tedavisi

önerilmektedir. Eklem içi kortikosteroid enjeksiyonlarının, enflamasyonun özellikle efüzyonun ön planda olduğu dizlerde etkili olduğu, ancak etkilerinin göreceli olarak kısa süreli olduğuna dair deliller bulunmaktadır (88). Pelletier'e göre eklem içi steroid tedavisi, kıkırdak lezyonlarının ilerlemesini önlemekte ve osteofit formasyonunu engellemektedir (90).

İntraartiküler steroid enjeksiyonları uygun hastalarda 4-6 aydan kısa süreli aralıklarla ve aynı ekleme yılda 2-3 kezden fazla uygulanmamalıdır (88).

Kondroprotektif İlaçlar

Çeşitli hayvan deneylerinde birçok farmakolojik ajanın eklem kartilajının proteolitik yıkımını önlediği ve/veya matriks tamirini stimüle ettiği gösterilmiştir. Bu ajanların, yüksek risk taşıyan kişilerde semptomatik OA gelişmeden önce uygulanması daha etkili bir tedavi sağlamaktadır (91).

2.1.7.5. Semptomların Kontrolüne Yönelik Yavaş Etkili İlaçlar

- 1 Glukozamin ve kondroitin sülfat
- 2 Kondroitin sülfat
- 3 Vitaminler
- 4 Hiyaluronik asit

Glukozamin ve Kondroitin Sülfat: Eklem kıkırdağının doğal yapı elemanları olan kondroitin ve glukozamin sülfat, kıkırdağın devamlılığının sağlanmasında ve tamirinde önemli role sahiptir. Hayvan çalışmalarında glukozamin sülfatın kıkırdak yıkımını yavaşlattığı gösterilmiştir (92). Bunun, kıkırdağın glikozaminoglikan ve proteoglikan sentezininin uyarılması ve proteolitik enzimlerin inhibisyonu yolu ile oluştuğu öne sürülmüştür. Osteoartritli hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda, glukozamin ve kondroitin sülfat tedavisi ile ağrıda azalma, mobilite ve egzersiz toleransında artış gösterilmişse de bu sonuçlar diğer araştırmalar tarafından doğrulanmamıştır. Başlangıçta sadece diz OA'de saptanan semptomatik etkinlik daha sonra diğer eklemlerde de (örneğin kalça, temporomandibuler eklem) gösterilmiştir (93). Glukozamin sülfatın hafif ve orta derecede osteoartritli hastalarda uzun dönem

etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, üçüncü yılda plaseboya göre eklem aralığı daralmasında ilerlemenin yavaşladığı, ağrı ve fonksiyon skorlarının düzeldiği gösterilmiştir (94). Güncel bir randomize kontrollü çalışmada kondroitin sülfatın plaseboya olan üstünlüğü ve tedavi etkinliğinin devamlılığı gösterilmiştir (95).

2.1.7.6. Vitaminler

Framingham epidemiyolojik çalışmasında, orta ve üst düzeyde C vitamini alanlarda OA ilerleme riskinde 3 kat azalma ve C vitamini alımı ile kıkırdak kaybı arasında ters ilişki saptanmıştır (96). Diz ve kalça OA'li hastalar üzerinde yapılan bir randomize kontrollü çalışmada günde 1 gram kalsiyum askorbat alımı, plaseboya göre ağrıda daha fazla azalma sağlamıştır (97).

2.1.7.7. Hyaluronik Asit (HA) Enjeksiyonu

Osteoartritik eklemlerde sinovyal sıvının viskozitesi ve elastisitesi normal eklemlere nazaran azalır (98, 99). Bu durum sinovyal sıvıda bulunan hyaluronanın molekül ağırlığında ve konsantrasyonundaki azalmadan kaynaklanır (100). Son yıllarda OA tedavisine eklem içi sodyum hyaluronat (hyaluronik asit, hyaluronan) enjeksiyonu katılmıştır. 'Sinovyal sıvı protezi' olarak tanımlayabileceğimiz viskosuplementasyon, klasik tedavinin başarısız olduğu hastalarda güven duyulacak alternatif bir tedavi yaklaşımıdır (101, 102). Günümüzde, hyaluronik asitin (HA) klinik bulguları modifiye eden, cerrahi tedavinin önüne geçebilen, etkin ve güvenli bir ilaç olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (101). Oldukça yapışkan bir özelliği olan sinovyal sıvı, eklem hareketi sırasında hemen hemen sürtünmesiz bir ortam oluşturur. Hyaluronik asit de yapışkandır ve hareket sırasında sinovyal kıvrımların birbiri üzerinden rahatça kaymalarını sağlar. Lubrisinin de kıkırdak kayganlığını sağlamada önemli bir rolü olduğu kabul edilmektedir (101). Dışarıdan verilen HA'in sinovyal sıvı içinde kalış süresi birkaç gündür. Ancak yararlı etkisinin 2-12 ay sürdüğü ileri sürülmektedir. HA yavaş etkili, bulguları modifiye edici, ağrıyı rahatlatıcı bir ajan olarak sınıflandırılır. Ağrının giderilmesi ilk birkaç haftada artarak birkaç aya kadar sürer (103). Hyaluronik asit genellikle iyi tolere edilen ve yan etkileri ender olan bir ilaçtır. Amerika dışında yapılan klinik deneylerde yapılan

yaklaşık 5 milyon enjeksiyonda yalnız 2 vakada anaflaktik reaksiyon görülmüştür. Amerika’da yapılan çalışmalarda NSAİİ’lerin can sıkıcı ve bazen ciddi problemleriyle karşılaştırıldığında HA enjeksiyonlarında görülen yan etkiler çok hafiftir. Sık olarak karşılaşılan yan etki enjeksiyon yerindeki ağrı yakınmasıdır. Eklem içi HA uygulaması sonucu dizde efüzyon gelişmesi enderdir. Enjeksiyon nedeniyle enfeksiyona hiç rastlanmamıştır. Sık görülen yan etkiler arasında baş ağrısı, iğne yerinde bölgesel cilt problemleri ve kaşıntı sayılabilir (101).

2.1.7.8. Fizik Tedavi Uygulamaları

Fizik tedavi OA tedavisinde yeri değişmeyen bir yöntemdir. Temel yöntemler; yüzeysel ısı (sıcak paket, parafin banyosu, infraruj), derin ısı (ultrason, kısa dalga diyatermi, radar), soğuk uygulama (soğuk paket, spreyleme), hidroterapi, kaplıca tedavisi, analjezik akımlar (TENS, diadinami, interferans) OA tedavisinde kullanılır (8). Ayrıca aerobik egzersizler, eklem hareket açıklığı egzersizleri ve güçlendirme egzersizleri hastalara uygulanır. Hastalarda egzersiz programının amaçları:

- Fonksiyonun iyileştirilmesi ve bozukluğun azaltılması (yürüyüşün normalleşmesi, günlük yaşam aktivitelerinin sürdürülmesi),
- Biyomekaniği düzelterek eklemi hasardan korumak,
- İnaktiviteye bağlı olumsuzluk ve disabilitiyi önlemektir.

Egzersiz programı ağrıyı azaltmada NSAİİ’ler kadar etkili olabilir, normal eklem hareketi ve yüklenmesi hasarlı kıkırdağın onarımını hızlandırır. Aerobik egzersizler ile kas gücü, endurans artar, kilo verilebilir. OA’te aerobik egzersizin semptomatik açıdan faydalı olduğu gösterilmiştir (8, 34, 104).

2.1.7.8.1 Balneoterapi

Kaplıca tedavisi; Spa tedavisi, balneoterapi olarak da anılmaktadır. Spa, latince “salus per aqua”dan gelir ve su ile sağlık, sudan gelen sağlık anlamındadır. Balneoterapi kelimesi latince balneumdan gelir. Balneum ise banyo, su içine daldırma, immersiyon anlamını taşır. Balneoloji banyo bilimi demektir. Kaplıca tedavisi: doğal yeraltı kaynaklı sıcak mineralli suların, gazların ve peloidlerin yöntem

ve dozları ayrıntılı bir biçimde belirlenmiş, banyo, içme ve inhalasyon tedavileri şeklinde, seri halinde düzenli aralıklarla tekrarlanarak kullanılmasıyla, belirli bir zaman aralığında ve kür tarzında gerçekleştirilen bir “uyarı - uyum” tedavisi olarak tanımlanabilir (105).

Balneoterapide kullanılan sular:

- a-** Termal sular: doğal sıcaklığı 20°C'nin üzerinde olan,
- b-** Mineralli sular: litrelerinde 1 gramın üzerinde çözünmüş mineral içeren
- c-** Termomineral sular: hem doğal sıcaklığı 20°C'nin üzerinde olan, hem de litrelerinde 1 gramın üzerinde çözünmüş mineral içeren sular ,
- d-** Aktratotermal sular: toplam mineral içeriği 1 gram/L nin altında, ancak doğal sıcaklığı 20°C'nin üzerinde olan,
- e-** Akratopegal sular: hem toplam mineral içeriği 1 gram/L nin altında ve hem de doğal sıcaklığı 20°C'nin altında olan sular.
- f-** Özel termomineral sular: bazı mineral ve maddeleri belirli en az değerlerin üzerinde içerenlerdir. karbondioksitli sular 1g/L üzerinde çözünmüş serbest CO₂ kükürtlü sular 1 mg/L üzerinde -2 değerli kükürt arsenikli sular 0.7 mg/L üzerinde arsenik tuzlalar 14 g/L üzerinde NaCl iyotlu sular 1 mg/L üzerinde iyot fl orürlü sular 1 mg/L üzerinde fl or demirli sular 20 mg/L üzerinde +2 değerli demir radonlu sular 666 Bq/L veya 18 nCi/L üzerinde radon ışınımı radyumlu sular 10⁻⁷ mg/L üzerinde radyum içerenlerdir.
- g-** Karışık termomineral sular: birden fazla mineral ve/ veya maddeleri aynı anda içerenlerdir (105).

Kaplıca tedavisi: Banyolar, peloidoterapi, içme kürleri, inhalasyon uygulamaları şeklinde uygulanmaktadır.

Banyolar: soğuk (hipotermal; 34°C'nin altında), ılık (izotermal, indiferent; 34-35°C sıcaklıkta), sıcak (termal; 36- 38°C ve 38-40°C sıcaklıklarda) ve aşırı sıcak (hipertermal; 40-42°C sıcaklıkta) olarak sınıflandırılır. Banyo süresi genellikle 20 dakikadır. Hipertermal banyolarda süre 10 dakikaya inerken, izotermal banyolarda 25-30 dakikaya kadar uzatılabilir. Banyo uygulamaları tam, yarım, oturma banyoları

ve kol bacak banyoları şeklinde yapılabilir. Banyolar genellikle 2-4 hafta süre ile ve her gün (haftada bir gün ara verilerek) veya gün aşırı bir kez uygulanır. Genellikle toplam 15-20 banyo alınır. Karbondioksitli banyolar dışında hasta banyo esnasında rahatça hareket edebilir.

Kaplıca tedavilerinin uzun bir geçmişi ve popülaritesine rağmen osteoartritte etkinliğini gösteren randomize kontrollü çalışmalar çok fazla değildir. Kaplıca tedavisinin klinik etkinlik süresini gösteren uzun süreli izlemi olan daha az sayıda çalışma bulunmaktadır. Nguyen ve ark. (106) lomber, diz ve kalça OA'lı hastalarda üç haftalık kaplıca tedavisinin yararlı semptomatik etkinliğinin olduğunu ve bu etkinin altı ay sürdüğünü bildirmişlerdir.

Primer diz OA'lı hastalarda kaplıca tedavisinin kısa ve uzun dönem etkinliği prospektif, randomize, tek kör, kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır. Seksen hasta çalışmaya katılmış, birinci gruptaki 40 hastaya günlük lokal çamur paketleri 45°C 20 dakika ve bikarbonatlı, sülfatlı mineral su banyo tedavisi 38°C 15 dakika her gün toplam 12 seans, kontrol grubuna ise egzersiz, NSAİİ ve/veya analjezik tedavi verilmiştir. Hastalarda klinik değerlendirmelerin yanı sıra yaşam kaliteleri de değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler başlangıçta, 2 hafta sonra, tedavi başlangıcından 3, 6 ve 9 ay sonra yapılmıştır. Bu çalışma ile diz OA'lı hastalarda çamur ve bikarbonat, sülfatlı mineral su ile banyo tedavilerinin ağrıyı giderme ve fonksiyonel kapasitede düzelme şeklindeki yararlı etkilerinin kısa ve uzun dönemde olduğu bildirilmiştir (107). Diz OA'lı hastalarda termal mineral sularla yapılan tedavinin kısa ve uzun dönem terapötik etkilerini araştırmak için bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) irdelenmesi sonucu; termal mineral sularla yapılan banyo tedavileri ile ağrı ve fonksiyonel kapasitede düzelme saptanmış olup, bu etkinliğin 24 haftaya kadar devam ettiği bildirilmiştir (108). Deneysel artrit modellerinde deniz suyu veya tuzlu su banyolarının antiinflamatuar etkilerinin de olduğu gösterilmiştir (109).

Geniş, çok merkezli, randomize, prospektif çalışma ile diz OA'lı hastalarda 3 haftalık 18 seans standart ev egzersiz programı ve medikal tedavi ile bu tedavilere eklenmiş olan kaplıca tedavisi (birlikte masaj, duş, çamur ve havuz tedavileri ile) alan gruplar karşılaştırılmıştır. Bu çalışma diz OA'sında kaplıca tedavisinin ilk çok

merkezli RKÇ sı olup burada kaplıca tedavisinin tek başına etkinliğini değerlendirmek amaçlanmamıştır. Sonuçta diz OA'lı hastalarda üç haftalık kaplıca tedavisi, ev egzersiz programı ve alışlagelmiş farmakolojik tedavi alan grupta altı ay sonra sadece egzersiz ve farmakolojik tedavi alan gruptan daha fazla etkinlik elde edilmiştir ve iyi tolere edilmiştir (110).

2.1.7.9. Cerrahi Tedavi

Primer total kalça ve diz artroplastileri iyi uygulandığında en başarılı cerrahi girişimlerdenidir. Sonuçlar hastaların büyük çoğunluğunda çok iyi, tatmin edici ve başarılıdır (111). Osteoartritlik kalça ve diz ekleminde artroplasti için kesin endikasyon konservatif tedavi yöntemleri ile geçirilemeyen aşırı ağrıdır (112, 113). Kalça ve diz artroplasti ameliyatlarında prognozu etkileyen faktörler; cerrahın bilgisi, becerisi ile hastanın kemik yapısı, motivasyon ve kooperasyonudur. Kullanılan enstrümantasyonun iyileştirilmesi cerraha bağlı hataları azaltır. Artroplastide bağların sağlamlığı, kas gücü, ruhsal durum ve postoperatif rehabilitasyon çok önemlidir. Sepsis, yetersiz kemik stoku, aşırı şişmanlık, aşırı osteoporoz ve nöropatik eklem kesin kontrendikasyon oluşturmaz (112, 113).

Osteotomi: Artmış intraosseöz basıncı azaltarak ağrıya hızla iyileşme sağlar, ayrıca eklem deformitesini düzelterek ve mekanik kuvvetleri değiştirerek uzun dönemde yarar sağlar (34, 114).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Grubu

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğinde Haziran 2014 - Ocak 2015 tarihleri arasında yürütülmüştür. Diz ağrısı nedeniyle kliniğimize başvuran olguların fizik incelemesi aynı hekim tarafından yapılmıştır. Buna göre ACR tanı kriterlerine göre primer diz OA'sı tanısı konmuş, yaşları 35-75 arasında değişen ve Kellgren-Lawrence radyolojik kriterlerine göre Evre 2-3 diz OA'sı olan 70 hasta çalışmaya alındı. Hastalardan 4'ü çeşitli nedenlerden dolayı tedaviyi yarım bıraktı, 3 hasta ise kontrole gelmemeleri üzerine çalışma dışı bırakıldılar. Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 07.01.2014 / 14 koduyla onay almış olup, katılımcılar çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi. Aşağıdaki kriterleri taşıyan hastalar ise çalışma dışı bırakıldı (Tablo.1).

Tablo.1 Çalışma dışı tutulma kriterleri

1. İnflamatuar romatizmal eklem hastalığı olanlar
2. Radyolojik olarak K-L kriterlerine göre evre 4 hastalar
3. Kemik metabolizmasını etkileyen östrojen, tiroid hormon replasman tedavisi, diüretik kullanımı
4. Son 3 ay içinde eklem içi glukokortikoid enjeksiyonu uygulanmış olması
5. Son 6 ay içinde eklem içi hyaluronik asit enjeksiyonu uygulanmış olması
6. Total diz protezi veya diz cerrahisi geçirmiş olan hastalar
7. Anormal hematolojik, biyokimyasal ve serolojik değerlerin olması
8. İnme, nörolojik ve nöromusküler sistem hastalığı, malignite varlığı
9. Tüm sekonder nedenlere bağlı diz OA

Hastaların demografik verileri ve klinik incelemesinin ardından açlık glukoz, serum lipid, CRP düzeyleri istendi. Olguların antropometrik ölçümleri (boy, kilo ve

bel çevresi) yapıldı. Tüm olguların vücut kitle indeksi hesaplandı. Daha sonra hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hastalara sıcak paket (grup 1) ve ikinci gruptaki hastalara ise balneoterapi (grup 2) uygulandı. Tedavilerin etkinliğinin karşılaştırılması için tüm hastalardan tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere; ağrı şiddeti için VAS (Visual Analog Skala), fonksiyonel durum değerlendirmede WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) ve 6 dakika yürüme testi aynı araştırma görevlisi hekim tarafından yapıldı. Olguların tümünün serum leptin, adiponektin ve kıkırdak yıkım ürünlerinden COMP düzeyleri aynı fakülte biyokimya anabilim dalında aşağıda özetlenen yöntemlerle ölçüldü.

3.2. Tedavi

Grup 1'deki hastalara ise 20 dakika süreyle havlu içerisine sarılmış sıcak paketler lokal olarak diz eklemi ve periartiküler yumuşak dokulara uygulandı. Grup 2 hastalara Gaziantep ili Şahinbey ilçesinde termal kaplıcalarında 2 hafta boyunca her gün aynı saatte ve günde 1 kez, 20 dakika süreyle bikarbonat, klor ve kalsiyumdan zengin 34,8°C sıcaklığı olan termal su her iki dize uygulandı. Çalışmaya katılan tüm hastalara aynı hekim tarafından, quadriseps ve gluteal bölgenin izometrik ve diz ve kalça eklem hareket aralığı egzersizlerinin kapsayan egzersiz programı gösterildi. Olguların tümüne diz eklemının koruyucu günlük yaşam aktiviteleri modifikasyonu salık verildi. Hastaların ağrı ile başetmede 3 gr/gün kadar parasetamol kullanmasına izin verildi. Hastalara tedavi süresince steroid ve hyalüronik asit deriveleri uygulanmadı.

3.3. Klinik ve Radyolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen her hastanın demografik verileri ve şikâyet süreleri kaydedildi. Hastaların ayakta yük vererek ön-arka ve 30 derece fleksiyonda lateral pozisyonlarda karşılaştırmalı diz grafileri çekildi. Grafiler K-L kriterlerine göre derecelendirildi. Ağrı ve özürülük durumları VAS, WOMAC skalalarıyla değerlendirildi.

Visual Analog Skala (VAS) ağrının sayısal olarak tanımlanması için kullanılır. 100 mm lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı

yazılır. Sol uçta hiç ağrı yok, sağ uca ise olabilecek en şiddetli ağrı yazılır ve hasta kendi o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler (EK 1).

WOMAC indeksi; diz ve kalça OA'da ağrı, özürülük ve eklem tutukluğunu değerlendiren 3 bölüm ve 24 sorudan oluşan bir ölçektir. Ağrı ile ilgili 5 soru, tutukluk ile ilgili 2 soru ve günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili 17 soru içermektedir. Her bir soru 1–5 arası puanlama sistemi ile değerlendirilir (EK 2).

6 dakika yürüme testi; amaç kişinin 6 dakika süresince sert ve düzgün yüzeyde yürüme uzaklığını ölçmektir. İlk oluşturulma amacı süregen solunum sistemi hastalıkları ve kalp yetmezliğinde fonksiyonel egzersiz kapasitenin ölçümünde kullanılmıştır. Daha sonra yukardakilere ek olarak sağlıklı yaşlı kişiler, diz ve kalça osteoartriti, artroplastisi, fibromyalji ve skleroderma vb. gibi hastalıklardaki egzersiz kapasitenin ölçümünde kullanılmaya başlanmıştır. Standart protokolü 30 metrelik kesintisiz bir koridorda veya açık alanda uygulanır. Her 3 metreye işaret konur. Rahat bir kıyafet ve ayakkabı giyen hastaya, gerekli öneri ve cesaretlendirici sözler yardımıyla olabilecek en uzak noktaya gelmesi amaçlanır. Test öncesinde ve sonrasında kalp hızı, kan basıncı, Borg cetveli ile dispne seviyesi ve oksihemoglobin saturasyonu belirlenebilir. En fazla yürüme uzaklığı göz önünde bulundurulur.

3.4. Biyokimyasal Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal analizler için 5ml periferik kan biyokimya tüplerine alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra yarım saat içinde 5 dakika süreyle 4000 rpm/dk hızla santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Alınan kandan ayrılan serumlar biyokimyasal analizler için kullanıldı. Kan örnekleri alınan kişilerde açlık sürelerinin sekiz saatten az olmamasına özen gösterildi. Leptin, adiponektin ve COMP ölçümü için serum örnekleri -80°C'de muhafaza edildi.

Biyokimyasal analizlerde açlık glukoz, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve trigliserit düzeyleri ile serum leptin, adiponektin ve COMP düzeylerinin enzim bağı immunosorbent analiz (ELISA) yöntemi ile ölçülmesi Gaziantep Üniversitesi Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.4.1. Serum Leptin Düzeyinin ELISA Yöntemi ile Ölçülmesi

Serum leptin düzeyi DRG ELISA kiti kullanılarak ölçülmüştür. Kit protokolü aşağıdaki gibidir.

- 1- Serum örnekleri -80°C derin dondurucudan çıkartıldıktan sonra oda ısısına gelmesi beklenmiştir.
- 2- Hazırlanan serum örnekleri, kit kontrol ve standartlarından 15 µl mikrolate kuyucuklarına eklenmiştir. Örnekler eklendikten sonra her kuyucuğa 100 µl “assay” tamponu eklenmiştir.
- 3- Mikrolate oda ısısında orbital karıştırıcı üzerinde 300 rpm hız ile 2 saat karıştırılmıştır. İki saatlik inkübasyon sonunda mikrolate yıkayıcı ile her kuyucuk üç defa yıkanmıştır.
- 4- Yıkama sonrası her kuyucuğa 100 µl antiserum solüsyonu eklenmiştir.
- 5- Mikrolate oda ısısında orbital karıştırıcı üzerinde 300 rpm hız ile 30 dakika karıştırılmıştır. Inkübasyon sonunda mikrolate yıkayıcı ile her kuyucuk üç defa yıkanmıştır.
- 6- Yıkama sonrası her kuyucuğa 100 µl enzim kompleksi solüsyonu eklenmiştir.
- 7- Mikrolate oda ısısında orbital karıştırıcı üzerinde 300 rpm hız ile 30 dakika karıştırılmıştır. Inkübasyon sonunda mikrolate yıkayıcı ile her kuyucuk üç defa yıkanmıştır.
- 8- Yıkama sonrası her kuyucuğa 100 µl substrat solüsyonu eklenmiştir ve 15 dakika oda ısısında bekletilmiştir. Bu işlemin karanlık ortamda yapılmasına dikkat edilmiştir.
- 9- Inkübasyon sonrası her kuyucuğa 50 µl “stop” solüsyonu eklenmiştir. 10 dakika içinde 450 nm dalga boylarına karşı mikrolate okuyucuda ölçüm yapılmıştır.
- 10- Ölçüm sonrası bilgisayarda bulunan SoftMax Pro programı ile her hastanın plazma leptin seviyesi ng/ml cinsinden hesaplanmıştır.

3.4.2. Serum Adiponektin Düzeyinin ELISA Yöntemi ile Ölçülmesi

Serum adiponektin düzeyi AssayMax Human ELISA kiti kullanılarak ölçülmüştür.

- 1- Ölçüm öncesi tüm reaktifler , standart solusyonları ve örnekler oda sıcaklığına alınmıştır.(20-25 C)
- 2-Her kuyucuğa 50 µl human adiponektin standardı ve örnekler eklendikten sonra mikropate kapatılarak 1 saatlik inkübasyona bırakılmıştır.
- 3- 1 saatin sonunda her kuyucuk 200 µl yıkama solüsyonu ile mikropate 4-5 kez yıkanmıştır.
- 4- Her kuyucuğa 50 µl human adiponektin antikoru eklendikten sonra oda sıcaklığında 1 saatlik inkübasyona bırakılmıştır.
- 5- Basamak 3 'teki gibi her kuyucuk tekrar aynı şekilde yıkanmıştır.
- 6-Her kuyucuğa 50 µl streptavidin-peroksidaz konjugatı eklendikten sonra oda sıcaklığında 30 dakikalık inkübasyona bırakılmıştır.
- 7-Yıkama işlemi aynı şekilde tekrarlanmıştır.
- 8-Her kuyucuğa 50 µl kromojen substrat eklendikten sonra 10 dakikalık oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır. Mavi renk değişimi bu aşamada oluşmaya başlamıştır.
- 9-Her kuyucuğa 50 µl stop solusyonu eklendikten sonra rengin maviden sarıya doğru değişiklik gösterdiği gözlenmiştir.
- 10-Mikropate okuyucuda 450 nm dalga boyunda hızlı bir şekilde okuma yapılmıştır.

3.4.3. Serum COMP Düzeyinin ELİSA Yöntemi ile Ölçülmesi

Serum COMP düzeyi Quantikine ELİSA kiti kullanılarak ölçülmüştür.

1. Tüm reaktifler, standartlar ve hasta serumları - 80°C'den alınıp oda sıcaklığında 30 dakika bekletilerek hazırlanmıştır.
2. Platelerdeki fazlalıklar mikropate stripleri kullanılarak uzaklaştırılmıştır.
3. Her bir kuyucuğa 100 µl RD1-73 ölçüm dilüenti eklenmiştir.
4. Her bir kuyucuğa 50 µl standartlar, kontroller ve örnekler eklenmiştir. Tüm plateler yapışkan strip ile kaplanmıştır. Horizontal orbital mikropate vibratöründe oda sıcaklığında 2 saat boyunca inkübasyona bırakılmıştır.
5. Her bir kuyucuk aspire edilip ve yıkanmıştır, bu yıkama 3 kez tekrar edilmiştir. Ardından her kuyucuğa 400 µl yıkama solusyonu eklenerek yıkanmıştır ve işlem sonrası yıkama solüsyonu aspire edilmiştir.

6. 200 µl Human COMP konjugatı kuyucuklara eklenmiştir. Tekrar yapışkan bir strip ile kaplanmıştır. Platelere oda sıcaklığında vibratöre konularak 2 saatlik inkübasyona bırakılmıştır.
7. 5. Basamaktaki yıkama işlemi tekrar edilmiştir.
8. Her kuyucuğa 200 µl substrat solusyonu eklenmiştir ve ışıktan korunarak oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
9. Ardından kuyucuklara 50 µl stop solusyonu eklenmiştir. Kuyucuklardaki renklerin maviden sarıya dönmesi beklenmiştir.
10. 450 nm de mikropate okuyucu kullanılarak her kuyucuk 30 dakika içinde okunmuştur.

3.5. Biyoistatistik Değerlendirme

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Bağımlı ölçümlerin karşılaştırılmasında Willcoxon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile test edildi. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılmış ve $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya ACR kriterlerini karşılayan 70 diz OA'lı hasta alındı. Hastalar yüzeysel sıcak uygulanan (grup 1; n=30) ve balneoterapi uygulanan (grup 2; n=40) olmak üzere rastgele 2 gruba bölündü. Yüzeysel sıcak uygulanan gruptan (grup 1) 4 hasta çalışma kurallarına uymaması ve 3 hasta ise kontrole gelmemeleri üzerine çalışma dışı bırakıldılar. Grupların yaş ortalaması kontrol grubunda $54\pm 10,9$, balneoterapi grubunda ise $56\pm 9,3$ olarak bulundu. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,554$). Grup 1' deki hastaların 19'u kadın (%82,6) ve 4'ü erkek (%17,4), grup 2'de ise 30'u kadın (%75) ve 10'u erkekti (%25). Yine grupların cinsiyet dağılımında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,584$) (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışmaya katılan gruplara ait demografik veriler

<i>P=0,584</i>	<i>Kadın</i>	<i>Erkek</i>
Grup I	19 (% 82,6)	4 (% 17,4)
Grup II	30 (% 75)	10 (% 25)
Total	49 (% 77,8)	14 (% 22,2)

Her iki grubun tedavi öncesi demografik, antropometrik, laboratuvar ve fonksiyonel indeks değerleri (BMI, bel çevresi, CRP, serum lipidleri, glukoz, leptin, adiponektin ve COMP, VAS, WOMAC, 6 dk.yürüme testi) arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Tablo 3: Gruplar arası başlangıç ölçümlerin dağılım ortalamaları

Değişkenler	Grup I (n=23) (Mean \pm SD)	Grup II (n=40) (Mean \pm SD)	P
Yaş	54,52 \pm 10,94	56,07 \pm 9,36	0,554
BMI	31,28 \pm 6,35	31,94 \pm 5,10	0,652
VAS	7,43 \pm 1,47	7,33 \pm 1,40	0,770
6 dk yürüme testi	429,57 \pm 142,02	407,48 \pm 101,64	0,476
Bel çevresi	98,17 \pm 17,42	99,28 \pm 12,33	0,771
CRP	4,06 \pm 3,14	4,56 \pm 4,08	0,743
T.Kolesterol	198,96 \pm 29,71	199,00 \pm 33,15	0,996
LDL	132,83 \pm 26,22	143,78 \pm 34,64	0,914
HDL	50,83 \pm 11,62	53,33 \pm 10,58	0,387
TG	174,96 \pm 98,43	161,05 \pm 94,30	0,581
Glukoz	90,78 \pm 14,31	96,48 \pm 11,97	0,097
WOMAC indeksi	89,13 \pm 16,46	85,95 \pm 15,85	0,475
Leptin (ng/ml)	17,80 \pm 13,52	13,73 \pm 9,54	0,262
Adiponektin(ng/ml)	16,38 \pm 6,25	16,73 \pm 6,32	0,996
COMP(ng/ml)	311,97 \pm 174,56	348,09 \pm 184,93	0,393

Yağ dokusundan salınan peptidlerin obesite ve metabolizma üzerine etkileri kısmen bilinse de OA etyopatogenezindeki rolü hala tartışmalıdır. Leptin, adiponektin düzeyleri ile kıkırdak yıkım ürünü olan COMP düzeyleri arasındaki ilişkiyi Pearson korelasyon katsayısı kullanarak karşılaştırdık. Tedavi öncesi her iki grupta da leptin ile COMP düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf şiddette doğrusal bir ilişki gözlemlendi ($r=0,387$, $p=0,002$). Ancak adiponektin ile COMP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,071$). Yine her iki gruptaki hastaların leptin, adiponektin ve COMP düzeyleri yaş, BMI, VAS, 6 dk. yürüme testi, bel çevresi, CRP, serum lipidleri ve glukoz ile karşılaştırıldı. Serum leptin düzeyleri ile BMI değerleri arasında pozitif yönde orta şiddette doğrusal bir ilişki gözlenirken ($r=0,454$, $p=0,001$); leptin ile TG düzeyleri arasında negatif yönde zayıf şiddette doğrusal olmayan bir ilişki saptandı ($r=-0,256$, $p=0,04$). Serum adiponektin düzeyleri ile HDL düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf şiddette doğrusal bir ilişki gözlemlendi ($r=0,262$, $p=0,038$) (Tablo 4).

Tablo 4. Başlangıç ölçümleri arasındaki ilişkiler

Değişkenler	Leptin n=63		COMP n=62		Adiponektin=63	
	R	p	r	p	R	p
Yaş	0,10	0,435	0,21	0,099	0,02	0,853
BMI	0,40	0,001**	0,22	0,074	0,12	0,322
VAS	0,15	0,230	0,06	0,644	0,18	0,156
Yürüme*	-0,15	0,235	-0,07	0,560	-0,22	0,072
Bel çevresi	0,32	0,009**	0,21	0,100	0,13	0,279
CRP	0,11	0,387	0,11	0,373	-0,10	0,421
TK	-0,18	0,143	-0,12	0,349	0,12	0,351
LDL	-0,23	0,060	-0,19	0,120	0,04	0,734
HDL	0,19	0,132	0,03	0,820	0,26	0,038**
TG	-0,25	0,040**	0,04	0,719	-0,08	0,951
Glukoz	0,05	0,660	0,10	0,427	-0,15	0,233
Leptin	1	-	0,38	0,002**	0,14	0,245
COMP	0,38	0,002	1	-	0,23	0,071
Adiponektin	0,14	0,245	0,23	0,071	1	-

r:pearson correlation katsayısı

*6dk yürüme testi

** p< 0,05

Her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi serum leptin, adiponektin ve COMP düzeylerinin ortalama değerlerinin cinsiyete göre dağılımları karşılaştırıldı. Serum leptin ve adiponektin düzeylerinin ortalama değerleri istatistiksel olarak kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu saptandı (p<0,05). COMP düzeyi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye rastlanmadı (p=0,449) (Tablo 5).

Tablo 5. Leptin, adiponektin ve COMP düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisi

	Leptin (ng/ml) (Mean± SD)	Adiponektin(ng/ml) (Mean± SD)	COMP(ng/ml) (Mean± SD)
Kadın(n= 49)	17,9 ± 11,01	17,40 ± 6,12	345,78 ± 181,24
Erkek (n=14)	5,72 ± 5,36	13,83 ± 6,09	299,27 ± 180,77
P	0,001	0,040	0,449

Grup 1'deki hastaların yüzeysel sıcak tedavi öncesi ve sonrası VAS, WOMAC, 6 dk. yürüme testi ile serum leptin, adiponektin ve COMP düzeyleri karşılaştırıldı. VAS, WOMAC ve serum adiponektin düzeyi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterirken ($p<0,05$), 6 dk. yürüme testinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Tedavi öncesine göre serum leptin ve COMP düzeylerinde azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmadı ($p=0,605$; $p=0,709$) (Tablo 6)

Tablo 6. Grup 1 tedavi öncesi-sonrası karşılaştırma

Değişkenler	Tedavi öncesi T0 (Mean± SD)	Tedavi sonrası T1 (Mean± SD)	P
VAS	7,43 ± 1,47	5,74 ± 1,42	0,001
WOMAC	9,13 ± 16,4	73,00 ± 15,69	0,001
6 dk yürüme testi	429,57 ±142,02	452,65 ± 143,43	0,001
Leptin(ng/ml)	17,80 ± 13,52	13,99 ± 8,78	0,605
Adiponektin(ng/ml)	16,38 ± 6,2	12,53 ± 3,15	0,004
COMP(ng/ml)	311,97 ±174,56	263,90 ±130,69	0,709

Grup 2'deki hastaların balneoterapi öncesi ve sonrası VAS, WOMAC, 6 dk. yürüme testi ile serum leptin, adiponektin ve COMP düzeyleri karşılaştırıldı. VAS, WOMAC ve serum adiponektin düzeyi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterirken ($p<0,05$), 6 dk. yürüme testinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Tedavi öncesine göre serum leptin ve COMP düzeylerinde minimal artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı ($p=1,000$; $p=0,110$) (Tablo 7).

Tablo 7. Grup 2 tedavi öncesi-sonrası karşılaştırma

Değişkenler	Tedavi öncesi T0 (Mean± SD)	Tedavi sonrası T1 (Mean± SD)	P
VAS	7,33 ± 1,40	3,40 ± 1,21	0,001
WOMAC	85,95 ± 15,85	45,30 ± 14,39	0,001
6dk yürüme testi	407,48 ± 101,64	473,15 ± 91,89	0,001
Leptin	13,73 ± 9,54	14,08 ± 9,80	1,000
Adiponektin	16,73 ± 6,32	13,99 ± 4,72	0,009
COMP	348,09 ± 184,93	378,58 ± 200,76	0,110

Gruplar arasındaki VAS, WOMAC, 6dk. yürüme testi ve adiponektin seviyeleri yüzde değişim bakımından karşılaştırıldı. Grup 2’de VAS, WOMAC ve 6dk. yürüme testinde yüzde değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken ($p<0,05$), adiponektin düzeylerinde yüzde değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,732$) (Tablo 8).

Tablo 8. Yüzde değişim bakımından grup 1 ve grup 2 karşılaştırılması

% Fark	Grup I (%)	Grup II(%)	P
VAS	22,03 ± 15,76	52,83 ± 18,15	0,001
6 dk yürüme testi	7,74 ± 12,07	18,81 ± 18,63	0,001
WOMAC indeksi	18,00 ± 8,32	46,74 ± 15,89	0,001
Adiponektin(ng/ml)	15,04 ± 29,45	6,41 ± 46,67	0,732

5. TARTIŞMA

Osteoartrit eklem kıkırdağında ve subkondral kemikte ilerleyici hasar oluşturan, hafif şiddette sinovitin eşlik ettiği dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Ağrı, eklem sertliği ve hareket kısıtlılığı ana belirtilerdir. Oldukça sık görülür ve 60 yaş üzeri toplumun %37'den fazlası etkilenmiştir. Günlük yaşam aktivitelerini bozarak ciddi disabilite ve işgücü kaybına yol açar. Yaşam süresinin uzaması, hareketsiz yaşam ve obezite OA'nın prevalansının artışından sorumlu tutulmuştur (6).

Diz OA tedavisinde amaç ağrı ve tutukluğu gidererek yaşam kalitesini arttırmak, eklem fonksiyonlarını korumak ve iyileştirmek, kas gücünü korumak ve geliştirmek, sakatlıkları önlemek veya düzeltmektir. Rehabilitasyon tedavinin ana bileşenidir. Eğitim başta olmak üzere (kilo verme, günlük yaşam aktivitelerinin düzenlenmesi vb. gibi), fizyoterapi ajanları, yardımcı cihazlar, egzersizler, hidroterapi, kaplıca tedavisi yer alır (8).

Kaplıca tedavisinin termal, mekanik ve immunomodülatuar etkileri ile kas tonusu, eklem mobilitesi ve ağrı şiddeti üzerine iyileştirici etkileri vardır (115). Diz OA tedavisinde fonksiyonel parametreler üzerine etkinliğini araştıran az da olsa çalışmalar var ise (115-119) de OA'nın biyokimyasal belirteçlerinden olan kıkırdak yıkım ürünü (COMP) ve yağ dokusundan kaynaklı inflamatuvar mediyatörler (leptin, resistin) düzeylerini araştıran çok az sayıda çalışma vardır. Bu tezde yukarıda belirtilen ilişki irdelenmiştir.

Yaşlanma OA'nın başlamasında ve gelişmesinde en belirgin risk etmenidir (120). Yaşlanan kıkırdakta ileri glikasyon son ürünlerinin birikmesi, sinyal yollarında bozulma, MMP ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonunu indükleyen sitokin ve kemokinlerin sentezini artırması sorumlu tutulmuştur (121, 122). Çalışmaya aldığımız hastaların ortalama yaşlarına baktığımızda Grup 1'de $54 \pm 10,9$, Grup 2'de $56 \pm 9,3$ olarak bulundu. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,554$). Hasta grupları yaşlılık sınırında bulundu ve bu epidemiyolojik çalışmalarla benzerdi.

Kadınlarda OA gelişme riski erkeklere oranla yaklaşık olarak 2,6 kat daha fazla fazladır. Tutulum daha yaygındır. Genetik yapı ve diğer nedenler yanında kadınlarda OA sıklığının menapoz dönemi sonrası hızla artması hormonların özellikle de estrogen ilişkisine bağlanmıştır (8,10). Çalışmamızda Grup 1' deki hastaların 19 (%82,6)'nu kadın, 4 (%17,4)'nü erkek; grup 2' de ise 30 (%75) kadın, 10 (%25) erkekti. Sonuçlar diğer çalışmalarla uyumlu bulundu.

Obezite başta diz olmak üzere OA oluşması ve ilerlemesinde rol alan başlıca risk etmenlerindedir (6, 19, 27). Toplumsal tarama çalışmalarında artmış vücut kitle indeksi diz OA gelişme riskini 5-7 kat artırmaktadır ve kilo vermenin koruyucu etkileri saptanmıştır (123, 124). Son yıllardaki çalışmalar obesitenin mekanik yüklenmenin yanında hormonal ve metabolik mekanizmalarla da OA'ya yol açtığı açıklanmıştır. Çalışmamızda VKİ Grup 1'de 31,28 kg/m², Grup 2' de 31,94 kg/m² olarak bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (p =0,652). Ancak her iki grubun VKİ obez tanımı için gerekli 30 kg/m² sınırın üzerindedir, bu da obezitenin önemli risk etmeni olduğunu desteklemektedir.

Ağrı OA'nın ana belirtilerindedir. Hareketle ve yüklenmeyle artar. İleri evrelerde dinlenmede hatta gece ağrıları da olabilir. Ağrının oluş mekanizma komplekstir ve sinovyum, kemik ve çevre yumuşak dokuların etkilenmesi ile olur. Eklem inflamasyonu, kıkırdak ve kemik turnoverındaki değişimler ağrıya yol açan mediatörlerin salınımında etkilidir (125, 126).

Hastaların tedavi öncesi VAS değerleri ortalaması grup 1'de 7,43 ve grup 2'de ise 7,33 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında tedavi öncesi VAS değerleri bakımında istatistiksel fark yoktu. Her iki grubun tedavi sonrası VAS değerlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır. Gruplar arası VAS değerleri yüzde değişiminde ise kaplıca tedavisi alan (balneoterapi; grup 2) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001).

Balneoterapinin hidrostatik basınç, buyonsi, sürtünme direnci ve kullanılan suya göre değişen termal, kimyasal ve farmakolojik etkileri ile eklemler üzerinde olumlu etkisi vardır. Ayrıca termal ve mekanoreseptörleri bloke ederek doğrudan aneljezik etki gösterir (107). Kaplıca tedavisinin osteoartritli hastalarda etkinliğini araştırmak amacı ile yapılmış 7 randomize kontrollü çalışma (RKÇ) değerlendirilmiştir. Mineral

banyo tedavilerinin osteoartritte ağrı, yaşam kalitesi ve analjezik alımı üzerine hiç tedavi almayanlarla kıyaslandığında gümüş düzeyinde kanıt elde edilmiştir (127). Falagas ve ark. (128) yaptığı meta analizde farklı ülkelerde yapılmış olan 29 RKK'nın değerlendirmiş kaplıca tedavisinin yararlı etkisinin 10 günden bir yıla kadar değiştiğini belirtmiştir. Sonuçta kaplıca tedavisinin başta OA olmak üzere romatizmal hastalıklarda klinik düzelmeye sağladığı, ancak kanıtların yeterince güçlü olmadığı bildirilmiştir. Bu sonuçlarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda balneoterapi uygulanan hasta grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrası VAS, WOMAC skorları ve fiziksel fonksiyon skorlarından 6 dk. yürüme sürelerinde yüzde değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye saptandı ($p=0,001$).

Nguyen ve ark. (106) lomber, diz ve kalça OA'lı hastalarda üç haftalık kaplıca tedavisinin yararlı semptomatik etkinliğinin olduğunu ve bu etkinin altı ay sürdüğünü bildirmişlerdir. Fioravanti ve ark. (107) 80 hasta üzerindeki çalışmasında diz OA'lı hastalarda çamur ve bikarbonat, sulfatlı mineral su ile banyo tedavisinin ağrı (VAS) ve fonksiyonel kapasite (WOMAC) ve yaşam kalitesi (AIMS) etkisini araştırmış, kontrol grubuna göre hem tedavinin bitiminde ve hem de 3, 6, 9 aylarda daha iyi sonuçlar bulmuştur. Forestier ve ark. (110) Fransa'daki kaplıcalarda tedavi gören 195 diz OA hastasını, sadece egzersiz ve farmakolojik tedavi alan 187 kontrol grubu ile kıyaslamış, kaplıca tedavisi alan grupta VAS ve WOMAC skoru ile ölçülen ağrı ve fonksiyonel durumda belirgin düzelmeye saptamış ve bu etki 6 aya kadar sürmüştür. Kaplıca tedavisi genellikle günlük olarak, haftada 5-6 gün, 2-4 haftalık sürelerde uygulanır (118). Yineleyen ve düzenli uyarı ile yapılan tedaviler, fizyolojik fonksiyonların uyumuna yol açar. Bu uyum tedavi süresi uzadıkça artabilir. Ancak bir çalışmada 6 ve 12 seans gibi farklı sürelerdeki kaplıca tedavisinin etkinliği karşılaştırılmış ve belirgin farklılık saptanmamıştır. 1-2 haftalık kaplıca tedavisi OA de ağrıyı azaltma, kalça ve diz eklem fonksiyonunu düzeltmede iyi sonuçlar göstermiştir (129). Bizde çalışmamızda haftada 5 gün, 2 hafta süreyle kaplıca tedavisi uyguladık. Çalışmamız bu yönüyle literatürdeki çalışmalar incelendiğinde kaplıca tedavisi süreleriyle uyumluydu.

Diz osteoartritinde en sık kullanılan hastalığa özgün ölçüm yöntemi WOMAC' tır. OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials)

tarafından da önerilmiş ve Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Tüzün ve ark. (130) tarafından yapılmıştır. Çalışmamızda OA tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla WOMAC anketi kullanılmıştır. Hastaların tedavi öncesi WOMAC ağrı değerleri grup 1’de 89,13 ve grup 2’de 85,95’tir ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grupların tedavi öncesi ve sonrası WOMAC değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişim bulunmuştur. Yine her iki grubun WOMAC skorlarındaki düzelmelerin yüzde değişim bakımından karşılaştırılmasında balneoterapi uygulanan Grup 2 hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001).

Osteoartritte tanı, hastalığın görece geç evrelerinde ortaya çıkan klinik ve radyolojik değişmelerle konur. Biyokimyasal belirteçler OA’nın erken evresinde tanınması, koruyucu önlemlerin ve tedavinin erken başlanması, hastalık aktivite ve şiddetinin değerlendirilmesi, tedavinin etkinliğinin ortaya konması ve farklı OA alt tiplerini belirlemede yararlıdır (27,39,45). Osteoartrit kemik, kıkırdak ve sinoviyumu etkiler. Kıkırdak oligomerik matriks proteini kıkırdak yeniden yapılanmasında rol alan ekstraselüler matrix proteindir ve fibronektin ile birlikte mekanik yüklenmeden en çok etkilenen belirteçlerdir. Kollajen yıkım ürünü olan C-terminal çapraz bağlı tip II kollajen (CTX-II) ile birlikte çok az sirkadiyen değişkenlik gösterir (46, 131, 132). Artan düzeylerinin OA’nın ilerlediğini gösterdiği düşünülmektedir. COMP sadece kıkırdaktan değil, sinovyal hücreler, tendon fibroblastları ve osteoblastlar tarafından da sentezlendiği için artışı kıkırdak yıkımına bağlı olabileceği gibi sinovyal enflamasyona bağlı da olabilir. Diz OA’da serum COMP düzeyi ile sinovit derecesi uyumludur ancak OA’nın derecesi ile uyumlu olmadığı gösterilmiştir (47). Streich ve ark. (133) dizde önçapraz bağ onarımı sonrası hastalarda idrar CTX-I, CTX-II ve serum COMP düzeylerinin kıkırdak lezyonu olan grupta normal dize göre yüksek bulmuştur. Clark ve ark. (134) 293 kişilik geniş kapsamlı çalışmada diz ya da kalça OA olan hastaların COMP düzeylerini OA olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulmuş. Ayrıca ileri yaş, kadın cinsiyet ve hastalık aktivitesi ile COMP düzeyi anlamlı olarak artmaktaydı. Darweesh ve ark. (135) yaptığı çalışmada OA hastalarının kliniği ile COMP seviyeleri arasında kuvvetli ilişki olduğu belirlenmiş. Bu çalışma ile sinovyal ve serum COMP düzeyleri ile WOMAC indeksi

arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon olduğu saptanmış. Benzer bulgular Vilim ve ark. (136) tarafından bulunmuş, 48 diz OA hastasında COMP düzeyleri ile WOMAC skoru arasında pozitif korelasyon bulunmuş, 3 yıllık izlemde yüksek COMP düzeyleri hastalık progresyonu ile ilişkili saptanmıştır. Sowers ve ark. (137) ise diz OA hastalarında sCOMP düzeyleri WOMAC indeksi ağrı skorları arasında anlamlı bir ilişki bulurken, WOMAC fonksiyonu skorları arasında korelasyon saptanmamıştır. Benzer olarak Wislowska ve Jablonska (138) 30 OA hastasında COMP düzeyleri ile WOMAC indeksi arasında ilişki bulmamıştır. Çalışmamızda da her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası serum COMP düzeyleri ile WOMAC skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmadı. Ceccarelli ve ark.'ın (139) kaplıca tedavisinin sitokinler, kemokinler ve COMP düzeylerine olan etkisinin incelendiği çalışmalarında kaplıca tedavisi ile serum COMP düzeylerindeki değişim arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış. Yine bizim yaptığımız çalışmada da bu çalışmaya benzer şekilde her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası serum COMP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı. Aslında Wong ve ark (132) sCOMP düzeylerinin mekanik yüklenmeden etkilendiğini göstermiştir , ancak bu yüklenme çok fazla olmalı ve sCOMP düzeylerinde artış 3 yıla kadar çıkmaktadır. Balneoterapinin buyonsi ve eklemlere binen yükü azaltması SCOMP düzeylerinde iyileşme oluşturabilir ancak bunun için daha uzun süreli balneoterapi ve hastaların uzun dönem sonuçlarına gereksinim var gibi gözükmektedir.

Obesitenin mekanik yüklenmenin yanında endokrin hormon olarak da çalıştığından yukarıda sözedildi. Leptin osteoblast, kondrositler, stromal hücre ve disk hücrelerinde de eksprese olur. Kondrositte ekspresyonunun artması OA şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. (56, 57, 140) Leptin osteoartritlik kıkırdakta MMP-1,3, 9,13; NO, PGE2, IL-6,IL-8 üretimini artırarak proinflamatuvar görev yaptığı ve kıkırdak yıkımına yol açtığı savlanırken (141), IGF-1 ve TGF- β ekspresyonu artırarak kıkırdak üzerinde anabolik etkiye sahiptir. Dumond ve ark. (142) sinoviyal sıvıdaki leptin konsantrasyonu ile OA'lı hastaların VKİ arasında ciddi korelasyon bulmuşlardır. Bu bulgularla obez hastaların dolaşımındaki yüksek leptin düzeylerinin kıkırdak dokusunu dejenerasyondan koruyabileceği düşünülmüştür. Bu yönüyle

leptin eklem kıkırdağının yapım ve yıkımını indükleyen paradoksal etkiye sahip olduğu gözükmektedir.

Fioravanti ve ark. (143) tarafından diz OA'li hastalarda kaplıca tedavisinin serum adipokinler üzerine olan etkilerini incelediği çalışmasında; balneoterapi sonrası serum leptin seviyelerinde hafif artış saptanmış ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca tedavi sonrası leptin konsantrasyonunun klinik parametrelerle korele olmadığı sonucuna varmıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada başlangıç ölçümlerinde her iki grupta da serum leptin düzeylerinin ortalama değerleri istatistiksel olarak kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$). Serum leptin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif yönde orta şiddette doğrusal bir ilişki gözlenirken ($r = 0,454$, $p = 0,001$); leptin ile TG düzeyleri arasında negatif yönde zayıf şiddette doğrusal olmayan bir ilişki saptandı ($r = -0,256$, $p = 0,04$). Serum leptin ile serum COMP düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf şiddette doğrusal bir ilişki gözlendi ($r = 0,387$, $p = 0,002$). Ancak her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Leptinin eklem inflamasyonundaki rolü düşünülürse sCOMP la doğrusal ilişkisi literatür ile uyumludur.

Diğer adipokinlerin aksine serum adiponektin düzeyi VKİ ile ters orantılıdır (60,61). Dolaşımda en yüksek bulunan adipokindir. Anti-inflamatuar etkisini proinflamatuvar sitokin salınımını azaltarak ve anti-inflamatuar sitokin ekspresyonunu indükleyerek gösterir. Buna karşın serum adiponektin düzeyinin sistematik oto-immün ve kronik inflamatuvar eklem hastalıklarında arttığı rapor edilmiştir (62, 63). Adiponektinin, OA gibi inflamatuvar artritlik hastalıklarda pro-inflamatuar özellik göstermek suretiyle matriks yıkımında rol alabileceği düşünülmektedir (64).

Lago ve ark. (144) fareler üzerindeki araştırmasında adiponektin ile kondrositlerde NOS2 indüksiyonu meydana geldiğini (PI3 yolunu kullanarak), yine benzer olarak aynı tip hücrelerde IL-6, MMP-3 ve MMP-9 üretiminin arttığını göstermişlerdir. Tang ve ark. (145) yaptıkları çalışmada adiponektinin insan sinovial fibroblastlarında IL-6 ekspresyonunu arttırdığını ileri sürmüşlerdir. Frommer ve ark.

(146) adiponektinin RA'da proinflamatuvar bir marker olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu otörler adiponektinin sinovyal fibroblastlar, lenfositler, kondrositler ve endotelial hücreler gibi efektör hücrelerinde protein sentez kemokinlerini ve proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indüklediğini göstermişlerdir. Bu şekilde adiponektin enflamasyonu stimüle eder, sitokin sentezini arttırarak sinoviyumdaki enflamatuvar hücreleri aktive eder. Böylece kartilaj invazyonu ile destruktif matriks oluşur. Filkova ve ark. (147) serum adiponektin seviyelerinin eroziv OA'li hastalarda non-eroziv OA'li hastalara göre daha yüksek olduğunu saptadılar.

Adiponektinin OA'deki rolü karmaşıktır. MMP-13 salınımını indükleyen IL-1B inhibisyonunu ve doku metalloproteinaz-2 (TIMP-2) inhibitörünü upregüle ettiğini gösteren kanıtlar vardır (148). Hatta Uchida ve ark. (149) yaptığı çalışmada hayvan OA modelinde serum adiponektin seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalar adiponektinin hastalığın gelişmesinde koruyucu bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Yukardaki çok sayıdaki araştırmalar da göstermiştir ki adiponektinin inflamasyon, osteoartrit ve obesitedeki rolü henüz tam anlaşılammıştır. Bu nedenle biz de diz OA hastalarında balneoterapinin hastalığın fonksiyonel parametreler yanında adiponektin düzeyine etkisini araştırdık. Tedavi öncesi değerlendirmede her iki grupta da serum adiponektin düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Serum adiponektin düzeyleri ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,322$). Serum adiponektin düzeyleri ile serum COMP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,071$). Adiponektin düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p<0,05$). Yine her iki grup adiponektin düzeylerinde yüzde değişim bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,732$). Kaplıca tedavisi diz OA'da yaygın kullanılan ve olumlu etkileri bulunan yöntemdir. Çalışmamızda fonksiyonel parametreler yanında kıkırdak koruyucu etkisi olan ve obesiteyi önleyen adiponektin hormonu azalması tezimizi desteklemektedir.

Fioravanti ve ark. (143) tarafından diz OA'li hastalarda kaplıca tedavisinin serum adipokinler üzerine olan etkilerini incelediği çalışmasında; balneoterapi

sonrası serum adiponektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptamışlardır ($p<0,05$) ancak tedavi sonrası adiponektin seviyeleri ile diğer klinik parametreler arasında herhangi bir pozitif korelasyon saptanmamıştı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Etyopatogenezinde farklı teorilerin ileri sürüldüğü; patogenezi tam olarak aydınlatılamayan, diz OA'lı hastalarda balneoterapinin serum leptin, adiponektin ve COMP düzeylerine etkisini değerlendirdiğimiz çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şöyledir:

1- Yüzeysel sıcak uygulanan grup ile balneoterapi uygulanan grup arasında yaş, cinsiyet ve başlangıç ölçümleri (VAS, WOMAC indeks skoru , 6 dk. yürüme testi, BMI, bel çevresi, CRP, serum lipidleri, glukoz, leptin, adiponektin ve COMP) bakımından anlamlı farklılık izlenmedi.

2- Başlangıç ölçümlerinde her iki grupta da serum leptin ile serum COMP düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf şiddette doğrusal korelasyon saptanmıştır.

3- Her iki grupta da başlangıç ölçümlerinde serum leptin düzeyleri ile BMI değerleri arasında pozitif yönde orta şiddette doğrusal korelasyon saptanırken, leptin ile TG düzeyleri arasında negatif yönde zayıf şiddette korelasyon saptanmıştır.

4- Her iki grupta da başlangıç ölçümlerinde serum adiponektin düzeyleri ile HDL düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf şiddette korelasyon saptanmıştır.

5- Her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi serum leptin, adiponektin düzeylerinin ortalama değerleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır.

6- Her iki gruptaki hastaların VAS, WOMAC ve serum adiponektin düzeyi tedavi öncesine göre anlamlı azalma saptanırken, 6 dk. yürüme testinde anlamlı artış olduğu saptanmıştır.

7- Balneoterapi uygulanan grupta VAS, WOMAC ve 6dk. yürüme testinde yüzde değişim bakımından yüzeysel sıcak uygulanan grupla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Sonuç olarak balneoterapinin serum adipokinleri üzerine olan etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da diz osteoartritli hastalarda

balneoterapi sonrası fonksiyonel kapasitede ve ağrı skorlarında belirgin iyileşme sağlanmıştır. Ayrıca tedavi sonrası ölçülen adiponektin değerleri öncesine göre belirgin azalma göstermiştir, bu durum balneoterapinin adiponektin gibi proinflatuar markerlara etkisinin olabileceğini düşündürmüştür.

Tedavi sonrası serum leptin ve adiponektin ile serum COMP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum COMP'un enflamatuar süreçte ne kadar sürede etkilendiği, yarılanma ömrü ve sağlıklı insanlardaki sirkadien ritmi veya salınımını etkileyen başka mediatörlerin bulunmasıyla daha net olarak açıklanabilecektir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz leptin ve adiponektin seviyelerindeki değişiklikleri anlamlandırmak, kaplıca tedavisinin OA'li hastalarda etki mekanizmasına açıklık getirmeye yardım edebileceğine inanmaktayız. Yine de ne bizim çalışmamız ne de şu anki elimizdeki veriler spesifik bir mekanizmanın açıklanmasına izin vermemektedir.

Sonuç olarak; bizim çalışmamız kaplıca tedavisinin kartilaj metabolizmasının önemli metabolitleri olan serum leptin ve adiponektin düzeylerini modifiye edebileceğini göstermiştir. İleride yapılacak daha geniş sayıdaki çalışmalar kaplıca tedavisinin leptin ve adiponektin üzerindeki etkisini ortaya çıkarmaya yardım edecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Di Cesare PE, Abramson SB: Pathogenesis of osteoarthritis. Harris ED Jr (Ed) : Kelley's Textbook of rheumatology. Seventh Edition. Elsevier Saunders .Philadelphia. 2005; 91: 1493-1513.
2. Bredveld FC. Osteoarthritis- the impact of a serious disease. Rheumatology (Oxford). 2004; 43: 4-8.
3. Gabay O, Berenbaum F. Adipokines in Arthritis: New Kids on the Block. Current Rheumatology Reviews. 2009; 5: 226-32.
4. Forestier R, Françon A. Crenobalneotherapy for limb osteoarthritis: systematic literature review and methodological analysis. Joint Bone Spine. 2008 Mar;75(2):138-48.
5. Pelicci P, Beary JF. Manuel of Rheumatology and Out patient Orthopedic Disorders, Boston: Little Brown. 1993: 323-334.
6. Hochberg MC, Weisman MH. Osteoarthritis and Related Disorders. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). Rheumatology, (4th ed). Spain: Mosby Elsevier. 2008; 1689-1802.
7. Jamieson TW. Osteoarthritis, In: Paget S, Pelicci P, Beary JF. Manuel of Rheumatology and Out patient Orthopedic Disorders, Boston: Little Brown. 1993: 323- 334.
8. Atay MB. Osteoartrit. In: Beyazova M, Kutsal YG (ed) Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Cilt 2, Ankara: Günes Kitabevi. 2000: 1805–1830.
9. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip and, knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. Arthritis Rheum. 1995; 38: 1134–1141.
10. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. National Arthritis Data Work group. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. PartII. Arthritis Rheum. 2008; 58: 2.
11. Reynard LN, Loughlin J. The genetics and functional analysis of primary osteoarthritis susceptibility. Expert Rev Mol Med. 2013 Feb 18;15.

12. Felson DT, Radinb EL: What causes knee osteoarthritis: are different compartments susceptible to different risk factors? *J Rheumatol.* 1994; 21:181-183.
13. Karaaslan Y. Osteoartrit, Ankara: MD Yayıncılık, 2000: 10-27.
14. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: the Chingford Study. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 17-24.
15. Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE, Hochberg MC, Scott JC, Pressman AR, et al. Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 2073-2080.
16. Spector TD, Nandra D, Hart DJ, Doyle DV. Is hormone replacement therapy protective for hand and knee osteoarthritis in women?: The Chingford study. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56. 432-434.
17. Avci D, Bachmann GA. osteoarthritis and osteoporosis in postmenopausal women: clinical similarities and differences. *Menopause.* 2004; 11. 615-621.
18. Nevitt MC, Xu L, Zhang Y, Lui LY, Yu W, Lane NE, et al. Very low prevalence of hip osteoarthritis among Chinese elderly in Beijing compared to Caucasians in the U.S. The Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1773-1779.
19. Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, Aliabadi P, Yu W, Qin M, et al. Comparison of the prevalence of knee osteoarthritis between the elderly Chinese population in Beijing and whites in the United States: the Beijing osteoarthritis study. *Arthritis Rheum.* 2001; 44. 2065-2071.
20. Merlotti D, Santacroce C, Gennari L, Geraci S, Acquafredda V, Conti T, et al. HLA antigens and primary osteoarthritis of the hand. *J Rheumatol.* 2003; 30. 1298-1304.
21. Carlson KM, Yamaga KM, Reinker KA, Hsia YE, Carpenter C, Abe LM, et al. Precocious osteoarthritis in a family with recurrent COL2A1 mutation. *J Rheumatol.* 2006; 33: 1133-1136.
22. Holderbaum D, Haqqi TM, Moskowitz RW. Genetics and osteoarthritis: exposing the iceberg. *Arthritis Rheum.* 1999; 42. 397-405.

23. Ibrahim SA. Racial and ethnic disparities in hip and knee joint replacement: a review of research in the Veterans Affairs Health Care System. *J Am Acad Orthop Surg.* 2007; 15: 87–94.
24. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1988; 109: 18-24.
25. Felson DT, Goggins J, Niu J, Zhang Y, Hunter J. The effect of body weight on progression of knee osteoarthritis is dependent on alignment. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3904-3909.
26. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1992; 116:535–539.
27. Di Cesare PE, Haudenschild DR, Samuels J, Abramson SB: Pathogenesis of osteoarthritis In: Firestein GS, Budd RC. (eds). *Kelly's textbook of rheumatology*, (9th ed) Philadelphia Elsevier Saunders 2013;1617-1635
28. Conde J, Scotece M, López V, Abella V, Hermida M, Pino J, Lago F, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Differential expression of adipokines in infrapatellar fat pad (IPFP) and synovium of osteoarthritis patients and healthy individuals. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):631-3.
29. McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 355-359.
30. Keen RW, Hart DJ, Lanchbury JS, Spector TD. Association of early osteoarthritis of the knee with a Taq I polymorphism of the vitamin D receptor gene. *Arthritis Rheum.* 1997;40: 1444-1449.
31. Peregoy J, Wilder FV. The effects of vitamin C supplementation on incident and progressive knee osteoarthritis: a longitudinal study. *Public Health Nutr.* 2011 Apr;14(4):709-15.

32. Neogi T, Booth SL, Zhang YQ, Jacques PF, Terkeltaub R, Aliabadi P, Felson DT. Low vitamin K status is associated with osteoarthritis in the hand and knee. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 1255–1261.
33. Solomon L. Clinical Features of Osteoarthritis Kelley's Textbook of Rheumatology 6th edition. Ed. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S. Philadelphia: W Saunders Company. 2001: 1409-1418.
34. Doherty M, Jones A, Cawstone TE. Osteoarthritis. Oxford Textbook Of Rheumatology 2nd edition. Ed. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press. 1998: 1515-1553.
35. Sharma L, Pai Y. The relationship between impaired proprioception and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 1997, 9(3): 253-258.
36. Dennison E, Cooper C. Osteoarthritis: epidemiology and classification. In: Hochberg M, Silam A, Smolen JS, Weinblatt M, Weisman M. eds. *Rheumatology*, 3rd edn, London: Mosby. 2003: 1781–1782.
37. Buckwalter JA, Mankin HJ: Articular cartilage. Part 1: Tissue design and chondrocyte - matrix interactions. *J Bone Joint Surg* .1997; 79A: 600-II.
38. Sandy JD, Plaas AHK, Rosenberg L. Structure, function, and metabolism of cartilage proteoglycans. In: Koopman WJ (eds.) *Arthritis and Allied Conditions* (13th ed). USA; Williams SL Wilkins. 1997: 229.
39. Caterson B. Biochemical markers of changes in cartilage metabolism in the pathogenesis of arthritis. *Rheumatology in Europe* 1998; 27: 52-54.
40. Lorenzo P, Aspberg A, Onnerfjord P, Bayliss MT, Neame PJ, Heinegard D. Identification and characterization of asporin. A novel member of the leucine-rich repeat protein family closely related to decorin and biglycan. *J Biol Chem.* 2001; 276: 12201–12211.
41. Arai K, Misumi K, Carter SD, Shinbara S, Fujiki M, Sakamoto H. Analysis of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) degradation and synthesis in equine joint disease. *Equine Vet J.* 2005; 37: 31-36.

42. Di Cesare P. E, Abromson B.S: Pathogenesis of Osteoarthritis. Kelley.s Textbook of Rheumatology, seven edition, volume I, Haris E.D, Budd R.C, Firestein G.S. Elsevier Saunders , 2004.
43. Sharif M, Saxne T, Sheptone L, Kirwan JR, Elson CR, Heinegard D, Dieppe Relationship between serum cartilage oligomeric matrix protein levels and disease progression in osteoarthritis of the knee joint Br J Rheumatol. 1995; 34: 306-10
44. Saxne T, Heinegard D. Cartilage oligomeric matrix protein. A novel marker of cartilage turnover detectable in synovial fluid and blood. Br J Rheum. 1992; 31 : 583-91.
45. Punzi L, Oliviero F, Plebani M. New biochemical insights into the pathogenesis of osteoarthritis and the role of laboratory investigations in clinical assessment. Crit Rev Clin Lab Sci. 2005;42(4):279–309.
46. Göğüş FN, Sepici V. Osteoartritte kullanılan biyolojik belirteçler. In: Sarıdoğan M (Ed). Tanıdan tedaviye Osteoartrit. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007: 89-93.
47. Taşkırın D. Kıkırdak yaralanması ve onarımında biyokimyasal belirteçler. Acta Orthop Traumatol Turc 2007;41-Suppl 2:6-12.
48. Heinegard D, Bayliss M, Lorenzo P. Pathogenesis of structural changes in the osteoarthritic joint. In Osteoarthritis Edited by: Brandt KD, Doherty M, Lohmander SL, New York: Oxford University Press Inc; 2003: 73-92.
49. Thonar EJ-MA, Masuda K, Manicort DH, Kuettner KE. Structure and function of normal human adult articular cartilage. In register JY, Pelletier J-P, Martel Pelletier J, Henrotin Y eds. Osteoarthritis: Clinical and Experimental Aspects. Springer Verlag, Heidelberg; 1999: 1-9.
50. Cremer MA, Rosloniec EF, Kang AH. The cartilage collagens: a review of their structure, organization, and role in the pathogenesis of experimental arthritis in animals and in human rheumatic disease. J Mol Med. 1998; 76. 275- 288.

51. Burr DB: Subchondral bone. In: Brandt K, Doherty M, Lohmander LS (eds.) Osteoarthritis, New York: Oxford University Press. 1998: 144–157.
52. Conde J, Scotece M, López V, Gómez R, Lago F, Pino J, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Adipokines: novel players in rheumatic diseases. *Discov Med*. 2013; 15(81): 73-83.
53. Scotece M, Conde J, Gómez R, López V, Lago F, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Beyond fat mass: exploring the role of adipokines in rheumatic diseases. *Scientific World Journal*. 2011; 11: 1932-47.
54. Altunkaynak BZB, Özbek E. Yağ dokusu endokrin bir organ mıdır? *Dicle Tıp Dergisi*. 2005; 32(4): 211-217.
55. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(9): 1847-56.
56. Dalamaga M, Chou SH, Shields K, Papageorgiou P, Polyzos SA, Mantzoros CS. Leptin at the Intersection of Neuroendocrinology and Metabolism: Current Evidence and Therapeutic Perspectives. *Cell Metabolism*. 2013; 18(1): 29-42.
57. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, L.Leopold L and Friedman JM ,“Positionalcloningofthemouse obesegeneand its human homologue,” *Nature*. 1994; 372: 425– 432, 1994.
58. Francisca Lago, Carlos Dieguez, Juan Gómez-Reino and Oreste Gualillo. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nature Clinical Practice Rheumatology* .2007; 3: 716-724.
59. Koskinen A,Vuolteenaho K, Nieminen R, Moilanen T and Moilanen E, “Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3in synovial fluid from OApaitients,”*Clinical and experimental rheumatology*. 2011; 29: 57– 64.

60. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 221(2): 286-9.
61. Garaulet M, Hernández-Morante JJ, de Heredia FP, Tébar FJ. Adiponectin, the controversial hormone. *Public Health Nutr.* 2007; 10(10A): 1145-50.
62. Scotece M, Conde J, López V, Lago F, Pino J, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Adiponectin and Leptin: New Targets in Inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013; 8: doi: 10.1111/bcpt.12109.
63. Brochu-Gaudreau K, Rehfeldt C, Blouin R, Bordignon V, Murphy BD, Palin MF. Adiponectin action from head to toe. *Endocrine.* 2010; 37(1): 11-32.
64. Toussirot É, Binda D, Gueugnon C, Dumoulin G. Adiponectin in autoimmune diseases. *Curr Med Chem.* 2012; 19(32): 5474-80.
65. Anderson JJ, Felson DT. Factors Associated with Osteoarthritis of the Knee in The first National Health Survey (NHANS 1) Evidence for an association with overweight race and physical demands of work. *Am J Epidemiology.* 1988; 128(1): 178–189.
66. Tune N. Romatizmal Hastalıklar. Ankara: Hacettepe Taş Yayıncılık, 3. baskı, 1994.
67. Ardıçoğlu Ö, Özgöçmen S. Romatizmal Hastalıkların Rehabilitasyonu içinde Tıbbi Rehabilitasyon, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004.
68. Saxne T, Heinegard D, Wollheim FA. Cartilage proteoglycans in synovial fluid and serum in patients with inflammatory joint disease: relation to systemic treatment. *Arthritis Rheum.* 1987; 30: 972-979.
69. Champion GV, McCrae F, Schnitzer TJ. Levels of keratan sulphate in the serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 1254-1259.

70. Resnick D, Niwayama G. Degenerative diseases. In: Resnick D, ed. Bone and joint imaging. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1989: 379-457.
71. Preidler KW, Resnick D. Imaging of osteoarthritis. *Radiol Clin North Am.* 1996; 34(2): 259-272.
72. Edeiken J, Dalinka M and Karasick D. Edeiken's Roentgen Diagnosis of Diseases of Bone. 4th ed, Baltimore: Williams & Wilkins. 1990: 575-908.
73. Sartoris DJ. Musculoskeletal imaging: the requisites. 1st ed. St Louis: mosby. 1996: 114-194.
74. Alexander CJ. Osteoarthritis: A review of old myths and current concepts. *Skeletal Radiol.* 1990; 19: 327-333.
75. Hodler J, Resnick D. Current status of imaging of articular cartilage. *Skeletal Radiol.* 1996; 25: 703-709.
76. Kaye JJ. Radiologic assessment of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1993; 19(3): 659-672.
77. Minor MA, Hewett JE, Webel RR. Efficacy of physical conditioning exercise in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1989; 32: 1396-1405.
78. Fransen M, McCon nell S, Bell M. Therapeutic exercise for people with osteoarthritis of the hip or knee. A systematic review. *J Rheuma -tol.* 2002; 29: 1737-1745.
79. Hurley MV, Walsh NE Mitchell HL, Pimm TJ, Patel A, Williamson E. Clinical effectiveness of a rehabilitation program integrating exercise, self-management, and active coping strategies for chronic knee pain: a cluster randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2007; 57: 1211-1219.
80. Roddy E, Zhang W,Do herty M. Aerobic walking or streng the ning exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rhe um Dis.* 2005; 64: 544-548.
81. McCarthy CJ, Mills PM, Pullen R, Roberts C, Silman A, Oldham JA. Supplementing a home exercise programme with a class based exercise programme is more effective than home exercise alone in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatology (Ox ford)* 2004; 43: 880-886.

82. Jamtvedt G, Dahm KT, Christie A, Moe, RH, Haavardsholm E, Holm I, et al. Physical therapy interventions for patients with osteoarthritis of the knee: an overview of systematic reviews. *Phys Ther.* 2008; 88: 123-136.
83. Kovar PA, Allegrante WJJ, Dekker J. Supervised fitness walking in patients with osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med.* 1992; 116: 529-534.
84. Messier SP, Loeser RF, Miller GD, Morgan TM, Rejeski WJ, Sevick MA. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 1501-1510.
85. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta analysis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 433-439.
86. Birmingham TB, Kramer JF, Kirkley A, Inglis JT. Knee bracing for medial compartment osteoarthritis: Effects on proprioception and postural control. *Rheumatology.* 2001; 40: 285-289.
87. Pincus T, Koch GG, Soka T. A randomized, double-blind crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1587-1598.
88. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma J. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 1145-1155.
89. Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E, Eibold JR. Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double blind trial. *Clin Ther.* 1991; 13: 383-395.
90. Pelletier JP, Mineau F, Raynauld JP. Intraarticular injections with methylprednisolone acetate reduce osteoarthritic lesions in parallel with chondrocyte stromelysin synthesis in experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 414-423.
91. Kraus VB: Pathogenesis and treatment of osteoarthritis. *Med Clin North Am.* 1997; 81(1): 85-112.

92. Setnikar I, Pacini MA, Revel L. Anti arthritic effects of glucosamine sulfate studied in animal models. *Arzneimittel-forschung*. 1991; 41: 542.
93. Thie NMR, Prasad NG, Major PW. Evaluation of glucosamine sulfate compared to ibuprofen for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized double blind controlled 3 month clinical trial. *J Rheumatol*. 2001; 28: 1347-1355.
94. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL. Long term progression of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo controlled clinical trial. *Lancet*. 2001; 357: 251-256.
95. Mazieres B, Combe B, Phan Van A, Tondut J, Grynfeldt M. Chondroitin sulphate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo-controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol*. 2001; 28: 173-181.
96. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 648-656.
97. Jensen NH. Reduced pain from osteoarthritis in hip joint or knee joint during treatment with calcium ascorbate. A randomized, placebo controlled cross-over trial in general practice. *Ugeskr Laeger*. 2003; 165: 2563-2566.
98. Balazs EA. The physical properties of synovial fluid and special role of hyaluronic acid. In Helfet A, Ed. *Disorders of the knee*, 2nd ed, Philadelphia: PA: JB Lippincott Company. 1981:61-74.
99. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1993; 20 (Suppl 39): 3-9.
100. Balazs EA, Watson D, Duff IF, Roiseman S. Hyaluronic acid in synovial fluid. I. Molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritic human synovial fluid. *Arthritis Rheum*. 1967; 10: 357-376.
101. Altman RD. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum*. 2000; 30(2 Suppl 1): 11-18.
102. Lussier A, Bellamy N. Viscosupplementation as a treatment option in the management of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1999; 5(suppl): 6- S1.) *Clin North Am*. 1999; 25(2): 345-357.

103. Peyron J, Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis: state-of-the-art review. *J Rheumatol Suppl.* 1993; 39: 10-15.
104. Brandt KD. Management of osteoarthritis. Textbook of Rheumatology Ed., Philadelphia: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S. W Saunders Company, 2001.
105. Karagülle Z. Kaplıca tedavisi, balneoterapi, hidroterapi. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, birinci baskı, Ankara, Güneş Kitabevi. 2000: 878-908.
106. Nguyen M, Revel M, Dougados M. Prolonged effects of 3 week therapy in a spa resort on lumbar spine, knee and hip osteoarthritis follow-up after 6 months a randomized controlled trial. *Br J Rheumatol.* 1997;36(1):77-81.
107. Fioravanti A, Iacoponi F, Bellisai B, Cantarini L, Galeazzi M: Short- and long- term effects of spa therapy in knee osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010;89:125-32.
108. Harzy T, Ghani N, Akasbi N, Bono W, Nejjari C. Short and long-term therapeutic effects of thermal mineral waters in knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol.* 2009;28:501-7.
109. Karagülle M, Karagülle MZ, Karagülle O, Dönmez A, Turan M. A 10-day course of SPA therapy is beneficial for people with severe knee osteoarthritis. A 24-week randomised, controlled pilot study. *Clin Rheumatol.* 2007;26:2063-71.
110. Forestier R, Desfour H, Tessier JM, Francon A, Foote AM, Genty C, et al. Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis, a large randomised multicentre trial. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(4):660-5.
111. Spitzer AI. Primary Total Knee Arthroplasty. *Seminars in Arthroplasty.* 1999; 10(4): 198-209.
112. Fehring TK, Rosenberg AG. Primary Total Hip Arthroplasty: Indications and Contraindications In: Callaghan JJ, Rosenberg AG and Rubash HE, eds. *The Adult Hip.* Lippincott-Raven. 1998: 893-898.
113. Lotke PA. *Knee Arthroplasty: Master Techniques in Orthopaedic Surgery.* Raven press. 1995: 65-92.
114. Andresen EM, Meyers AR. Health- related quality of life outcomes measures. *Arch Phy Med Rehab.* 2000; 81: 30-45.

115. Fioravanti A, Cantarini L, Guidelli GM, Galeazzi M. Mechanisms of action of spa therapies in rheumatic diseases: what scientific evidence is there? *Rheumatol Int.* 2011 Jan;31(1):1-8.
116. Harzy T, Ghani N, Akasbi N, Bono W, Nejjari C. Short- and long-term therapeutic effects of thermal mineral waters in knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol.* 2009 May;28(5):501-7.
117. Tenti S, Cheleschi S, Galeazzi M, Fioravanti A. Spa therapy: can be a valid option for treating knee osteoarthritis? *Int J Biometeorol.* 2014 Oct 23. [Epub ahead of print]
118. Tishler M, Rosenberg O, Levy O, Elias I, Amit-Vazina M. The effect of balneotherapy on osteoarthritis. Is an intermittent regimen effective? *Eur J Intern Med.* 2004 Apr;15(2):93-96.
119. Białoszewski D, Wasiluk K. Effectiveness of spa treatment of osteoarthritis. Review of literature. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2010 Mar-Apr;12(2):109-19.
120. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Sep;23(5):471-8.
121. Houard X, Goldring MB, Berenbaum F. Homeostatic mechanisms in articular cartilage and role of inflammation in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Nov;15(11):375.
122. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage.* 2013 Jan;21(1):16-21.
123. Semanik PA, Chang RW, Dunlop DD. Aerobic activity in prevention and symptom control of osteoarthritis. *PM R.* 2012 May;4(5 Suppl):S37-44.
124. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans.* 2005 Nov;33(Pt 5):1078-81.
125. Sofat N, Ejindu V, Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for local and central pain processing. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Dec;50(12):2157-65.
126. Schaible HG. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012 Dec;14(6):549-56.

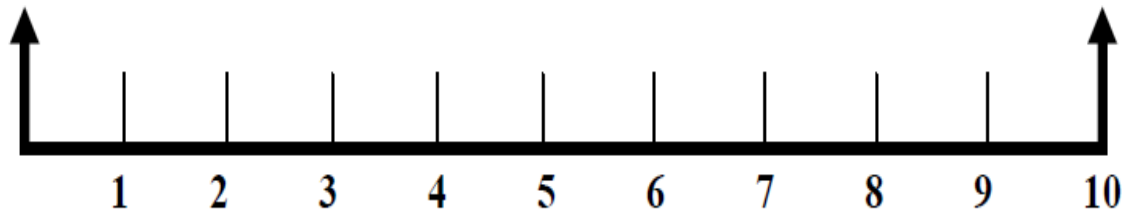
127. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, Boers M, Cardoso JR, Lambeck J, de Bie RA, et al. Balneotherapy for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 17;(4).
128. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: evaluation of the evidence from randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* July. 2009; 63:(7): 1068-1084.
129. Vaht M, Birkenfeldt R, Ubner M. An evaluation of the effect of differing lengths of spa therapy upon patients with osteoarthritis (OA). *Complement Ther Clin Pract.* 2008; 14(1): 60-64.
130. Tüzün EH, Eker L, Aytar A, Daşkapan A, Bayramoğlu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis and Cartilage* 2005; 13: 28-33.
131. Hoch JM, Mattacola CG, Medina McKeon JM, Howard JS, Lattermann C. Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011 Dec;19(12):1396-404.
132. Wong M, Siegrist M, Cao X. Cyclic compression of articular cartilage explants is associated with progressive consolidation and altered expression pattern of extracellular matrix proteins. *Matrix Biol.* 1999 Aug;18(4):391-9.
133. Streich NA, Zimmermann D, Schmitt H, Bode G. Biochemical markers in the diagnosis of chondral defects following anterior cruciate ligament insufficiency. *Int Orthop.* 2011 Jan 11.
134. Clark AG, Jordan JM, Vilim V, Renner JB, Dragomir AD, Luta G, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity: The Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 2356-2364.
135. Darweesh H, Abbass D, Kadah R, Rashad A, El Basel M, Nasr Al. Serum and synovial cartilage oligomeric matrix protein in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Indian J Rheumatol.* 2010; 5: 112-117.
136. Vilím V, Olejárová M, Macháček S, Gatterová J, Kraus VB, Pavelka K. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) correlate with radiographic progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002 Sep;10(9):707-13

137. Sowers MF, Karvonen-Gutierrez CA, Yosef M, Jannausch M, Jiang Y, Garnero P, et al. Longitudinal changes of serum COMP and urinary CTX-II predict X-ray defined knee osteoarthritis severity and stiffness in women. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009; 17: 1609-1614.
138. Wislowska M, Jabloska B. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2005; 24: 278-284.
139. Ceccarelli F, Perricone C, Alessandri C, Modesti M, Iagnocco A, Croia C, et al. Exploratory data analysis on the effects of non pharmacological treatment for knee osteoarthritis. 2010; 28: 250-253.
140. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004 Sep;92(3):347-55.
141. Hu PF, Bao JP, Wu LD. The emerging role of adipokines in osteoarthritis: a narrative review. *Mol Biol Rep*. 2011 Feb;38(2):873-8.
142. Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2003; 48: 3118-3129.
143. Fioravanti A, Cantarini L, Bacarelli MR, de Lalla A, Ceccatelli L, Bardi P. Effects of spa therapy on serum leptin and adiponectin levels in patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2011; 7: 879-82.
144. Lago R, Gomez R, Otero M, Lago F, Gallego R, Dieguez C, et al. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008; 16: 1101-1109.
145. Tang CH, Chiu YC, Tan TW, Yang RS, and Fu WM. Adiponectin enhances IL-6 production in human synovial fibroblast via an AdipoR1 receptor, AMPK, p38, and NF- κ B pathway. *Journal of Immunology*. 2007; 179: 5483-5492.
146. Frommer KW, Zimmermann B, Meier FMP, Schröder D, Heil M, Schaffler A, et al. Adiponectin-mediated changes in effector cells involved in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2010; 62: 2886-2899.
147. Filkova M, Liskova M, Hulejova H, Haluzik M, Gatterova J, Pavelkova A, et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 2: 295-296.

148. Chen TH, Chen L, Hsieh MS, Chang CP, Chou DT, and Tsai SH. Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2006; 8: 711-718.

149. Uchida K, Urabe K, Naruse K, Ogawa Z, Mabuchi K and Itoman M. Hyperlipidemia and hyperinsulinemia in the spontaneous osteoarthritis mouse model, STR/Ort. *Experimental Animals*. 2009; 58: 181-187.

EK 1: VAS (VISUAL ANALOG SCALE)



EK 2. WOMAC indeksi**A. AĞRI**

1. Düz zemin üzerinde yürümele ağrı
2. Merdiven inip-çıkma ağrı
3. Gece yatakta ağrı
4. oturmak veya uzanmakla ağrı
5. ayakta durmakla ağrı

B. TUTUKLUK

1. Sabah ilk yürüme sırasında tutukluk
2. Gün içerisinde oturma-uzanma-istirahat sonrası tutukluk

C. FİZİKSEL FONKSİYON

1. Merdiven inme
2. Merdiven çıkma
3. Otururken ayağa kalkma
4. Ayakta durma
5. Yere eğilme (çömelme)
6. Düz zemin üzerinde yürüme
7. Arabaya inme-binme
8. Alışveriş yapma
9. Çorap giyme
10. Çorap çıkartma
11. Yataktan kalkma
12. Yatakta uzanma
13. Banyo küvetine girme-çıkma
14. Oturma
15. Tuvalet girme-çıkma
16. Ağır ev işleri
17. Hafif ev işleri