T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

DİZ OSTEOARTRİTİ OLAN HASTALARDA PLAZMA KIKIRDAK ASİT PROTEİN DÜZEYİNİN KLİNİK SEYİR VE RADYOLOJİK EVRELEME ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ela ÖZOĞUL

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Akın ERDAL

ERZURUM – 2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Ela ÖZOĞUL	**Sınav tarihi:** 30/12/2025
Anabilim Dalı : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: 05/07/2024	
Tezin Konusu ve Başlığı : Diz osteoartriti olan hastalarda plazma kıkırdak asit protein düzeyinin klinik seyir ve radyolojik evreleme arasındaki ilişkinin araştırılması **Belirlenme Tarihi** : 16/10/2023	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☒ Klinik Çalışmalar ☐ Prospektif ☐ Retrospektif ☒ Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ☐ Invitro (Cansız) Çalışmaları ☐ Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Konunun daha iyi anlaşılması için yeterli tablo, şekil ve grafik kullanılmamış.

Araştırmacı o konudaki güncel kaynaklara yer vermemiş.

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Akın ERDAL	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Hülya UZKESER	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr. Fatih BAYGUTALP	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 05.07.2024 tarihli yazısı ile "Diz osteoartriti olan hastalarda plazma kıkırdak asit protein düzeyinin klinik seyir ve radyolojik evreleme arasındaki ilişkinin araştırılması" konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Ela ÖZOĞUL tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş, 25.10.2024 tarih ve 7 sayılı oturumun 19 no'lu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu tarafından 15625 proje ID ile desteklenmektedir.

İÇİNDEKİLER

ONAY i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR DİZİNİ v
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
KISALTMALAR vii
TEŞEKKÜR ix
ÖZET x
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Diz Eklemi Anatomisi 3
2.1.1. Eklem Kıkırdağı 4
2.1.2. Subkondral Kemik 4
2.1.3. Menisküsler 4
2.1.4. Bağlar 5
2.1.5. Eklem Kapsülü ve Sinovyum 5
2.1.6. Bursalar ve Kaslar 6
2.2. Osteoartritin Tanımı ve Sınıflandırılması 6
2.3. Osteoartritin Epidemiyolojisi 7
2.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 8
2.4.1. Yaş 9
2.4.2. Cinsiyet 9
2.4.3. Obezite 10
2.4.4. Eklem Yaralanmaları ve Travma 11
2.4.5. Biyomekanik Faktörler 13
2.4.6. Mesleki Faktörler ve Fiziksel Aktivite 13
2.4.7. Metabolik ve Sistemik Hastalıklar 13
2.4.8. Kas Güçsüzlüğü ve Nöromüsküler Faktörler 14

2.5. Diğer Risk Faktörleri 15
2.6. Patofizyoloji 15
2.6.1. Kıkırdak Matriksinin Bozulması 16
2.6.2. Kondrosit Disfonksiyonu ve Hücresel Yaşlanma 16
2.6.3. Sinovyal İnflamasyon 17
2.6.4. Subkondral Kemik Değişiklikleri 17
2.6.5. Osteoartritte Ağrı Mekanizması 17
2.6.6. Osteoartrit Fenotipleri 18
2.7. Osteoartrit Tanısı 18
2.8. Osteoartritin Klinik Bulguları 19
2.8.1. Ağrı 20
2.8.2. Hareket Kısıtlılığı ve Tutukluk 20
2.8.3. Krepitasyon ve Eklem Hassasiyeti 20
2.8.4. Fonksiyon Kaybı 20
2.8.5. Klinik Değerlendirme Ölçekleri 21
2.9. Osteoartritte Görüntüleme 21
2.9.1. Direkt Grafi 21
2.9.2. Kellgren-Lawrence Sınıflaması 22
2.9.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme 22
2.9.4. Ultrasonografi 23
2.10. Osteoartritte Biyobelirteçler 23
2.10.1. Kıkırdak Yıkımı ile İlişkili Biyobelirteçler 24
2.10.2. İnflamasyonla İlişkili Biyobelirteçler 24
2.10.3. Subkondral Kemik ve Kemik Yenilenmesi ile İlişkili Biyobelirteçler 25
2.10.4. Eklem Sıvısı ve Sinovyal Doku Kaynaklı Belirteçler 25
2.10.5. Sistemik Dolaşımdan Ölçülen Belirteçler 25
2.10.6. Osteoartritte Sık Kullanılan Belirteçler 26
2.10.7. Yeni ve Gelişmekte Olan Bir Biyobelirteç: CRTAC1 26
3. GEREÇ VE YÖNTEM 28

3.1. Çalışma Tasarımı ve Evren/Örneklem 28
3.2. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri 29
3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri 29
3.2.2. Dışlanma Kriterleri (Her iki grup için) 29
3.3. Klinik ve Fonksiyonel Değerlendirme Yöntemleri 30
3.3.1. Ağrı Değerlendirmesi 30
3.3.2. Fonksiyonel Değerlendirme 30
3.4. Radyolojik ve Ultrasonografik Değerlendirme 30
3.5. Biyokimyasal Analizler 33
3.5.1. Kan Örneklerinin Alınması, İşlenmesi ve Saklanması 33
3.5.2. Analitlerin Tayin Yöntemleri 33
3.6. İstatistiksel Analiz 34
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA 54
6. SONUÇ 57
KAYNAKÇA 58
EKLER 64

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diz Osteoartriti İçin Başlıca Risk Faktörleri 8
Tablo 2. Diz Osteoartriti İçin ACR Klinik Tanı Kriterleri 19
Tablo 3. Diz Osteoartriti İçin ACR Klinik ve Radyolojik Tanı Kriterleri 19
Tablo 4. Kellgren-Lawrence Evrelemesi 22
Tablo 5. Grupların Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması 37
Tablo 6. Grupların Klinik Bulgularının Karşılaştırılması 38
Tablo 7. Grupların Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması 39
Tablo 8. Kellgren-Lawrence Radyolojik Evreleme Skalasına Göre Gruplandırılan Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması 43
Tablo 9. Hastalık Şiddetine Göre Gruplandırılan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması 45
Tablo 10. Hastalık Şiddetine Göre Gruplandırılan Hastaların Serum CRTAC1, COMP, Hiyalüronan, Keratan Sülfat ve YKL-40 Düzeyleri 46
Tablo 11. Kinezyofobi Düzeyine Göre Gruplandırılan Hastaların Serum CRTAC1, COMP ve Hiyalüronan Düzeyleri 49
Tablo 12. Serum CRTAC1, COMP, Hiyalüronan, Keratan Sülfat, YKL-40, B12 ve D Vitamini Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi 50
Tablo 13. Hastaların Serum CRTAC1, COMP, HA, Keratan Sülfat, YKL-40 Düzeyleri İle Vücut Kitle İndeksi, Sağ ve Sol Femoral Kıkırdak Kalınlığı, VAS, WOMAC ve TAMPA Arasındaki Korelasyon 52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Diz eklemi anatomisi Kaynak: Wikimedia Commons, "Knee anatomy.svg", CC BY 4.0..... 3
Şekil 2. Diz osteoartritinde Kellgren-Lawrence radyografik evreleri (Evre 0-4)..... 22
Şekil 3. Ultrasonografik değerlendirmede diz ve probun pozisyonu..... 31
Şekil 4. Medial (D2), interkondiler (D1) ve lateral (D3) femoral kıkırdak kalınlığının ölçümü..... 32
Şekil 5. Esaote MyLab™ X8 Ultrasonografi Cihazı 32
Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunun serum CRTAC1 düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi..... 39
Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunun serum COMP düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi..... 40
Şekil 8. Hasta ve kontrol grubunun serum HA düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi..... 40
Şekil 9. Hasta ve kontrol grubunun serum Keratan Sülfat düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi 41
Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunun serum YKL-40 düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi..... 41
Şekil 11. Hastalık şiddetine göre belirlenen grupların serum CRTAC1 düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi..... 46
Şekil 12. Hastalık şiddetine göre belirlenen grupların serum HA düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi..... 47
Şekil 13. Hastalık şiddetine göre belirlenen grupların serum COMP düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi..... 47
Şekil 14. Hastalık şiddetine göre belirlenen grupların serum Keratan Sülfat düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi..... 48
Şekil 15. Hastalık şiddetine göre belirlenen grupların serum YKL-40 düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi..... 48

KISALTMALAR DİZİNİ

ACL : Anterior Cruciate Ligament

ACR : Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology)

ADAMTS : A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs

AUC : Eğri Altındaki Alan (Area Under Curve)

AÇB : Arka Çapraz Bağ

BMI : Beden Kitle İndeksi (Body Mass Index)

COMP : Kıkırdak Oligomerik Matriks Proteini (Cartilage Oligomeric Matrix Protein)

CRP : C-reaktif protein

CRTAC1 : Cartilage Acidic Protein 1

CTX-II : Tip II kollajen C-terminal telopeptidi

ECM : Ekstraselüler Matriks (Extracellular Matrix)

HA : Hyaluronan

hs-CRP : Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein

IL-1 : İnterlökin–1

IL-6 **:** İnterlökin-6

IL-1β : İnterlökin–1 beta

K-L : Kellgren-Lawrence radyolojik evreleme sistemi

KOOS : Diz Yaralanması ve Osteoartriti Sonuç Ölçeği (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score)

KS : Keratan Sülfat

LKB : Lateral Kolleteral Bağ

MKB : Medial Kolleteral Bağ

MMP : Matriks Metalloproteinaz

MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging)

NSAİD : Nonsteroid Antiinflamatuar İlaç

OA : Osteoartrit

ÖÇB : Ön Çapraz Bağ

ROC : Alıcı İşletim Karakteristiği Eğrisi (Receiver Operating Characteristic)

SD **:** Standart Sapma (Standard Deviation)

SPSS : Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı (Statistical Package for the Social Sciences)

TGF-β : Transforme Edici Büyüme Faktörü beta (Transforming Growth Factor beta)

TNF-α : Tümör Nekroz Faktörü alfa (Tumor Necrosis Factor alpha)

USG : Ultrasonografi

VA : Visual Analog Scale (Vizüel Analog Skala)

WOMAC : Western Ontario ve McMaster Üniversitesi Osteoartrit İndeksi

YKL-40 : Kitinaz-3 benzeri protein 1 (Chitinase-3-like Protein 1)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, akademik ve mesleki gelişimime katkı sağlayan, tez sürecimde her aşamada desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Akın ERDAL'a

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında büyük katkıları olan; mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Meltem ALKAN MELİKOĞLU, Prof. Dr. Hülya UZKESER, Doç. Dr. Ayhan KUL, Doç. Dr. Fatih BAYGUTALP, Dr. Öğr. Üyesi Bilgehan ÖZTOP'a;

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma; asistanlığım boyunca çok şey öğrendiğim, minnetle anacağım kıdemlilerim ve birlikte çalışmaktan ve tanışmış olmaktan mutluluk duyduğum diğer tüm asistan arkadaşlarıma;

Birlikte uyum içerisinde çalıştığımız tüm fizyoterapist, fizik tedavi teknikeri, hemşire, sekreter ve tüm klinik personeline;

Bu çalışmanın laboratuvar aşamasında biyokimyasal analizlerin yürütülmesi sürecindeki değerli katkıları ve teknik destekleri için Doç. Dr. Esra Laloğlu ve Dr. Murat Daşhan'a;

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili anneme ve babama; her anımda yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen hayat arkadaşım, dert ortağım, eşim Dr. Adem Güven ÖZOĞUL'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tüm katkı sağlayan hocalarıma ve emeği geçen herkese saygılarımla.

Dr. Ela ÖZOĞUL

ERZURUM-2025

ÖZET

Diz Osteoartriti Olan Hastalarda Plazma Kıkırdak Asit Protein Düzeyinin Klinik Seyir Ve Radyolojik Evreleme Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmanın amacı, diz osteoartriti (OA) olan hastalarda dolaşımdaki kıkırdak asit protein (CRTAC1) başta olmak üzere ilişkili diğer biyobelirteçlerin klinik bulgular ve radyolojik evreleme ile ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 40–75 yaş aralığında diz OA tanısı almış 63 hasta ve benzer yaş grubunda 27 sağlıklı kontrol dahil edildi. Klinik değerlendirmede WOMAC indeksi kullanıldı, radyolojik evreleme Kellgren-Lawrence sınıflamasına göre yapıldı. Femoral kıkırdak kalınlığı ultrasonografi ile ölçüldü. CRTAC1, COMP, keratan sülfat, hiyalüronan ve YKL-40 düzeyleri ELISA yöntemi ile değerlendirildi.

Bulgular: OA grubunda CRTAC1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). CRTAC1 düzeyleri WOMAC skorları ile pozitif korelasyon gösterdi ($r=0.48$, $p<0.001$) ve KL evresi arttıkça anlamlı artış izlendi ($p<0.01$). COMP ve YKL-40 düzeyleri OA grubunda daha yüksek bulunurken, hiyalüronan düzeylerinin klinik ve yapısal parametrelerle koruyucu yönde ilişkili olduğu gözlendi. Keratan sülfat düzeyleri açısından gruplar arasında belirgin fark izlenmedi.

Sonuç: Bu çalışma, CRTAC1 düzeylerinin diz osteoartritinde klinik şiddet ve radyolojik evre ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Elde edilen bulgular, CRTAC1'in diz osteoartritinde yapısal ve klinik hastalık yükünü yansıtan potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diz Osteoartriti, CRTAC1, Biyobelirteçler, Kıkırdak Hasarı, Radyolojik Evreleme, WOMAC, Hastalık Şiddeti

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between Plasma Cartilage Acidic Protein Levels and Clinical Course and Radiological Staging in Patients with Knee Osteoarthritis

Objective: The aim of this study was to investigate the relationship between serum levels of cartilage acidic protein 1 (CRTAC1), as the primary biomarker, and other associated biomarkers with clinical findings and radiological staging in patients with knee osteoarthritis (OA).

Methods: The study included 63 patients aged 40–75 years with a diagnosis of knee OA and 27 age-matched healthy controls. Clinical assessment was performed using the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), and radiological staging was conducted according to the Kellgren-Lawrence (KL) classification. Femoral cartilage thickness was measured by ultrasonography. Levels of CRTAC1, COMP, keratan sulfate, hyaluronan, and YKL-40 were evaluated using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Results: CRTAC1 levels were significantly higher in the OA group compared with the control group ($p<0.001$). CRTAC1 levels showed a positive correlation with WOMAC scores ($r=0.48$, $p<0.001$) and increased significantly with higher KL grades ($p<0.01$). COMP and YKL-40 levels were also higher in the OA group, whereas hyaluronan levels were found to be associated with clinical and structural parameters in a protective manner. No marked difference was observed between groups with respect to keratan sulfate levels.

Conclusion: This study demonstrates that CRTAC1 levels are associated with clinical severity and radiological stage in knee osteoarthritis. The findings suggest that CRTAC1 may serve as a potential biomarker reflecting both structural and clinical disease burden in knee OA.

Keywords: Knee Osteoarthritis, CRTAC1, Biomarkers, Cartilage Damage, Radiological Staging, WOMAC, Disease Severity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA), eklem kıkırdağının ilerleyici dejenerasyonu, subkondral kemik değişiklikleri, sinovyal inflamasyon ve osteofit oluşumuyla seyreden, yetişkinlerde en sık görülen dejeneratif eklem hastalığıdır (1). Klinik olarak ağrı, tutukluk ve hareket kısıtlılığı ile seyreden OA, özellikle diz ekleminde daha sık görülmekte ve günlük yaşam aktivitesini belirgin şekilde azaltmaktadır (2). Güncel epidemiyolojik verilere göre; OA prevalansı yaşlanma, obezite ve fiziksel inaktivite ile birlikte artış göstermektedir ve OA; hastaların yaşam kalitesini düşürmektedir. Ayrıca sağlık sistemi üzerinde giderek büyüyen bir ekonomik yüke neden olduğu bildirilmektedir (3). OA'nın özellikle diz ekleminde görülmesi, bireylerin bağımsız hareket kabiliyetini sınırlamakta ve günlük yaşam aktivitelerinde belirgin kısıtlılığa yol açmaktadır. Bu yönüyle diz osteoartriti, yalnızca yapısal bir eklem hastalığı değil, aynı zamanda fonksiyonel kayıp ve yaşam kalitesinde azalma ile seyreden önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (3,4).

Diz osteoartritinin oluşumunda hem biyomekanik hem de biyolojik süreçlerin etkileşimi rol oynamaktadır. Yaşlanma, obezite, kadın cinsiyet, eklem biyomekaniğini bozan aksiyel deformiteler, kas güçsüzlüğü ve eklem yaralanmaları hastalığın en önemli risk faktörleri arasındadır (4). Patofizyolojik olarak OA; eklem kıkırdağında matriks bütünlüğünün bozulması, tip II kollajen yıkımı, proteoglikan kaybı, kondrositlerde yapısal değişiklikler ve artmış katabolik sitokin üretimi ile ilerleyen karmaşık bir süreçtir. Subkondral kemikte skleroz, mikrofraktürler ve remodelizasyon gelişirken, sinovyumda inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve proinflamatuvar mediatörlerin salınımı hastalığın klinik seyrini ağırlaştırmaktadır (5). Bu mekanik ve biyolojik süreçler diz ekleminde ağrı, eklem aralığında daralma, osteofit oluşumu ve fonksiyon kaybıyla sonuçlanan progresif bir dejeneratif tabloya yol açmaktadır (1).

Diz osteoartritinin heterojen yapısı ve yavaş ilerleyici seyri, hastalığın erken evrede tanınmasını ve progresyonun güvenilir şekilde izlenmesini güçleştirmektedir. Klinik değerlendirme yöntemlerinin subjektif olması ve radyolojik değişikliklerin genellikle geç dönemde ortaya çıkması nedeniyle OA tanı ve takip sürecinde biyobelirteçlere duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır (6).

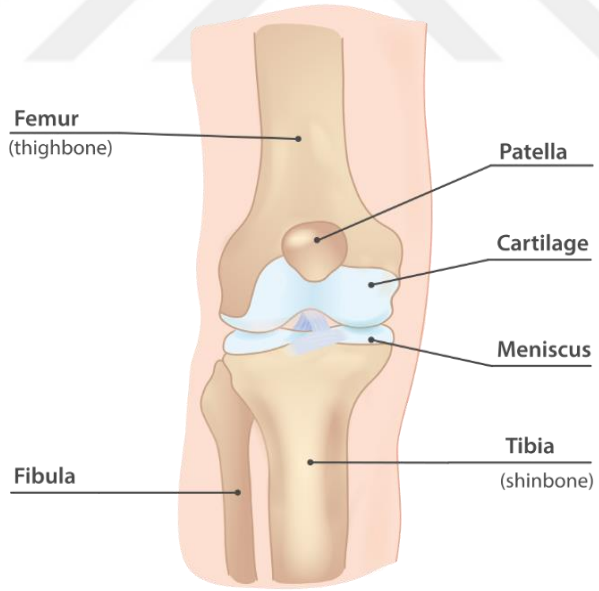
Günümüzde sık kullanılan biyokimyasal belirteçler arasında COMP, CTX-II, hyaluronan ve YKL-40 gibi kıkırdak ve kemik yıkım ürünleri yer almakla birlikte, bu belirteçlerin çoğu hastalığın özgüllüğünü ve erken tanı potansiyelini sınırlayan değişkenlikler göstermektedir (7). Bu nedenle proteomik yöntemlerin kullanıldığı yeni çalışmalar, OA patofizyolojisine daha yakın moleküler hedeflerin belirlenmesine olanak sağlamış ve özellikle eklem dokularından köken alan, dolaşımda ölçülebilir nitelikte yeni aday biyobelirteçlerin tanımlanmasını mümkün kılmıştır. Bu kapsamda Cartilage Acidic Protein 1 (CRTAC1), hem kıkırdak matriksindeki biyolojik rolü hem de son yıllarda OA ile ilişkisini gösteren proteomik çalışmalarda öne çıkan bir molekül olması nedeniyle dikkat çekici bir biyobelirteç adayı hâline gelmiştir. CRTAC1'in kıkırdak dokudan köken alması ve dolaşımda ölçülebilir olması, bu molekülü OA'da yapısal değişiklikleri yansıtabilecek özgün bir biyobelirteç aday hâline getirmektedir (8).

Bu çalışmada, primer diz osteoartriti tanısı almış olan hastalarda serum CRTAC1 düzeylerinin klinik bulgular, ultrasonografik kıkırdak kalınlığı ölçümleri ve radyolojik evreleme ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Ayrıca CRTAC1 düzeylerinin, osteoartritte daha önce araştırılmış biyobelirteçler olan COMP, YKL-40, hyaluronan ve keratan sülfat düzeyleri ile birlikte incelenerek hastalık şiddetini ve progresyonunu öngörmede taşıdığı potansiyelin ortaya konması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diz Eklemi Anatomisi

Diz eklemi, vücuttaki en büyük ve karmaşık sinovyal eklemlerden biridir ve femurun distal ucu, tibianın proksimal ucu ile patellanın oluşturduğu tibiofemoral ve patellofemoral bileşenlerden meydana gelir. Eklem yüzeyi hiyalin kıkırdak ile örtülüdür ve bu yapı, yük taşıma sırasında ortaya çıkan stresin absorbe edilmesi ve eklem hareketinin düşük sürtünme ile gerçekleşmesi açısından önemlidir. Diz eklemi; eklem kapsülü, sinovyal zar, kollateral ve çapraz bağlar, menisküsler ve çevre kas-tendon yapılarıyla birlikte değerlendirilmesi gereken fonksiyonel bir yapıdır. Anatomik yapıların bütünlüğü; diz ekleminin stabilitesinin, hareket açıklığının ve normal biyomekaniğinin korunmasında temel rol oynar. Bu kompleks anatomik yapıların herhangi birinde meydana gelen yapısal veya fonksiyonel bozulmalar, diz ekleminin biyomekaniğini etkileyerek osteoartrit gelişimine zemin hazırlayabilmektedir **(9)**.



Şekil 1. Diz eklemi anatomisi

Kaynak: Wikimedia Commons, “Knee anatomy.svg”, CC BY 4.0.

2.1.1. Eklem Kıkırdağı

Eklem kıkırdağı, diz ekleminin kemik yüzeylerini örten avasküler ve anöral hiyalin kıkırdak dokudur ve eklem hareketi sırasında sürtünmeyi azaltarak yük transferini sağlar (10). Matriks yapısı büyük oranda tip II kollajen, proteoglikanlar ve sudan oluşur. Bu bileşenlerin organizasyonu dokuya hem dayanıklılık hem de elastikiyet sağlar. Kondrositler, mekanik ve biyokimyasal uyarılara yanıt veren tek hücresel eleman olup matriks sentezi ile yıkımı arasındaki dengeyi sağlayarak eklem yüzeyinin bütünlüğünün korunmasında temel rol oynar (11).

2.1.2. Subkondral Kemik

Subkondral kemik eklem kıkırdağının hemen altındadır. Kortikal bir tabakayla bunun altında bulunan trabeküler kemikten oluşur ve eklem yüzeyine gelen mekanik yükün absorpsiyonunda, dağıtılmasında ve osteokondral bütünlüğün korunmasında önemli rol oynar (12). Diz osteoartritinde subkondral kemikte erken dönemde artmış kemik dönüşümü, trabeküler yeniden düzenlenme, mikrofraktürler, kistik oluşumlar, skleroz ve kemik iliği lezyonları gibi yapısal değişiklikler meydana gelir; bu değişiklikler hem eklem biyomekaniğini bozar hem de kıkırdak ile kemik arasındaki hücresel ve moleküler etkileşimi değiştirerek hastalığın progresyonuna katkıda bulunur (11,13).

2.1.3. Menisküsler

Diz ekleminde medial ve lateral olmak üzere iki adet menisküs bulunur. Menisküsler eklem yüzeylerine uyum sağlayan, yarımay şeklinde fibro-kıkırdak yapılardır. Medial menisküs daha az hareketli olup kapsül ve medial kollateral bağ ile daha sıkı bağlantılar gösterirken, lateral menisküs daha hareketli bir yapıya sahiptir ve bu anatomik farklılıklar yaralanma ve dejenerasyon paternlerini etkilemektedir (14). Menisküsler, tibiofemoral eklemde yük dağılımını artırarak temas alanını genişletir, eklem stabilitesine katkıda bulunur, şok absorbsiyonunu sağlar ve eklem kıkırdağı üzerindeki stresin azaltılmasında önemli rol oynar. Menisküs dokusunun periferi daha iyi vaskülarize iken santral bölümleri avaskülerdir; bu durum özellikle dejeneratif veya travmatik yırtıkların iyileşme potansiyeli üzerinde belirleyici olmaktadır (14).

Diz osteoartritinde menisküs dejenerasyonu, yırtıkları ve menisküs ekstrüzyonu sık görülen bulgulardır ve bu yapısal bozulmalar, yük taşıyan yüzeylerde stresi artırarak eklem kıkırdağında hasara yol açmakta ve OA progresyonuna katkıda bulunmaktadır (15).

2.1.4. Bağlar

Diz ekleminin stabilitesi, kemik yapılarla birlikte dört ana bağ tarafından sağlanır: ön çapraz bağ (ÖÇB), arka çapraz bağ (AÇB), medial kollateral bağ (MKB) ve lateral kollateral bağ (LKB). Bu bağlar pasif stabilizatörlerdir, tibiofemoral eklemde aşırı translasyon ve rotasyonu sınırlayarak eklem bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunurlar (16).

ÖÇB, tibianın öne doğru yer değiştirmesini ve aşırı iç rotasyonunu engelleyen en önemli bağlardan biridir. AÇB ise tibianın geriye doğru translasyonunu sınırlar ve posterior stabilitenin sağlanmasında önemli rol oynar. MKB valgus stresini, LKB ise varus stresini kontrol ederek frontal planda stabilite sağlar. Bu bağların yapı veya fonksiyonundaki bozulmalar, eklem yük dağılımını değiştirir. Özellikle tibiofemoral eklem kıkırdağında artmış mekanik strese yol açar ve osteoartrit gelişimine zemin hazırlar (17).

2.1.5. Eklem Kapsülü ve Sinovyum

Diz eklemi, fibroz bir dış tabaka ve bu tabakanın iç yüzeyini örten sinovyal membrandan oluşan bir eklem kapsülü ile çevrilidir. Fibröz kapsül eklemin mekanik stabilitesine katkı sağlayarak bağlar ve menisküslerle birlikte eklemin yapısal desteğini oluşturur. Kapsülün iç yüzeyindeki sinovyal membran ise sinoviyosit adı verilen hücrelerden oluşur ve eklem boşluğuna sinovyal sıvı salgılayarak eklem yüzeyinin kayganlığını artırır, beslenmesini ve düşük sürtünme ile hareket etmesini sağlar (18).

Sinovyal sıvının viskoelastik özellikleri; özellikle hyalüronik asit, lubricin ve diğer glikoproteinlerin sentezine bağlıdır. Osteoartrit sürecinde sinovyumda inflamatuvar aktivitenin artması, sinovyal hipertrofi, sitokin salınımı (IL-1β, TNF-α gibi) ve hyalüronik asit degradasyonunda hızlanma ile karakterizedir. Bu değişiklikler

hem eklem içi ağrının en önemli mekanizmalarından birini oluşturmakta hem de eklem kıkırdağı üzerinde katabolik süreçleri hızlandırarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (19).

2.1.6. Bursalar ve Kaslar

Diz eklemi etrafında, hareket sırasında tendonlar ile kemik çıkıntıları arasında sürtünmeyi azaltan çok sayıda bursa bulunur. Klinik açıdan en önemli bursalar; patella önünde yer alan prepatellar bursa, patellar tendonun altında bulunan infrapatellar bursalar ve pes anserinus bölgesinde yer alan anserin bursa olarak sıralanabilir. Bu bursalar dizin normal fonksiyonunda önemli rol oynar; inflamasyon veya hacim artışı durumunda ise özellikle diz ön bölgesinde ağrı ve hareket kısıtlılığı görülebilir (20).

Dizin dinamik stabilitesinde ise kaslar önemli rol oynar. Quadriceps femoris, özellikle de vastus medialis obliquus (VMO), patellanın troklea içinde doğru hat üzerinde hareket etmesini sağlayarak patellofemoral eklem yüklenmesini düzenler. Quadriceps kas gücündeki azalma, tibiofemoral eklem üzerindeki yüklenmeyi artırarak hem ağrıya sebep olur hem de OA progresyonuna katkıda bulunur. Hamstring kasları tibial rotasyonu ve posterior stabiliteyi desteklerken, gastroknemius eklem hareketi sırasında hem fleksiyon hem de yük aktarımında yardımcıdır. Bu kas gruplarındaki güç kaybı veya dengesizlik, mekanik yüklenmeyi değiştirerek diz osteoartritinin gelişimine ve progresyonuna zemin hazırlayabilmektedir (21).

2.2. Osteoartritin Tanımı ve Sınıflandırılması

Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tanımına göre OA; eklem kıkırdağı matriksinde başlayan, kondrositlerde hasar ve ilerleyici doku yıkımıyla seyreden, kıkırdak yapısında bozulma, kemik yeniden şekillenmesi, osteofit oluşumu ve sinovyal inflamasyonun eşlik ettiği; ağrı, sertlik, eklem şişliği ve zamanla eklemin normal fonksiyonunun kaybına neden olan dejeneratif bir eklem hastalığıdır (22). OA'nın etiyolojisi çok faktörlüdür ve yaşlanma, obezite, mekanik yüklenme, kas güçsüzlüğü, genetik yatkınlık ve biyomekanik bozukluklar gibi çeşitli faktörler hastalığın gelişiminde rol oynar.

OA geleneksel olarak primer (idiopatik) ve sekonder olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Primer OA'da belirgin bir neden saptanmazken, sekonder OA travma, konjenital deformiteler, metabolik hastalıklar ve inflamatuvar eklem hastalıkları gibi tanımlanabilir bir tetikleyiciye bağlı olarak gelişir. Radyolojik olarak en sık kullanılan değerlendirme yöntemi Kellgren-Lawrence sınıflamasıdır ve eklem aralığı daralması, osteofit oluşumu, subkondral skleroz ve kistik değişiklikler temel alınarak hastalığın şiddetinin derecelendirilmesini sağlar (23).

2.3. Osteoartritin Epidemiyolojisi

OA, dünyada en sık görülen eklem hastalığıdır. Özellikle ileri yaşta kronik ağrı ve fonksiyon kaybının başlıca nedenlerinden biridir (24). Küresel hastalık yükünü araştıran çalışmalar, 2019 yılında dünya genelinde yaklaşık 528 milyon bireyin osteoartritle yaşadığını, 1990'dan bu yana olguların sayısının iki katından fazla arttığını göstermektedir (24,25). OA, 2020 yılı verilerine göre yaşa göre standardize edilmiş yılla yaşanılan engellilik oranları açısından tüm nedenler arasında üst sıralarda yer almakta ve özellikle 70 yaş üzeri bireylerde en sık engellilik nedenlerinden biri olarak görülmektedir (25).

Klinik ve radyolojik olarak en sık tutulan eklem dizdir ve küresel osteoartrit yükünün önemli bir kısmını diz osteoartriti oluşturmaktadır. Popülasyona dayalı çalışmalardan yapılan bir meta-analizde, 40 yaş ve üzeri bireylerde diz osteoartritinin küresel prevalansı yaklaşık % 23 düzeyinde bulunmuş, bu oranın kadınlarda daha yüksek olduğu ve yaşla birlikte de anlamlı artış gösterdiği bildirilmiştir (26). Aynı analizde, obezite ve mekanik yüklenme artışının diz OA'sı gelişimiyle güçlü biçimde ilişkili olduğu vurgulanmıştır (26). Türkiye'de yapılan kesitsel bir çalışmada, 40 yaş ve üzeri bireylerde semptomatik diz OA prevalansı yaklaşık % 20–21 olarak bildirilmiş ve kadın cinsiyet, ileri yaş ve fiziksel aktivitenin diz OA sıklığını etkileyen başlıca faktörler arasında olduğu gösterilmiştir (27). Bu bulgular, diz osteoartritinin hem dünya genelinde hem de ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu ve artan yaşlı nüfus, obezite sıklığı ve sedanter yaşam biçimi ile birlikte ilerleyen zamanlarda daha da büyük bir yük oluşturacağını düşündürmektedir (24,27).

2.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

OA'nın tek bir nedeni yoktur, çok faktörlü ve kompleks bir hastalıktır. OA'nın gelişimi; biyomekanik yüklenme, yaşlanma ile ilişkili doku değişiklikleri, genetik yatkınlık, metabolik ve inflamatuvar olayların birlikte etkilediği patobiyolojik bir süreçtir . Bu nedenle OA, yalnızca kıkırdak dejenerasyonu ile sınırlı bir hastalık değil, eklemin tüm yapılarının etkilenmesiyle ortaya çıkan bir eklem hastalığı olarak kabul edilmektedir (22).

Tablo 1. Diz Osteoartriti İçin Başlıca Risk Faktörleri

Ana Kategori	**Risk Faktörleri**
Demografik Faktörler	İleri yaş Kadın cinsiyet
Antropometrik ve Mekanik Faktörler	Artmış vücut kitle indeksi/ Obezite Eklem üzerine binen mekanik yük artışı
Eklem ve Yapısal Faktörler	Eklem biyomekaniğinde bozulma Eklem instabilitesi Önceden mevcut kıkırdak hasarı
Travma ve Cerrahi Öyküsü	Geçirilmiş diz travması Menisküs lezyonları veya menisektomi Ön çapraz bağ (ACL) yaralanmaları
Metabolik ve Sistemik Faktörler	Metabolik sendrom Tip 2 diabetes mellitus Düşük dereceli sistemik inflamasyon
Genetik ve Ailesel Faktörler	Aile öyküsü Kıkırdak matriks proteinlerini kodlayan genlerde polimorfizmler
Yaşam Tarzı ve Çevresel Faktörler	Sedanter yaşam Fiziksel aktivite yetersizliği veya aşırılığı Mesleki diz zorlanmaları

2.4.1. Yaş

Yaş, OA gelişimi ve ilerlemesinde en önemli bağımsız risk faktörüdür. 40 yaşından sonra diz osteoartriti prevalansı belirgin şekilde artmakta, 65 yaş üstü bireylerin yarısından çoğunda radyolojik OA bulguları izlenmektedir (22).

Yaşlanmayla birlikte eklem kıkırdağı, subkondral kemik, sinovyal membran ve periartiküler kaslar gibi eklemi oluşturan dokularda birçok biyolojik değişiklik ortaya çıkar. Kıkırdakta kondrositlerin proliferasyon ve tamir kapasitesi azalırken, ekstraselüler matriks proteinlerinin (özellikle tip II kollajen ve agrekan) sentez ve yenilenme hızı düşer. Aynı zamanda matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesi artarak kıkırdak yıkımına yol açar. Bu süreç, kıkırdağın yük taşıma ve mekanik strese uyum sağlama kapasitesinin giderek zayıflamasına neden olur (28).

Yaş ilerledikçe subkondral kemikte skleroz, osteofit oluşumu ve mikrofraktürlere yatkınlık artar; sonuç olarak eklem üzerinde uygulanan kuvvetlerin dağılımı bozulur ve kıkırdak üzerindeki stres daha da artar. Sinovyal membranda inflamatuvar yanıt eşiği düşer, düşük dereceli kronik inflamasyon daha kolay tetiklenir ve sonuçta hastaların semptomlarında artış gözlenir (22).

Ekleme destek sağlayan kas dokusunda da zamanla sarkopeni gelişir. Özellikle quadriceps kas gücündeki azalma, diz eklemine binen yükü artırarak OA gelişimine katkıda bulunur. Yaşlanmanın getirdiği nöromüsküler kontrol azalması ve propriosepsiyon kaybı da diz ekleminin biyomekaniğini olumsuz etkiler (28).

Tüm bu mekanizmalar birlikte değerlendirildiğinde yaşlanmanın OA için yalnızca bir "zaman faktörü" değil, eklem biyolojisini çok yönlü etkileyen merkezi bir patofizyolojik süreç olduğu kabul edilmektedir.

2.4.2. Cinsiyet

Cinsiyet diz osteoartriti gelişiminde önemli bir belirleyici olup hastalık kadınlarda erkeklere göre daha yüksek prevalans göstermektedir. Bu farklılık özellikle postmenopozal dönemde daha belirgindir. (22). Östrojen düzeylerindeki azalmanın kıkırdak metabolizmasını, sinovyal inflamasyonu ve ağrı modülasyonunu etkileyerek OA'ya yatkınlığı artırdığı düşünülmektedir.

Kadınlarda diz eklemi biyomekaniğine ilişkin farklılıklar da riski artırabilmektedir. Geniş pelvis-femur açısı (Q açısı), bağ gevşekliği ve farklı kas kuvvet paternleri medial kompartmana binen yükü artırır ve OA'ya zemin hazırlayabilir. Ayrıca kadınlarda yaşla birlikte kas gücü kaybının daha belirgin olması ve quadriceps zayıflığının OA gelişimiyle güçlü ilişkisinin gösterilmiş olması da önemli mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmektedir (29).

2.4.3. Obezite

Obezite, diz osteoartriti için en güçlü modifiye edilebilir risk faktörlerinden biridir ve hem mekanik hem de biyolojik mekanizmalar üzerinden hastalığın başlamasına ve ilerlemesine katkı sağlar. Artmış vücut ağırlığı, diz eklemi üzerine binen yükü önemli ölçüde artırarak kıkırdak yüzeyinde stres birikimine yol açar. Yürüyüş sırasında diz eklemine binen yükün vücut ağırlığının yaklaşık 3-6 katına ulaşabildiği göz önüne alındığında, fazla kilonun eklem biyomekaniği üzerindeki etkisi daha iyi anlaşılmaktadır (30).

Obezite yalnızca mekanik yük artışı ile değil, aynı zamanda metabolik ve inflamatuvar mekanizmalar yoluyla da OA riskini yükseltir. Adipoz doku tarafından üretilen leptin, adiponektin, rezistin ve diğer adipokinler; kondrositlerde katabolik yanıtı uyararak matriks yıkımını artırır ve sinovyal inflamasyonu tetikler. Bu yüzden obezitenin OA üzerindeki etkisi "Metabolik OA fenotipi" olarak adlandırılan ayrı bir klinik alt grup ile ilişkilendirilmiştir (31).

Obez bireylerde görülen düşük dereceli sistemik inflamasyon da osteoartrit gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Artmış yağ dokusu, interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-α (TNF-α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki düzeylerini artırarak sinovyal inflamasyonu ve kıkırdak matriks yıkımını destekleyebilmektedir (30). Bu durum, diz osteoartritinin yalnızca mekanik aşırı yüklenme sonucu gelişen bir dejeneratif süreç olmadığını, metabolik ve inflamatuvar bileşenlerin de hastalık patogenezinde belirleyici olduğunu göstermektedir. Güncel yaklaşımlar, özellikle abdominal obezitenin eşlik ettiği hastalarda osteoartritin sistemik metabolik disfonksiyon ile ilişkili olabileceğini ve bu alt grubun klinik seyir açısından farklı özellikler gösterebileceğini ileri sürmektedir (31).

Postmenopozal kadınlarda obezitenin daha sık görülmesi, kadın cinsiyetindeki OA risk artışının kısmen metabolik nedenlerle açıklanabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca obez bireylerde kas gücü kaybı ve fiziksel aktivite azalması daha belirgindir; bu durum diz stabilitesinin zayıflamasına ve eklem üzerine binen yükün daha da artmasına yol açmaktadır (32).

2.4.4. Eklem Yaralanmaları ve Travma

Diz eklemine yönelik akut yaralanmalar, özellikle ön çapraz bağ (ÖÇB) ve menisküs yırtıkları, OA risk faktörleri arasında yer almaktadır. Travma sonrası gelişen OA, "post-travmatik osteoartrit" adıyla tanımlanan ayrı bir klinik alt grubu oluşturur ve toplam OA vakalarının yaklaşık %12'sini oluşturmaktadır. Post-travmatik osteoartrit, özellikle genç yaşta diz yaralanmalarını takiben yıllar içinde gelişebilen ve progresyonu hızlandırabilen önemli bir alt tiptir.

ÖÇB rüptürü, eklem stabilitesini bozar ve kıkırdak üzerinde anormal yük dağılımına neden olur. Çalışmalar, ÖÇB yırtığı olan bireylerde 10–15 yıl içinde OA gelişme riskinin normal popülasyona göre 3-5 kat arttığını göstermiştir. Bu risk rekonstrüksiyon cerrahisi uygulansa dahi devam etmektedir; çünkü travmanın tetiklediği biyolojik süreçler eklem dokularında kalıcı değişikliklere yol açmaktadır (33).

Menisküs yaralanmaları da OA patogenezinde kritik bir rol oynar. Menisküsün yük dağılımı, şok absorbsiyonu ve eklem stabilitesindeki önemli rolü göz önüne alınırsa, menisküs hasarı sonrasında kıkırdak stresinin belirgin şekilde artmasını gözlemlemek doğaldır. Ayrıca menisektomi yapılan hastalarda radyolojik OA gelişimi, menisküs onarımı yapılan hastalara göre anlamlı derecede yüksektir.

Travma sonrası oluşan inflamatuvar yanıt da OA gelişimine yol açan önemli mekanizmalardan biridir. Travmaya bağlı eklem içi hemartroz, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1β, TNF-α) artışı ve kondrositlerde katabolik yanıtın tetiklenmesi, kıkırdak dejenerasyonunu hızlandırır. Ayrıca eklem biyomekaniğinde ortaya çıkan bozulmalar; kötü dizilim, instabilite ve kas güçsüzlüğü gibi faktörlerle birleştiğinde OA progresyonu daha belirgin hale gelir (34).

Bu veriler, diz travmalarının yalnızca akut dönemde değil, uzun vadede de eklem biyolojisi üzerinde kalıcı etkiler bıraktığını ve OA gelişimi için önemli bir başlangıç noktası oluşturduğunu göstermektedir. Genetik

OA etiyolojisinde genetik yatkınlık önemli bir rol oynamaktadır. Aile ve ikiz çalışmaları OA gelişim riskinin yaklaşık %40–60 oranında kalıtsal olduğunu göstermiştir. OA ile ilişkili çok sayıda lokus tanımlanmış ve özellikle kollajen sentezi, kıkırdak yapısı, kemik morfogenezi ve inflamasyon yollarıyla ilişkili genlerde varyasyonlar saptanmıştır. Bu bulgular, OA'nın tek bir gen bozukluğundan ziyade çoklu genlerin etkileşimi sonucu oluşan poligenik bir hastalık olduğunu desteklemektedir.

Genetik yatkınlık yalnızca OA riskini artırmakla kalmaz, aynı zamanda OA'nın klinik seyrini ve hastalığın ne kadar hızlı ilerleyeceğini de belirleyebilir. Örneğin GDF5, COL2A1 ve SMAD3 gibi genlerdeki varyantların diz OA'sı ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir. Bu genler, kıkırdak matriks sentezi ve eklem dokusunun biyomekanik stabilitesinde kritik rol oynar (35).

Son yıllarda epigenetik mekanizmaların OA patogenezinde rol aldığı anlaşılmıştır. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA ekspresyonundaki değişiklikler kondrosit fonksiyonlarını etkileyerek katabolik süreci tetikleyebilir. Özellikle OA'lı kıkırdakta MMP'leri ve aggrekanazları düzenleyen gen bölgelerinde anormal metilasyon örüntüleri tanımlanmıştır. Bu değişikliklerin hem yaşlanma hem de çevresel faktörlerle (obezite, inflamasyon, mekanik yük) birlikte ortaya çıktığı düşünülmektedir (36).

Epigenetik değişikliklerin potansiyel olarak geri dönüşümlü olması, OA'nın gelecekte hedefe yönelik tedavilerle modifiye edilebileceği yönünde önemli bir bilimsel temel oluşturmaktadır. Bu nedenle genetik ve epigenetik yatkınlığın anlaşılması, hastalığın erken tanısı ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları açısından giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

2.4.5. Biyomekanik Faktörler

Diz eklemine binen yükün dağılımını etkileyen biyomekanik faktörler OA gelişimini etkileyebilir. Varus ve valgus dizilim bozuklukları eklem kompartmanları üzerindeki yük dağılımını değiştirerek kıkırdak stresini artırır. Varus dizilim medial kompartman OA'sı ile, valgus dizilim ise lateral kompartman OA'sı ile ilişkilidir. Eklem stabilitesini sağlayan bağlarda gevşeklik, menisküs bütünlüğündeki bozulmalar da mekanik yük aktarımını etkileyerek eklemde mikrotravmalara yol açabilir. Yürüme paternindeki değişiklikler, artmış diz addüksiyonu ve anormal yük aktarımı OA progresyonuyla güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur (37).

2.4.6. Mesleki Faktörler ve Fiziksel Aktivite

Diz eklemi üzerine tekrarlayıcı mekanik yük bindiren mesleki aktiviteler OA gelişimine zemin hazırlayabilir. Özellikle uzun süre ayakta çalışma, ağır yük taşıma, merdiven çıkma, çömelme ve diz çökme gibi eklemi zorlayan hareketler OA riskini artırmaktadır. Madencilik, inşaat işçiliği, çiftçilik ve temizlik hizmetleri gibi yüksek fiziksel talepli mesleklerde diz OA'sı prevalansının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Tekrarlayıcı mikrotravmalar, menisküs ve bağ dokularda yıpranma eklem biyomekaniğini bozar ve hastalığın erken başlamasına zemin hazırlayabilir.

Fiziksel aktivitenin OA üzerindeki etkisi ise aktivitenin tipi ve şiddetine göre değişiklik göstermektedir. Düzenli orta düzeyde aktivite eklem sağlığını desteklerken, yüksek yoğunluklu veya tekrarlayıcı darbe yüklerinin (örneğin uzun süreli koşu, profesyonel spor) kıkırdak dejenerasyonunu hızlandırabileceği belirtilmektedir. Buna karşın sedanter yaşam tarzı kas güçsüzlüğü ve obeziteye katkıda bulunarak OA riskini dolaylı olarak artırmaktadır. Bu nedenle fiziksel aktivitenin OA gelişimine etkisi, ekleme binen yükün niteliği ve kişinin genel biyomekanik durumu göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir (38).

2.4.7. Metabolik ve Sistemik Hastalıklar

Metabolik sendrom, dislipidemi, diyabet ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıklar OA gelişimiyle güçlü şekilde ilişkilidir. Bu hastalıkların ortak özelliği olan

kronik düşük düzeyli inflamasyon ve artmış oksidatif stres, kondrosit fonksiyonlarını bozarak kıkırdak matriksinin yıkımına zemin hazırlar. Adipoz dokudan salınan leptin, resistin ve visfatin gibi adipokinler sinovyal inflamasyonu artırır, kıkırdakta katabolik enzimlerin (MMP'ler ve ADAMTS'ler) salgılanmasına neden olur ve subkondral kemikte yapısal değişiklikler oluşmaya başlar. Özellikle diyabette, glikoz toksisitesi ve ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) kıkırdak proteinlerine bağlanmasıyla eklem dokusunda bozulma, elastikiyet kaybı ve kondrosit hasarı gelişir. Hipertansiyon ve dislipidemi gibi vasküler komponenti olan hastalıklarda ise subkondral kemik perfüzyonu bozulur ve bu durum OA gelişimine zemin hazırlar. Gut hastalığında görülen hiperürisemi ve kristal ilişkili inflamasyon da eklemde inflamatuvar süreçleri tetikleyerek OA için ek bir risk oluşturur. Ayrıca hipotiroidide görülen mukopolisakkarit birikimi ve bağ doku elastikiyetindeki azalma, eklemi mekanik yüklenmeye karşı daha duyarlı hale getirir.
Bu yüzden metabolik ve sistemik hastalıklar, yalnızca OA için eşlik eden komorbid durumlar değil, hastalığın patogenezini etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda "metabolik osteoartrit" olarak tanımlanan bu alt fenotipin, mekanik yükten bağımsız olarak eklemde dejenerasyona neden olabileceği öne sürülmektedir (39).

2.4.8. Kas Güçsüzlüğü ve Nöromüsküler Faktörler

Kas güçsüzlüğü, özellikle quadriceps kasındaki zayıflık, diz osteoartriti gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir. Quadriceps, eklemin stabilitesini sağlayan temel kas gruplarından biridir ve kas kuvvetindeki azalma, eklem üzerine binen mekanik yükün artmasına, yük dağılımının bozulmasına yol açmaktadır. Prospektif çalışmalar, quadriceps zayıflığının radyolojik ve semptomatik diz OA'sı gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Kas gücündeki azalma yaşlanma, sedanter yaşam tarzı, obezite ve geçirilmiş diz yaralanmaları ile daha belirgin hale gelir. Ayrıca nöromüsküler kontrol kaybı, propriosepsiyon bozukluğu ve hareket paternlerindeki değişiklikler de eklem stabilitesini olumsuz etkiler ve OA riskini artırabilir. Sensörimotor sistemdeki bu bozukluklar, eklemde mikrotravmalara yatkınlığı artırmakta, yük aktarımını bozmakta ve hastalığın daha hızlı ilerlemesine neden olabilir.

Bu nedenle kas kuvvetinin korunması ve nöromüsküler kontrolün desteklenmesi, OA'nın yönetimi açısından temel yaklaşımlar arasındadır; özellikle quadriceps güçlendirme egzersizleri hem ağrıyı azaltmada hem de fonksiyonu artırmada etkin olduğu gösterilmiştir (40).

2.5. Diğer Risk Faktörleri

Sigara OA ile doğrudan güçlü bir ilişki göstermemekle birlikte, vasküler yapıyı ve oksijenlenmeyi olumsuz etkilemesi nedeniyle özellikle subkondral kemik perfüzyonu üzerinde dolaylı etkiye sahip olabilir. Bazı çalışmalar ise sigaranın kıkırdak metabolizması üzerindeki toksik etkiler nedeniyle OA progresyonunu hızlandırabileceğini öne sürmektedir. Vitamin D eksikliğinde ise kas güçsüzlüğü, düşme riskinin artması ve kemik-kıkırdak bütünlüğünde bozulma OA gelişimine katkıda bulunabilir. Ayrıca hormonal faktörler, uyku bozuklukları, kronik stres ve düşük fiziksel aktivite eklem biyomekaniğini olumsuz etkileyebilir. Sonuç olarak, OA çok faktörlü bir hastalık olup klasik risk faktörlerinin yanı sıra yaşam tarzı ve genel sağlık durumunun da hastalığın ortaya çıkışında rol oynayabileceği kabul edilmektedir (41).

2.6. Patofizyoloji

OA sadece kıkırdağı değil tüm eklem dokularını etkileyen çok yönlü bir hastalıktır. Kıkırdak matriksinde başlayan hasar, kondrositlerde yaşlanma ve hücresel stres, bağ doku ve menisküs yapısında değişiklikler, sinovyal inflamasyon ile subkondral kemikte yeniden şekillenme gibi süreçlerle devam eder. Bu mekanizmalar yalnızca kıkırdak kaybına yol açmakla kalmayıp aynı zamanda ağrıya, fonksiyon kaybına ve hastalığın progresyonuna neden olur (42).

OA patogenezinde hem mekanik yüklenme hem de biyolojik süreçler rol oynar. Mekanik stres kondrositlerde katabolik yolakların aktivasyonuna ve matriks yıkımının hızlanmasına neden olurken, düşük dereceli inflamasyon sitokinler aracılığıyla kıkırdak hasarını artırır. Subkondral kemikte görülen mikrofraktürler, skleroz ve damar değişiklikleri de eklem biyomekaniğini bozarak hastalığın ilerlemesini destekler. Bu nedenle OA'nın patofizyolojisi, biyomekanik ve inflamatuvar süreçlerin birlikte yürüdüğü karmaşık bir etkileşim ağı olarak değerlendirilmektedir (43).

2.6.1. Kıkırdak Matriksinin Bozulması

OA'da temel patoloji eklem kıkırdak matriksinin progresif bozulmasıdır. Normal hiyalin kıkırdak, tip II kollajen ve agrekan ağırlıklı bir matrikse sahiptir; bu yapı eklem yüzeyine dayanıklılık ve elastikiyet sağlar. Kondrositler homeostatik dengeyi kaybederek katabolik faza geçer ve matriks metalloproteinazlar (MMP-1, MMP-3, MMP-13) ve aggrekanazlar (ADAMTS-4, ADAMTS-5) gibi enzimlerin ekspresyonu artar. Bu enzimler kollajen fibrillerini ve proteoglikan yapısını parçalayarak matriks bütünlüğünün bozulmasına neden olur.

Artan katabolik aktiviteye eşlik eden azalmış kollajen ve agrekan sentezi, kıkırdağın rejenerasyon kapasitesini sınırlar. Matriksin su içeriği ve mekanik özellikleri değişir; kıkırdak yumuşar, fibrilleşir ve zamanla yüzeyden derine uzanan çatlaklar gelişir.

Kondrositlerdeki oksidatif stres, inflamatuvar sitokinler (IL-1β, TNF-α), mekanik yüklenmeye ek olarak yaşlanma ile ilişkili hücresel sinyal yollarının da aktive olmasıyla birlikte süreç hızlanır. Kıkırdak yıkımının başlaması, OA'nın hem radyolojik hem de klinik semptomlarının ortaya çıkışındaki temel biyolojik basamaklardan biri olarak görülür (43,44).

2.6.2. Kondrosit Disfonksiyonu ve Hücresel Yaşlanma

Kondrositler, eklem kıkırdağının bütünlüğünü koruyan tek hücresel komponent olup, matriks sentezi ve yıkım dengesi bu hücrelerin metabolik aktiviteleri tarafından düzenlenir. Osteoartrit sürecinde kondrositler artan mekanik stres, oksidatif hasar ve inflamatuvar uyaranlara maruz kalarak homeostatik fenotiplerini kaybeder ve katabolik yanıt baskın hâle gelir.

OA'nın ilerlemesiyle birlikte kondrositlerde hücresel yaşlanma (senesens) geliştiği gösterilmiştir. Senesan kondrositler proliferasyon yeteneğini kaybeder, ancak metabolik olarak aktif kalmaya devam ederek proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve matriks yıkıcı enzimlerden oluşan "senesens ilişkili sekresyon fenotipi" olarak tanımlanan bir profil sergiler. Bu moleküller hem komşu hücrelerde hasarı artırır hem

de sinovyal inflamasyon ve subkondral kemik değişiklikleri ile etkileşerek hastalığın ilerlemesine sebep olur (43,45).

2.6.3. Sinovyal İnflamasyon

OA yalnızca kıkırdak dokunun değil, sinovyal membranın da aktif olarak rol aldığı düşük dereceli bir inflamatuvar süreçtir. OA'da sinovyumda makrofaj ve sinoviyosit aktivitesinin artması, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1β, TNF-α), kemokinlerin ve prostaglandinlerin üretimini artırır. Bu inflamatuvar ortam, hem kıkırdak matriksinin yıkımını hızlandıran metalloproteinazların ekspresyonunu artırır hem de ağrı mekanizmalarını güçlendirir. Ayrıca sinovyumdan salınan mediatörlerin subkondral kemik, kondrositler ve menisküs dokuları ile etkileşim içinde bulunması, OA'nın tüm eklemi etkileyen bütüncül bir süreç olduğunu göstermektedir. Sinovit, semptomatik OA'nın önemli bir belirleyicisi olup hastalığın ilerleyici doğasında merkezi bir rol oynamaktadır (46).

2.6.4. Subkondral Kemik Değişiklikleri

OA'nın erken dönemlerinden itibaren trabeküler yeniden şekillenme, mikrofraktürler, artmış kemik dönüşümü ve skleroz gelişimi görülür. Bu yapısal değişiklikler, ekleme binen yük dağılımının bozulmasına ve kıkırdak üzerindeki mekanik stresin artmasına neden olur. Subkondral kemikteki vaskülarite artışı ve sinir liflerinin çoğalması ise OA'da ağrı mekanizmasına katkıda bulunan önemli faktörlerdendir (47).

2.6.5. Osteoartritte Ağrı Mekanizması

OA'da ağrı, yalnızca kıkırdak kaybıyla açıklanamayacak kadar karmaşık, çok bileşenli nörobiyolojik bir süreçtir. Kıkırdak dokusunda da sinir lifi yoktur; bu yüzden ağrı eklem kapsülü, subkondral kemik, sinovyum, menisküs ve periartiküler yumuşak dokulardaki yapısal ve biyokimyasal değişikliklerden kaynaklanır. Zamanla sinir sistemi plastisitesi nedeniyle santral duyarlılık gelişir; bu da ağrının doku hasarı ile orantısız şekilde algılanmasına yol açar. Ayrıca inflamatuvar mediatörler (örneğin sitokinler) ve nerve growth factor (NGF) gibi moleküllerin artışı, hem periferik sinir sonlanmalarını hem de dorsal kök ganglionu düzeyinde ağrı aktarımını sağlayarak ağrı

duyarlılığını artırabilir. Sonuç olarak OA'daki ağrı mekanik yüklenme, inflamasyon ve nörosensitizasyonun iç içe geçtiği, hem periferik hem santral düzeyde sürdürülen çok yönlü bir patofizyolojik süreç olarak kabul edilmektedir (48,49).

2.6.6. Osteoartrit Fenotipleri

OA, klinik seyri, biyolojik aktivitesi ve tutulum paterni açısından heterojen bir hastalıktır; bu heterojenliğin daha iyi anlaşılabilmesi adına son yıllarda fenotip temelli yaklaşımlar ön plana çıkmıştır. OA fenotipleri, hastalığın baskın patofizyolojik mekanizmalarına göre sınıflandırılmakta ve kişiler arası klinik farklılıkları açıklamayı hedeflemektedir. En sık tanımlanan fenotipler arasında mekanik, metabolik, inflamatuvar ve post-travmatik fenotipler yer almaktadır.

Mekanik fenotipte aşırı yüklenme, eklem biyomekaniğindeki bozulma ve malalignment ön plandayken; metabolik fenotipte insülin direnci, obezite ve düşük dereceli inflamasyon önemli rol oynamaktadır. İnflamatuvar fenotip, belirgin sinovit ve artmış inflamatuvar mediatörler ile karakterizedir ve daha şiddetli ağrıyla seyreder. Post-travmatik fenotipte ise önceki eklem yaralanmaları ve cerrahi girişimler hastalık gelişimine sebep olur. Bu fenotipik farklılıkların tanımlanması, osteoartritin biyolojik temellerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamakta; ayrıca biyobelirteçlerin hastalık alt tiplerini ayırt etme ve prognozu öngörmedeki potansiyel rolüne zemin hazırlamaktadır (50,51).

2.7. Osteoartrit Tanısı

Diz osteoartriti tanısı; klinik semptomlar, fizik muayene bulguları ve radyolojik değerlendirme sonuçlarının birlikte değerlendirilmesine dayanır. Tanıda en temel klinik özellikler; mekanik tipte hareketle artan ağrı, kısa süreli sabah tutukluğu (genellikle 30 dakikadan kısa süreli), hareket kısıtlılığı ve krepitasyondur. Fizik muayenede eklem hattında hassasiyet, krepitasyon ve ileri olgularda varus–valgus deformiteleri görülebilir. Radyografide eklem aralığında daralma, osteofit oluşumu, subkondral skleroz ve kist formasyonu osteoartritin karakteristik görüntüleme bulgularını oluşturur. Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) diz OA tanısı için klinik ve radyolojik kriterlerin birlikte değerlendirilmesini önermektedir; buna göre 50 yaş üzeri olmak, aktivite ile artan ağrı, krepitasyon, sabah tutukluğunun kısa sürmesi, kemik

friksiyonu hissi ve radyolojik osteofit varlığı tanıyı destekleyen bulgulardır. Osteoartrit için spesifik laboratuvar testi bulunmamakla birlikte, kan ve sinovyal sıvı tetkikleri genellikle ayırıcı tanı amacıyla kullanılır; biyobelirteçlerin tanısal değeri ise güncel araştırmaların odağında olup henüz rutin klinik uygulamaya girmemiştir (52).

Tablo 2. Diz Osteoartriti İçin ACR Klinik Tanı Kriterleri

Diz Osteoartriti İçin ACR Klinik Tanı Kriterleri
1) Son 1 ay içerisinde çoğu günde diz ağrı olması 2) Aktif eylem hareketiyle krepitasyon varlığı 3) Sabah tutukluğunun ≤30 dakika olması 4) Hastanın 38 yaş ve üzeri olması 5) Fizik muayenede diz ekleminde kemik genişlemesi olması
Diz OA tanısı için 1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 5 veya 1, 4, 5 kriterlerinin olması gereklidir.

Tablo 3. Diz Osteoartriti İçin ACR Klinik ve Radyolojik Tanı Kriterleri

Diz Osteoartriti İçin ACR Klinik ve Radyolojik Tanı Kriterleri
1) Son bir ayın çoğu gününde ağrı şikayetinin olması 2) Radyografide eklem kenarlarında osteofit varlığı 3) OA için tipik sinovyal sıvı bulguları 4) Hastanın ≥40 yaş olması 5) Sabah tutukluğunun ≤30 dakika olması 6) Aktif eklem hareketinde krepitasyon varlığı
Bu kriterlerden 1,2 veya 1, 3, 5, 6 veya 1, 4, 5, 6 kriterlerinin bulunması diz OA tanısı koydurur.

2.8. Osteoartritin Klinik Bulguları

Osteoartritin klinik tablosu, eklem kıkırdağı, sinovyum, menisküsler ve subkondral kemikte gelişen progresif yapısal değişikliklerin sonucu olarak ortaya çıkar. Hastalar genellikle aktivite ile artan mekanik ağrı, hareket kısıtlılığı, kısa süreli tutukluk ve günlük yaşam aktivitelerinde azalma şikayetiyle başvurur. Hastaların şikayetleri zamanla şiddetlenebilir ve radyolojik bulgularla her zaman tam uyum

göstermeyebilir. Tanısal değerlendirmede fizik muayene bulguları, semptom şiddeti ve fonksiyonel ölçekler önemli rol oynar (22,52).

2.8.1. Ağrı

OA'da ağrı çoğunlukla mekanik karakterdedir; yürüyüş, merdiven çıkma, ayakta kalma ve çömelme gibi ekleme yük bindiren aktivitelerle belirginleşir. İlerleyen evrelerde istirahat ve gece ağrısı da görülmeye başlar. Ağrı sadece kıkırdak hasarıyla değil; sinovyal inflamasyon, subkondral kemik ödemi ve periartiküler kas zayıflığı gibi nedenlerin katkısıyla da ortaya çıkar. Bu yüzden ağrı, hastalığın hem semptomatik hem de fonksiyonel yükünü yansıtan en önemli klinik bulgudur (22,52).

2.8.2. Hareket Kısıtlılığı ve Tutukluk

Eklem kıkırdağının dejenerasyonu, eklem kapsülünde fibrozis ve osteofit oluşumu diz eklem hareketlerinde kısıtlılığa yol açar. OA'da sabah tutukluğu genellikle 30 dakikadan kısadır ve inflamatuvar artritlerden ayırt edici özellik taşır. Gün içinde ise uzun süreli istirahat sonrası başlayan "başlangıç sertliği" de sık görülebilen diğer bir klinik özelliktir (42).

2.8.3. Krepitasyon ve Eklem Hassasiyeti

Hareket sırasında ortaya çıkan krepitasyon, sinovyal sıvı viskozitesindeki değişim ve eklem yüzeyinin düzensizliğiyle ilişkilidir. Eklem hattında palpasyonla hassasiyet ve özellikle medial kompartmanda duyarlılık gözlenir. İleri evrelerde varus veya valgus deformiteler eklem yüklenmesini artırarak semptomları şiddetlendirebilir (53).

2.8.4. Fonksiyon Kaybı

Ağrı ve hareket kısıtlılığının ilerlemesiyle günlük yaşam aktivitelerinde belirgin kısıtlanma ortaya çıkar. Hastalar merdiven çıkma, çömelme, ayakta uzun süre durma gibi aktivitelerde zorluk yaşarlar. Yürüme mesafesinde azalma ve oturup kalkmada güçlük çekerler. Bu mekanik kısıtlılıklar yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler (54).

2.8.5. Klinik Değerlendirme Ölçekleri

Diz osteoartritinde semptomların objektif değerlendirilmesi için WOMAC, VAS ve KOOS ölçekleri yaygın olarak kullanılmaktadır. WOMAC ağrı, tutukluk ve fonksiyon alt boyutlarını değerlendirirken; VAS ağrı şiddetinin tek boyutlu ölçümü için kullanılır. KOOS ise hem semptom şiddetini hem de spor aktiviteleri ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri ölçer. Bu ölçekler semptom değişimini izlemek ve tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (22,55).

2.9.Osteoartritte Görüntüleme

OA görüntüleme yöntemleri tanıda, yapısal değişikliklerin değerlendirilmesinde ve progresyonun izlenmesinde temel rol oynar. Konvansiyonel radyografi hâlen ilk basamak görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, kıkırdak ve yumuşak dokudaki erken değişimleri göstermede yetersiz kalmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (USG) gibi ileri teknikler ise; kıkırdak, menisküs, sinovyum ve subkondral kemik gibi eklemin tüm yapılarının daha detaylı değerlendirilmesine olanak sağlar. Bu nedenle klinik bulgularla birlikte uygun görüntüleme yönteminin seçilmesi, diz osteoartritinin bütüncül değerlendirilmesi açısından önemlidir (56,57).

2.9.1. Direkt Grafi

Direkt grafi, diz OA'sında radyolojik değerlendirmede en yaygın kullanılan ve kılavuzlarda ilk basamak olarak önerilen yöntemdir. Ağırlık taşıyan pozisyonda çekilen ön-arka ve lateral diz grafilerinde eklem aralığındaki daralma, subkondral skleroz, osteofit oluşumu ve subkondral kistler değerlendirilebilir. Ancak kıkırdak dokusu doğrudan görüntülenemediği için erken evre yapısal değişiklikler direkt grafide saptanamayabilir. Ayrıca klinik semptomların şiddeti ile radyolojik evre arasında her zaman doğrusal bir ilişki bulunmayabilir(56,57).



Evre 0 Evre 1 Evre 2 Evre 3 Evre 4

Şekil 2. Diz osteoartritinde Kellgren-Lawrence radyografik evreleri (Evre 0-4).

2.9.2. Kellgren-Lawrence Sınıflaması

Kellgren-Lawrence (K-L) sınıflaması, diz osteoartritinin radyografik şiddetini değerlendirmede en sık kullanılan sınıflamalardan biridir. Osteofit varlığı, eklem aralığında daralma, subkondral skleroz ve kemik deformitesi gibi bulgular dikkate alınarak evreleme yapılır. K-L evrelemesi, klinik çalışmalar ve epidemiyolojik araştırmalarda standartlaştırılmış bir ölçüt sağlaması nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir (56,57).

Tablo 4. Kellgren-Lawrence Evrelemesi

EVRE	BULGULAR
0	Normal
1	Şüpheli osteofit
2	Kesin osteofit, eklem aralığında şüpheli daralma
3	Orta derecede osteofit, eklem aralığında daralma, skleroz
4	Geniş osteofitler, eklem aralığında belirgin daralma, şiddetli skleroz, kistler, deformite

2.9.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG kıkırdak, menisküs, bağlar, sinovyum ve subkondral kemik dahil olmak üzere eklemin tüm yumuşak doku ve kemik yapılarının ayrıntılı değerlendirilmesine

yardımcı olur. MRG ile kıkırdak kalınlığı ve bütünlüğü, kemik iliği lezyonları, sinovyal hipertrofi, efüzyon ve meniskal yırtıklar gibi radyografide görülemeyen erken değişiklikler saptanabilir. Kemik iliği lezyonlarının varlığı ağrı ile ilişkilendirilmiştir. Araştırma amaçlı yapılan çalışmalarda kantitatif MRG teknikleri (T2, T1ρ vb.) ile kıkırdak matriks kompozisyonundaki değişikliklerin gösterilebildiği ve OA erken tanısında MRG'nin önemi belirtilmiştir (56,57).

2.9.4. Ultrasonografi

USG, diz osteoartritinde sinovyal hipertrofi, efüzyon, osteofitler ve femoral kondil üzerindeki hiyalin kıkırdak kalınlığının değerlendirilmesinde kullanılabilen, non-invazif ve kolay erişilebilir bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle sinovit ve efüzyon gibi yumuşak doku bulgularının gösterilmesinde konvansiyonel radyografiye göre daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. Ayrıca USG, eklem içi enjeksiyonlar ve bazı girişimsel işlemlerde kılavuz olarak da kullanılabilmektedir (57,58).

2.10. Osteoartritte Biyobelirteçler

OA'da klinik bulgular ve radyolojik görüntüleme yöntemleri hastalığın değerlendirilmesinde temel olsa da, eklemdeki biyolojik aktiviteyi ve erken yapısal değişiklikleri her zaman tam yansıtmayabilirler. Bu yüzden son yıllarda eklem kıkırdağı, sinovyum ve subkondral kemikte devam eden inflamatuvar ve katabolik süreçleri daha hassas şekilde gösterebilen biyobelirteçlere olan ilgi artmıştır. Serum, plazma veya sinovyal sıvıdan ölçülebilen bu belirteçler; OA'nın erken tanısı, klinik şiddetin belirlenmesi, progresyonun izlenmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi açısından önemli potansiyel taşımaktadır.

Ayrıca biyobelirteçler ile metabolik, inflamatuvar veya travma ilişkili gibi farklı OA fenotiplerinin ayırt edilebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle OA'nın bireyselleştirilmiş yönetiminde biyobelirteçlerin kullanımı, güncel araştırmaların en önemli odak noktalarından biri hâline gelmiştir (59,60).

Osteoartritte biyobelirteçlerin klinik kullanım potansiyelini sistematik olarak değerlendirmek amacıyla OARSI (Osteoarthritis Research Society International) tarafından BIPED sınıflama sistemi geliştirilmiştir. Bu sistem biyobelirteçleri; hastalık

yükünü yansıtan (Burden of disease), araştırma amaçlı kullanılan (Investigative), prognostik değeri olan (Prognostic), tedavi yanıtını gösteren (Efficacy of intervention) ve tanısal özellik taşıyan (Diagnostic) belirteçler olarak sınıflandırmaktadır. Bu yaklaşım, osteoartritte biyobelirteçlerin yalnızca varlığını değil, klinik kullanım amacını da tanımlamayı hedeflemekte ve farklı biyobelirteçlerin hastalığın değişik evrelerinde ve fenotiplerinde farklı roller üstlenebileceğini ortaya koymaktadır(61,62)

2.10.1. Kıkırdak Yıkımı ile İlişkili Biyobelirteçler

OA'da eklem kıkırdağı kaybı, matriks bileşenlerinin bozulması ve kondrosit metabolizmasındaki dengesizlikle karakterizedir. Bu süreçte tip II kollajen, agrekan ve diğer temel ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerinin yıkım ürünleri dolaşıma geçerek biyobelirteç olarak ölçülebilir hâle gelir. Kıkırdak oligomerik matriks proteini (COMP), kıkırdak hasarını ve matriks bütünlüğündeki bozulmayı yansıtan en iyi bilinen belirteçlerden biridir ve hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (63). Bir diğer önemli belirteç olan CRTAC1, kıkırdak doku kaynaklı bir glikoproteindir ve son yıllarda OA'da artmış düzeyleri ile dikkat çekmiştir (64). Ayrıca YKL-40, hyaluronan ve keratan sülfat gibi matriks degradasyonunu ve kondrosit aktivitesini yansıtan diğer moleküllerin OA'nın farklı evrelerinde anlamlı düzey değişiklikleri gösterdiği bildirilmektedir (65).

2.10.2. İnflamasyonla İlişkili Biyobelirteçler

OA uzun süre yalnızca "dejeneratif bir hastalık" olarak kabul edilmiş olsa da, güncel çalışmalar sinovyal inflamasyonun hastalığın seyrinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Sinovyumda makrofaj aktivasyonu, sitokin üretimi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır ve bu durum hem kıkırdak yıkımını hızlandırır hem de ağrı ve efüzyon gibi klinik bulgulara neden olabilir. Bu süreçte interlökin-1β (IL-1β), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinler eklem dokularında katabolik enzimlerin (MMPs, ADAMTS) artışına sebep olarak kıkırdak matriks bütünlüğünü bozar. Ayrıca high-sensitivity CRP (hs-CRP) gibi sistemik inflamasyon göstergelerinin OA'da artabileceği ve hastalık aktivitesiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (19).

2.10.3. Subkondral Kemik ve Kemik Yenilenmesi ile İlişkili Biyobelirteçler

OA yalnızca kıkırdak dokusunu tutan bir hastalık değildir; subkondral kemikte yapısal ve biyokimyasal değişiklikler de hastalığın hem başlangıcında hem de progresyonunda önemli rol oynar. Subkondral kemikte artmış remodelizasyon, mikrofraktürler, kemik iliği lezyonları ve skleroz gözlenir. Bu süreçte osteoblast ve osteoklast aktivitesini yansıtan biyobelirteçler tanımlanmıştır. Prokollajen tip I N-terminal propeptid (PINP) ve C-terminal telopeptid (CTX-I) gibi belirteçler kemik formasyonu ve rezorpsiyonunun dolaşımdaki göstergeleridir. Ayrıca sklerostin ve DKK-1 gibi Wnt sinyal yolağı düzenleyicileri, hem kemik yoğunluğunu hem de osteofit oluşumunu etkileyerek OA patofizyolojisine katkıda bulunur (66).

2.10.4. Eklem Sıvısı ve Sinovyal Doku Kaynaklı Belirteçler

Sinovyal doku OA patofizyolojisinde aktif rol alarak inflamatuvar hücre infiltrasyonu, sitokin salınımı ve matriks yıkım ürünlerinin üretimi ile hastalık progresyonuna doğrudan katkıda bulunur. Bu süreçte eklem boşluğuna salınan moleküller sinovyal sıvıda ölçülebilir hâle gelir ve eklem içi biyolojik aktiviteyi gösterirler. Diz osteoartritine yönelik kapsamlı bir sistematik derleme, sinovyal sıvıda 201 farklı biyobelirteç tanımlandığını; özellikle IL-6, IL-8, TNF-α, leptin, VEGF, MMP-1 ve MMP-3 gibi inflamasyon ve doku yıkımıyla ilişkili moleküllerin OA'lı hastalarda anlamlı düzey değişiklikleri gösterdiğini bildirmiştir. Bu belirteçlerin bazıları ağrı, fonksiyon kaybı ve radyolojik progresyon ile ilişkili bulunmuş olup, sinovyal sıvı biyobelirteçlerinin hem hastalık yükünü hem de eklem içi inflamatuvar aktiviteyi yansıtmada potansiyel taşıdığı belirtilmektedir(67).

2.10.5. Sistemik Dolaşımdan Ölçülen Belirteçler

OA'da eklemde gerçekleşen yapısal ve biyokimyasal değişikliklerin bir kısmı sistemik dolaşıma yansıdığı için serum ve plazma biyobelirteçleri hastalığın tanı ve takibinde önemli bir hâle gelmiştir. Bu gruptaki belirteçler arasında tip II kollajen yıkım ürünleri (CTX-II), kıkırdak matriks proteinleri (COMP, CRTAC1), inflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF-α), akut faz reaktanları (hs-CRP) ve ekstrasellüler matriks bileşenleri (HA, KS, YKL-40) yer alır. Serum/plazma düzeyleri ölçülebilen

bu moleküllerin hem klinik semptom şiddetiyle hem de radyolojik progresyonla ilişkili olabildiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Sistemik biyobelirteçler, özellikle non-invaziv olmaları ve klinik kullanıma daha uygun olmaları sebebiyle özellikle erken tanı açısından önemli bir potansiyel taşımaktadır (68).

2.10.6. Osteoartritte Sık Kullanılan Belirteçler

OA'nın değerlendirilmesinde en sık araştırılan belirteçler arasında COMP, YKL-40, hyaluronan (HA) ve keratan sülfat (KS) yer almaktadır. COMP, kıkırdak ECM'sinin önemli bir bileşeni olup kıkırdak yıkımında dolaşıma salınır; serum düzeylerinin hem hastalık şiddeti hem de radyolojik progresyon ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. YKL-40, kondrositler ve sinovyal hücreler tarafından üretilen bir glikoprotein olup inflamatuvar aktivite ve doku yeniden yapılanmasıyla ilişkilidir; OA'da artmış düzeyleri klinik semptomlar ve eklem deformitesiyle bağlantılı bulunmuştur. Hyaluronan, sinovyal sıvının viskoelastik özelliklerinden sorumlu moleküllerden biridir ve serum/plazma düzeylerinin artışı sinovyal inflamasyon ve eklem yüklenmesi ile ilişkili olabilir. Keratan sülfat ise proteoglikan yıkımının göstergelerinden biri olarak özellikle erken kıkırdak yıkımını yansıtabilecek potansiyel taşımaktadır. Bu belirteçler, OA'nın biyolojik aktivitesini değerlendirmede en çok incelenen moleküller arasında olup hastalığın tanımlanması, fenotipleme ve progresyonun izlenmesi açısından önemlidir (68).

2.10.7. Yeni ve Gelişmekte Olan Bir Biyobelirteç: CRTAC1

CRTAC1, eklem kıkırdağında ve özellikle kondrositlerde üretilen bir glikoprotein olup son yıllarda OA araştırmalarında dikkat çeken yeni biyobelirteçlerden biridir. Yapılan proteomik çalışmalarda CRTAC1 düzeylerindeki artışın, kıkırdak matriks bütünlüğünün bozulması, kondrosit stres yanıtı ve eklemdeki biyokimyasal aktivitenin artması ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Çalışmalar, CRTAC1 düzeylerindeki artışın dejeneratif eklem süreçleriyle ilişkili olabileceğini ve hastalık aktivitesini yansıtma potansiyeli taşıdığını bildirmektedir.

Mevcut biyobelirteçlerin çoğu eklemdeki osteoartrit gelişimini sınırlı özgüllükle yansıtırken, CRTAC1'in daha hedefe yönelik bir biyolojik kaynağa sahip olması onu daha dikkate değer bir aday hâline getirmektedir. Ayrıca farklı eklem

hastalıklarında benzer paternlere yol açmayan, potansiyel olarak daha özgün bir belirteç olabileceğine dair ön bulgular, CRTAC1'i gelecekte hem tanısal hem prognostik açıdan değerlendirilebilir kılan bir araştırma alanı olarak öne çıkarmaktadır (64).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yürütülen, primer diz osteoartriti olan hastalarda serum CRTAC1 düzeylerinin klinik ve radyolojik bulgularla ilişkisini incelemeyi amaçlayan gözlemsel bir araştırma olarak planlandı. Çalışma, Atatürk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.10.2024 tarihli, Toplantı Sayısı: 7 ve Karar No: 19 sayılı onayı ile yürütüldü (Ek-1). Çalışma süresince Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyuldu ve tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı.

Klinik değerlendirme, aynı hekim tarafından yapılan muayene sonrasında ACR kriterlerine göre primer diz osteoartriti tanısı alan olgular ile benzer yaş grubundaki sağlıklı gönüllüler üzerinde gerçekleştirildi; katılımcıların demografik verileri ve eşlik eden durumları kaydedilerek çalışma protokolü doğrultusunda klinik ölçekler, radyografik evreleme ve biyokimyasal ölçümler için standart bir değerlendirme akışı izlendi.

3.1. Çalışma Tasarımı ve Evren/Örneklem

Bu çalışma, primer diz osteoartriti tanısı almış hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı, tek merkezli, kesitsel ve gözlemsel bir araştırma olarak planlandı. Araştırma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Çalışma evrenini, ilgili polikliniğe başvuran ve değerlendirme sonucunda çalışma kriterlerini karşılayan bireyler oluşturdu.

Çalışmaya, 40-75 yaş aralığında, Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) kriterlerine göre primer diz osteoartriti tanısı almış hastalar dahil edildi. Kontrol grubunu ise benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip, Kellgren-Lawrence Grade 0 olarak sınıflandırılan, radyografik osteoartrit bulgusu olmayan bireylerden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grupları arasında klinik değerlendirme sonuçları, radyolojik evreleme bulguları ve biyokimyasal parametreler karşılaştırmalı olarak analiz edilmek üzere kaydedildi.

3.2. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri

Hasta grubu için:

- 40–75 yaş aralığında olmak
- Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) kriterlerine göre primer diz osteoartriti tanısı almış olmak
- Diz osteoartritine ait klinik semptomların (ağrı, tutukluk, fonksiyon kaybı) bulunması
- Çalışma hakkında bilgilendirilmiş olmak ve yazılı aydınlatılmış onam vermek

Kontrol grubu için:

- 40–75 yaş aralığında olmak
- Diz ağrısı öyküsü bulunmamak
- Bilinen inflamatuvar veya dejeneratif eklem hastalığı olmamak
- Çalışma hakkında bilgilendirilmiş olmak ve yazılı aydınlatılmış onam vermek

3.2.2. Dışlanma Kriterleri (Her iki grup için)

- Sekonder diz osteoartriti (travma, enfeksiyon, konjenital deformiteye bağlı OA)
- İnflamatuvar romatizmal hastalık varlığı (romatoid artrit, spondiloartritler vb.)
- Aktif enfeksiyon, malignite veya ciddi sistemik hastalık öyküsü
- Son 3 ay içinde diz eklemine intraartiküler steroid veya hyaluronik asit enjeksiyonu yapılmış olması
- Son 6 ay içinde diz cerrahisi öyküsü
- Düzenli sistemik kortikosteroid veya immünsüpresif ilaç kullanımı

- Gebelik
- Çalışma protokolüne uyum sağlayamayacak bilişsel veya fiziksel yetersizlik

3.3. Klinik ve Fonksiyonel Değerlendirme Yöntemleri

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların klinik ve fonksiyonel değerlendirmeleri standart bir protokol doğrultusunda gerçekleştirildi. Değerlendirmeler, hasta ve kontrol gruplarında aynı koşullar altında ve aynı hekim tarafından yapıldı. Katılımcıların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), vücut kitle indeksi (VKİ) ve eşlik eden hastalıkları kaydedildi.

3.3.1. Ağrı Değerlendirmesi

Diz ağrısının şiddeti Visual Analog Skala (VAS) kullanılarak değerlendirildi. VAS, 0 ile 10 arasında derecelendirilmiş, 10 cm'lik yatay bir çizgi üzerinde hastanın hissettiği ağrıyı işaretlemesi esasına dayanmaktadır. "0" ağrının olmadığını, "10" ise dayanılmaz şiddette ağrıyı ifade etmektedir. Katılımcılardan değerlendirme sırasında mevcut diz ağrılarını belirtmeleri istendi.

3.3.2. Fonksiyonel Değerlendirme

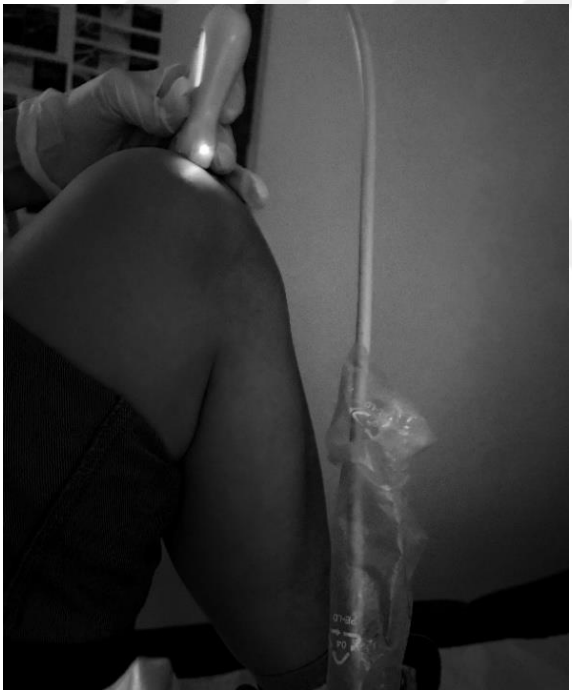
Diz osteoartritine bağlı fonksiyonel durumun değerlendirilmesinde Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) kullanıldı. WOMAC ölçeği; ağrı, tutukluk ve fiziksel fonksiyon olmak üzere üç alt boyuttan oluşmakta olup, diz osteoartritinde en sık kullanılan ve geçerliliği gösterilmiş bir değerlendirme aracıdır. Yüksek skorlar artmış semptom şiddeti ve fonksiyonel kısıtlılığı göstermektedir.

3.4. Radyolojik ve Ultrasonografik Değerlendirme

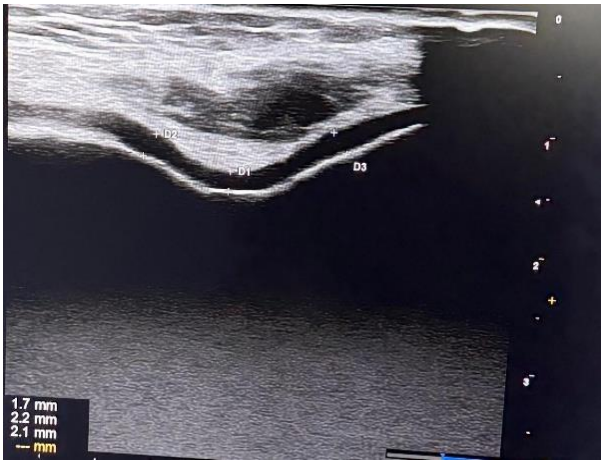
Çalışmaya dahil edilen diz osteoartriti tanılı hastaların radyolojik değerlendirmesi, standart diz grafileri kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm olguların anteroposterior (AP) diz grafileri ayakta yük vererek çekildi. Radyografik evreleme, Kellgren-Lawrence (K-L) sınıflamasına göre yapıldı. Bu sınıflamaya göre; Grade 0 normal bulguları, Grade 1 şüpheli osteofit varlığını, Grade 2 belirgin osteofit ve minimal eklem aralığı daralmasını, Grade 3 orta derecede eklem aralığı daralması ve

osteofitleri, Grade 4 ise ileri derecede eklem aralığı kaybı, subkondral skleroz ve belirgin osteofit oluşumunu tanımlamaktadır. Radyografik değerlendirmeler, klinik verilerden bağımsız olarak aynı hekim tarafından yapıldı.

Femoral kıkırdak kalınlığı, kas-iskelet sistemi ultrasonografisi kullanılarak değerlendirildi. Ultrasonografik ölçümler, standart bir protokol doğrultusunda, tüm katılımcılarda aynı koşullar altında gerçekleştirildi. Ölçümler sırasında katılımcılar sırtüstü pozisyonda yatırıldı ve diz eklemi maksimum fleksiyona getirildi (Şekil 3). Femoral kıkırdak kalınlığı; medial femoral kondil, interkondiler alan ve lateral femoral kondil bölgelerinin orta noktalarından milimetre (mm) cinsinden 3 kez ölçüm yapıldı, aritmetik ortalama da kaydedildi.



Şekil 3. Ultrasonografik değerlendirmede diz ve probun pozisyonu



Şekil 4. Medial (D2), interkondiler (D1) ve lateral (D3) femoral kıkırdak kalınlığının ölçümü

Ultrasonografik değerlendirmeler, Esaote MyLab™ X8 ultrasonografi cihazı kullanılarak, yüksek frekanslı lineer prob (7–12 MHz) ile gerçekleştirildi. Tüm ölçümler aynı hekim tarafından gerçekleştirildi. Femoral kıkırdak kalınlığı ölçümüne ait prob yerleşimi Şekil 3'te, ölçüm noktaları Şekil 4'te, kullanılan ultrasonografi cihazı Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Esaote MyLab™ X8 Ultrasonografi Cihazı

3.5. Biyokimyasal Analizler

3.5.1. Kan Örneklerinin Alınması, İşlenmesi ve Saklanması

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarından rutin biyokimya tetkikleri için kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri pıhtılaşmanın sağlanması amacıyla tüp dik pozisyonda 10–20 dakika bekletildi. Ardından örnekler +4°C'de, 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serum ayrıştırıldı. Elde edilen serum örnekleri alikotlanarak tekrar donma-çözünme döngülerinden kaçınılacak şekilde hazırlanıp −80°C'de derin dondurucuda analiz gününe kadar saklandı. Serum örnekleri, biyobelirteç düzeylerinin varyasyondan etkilenmemesi amacıyla aynı gün çalışılacak şekilde planlandı.

3.5.2. Analitlerin Tayin Yöntemleri

Serum CRTAC1, COMP, HA, keratan sülfat ve YKL-40 düzeyleri ELISA yöntemiyle, "Human Crtac1 ELISA Kit" (Cat No: YLA4694HU, YLBiont, China), Human COMP ELISA Kit" (Cat No: YLA0112HU, YLBiont, China), Human HA ELISA Kit" (Cat No: YLA1779HU, YLBiont, China), Human KS ELISA Kit" (Cat No: YLA0260HU, YLBiont, China) ve Human YKL-40 ELISA Kit" (Cat No: YLA3703HU, YLBiont, China), kullanılarak üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda ölçüldü. CRTAC1, COMP, HA, keratan sülfat ve YKL-40 Elisa kitlerinin ölçüm aralığı sırasıyla 10-1500 ng/ml,30-9000 pg/ml,2-600 ng/ml, 5-2000 ng/ml ve 1-380 ng/ml idi.

Ölçüm için uygulanan işlemler kısaca şöyle: İnsan CRTAC1, COMP, HA, keratan sülfat ve YKL-40'a karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanan 96 kuyucuktan oluşan mikroplate'lere serum ve seri dilüsyonlarla azalan konsantrasyonlarla elde edilen standart çözeltileri konuldu.

Örneklerde bulunan CRTAC1, COMP, HA, keratan sülfat ve YKL-40 molekülleri bu kaplı olan antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. CRTAC1, COMP, HA, keratan sülfat ve YKL-40 için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucuklara ilave edildi. Tekrar bir yıkama işleminin ardından streptavidin ile bağlı olan peroksidaz enzimi ilave edildi. Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi ortama ilave

edilen 3,3’ 5,5’-tetrametil benzidin okside ederek numunelerdeki CRTAC1, COMP, HA, keratan sülfat ve YKL-40 konsantrasyonları ile doğru orantılı olarak renk değişikliğine sebep oldu. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa asit ilavesi yapıldı. Her bir kuyucuğa ait absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Azalan konsantrasyonlarda hazırlanan standartlar kullanılarak absorbans-konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki CRTAC1, COMP, HA, keratan sülfat ve YKL-40 konsantrasyonları hesaplandı.

3.5.3. Rutin Laboratuvar Parametreleri

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılarda, biyokimyasal değerlendirme kapsamında tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri, B12 ve D vitamini düzeyleri kaydedildi. Bu parametreler, osteoartritte eşlik edebilecek inflamatuvar durumların değerlendirilmesi amacıyla rutin laboratuvar sonuçlarından elde edildi ve istatistiksel analizlerde yardımcı değişkenler olarak kullanıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin kaydedilmesi ve istatistiksel değerlendirmeler için “SPSS 20.0 for Windows” (SPSS Inc., IL, ABD) programından yararlanıldı. Elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve %, numerik değişkenler için normal dağılım durumuna göre medyan (minimum, maksimum) veya ortalama±standart sapma olarak verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri, Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Kategorik veriler Ki-kare testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal-Wallis testi, grupların ikili karşılaştırılmalarında ise Mann-Whitney U kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken one-way Anova testi ve gruplar arasındaki farklılığın önemlilik derecesini belirlemek için post hoc Tukey testi kullanılırken, grupların ikili karşılaştırılmaları ise bağımsız örneklerde t-testi ile yapıldı. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman korelasyon testinden faydalanıldı. Belirteçlerin duyarlılık özgüllük ve ‘cut off’ değerini hesaplamak için belli bir yöntemin öngörü gücünün ifadesi olan ‘ROC’eğrisi kullanıldı. P değerinin

0.05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik verileri tablo 5'te verilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 57,13±7,58 yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 54,15±8,79 yıl idi. Grupların yaş ortalaması benzer olarak bulundu (p=0,107). Hastaların %81'i (n=51) kadın iken, kontrol grubunun %63'ü (n=17) kadın idi. Grupların cinsiyet dağılımı benzer idi (p=0,69). Hastaların vücut kitle indeksinin ortalaması 30,35±5,17 iken, kontrol grubunun 28,35±4,83 olarak bulundu. Grupların vücut kitle indeksi karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,091). Hastaların %47,6'sında (n=30) kronik hastalık tespit edildi. Bunların %23,8'i (n=15) hipertansiyon, %3,2'si (n=2) tiroid fonksiyon bozukluğu (hipotiroidi), %7,9'u (n=5) diyabetes mellitus, %3,2'si (n=2) kalp yetmezliği, %3,2'si (n=2) astım ve %6,3'ü (n=4) hem hipertansiyon hem diyabetes mellitus hastasıydı. Kontrol grubunun ise %25,9'unda (n=7) kronik hastalık tespit edildi. Bunların %3,7'si (n=1) hipertansiyon, %11,1'i (n=3) tiroid fonksiyon bozukluğu (hipotiroidi), %3,7'si (n=1) diyabetes mellitus, %3,7'si (n=1) fibromiyalji ve %3,7'si (n=1) hem hipertansiyon hem diyabetes mellitus hastasıydı. Grupların kronik hastalık dağılımı benzer olarak bulundu (p=0,055). Hastaların %68,3'ü (n=43) okur yazar iken, kontrol grubunun %96,3'ü (n=3,7) okur yazar idi. Grupların eğitim düzeyi karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p=0,003). Hastaların %23,8'i (n=15) çalışırken, kontrol grubunun %63'ü (n=17) çalışmaktaydı. Grupların çalışma durumu kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p<0,001).

Tablo 5. Grupların Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması

Özellikler	**Kontrol grubu (n=27)**	**Hasta grubu (n=63)**	**P**
Yaş (yıl)	54,15±8,79	57,13±7,58	0,107*
Cinsiyet n (%)			
Kadın	17 (%63)	51 (%81)	
Erkek	10 (%37)	12 (%19)	0,69**
Ağırlık (kg)	78 (58-100)	82 (50-125)	0,540***
Boy (m)	1,67 (1,50-1,80)	1,60 (1,50-1,88))	0,004***
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	28,35±4,83	30,35±5,17	0,091*
Kronik hastalık n (%)			
Var	7 (%25,9)	30 (%47,6)	
Yok	20 (%74,1)	33 (%52,4)	0,055**
Eğitim düzeyi n (%)			
Okur-yazar değil	1 (%3,7)	20 (%31,7)	
İlköğretim	12 (%44,4)	30 (%47,6)	
Lise	9 (%33,3)	6 (%9,5)	0,003**
Üniversite	5 (%18,5)	7 (%11,1)	
Çalışma durumu n(%)			
Çalışıyor	17 (%63)	15 (%23,8)	
Çalışmıyor	10 (%37)	48 (%76,2)	<0,001**

Değerler ortalama±standart sapma, medyan (minimum-maksimum) veya sayı (%) olarak verilmiştir. *:bağımsız örneklerde t testi, **: Pearson ki-kare testi, ***: Mann Whitney U testi.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun klinik verileri tablo 6'de verilmiştir. Hastaların sağ femoral medial, lateral ve interkondiler kıkırdak kalınlığı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olarak tespit edildi (p<0,001 hepsi için).Bununla birlikte hastaların sol femoral medial, lateral ve interkondiler kıkırdak kalınlığı da kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olarak bulundu (medial ve interkondiler için p<0,001, lateral için p=0,004).Hastaların VAS ağrı skoru ve WOMAC osteoartrit indeksi düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (p<0,001 her ikisi için). Ayrıca hastaların TAMPA Kinezyofobi Ölçek puan ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,001). Gruplar TAMPA kinezyofobi ölçeğine göre sınıflandırıldığında hastaların %42,9'unda düşük kinezyofobi, %17,5'inde klinik olarak anlamlı düzeyde

kinezyofobi ve %39,7'sinde yüksek düzeyde kinezyofobi tespit edildi. Kontrol grubunun ise %77,8'inde düşük kinezyofobi ve %22,2'sinde klinik olarak anlamlı düzeyde kinezyofobi mevcuttu. Gruplarda kinezyofobi düzeylerinin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermekteydi (p<0,001).

Tablo 6. Grupların Klinik Bulgularının Karşılaştırılması

Özellikler	**Kontrol grubu (n=27)**	**Hasta grubu (n=63)**	**P**
Sağ femoral kıkırdak kalınlığı (mm)			
Medial	2,0 (1,5-2,3)	1,6 (1,0-2,3)	<0,001*
İnterkondiler	2,1 (1,7-2,5)	1,9 (1,4-2,5)	<0,001*
Lateral	2,1 (1,6-2,6)	1,9 (1,4-2,5)	<0,001*
Sol femoral kıkırdak kalınlığı (mm)			
Medial	2,0 (1,5-2,5)	1,6 (1,0-2,2)	<0,001*
İnterkondiler	2,1 (1,7-2,7)	2,0 (1,3-2,5)	<0,001*
Lateral	2,1 (1,6-2,8)	1,9 (1,3-2,4)	0,004*
VAS	3 (0-6)	6 (1-10)	<0,001*
WOMAC	18,14±13,38	36,25±18,52	<0,001**
TAMPA	30,11±6,68	38,51±10,07	<0,001**
TAMPA Kinezyofobi Sınıflama n (%)			
Düşük kinezyofobi	21 (%77,8)	27 (%42,9)	< 0,001***
Klinik olarak anlamlı kinezyofobi	6 (%22,2)	11 (%17,5)	
Yüksek kinezyofobi	0(%0)	25 (%39,7).	

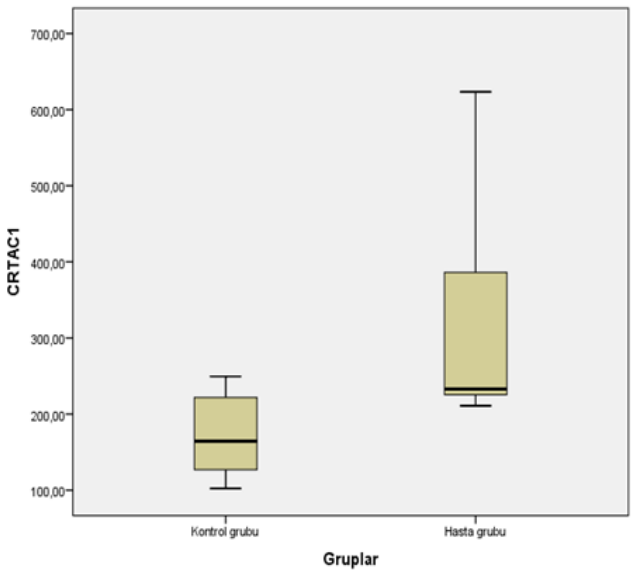
Değerler ortalama±standart sapma, medyan (minimum-maksimum) veya sayı (%) olarak verilmiştir. *: Mann-Whitney U testi, **: bağımsız örneklerde t testi,***: Pearson ki-kare testi.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun B12, D vitamini ile serum CRTAC1, COMP, HA, keratan sülfat ve YKL-40 düzeyleri tablo 7'de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun B12 ve D vitamini düzeyleri benzer olarak bulundu (p=0,587 ve p=0,282 sırasıyla). Hastaların serum CRTAC1, COMP, keratan sülfat ve YKL-40 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, serum HA düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,001 hepsi için).

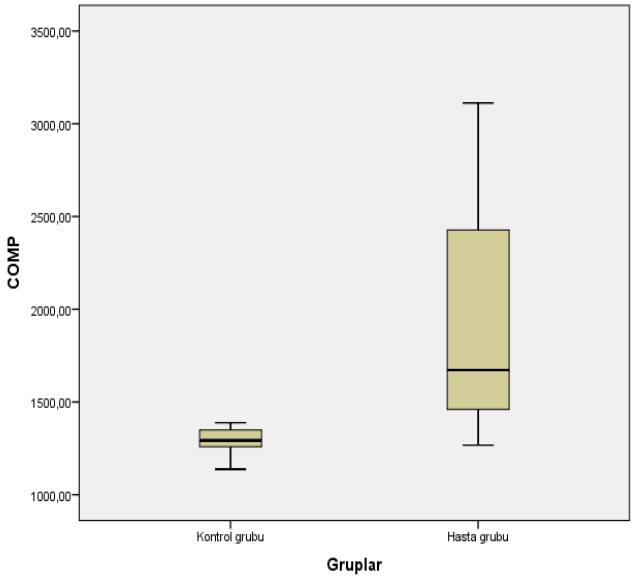
Tablo 7. Grupların Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Belirteçler	**Kontrol grubu (n=27)**	**Hasta grubu (n=63)**	P
B12	251,63±96,19	263,81±97,51	0,587*
D vitamini	18 (5-80)	15 (2-52)	0,282**
CRTAC1 (ng/ml)	164,27 (102,19-249,43)	232,83 (210,9-623,38)	<0,001**
COMP (pg/ml)	1292,66 (851,23-1387,86)	1672,31 (1267,27-3112,61)	<0,001**
HA (ng/ml)	465,16 (303,71-580,01)	277,09 (62,65-476,44)	<0,001**
Keratan sülfat (ng/ml)	167,41 (84,12-282,49)	576,09 (218,89-1561,98)	<0,001**
YKL-40 (ng/ml)	70,57 (39,73-140,71)	203,83 (85,76-394,43)	<0,001**

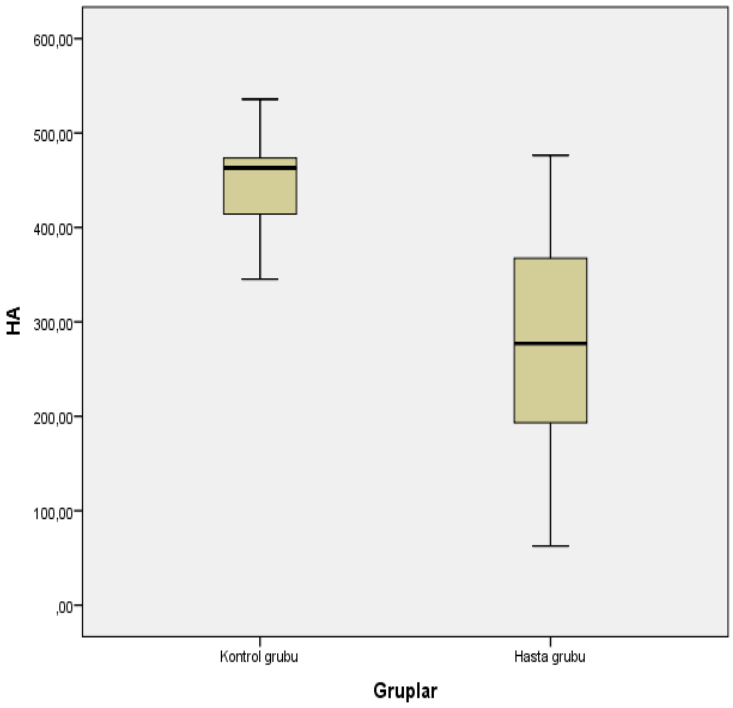
Değerler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. *:bağımsız örneklerde t testi,**: Mann Whitney U testi,



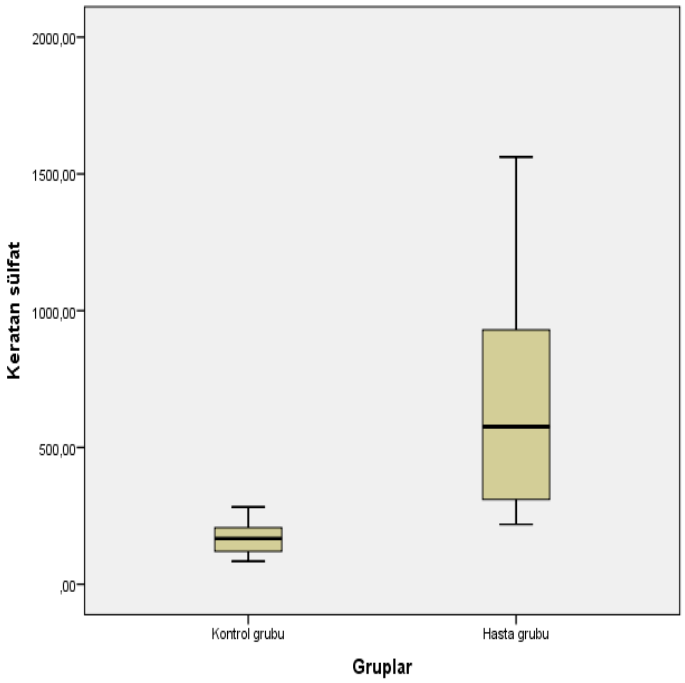
Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunun serum CRTAC1 düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi



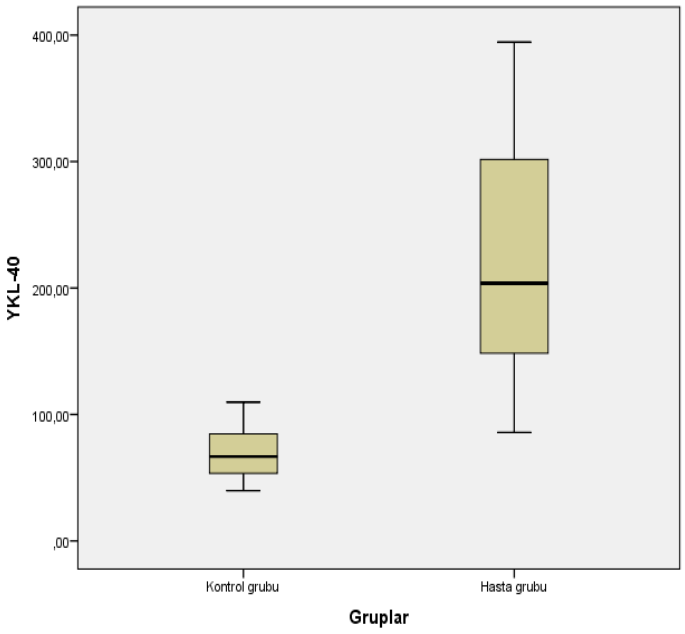
Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunun serum COMP düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi



Şekil 8. Hasta ve kontrol grubunun serum HA düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi



Şekil 9. Hasta ve kontrol grubunun serum Keratan Sülfat düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi



Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunun serum YKL-40 düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi

Çalışmaya katılan katılımcıların Kellgren-Lawrence radyolojik evreleme skalasına göre radyolojik evreleri değerlendirildi. Buna göre evre 0'da 27 kişi (%30), evre 1'de 29 kişi (%32,2), evre 2'de 15 kişi (%16,7), evre 3'de 12 kişi (%13,3) ve evre

4’de 7 kişi (%7,8) olduğu tespit edildi. Kellgren-Lawrence radyolojik evreleme skalasına göre yapılan sınıflamada yer alan bireylerin sosyodemografik ve klinik verileri tablo 8’de verildi. Grupların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı benzer olarak bulundu (p=0,098 ve p=0,210 sırasıyla). Evre 1, evre 2, evre 3 ve evre 4’ün sağ femoral medial, lateral ve interkondiler kıkırdak kalınlığı evre 0’a kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olarak tespit edildi (p<0,05 hepsi için).Evre 1, evre 2, evre 3 ve evre 4’ün sağ femoral medial, lateral ve interkondiler kıkırdak kalınlığı ise benzer olarak bulundu (p>0,05 hepsi için). Ayrıca Evre 1, evre 2, evre 3 ve evre 4’ün sol femoral medial ve interkondiler kıkırdak kalınlığı evre 0’a kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olarak tespit edildi (p<0,05 hepsi için). Ancak evre 1, evre 2 ve evre 3’ün sol femoral lateral kıkırdak kalınlığı evre 0 ile benzer iken (p>0,05 hepsi için), evre 4’ün sol femoral lateral kıkırdak kalınlığı evre 0’a kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış idi (p=0,033). Evre 1, evre 2, evre 3 ve evre 4’ün sol femoral medial, lateral ve interkondiler kıkırdak kalınlığı ise benzer olarak bulundu (p>0,05 hepsi için).

VAS ağrı skoru ve WOMAC osteoartrit indeksi düzeyleri evre 0’dan evre 4’e doğru giderek yükselmekteydi. Evre 2, evre 3 ve evre 4’ün VAS ağrı skoru ve WOMAC osteoartrit indeksi düzeyleri, evre 0’a kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (p<0,001 hepsi için). Evre 1’in VAS ağrı skoru ve WOMAC osteoartrit indeks düzeyleri evre 2, evre 3 ve evre 4’e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi (p<0,001 hepsi için). Evre 2, evre 3 ve evre 4’ün VAS ağrı skoru ve WOMAC osteoartrit indeksi düzeyleri ise benzer olarak bulundu (p>0,05 hepsi için). Evre 2, evre 3 ve evre 4’ün TAMPA Kinezyofobi Ölçek puan ortalaması evre 0’a kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken (p<0,05 hepsi için), evre 1, evre 2, evre 3 ve evre 4’ün TAMPA Kinezyofobi Ölçek puan ortalaması benzer idi (p>0,05 hepsi için). Evre 0’da 21 kişinin (%77,8) düşük kinezyofobisi, 6 kişinin (%22,2) klinik olarak anlamlı düzeyde kinezyofobisi, evre 1’de 14 kişinin (%48,3) düşük kinezyofobisi, 8 kişinin (%27,6) klinik olarak anlamlı düzeyde kinezyofobisi, 7 kişinin (%24,1) yüksek kinezyofobisi, evre 2’de 8 kişinin (%53,3) düşük kinezyofobisi,1 kişinin (%6,7) klinik olarak anlamlı düzeyde kinezyofobisi, 6 kişinin (%40) yüksek kinezyofobisi, evre 3’de 4 kişinin (%33,3) düşük kinezyofobisi, 1 kişinin (%8,3) klinik olarak anlamlı düzeyde kinezyofobisi, 7

kişinin (%58,3) yüksek kinezyofobisi ve evre 4'de 2 kişinin (%28,6) düşük kinezyofobisi, 1 kişinin (%14,3) klinik olarak anlamlı düzeyde kinezyofobisi, 4 kişinin (%57,1) yüksek kinezyofobisi tespit edildi. Gruplarda kinezyofobi düzeylerinin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermekteydi (p<0,001).

Tablo 8. Kellgren-Lawrence Radyolojik Evreleme Skalasına Göre Gruplandırılan Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Özellikler	**Evre 0**	**Evre 1**	**Evre 2**	**Evre 3**	**Evre 4**	**P**
Yaş (yıl)	54,15±8,79	54,55±7,18	60,13±7,14	57,0±7,15	61,57±7,93	0,098*
Cinsiyet n(%)						
Kadın	17 (%63)	24(%82,8)	10(%66,7)	11(%91,7)	6(%85,7)	0,210**
Erkek	10 (%37)	5 (%17,2)	5(%33,3)	1(%8,3)	1(%14,3)	
Sağ femoral kıkırdak kalınlığı (mm)						
Medial	1,96±0,19	1,68±0,22	1,63±0,21	1,50±0,22	1,47±0,27	<0,001**
İnterkondiler	2,1 (1,7-2,5)	1,9 (1,6-2,5)	2,0 (1,7-2,3)	1,9 (1,7-2,1)	1,9 (1,4-2,1)	0,003***
Lateral	2,1 (1,6-2,6)	1,9 (1,5-2,4)	2,0 (1,7-2,5)	1,8 (1,6-2,1)	1,8 (1,4-2,1)	0,003***
Sol femoral kıkırdak kalınlığı (mm)						
Medial	2,0 (1,5-2,5)	1,7 (1,3-2,2)	1,7 (1,2-2,0)	1,6 (1,2-1,8)	1,5 (1,0-1,7)	<0,001***
İnterkondiler	2,1 (1,7-2,7)	2,0 (1,6-2,5)	2,0 (1,3-2,4)	2,0 (1,6-2,1)	1,9 (1,3-2,0)	0,001***
Lateral	2,10±0,27	1,96±0,20	1,97±0,25	1,88±0,14	1,81±0,27	0,013*
VAS	3 (0-6)	4 (1-7)	7 (4-9)	7 (5-10)	8 (7-10)	<0,001***
WOMAC	17,7 (1,0-60,4)	23,9 (5,2-63,5)	41,6 (4,1-64,6)	47,35 (16,6-69,7)	54 (41,6-69,7)	<0,001***
TAMPA	30,11±6,68	35,55±9,64	38,27±9,11	43,58±9,92	42,57±11,33	<0,001*

Değerler ortalama±standart sapma, medyan (minimum-maksimum) veya sayı (%) olarak verilmiştir.

*:one-way Anova,** Pearson ki-kare testi,***:Kruskal Wallis testi.

Kellgren-Lawrence radyolojik evreleme skalasına göre gruplandırılan katılımcıların hastalık şiddeti sınıflaması yapılmıştır. Buna göre 27 kişi (%30) sağlıklı (kontrol grubu), 44 kişi (%48,9) erken evre ve 19 kişi (%21,1) ileri evre olarak değerlendirildi. Hastalık şiddetine göre gruplandırılan hastaların sosyodemografik ve

klinik verileri tablo 9'da verildi. Grupların yaş medyan düzeyleri ve cinsiyet dağılımı benzer olarak bulundu (p=0,252 ve p=0,109 sırasıyla). İleri evre hastaların vücut kitle indeks ortalaması, erken evre ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0,005 ve p=0,003 sırasıyla). Erken evre ve kontrol grubunun vücut kitle indeksi ise benzer olarak bulundu (p=0,817).

Erken ve ileri evre sağ femoral medial, lateral ve interkondiler kıkırdak kalınlığı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olarak tespit edildi (p<0,05 hepsi için). İleri evrenin sağ femoral medial kıkırdak kalınlığı erken evreye kıyasla anlamlı derecede düşük iken (p=0,013), sağ femoral lateral ve interkondiler kıkırdak kalınlığı ise benzer idi (p=0,140 ve p=0,287 sırasıyla). Erken ve ileri evre sol femoral medial, lateral ve interkondiler kıkırdak kalınlığı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olarak tespit edildi (p<0,005 hepsi için). İleri evrenin sol femoral medial kıkırdak kalınlığı erken evreye kıyasla anlamlı derecede düşük iken (p=0,005), sol femoral lateral ve interkondiler kıkırdak kalınlığı ise benzer idi (p=0,134 ve p=0,071 sırasıyla) (tablo 9).

Hastalık şiddeti arttıkça hastaların VAS ağrı skoru, WOMAC osteoartrit indeksi düzeyleri ve TAMPA kinezyofobi Ölçek puan ortalaması da istatistiksel olarak anlamlı derecede artmaktaydı (p<0,001 hepsi için) (tablo 9). Kontrol grubunda 21 kişide (%77,8) düşük kinezyofobi, 6 kişide (%22,2) klinik olarak anlamlı düzeyde kinezyofobi, erken evrede 24 kişide (%54,5) düşük kinezyofobi,9 kişide (%20,5) klinik olarak anlamlı düzeyde kinezyofobi,11 kişide (%25) yüksek kinezyofobi, ileri evrede 4 kişide (%21,1) düşük kinezyofobi, 2 kişide (%10,5) klinik olarak anlamlı düzeyde kinezyofobi,13 kişide (%68,4) yüksek kinezyofobi tespit edildi. Gruplarda kinezyofobi düzeylerinin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermekteydi (p<0,001) .

Tablo 9. Hastalık Şiddetine Göre Gruplandırılan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Özellikler	**Kontrol grubu (n=**	**Erken evre (n=44**	**İleri evre (n=1**	**P**
Yaş (yıl)	55 (40-68)	56 (43-70)	58 (43-70)	0,252*
Cinsiyet n (%)				
Kadın	17(%63)	34 (%77,3)	17(%89,5)	0,109**
Erkek	10 (%37)	10(%22,7)	2(%10,5)	
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	28,35±4,83	29,07±4,16	33,32±6,11	0,002***
Sağ femoral kıkırdak kalınlığı (mm)				
Medial	2,0 (1,5-2,3)	1,7 (1,3-2,3)	1,5 (1,0-1,8)	<0,001*
İnterkondiler	2,1 (1,7-2,5)	1,95 (1,6-2,5)	1,9 (1,4-2,1)	<0,001*
Lateral	2,1 (1,6-2,6)	1,9 (1,5-2,5)	1,8 (1,4-2,1)	<0,001*
Sol femoral kıkırdak kalınlığı (mm)				
Medial	1,96±0,25	1,68±0,21	1,48±0,22	
İnterkondiler	2,1 (1,7-2,7)	2,0 (1,3-2,5)	2,0 (1,3-2,1)	<0,001***
Lateral	2,1 (1,6-2,8)	1,9 (1,5-2,4)	1,9 (1,3-2,1)	
VAS	3 (0-6)	5 (1-9)	8 (5-10)	<0,001*
WOMAC	17,7 (1,0-60,4)	26,5 (4,1-64,6)	52 (16,6-69,7)	<0,001*
TAMPA	30 (21-42)	37 (21-52)	50 (23-57)	<0,001*

Değerler ortalama±standart sapma, medyan (minimum-maksimum) veya sayı (%) olarak verilmiştir.

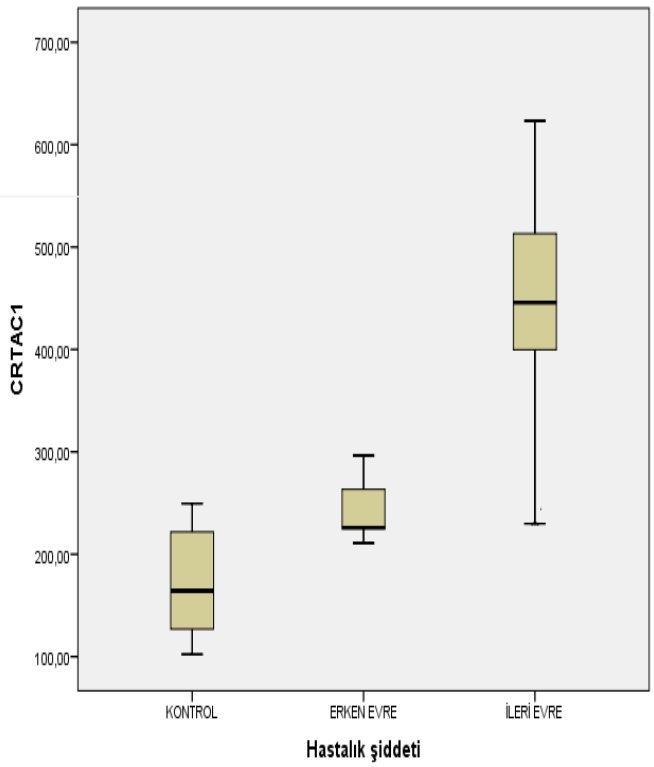
*: Kruskal Wallis testi,** Pearson ki-kare testi,***:one-way Anova

Hastalık şiddetine göre gruplandırılan hastaların serum CRTAC1, COMP, HA, keratan sülfat ve YKL-40 düzeyleri tablo 10'da verilmiştir. Hastalık şiddeti arttıkça serum CRTAC1, COMP, keratan sülfat ve YKL-40 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede artarken, HA düzeyleri azalmaktaydı (p<0,001 hepsi için).

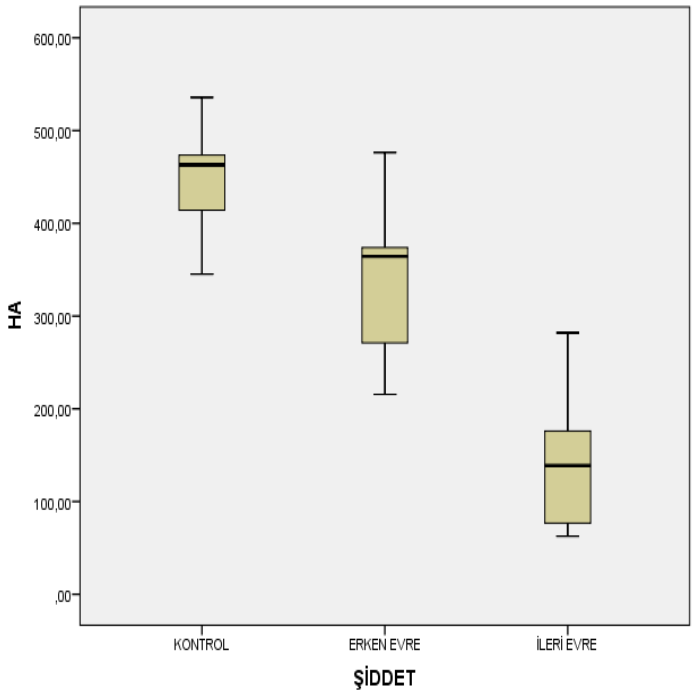
Tablo 10. Hastalık Şiddetine Göre Gruplandırılan Hastaların Serum CRTAC1, COMP, Hiyalüronan, Keratan Sülfat ve YKL-40 Düzeyleri

Belirteçler	Kontrol grubu (n	Erken evre (n=44)	İleri evre (n=19)	P
CRTAC1 (ng/ml)	164,27 (102,19-249,43)	226,59 (210,9-421,	445,77 (222,74-623	<0,001*
COMP (pg/ml)	1292,66 (851,23-1387,86)	1524,43 (1267,27-2	2560,03 (2307,37-3	<0,001*
HA (ng/ml)	465,16 (303,71-580,01)	364,27 (215,64-476	138,87 (62,65-281,	<0,001*
keratan sülfat (ng/ml)	167,41 (84,12-282,49)	355,54 (218,89-892	1137,48 (855,59-15	<0,001*
YKL-40 (ng/ml)	70,57 (39,73-140,71)	155,16 (85,76-310,	341,67 (227,55-394	<0,001*

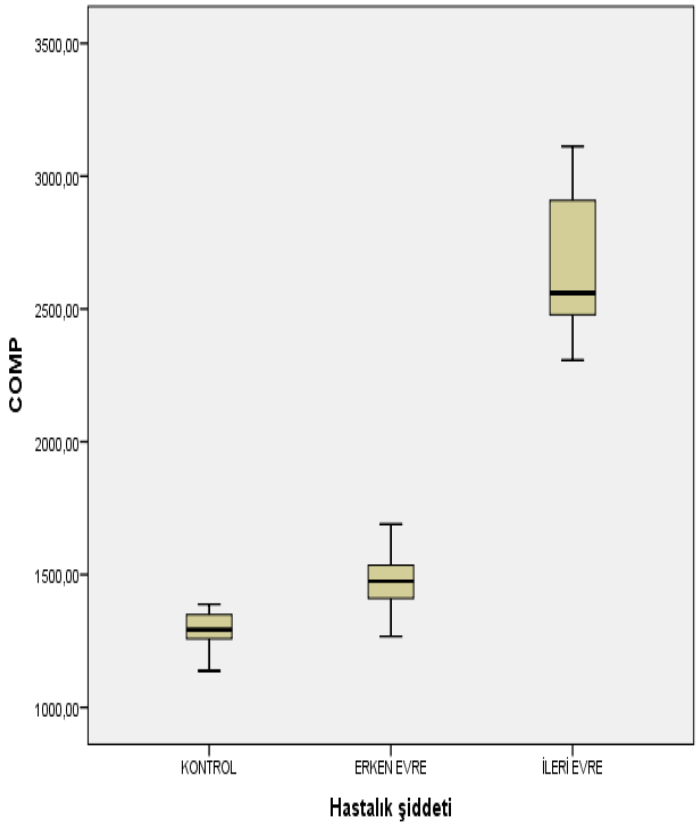
Değerler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. *: Kruskal Wallis testi.



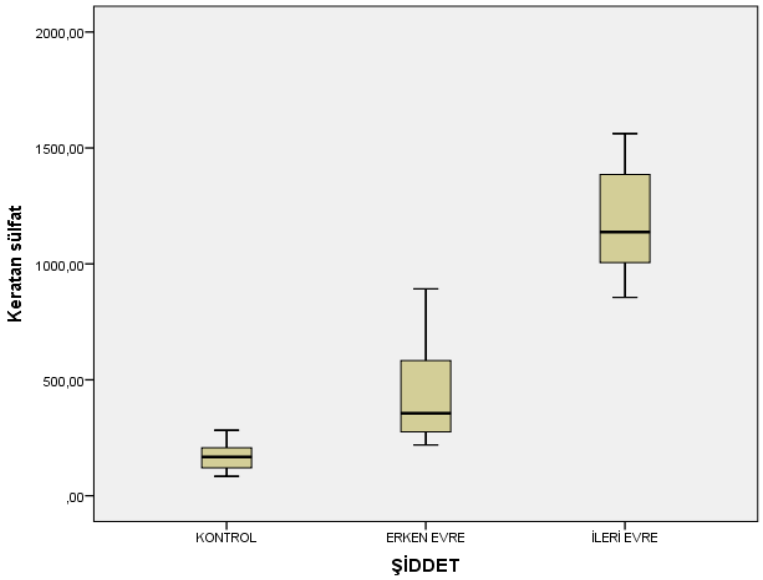
Şekil 11. Hastalık şiddetine göre belirlenen grupların serum CRTAC1 düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi



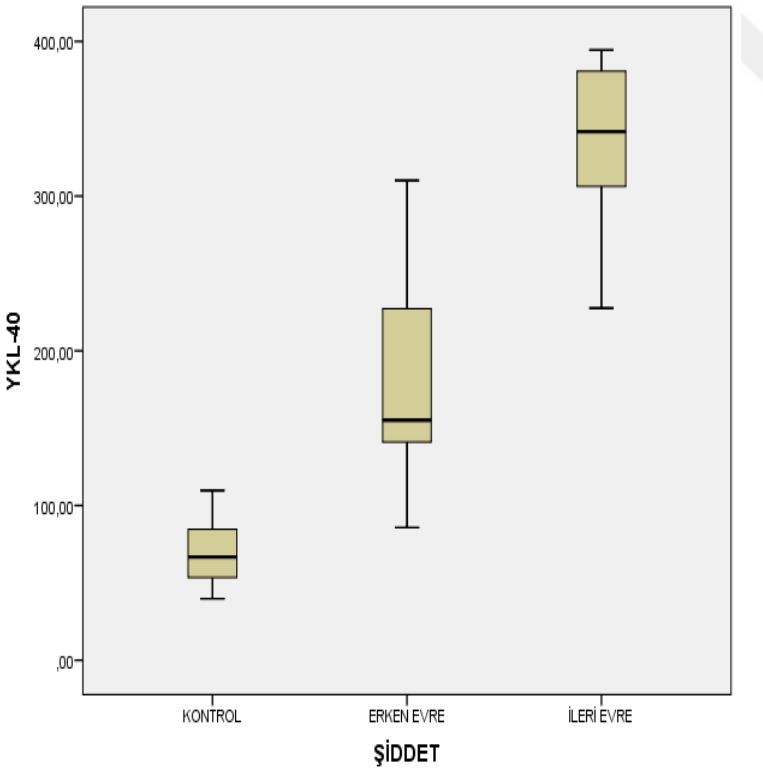
Şekil 12. Hastalık şiddetine göre belirlenen grupların serum HA düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi



Şekil 13. Hastalık şiddetine göre belirlenen grupların serum COMP düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi



Şekil 14. Hastalık şiddetine göre belirlenen grupların serum Keratan Sülfat düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi



Şekil 15. Hastalık şiddetine göre belirlenen grupların serum YKL-40 düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi

TAMPA kinezyofobi Ölçeğine göre hastaları sınıflandırdığımızda, 49 kişide (%54,4) düşük kinezyofobi, 17 kişide (%18,9) klinik olarak anlamlı düzeyde kinezyofobi ve 24 kişide (%26,7) yüksek kinezyofobi tespit edildi. Kinezyofobi düzeyine göre gruplandırılan hastaların serum CRTAC1, COMP, HA, keratan sülfat ve YKL-40 düzeyleri tablo 11'da verilmiştir. Hastaların kinezyofobi düzeyi arttıkça serum CRTAC1, COMP, keratan sülfat ve YKL-40 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede artarken, HA düzeyleri azalmaktaydı (p<0,001 hepsi için).

Tablo 11. Kinezyofobi Düzeyine Göre Gruplandırılan Hastaların Serum CRTAC1, COMP ve Hiyalüronan Düzeyleri

Belirteçler	Düşük kinezyofobi (n=49)	Klinik olarak anlam düzeyde kinezyofobi	Yüksek kinezyofob (n=24)	P
CRTAC1 (ng/ml)	164,27(102,19-249,43)	226,6 (210,9-421,96)	445,77 (222,74-623,	<0,001*
COMP (pg/ml)	1292,66 (851,23-1387,86)	1524,43 (1267,27-236	2560,03 (2307,37 -3	<0,001*
HA (ng/ml)	465,16 (303,71-580,01)	364,27 (215,64-476,44	138,87 (62,65-281,9	<0,001*
keratan sülfat (ng/ml)	167,41 (84,12-282,49)	355,54 (218,89-892,40	1137,48 (855,59-15(	<0,001*
YKL-40 (ng/ml)	70,57 (39,73-140,71)	155,16 (85,76-310,04)	341,67 (227,55-394,	<0,001*

Değerler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. *: Kruskal Wallis testi.

Hastalar total olarak değerlendirildiğinde serum CRTAC1, COMP, HA, keratan sülfat, YKL-40, B12 ve D vitamini düzeyleri arasındaki korelasyon düzeyi tablo 12'de verilmiştir. En güçlü ilişki serum YKL-40 ile keratan sülfat düzeyleri arasında tespit edilmiştir. Bununla birlikte CRTAC1, COMP, keratan sülfat ve YKL-40 arasında pozitif yönde, yüksek düzeyde ve anlamlı bir ilişki varken, HA ile CRTAC1, COMP, keratan sülfat ve YKL-40 arasında negatif yönde, yüksek düzeyde ve anlamlı bir ilişki vardı. CRTAC1, COMP, HA, keratan sülfat, YKL-40 ile B12 ve D vitamini düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Tablo 12. Serum CRTAC1, COMP, Hiyalüronan, Keratan Sülfat, YKL-40, B12 ve D Vitamini Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi

	Hasta sayısı (n=90)	**CRTAC1**	**COMP**	**HA**	**Keratan sülfat**	**YKL-40**	**B12**	**D VİT**
CRTAC1	r p	-	0,733 <0,001	-0,712 <0,001	0,726 <0,001	0,764 <0,001	-0,025 0,815	-0,107 0,314
COMP	r p	0,733 <0,001	-	-0,828 <0,001	0,854 <0,001	0,861 <0,001	-0,040 0,711	-0,128 0,228
HA	r p	-0,712 <0,001	-0,828 <0,001	-	-0,856 <0,001	-0,826 <0,001	-0,021 0,845	0,012 0,910
Keratan sülfat	r p	0,726 <0,001	0,854 <0,001	-0,856 <0,001	-	0,896 <0,001	-0,067 0,529	-0,128 0,230
YKL-40	r p	0,764 <0,001	0,861 <0,001	-0,826 <0,001	0,896 <0,001	-	-0,056 0,601	-0,064 0,546
B12	r p	-0,025 0,815	-0,040 0,711	-0,021 0,845	-0,067 0,529	-0,056 0,601	-	0,241 0,022
D VİT	r p	-0,107 0,314	-0,128 0,228	0,012 0,910	-0,128 0,230	-0,064 0,546	0,241 0,022	-

r.korelasyon katsayısı

Hastalar total olarak değerlendirildiğinde serum CRTAC1, COMP, HA, keratan sülfat, YKL-40, düzeyleri ile vücut kitle indeksi, sağ ve sol femoral medial kıkırdak kalınlığı, sağ ve sol femoral interkondiler kıkırdak kalınlığı, sağ ve sol femoral lateral kıkırdak kalınlığı, VAS, WOMAC ve TAMPA arasındaki korelasyon

düzeyi tablo 13' da verilmiştir. Vücut kitle indeksi ile en yüksek korelasyon gösteren serum keratan sülfat düzeyleri idi ve aralarında pozitif yönde, orta düzeyde ve anlamlı bir korelasyon vardı. Serum COMP, YKL-40 ile vücut kitle indeksi arasında pozitif yönde, düşük düzeyde ve anlamlı bir korelasyon varken, HA ile vücut kitle indeksi arasında negatif yönde, düşük düzeyde ve anlamlı bir korelasyon mevcuttu. Ancak CRTAC1 ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi. Sağ ve sol femoral medial kıkırdak kalınlığı ile en güçlü ilişki serum YKL-40 düzeyleri arasında idi. Serum CRTAC1, COMP, keratan sülfat ve YKL-40 düzeyleri ile sağ ve sol femoral kıkırdak kalınlığı arasında negatif yönde, orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki bulunurken, serum HA ile sağ ve sol femoral kıkırdak kalınlığı arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki vardı. VAS ağrı skoru ve WOMAC osteoartrit indeksi düzeyleri ile en güçlü ilişki serum YKL-40 düzeyleri arasında idi. VAS ağrı skoru ile serum CRTAC1, COMP düzeyleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki varken, VAS ağrı skoru ile serum keratan sülfat ve YKL-40 düzeyleri arasında pozitif yönde, yüksek düzeyde ve anlamlı bir ilişki mevcuttu. Ancak VAS ağrı skoru ile serum HA düzeyleri arasında negatif yönde, orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki tespit edildi. WOMAC osteoartrit indeksi düzeyleri ile serum CRTAC1, COMP, keratan sülfat ve YKL-40 düzeyleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki bulunurken, HA ile WOMAC osteoartrit indeksi düzeyleri arasında negatif yönde orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki vardı. TAMPA kinezyofobi ölçek puanı ile serum CRTAC1, COMP, keratan sülfat ve YKL-40 düzeyleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki bulunurken, HA ile TAMPA kinezyofobi ölçek puanı arasında arasında negatif yönde orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki mevcuttu.

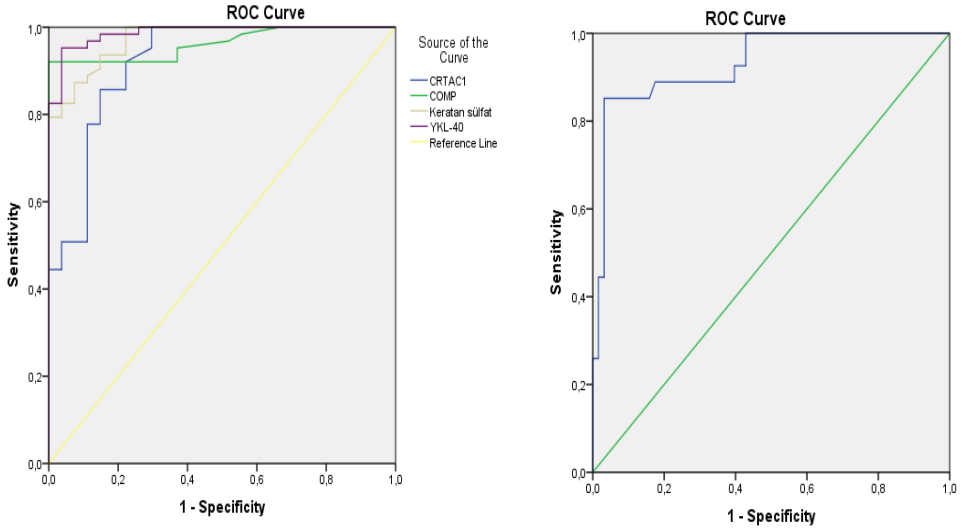
Tablo 13. Hastaların Serum CRTAC1, COMP, HA, Keratan Sülfat, YKL-40 Düzeyleri İle Vücut Kitle İndeksi, Sağ ve Sol Femoral Kıkırdak Kalınlığı, VAS, WOMAC ve TAMPA Arasındaki Korelasyon

	Hasta sayısı (n=90)	**CRTAC1**	**COMP**	**HA**	**Keratan sülfat**	**YKL-40**
Vücut kitle indeksi	r p	0,188 0,076	0,221 0,036	-0,273 0,009	0,340 0,001	0,235 0,025
Sağ femoral medial kıkırdak kalınlığı	r p	-0,533 <0,001	-0,566 <0,001	0,559 <0,001	-0,555 <0,001	-0,609 <0,001
Sol femoral medial kıkırdak kalınlığı	r p	-0,537 <0,001	-0,569 <0,001	0,581 <0,001	-0,590 <0,001	-0,618 <0,001
Sağ femoral interkondiler kıkırdak kalınlığı	r p	-0,364 <0,001	-0,352 0,001	0,407 <0,001	-0,332 0,001	-0,375 <0,001
Sol femoral interkondiler kıkırdak kalınlığı	r p	-0,350 0,001	-0,422 <0,001	0,438 <0,001	-0,394 <0,001	-0,381 <0,001
Sağ femoral lateral kıkırdak kalınlığı	r p	-0,331 0,001	-0,320 0,002	0,352 0,001	-0,395 0,005	-0,334 0,001
Sol femoral lateral kıkırdak kalınlığı	r p	-0,308 0,003	-0,333 0,001	0,352 0,001	-0,326 0,004	-0,304 0,004
VAS	r p	0,560 <0,001	0,687 <0,001	-0,696 <0,001	0,747 <0,001	0,729 <0,001
WOMAC	r p	0,403 <0,001	0,586 <0,001	-0,565 <0,001	0,652 <0,001	0,604 <0,001
TAMPA	r p	0,420 <0,001	0,474 <0,001	-0,531 <0,001	0,497 <0,001	0,492 <0,001

r.korelasyon katsayısı

Hastalar total olarak değerlendirildiğinde vücut kitle indeksi ile VAS ağrı skoru, WOMAC osteoartrit indeksi düzeyleri ve TAMPA kinezyofobi Ölçek puanı arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki tespit edildi (r:0,372, r:0,360, r:0,308, p<0,001 hepsi için).

Osteoartrit hastalarını sağlıklı kişilerden ayırmak için serum CRTAC1 düzeyi için Cut off' değerini 223,83 ng/ml olarak alındığında duyarlılığı % 86, özgüllüğü % 85 olarak bulundu (AUC=0.919, p<0.001) (şekil 16). Serum COMP düzeyi için Cut off' değerini 1384,07 pg/ml olarak alındığında duyarlılığı % 92, özgüllüğü % 89 olarak bulundu (AUC=0.963, p<0.001). Serum HA düzey için Cut off' değerini 391,92 ng/ml olarak alındığında duyarlılığı %85, özgüllüğü % 97 olarak bulundu (AUC=0.932, p<0.001). Serum keratan sülfat düzeyi için Cut off' değerini 236,97 ng/ml olarak alındığında duyarlılığı %93, özgüllüğü % 85 olarak bulundu (AUC=0.973, p<0.001). Serum YKL-40 düzeyi için Cut off' değerini 112,31 ng/ml olarak alındığında duyarlılığı %95, özgüllüğü % 96 olarak bulundu (AUC=0.987, p<0.001). Serum YKL-40 düzeyleri osteoartrit hastalarını sağlıklı kişilerden ayırmada en yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahipti.



Şekil 16. Hastalarda serum CRTAC1, COMP, HA, keratan sülfat, YKL-40 düzeylerinin tanısal duyarlılığının ve özgüllüğünün ROC eğrisi analizi kullanılarak belirlenmesi. ROC: receiver-operating characteristic curve

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada diz osteoartriti olan hastalarda serum CRTAC1 başta olmak üzere; COMP, hiyalüronan (HA), keratan sülfat ve YKL-40 düzeylerinin tanısal ayırt ediciliği ile klinik ve radyolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirildi. ROC analizi ile OA hastalarını sağlıklı bireylerden ayırmada CRTAC1 için kesim değeri 223,83 ng/ml alındığında duyarlılık %86 ve özgüllük %85 olarak bulundu (AUC=0,919; p<0,001). Korelasyon analizlerinde CRTAC1 düzeylerinin femoral kıkırdak kalınlığı ile negatif yönde anlamlı ilişki gösterdiği; VAS ağrı ve WOMAC skorları ile pozitif yönde anlamlı ilişkiler sergilediği saptandı. Bu bulgular, CRTAC1'in diz osteoartritinde yapısal değişiklikler ve klinik hastalık yükünü yansıtabilecek potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürdü.

Diğer biyobelirteçler incelendiğinde, COMP, keratan sülfat ve YKL-40 düzeylerinin femoral kıkırdak kalınlığı ile negatif yönde; HA düzeylerinin ise pozitif yönde anlamlı ilişkiler gösterdiği belirlendi. Benzer şekilde VAS ağrı ve WOMAC skorları ile COMP, keratan sülfat ve YKL-40 arasında pozitif yönde anlamlı ilişkiler saptanırken, HA düzeyleri ile ağrı ve fonksiyon skorları arasında negatif yönde ilişkiler bulundu. Bu bulgular, diz osteoartritinde biyobelirteçlerin yalnızca radyografik evrelemeyi değil, hastalık yükünün farklı biyolojik ve klinik boyutlarını da yansıtma potansiyeline sahip olduğunu düşündürdü. Bununla birlikte YKL-40'ın ROC analizinde yüksek tanısal performans göstermesi (AUC=0,987) ve klinik skorlarla güçlü ilişkiler sergilemesi, inflamatuvar ve aktif doku dönüşümünü yansıtan biyobelirteçlerin bazı hasta alt gruplarında daha belirgin olabileceğine işaret etti. Bu durum, diz osteoartritinin biyolojik heterojenitesini destekler nitelikte olup, farklı biyobelirteçlerin hastalığın değişik patofizyolojik eksenlerini temsil edebileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada CRTAC1 düzeylerinin femoral kıkırdak kalınlığı ile negatif yönde ve VAS ağrı ile WOMAC skorları ile pozitif yönde anlamlı ilişkiler göstermesi, bu biyobelirtecin diz osteoartritinde yapısal değişiklikler ile klinik semptom yükünü birlikte yansıtma potansiyeline sahip olabileceğini düşündürdü. Özellikle CRTAC1'in ultrasonografik olarak ölçülen kıkırdak kalınlığı ile birlikte değerlendirilmiş olması ve klinik semptomlarla eş zamanlı ilişkisinin ortaya konulması, bu çalışmanın literatüre

katkı sağlayan özgün yönleri arasında yer almaktadır. Ayrıca ROC analizi ile CRTAC1 için yüksek tanısal ayırt edicilik saptanması ve kesim değerinin belirlenmiş olması, bu belirtecin diz osteoartritinde yapısal hastalık yükünü yansıtan potansiyel bir biyobelirteç olarak klinik kullanım alanı bulabileceğine işaret etmektedir.

CRTAC1 düzeylerindeki artışın olası mekanizmaları değerlendirildiğinde, bu belirtecin kıkırdak matriksine özgül ekspresyonu ve kondrosit kaynaklı salınımı ön plana çıkmaktadır. CRTAC1'in normal kıkırdak dokuda yüksek düzeyde eksprese edildiği, osteoartrit sürecinde ise matriks bütünlüğünün bozulması ve kıkırdak yıkımının artmasıyla birlikte dolaşıma daha fazla salınabildiği bildirilmiştir (69,70). Bu çalışmada CRTAC1 düzeylerinin femoral kıkırdak kalınlığı ile negatif yönde ilişkili bulunması, artan kıkırdak yıkımı ve matriks kaybının dolaşımdaki CRTAC1 düzeylerini yükseltebileceğini düşündürmektedir. Osteoartritin ilerleyen evrelerinde kıkırdak dokunun yeniden yapılanma kapasitesinin azalması ve matriks bileşenlerinin parçalanmasının hızlanması, CRTAC1 artışının patofizyolojik temelini oluşturabilecek süreçler arasında yer almaktadır (71).

Bu çalışmada CRTAC1 düzeyleri ile femoral kıkırdak kalınlığı arasında negatif ilişki saptanırken, HA düzeylerinin kıkırdak kalınlığı ile pozitif yönde ilişkili bulunması; ayrıca HA ile VAS ağrı ve WOMAC skorları arasında negatif yönde ilişkiler gözlenmesi, bu iki biyobelirtecin osteoartritte farklı patofizyolojik eksenleri temsil edebileceğini düşündürmektedir. Hiyalüronan, eklem sıvısının viskoelastik özelliklerinin korunmasında ve kıkırdak yüzeyinin mekanik yüklenmeye karşı korunmasında temel rol oynayan bir bileşen olup, erken ve orta evre osteoartritte eklem homeostazını sürdürmeye yönelik kompansatuvar bir yanıt olarak artış gösterebilmektedir (72,73). Buna karşılık CRTAC1 artışının, kıkırdak matriks bütünlüğünün bozulması ve yapısal yıkım süreçleri ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında, bu belirtecin daha çok yapısal hasar ve doku kaybını yansıttığı düşünülmektedir. Bu bağlamda HA'nın ağrı ve fonksiyon skorları ile ters ilişkisi, eklem içi biyomekanik ortamın korunmasına katkı sağlayan koruyucu rolünü desteklerken; CRTAC1'in artışı, hastalığın ilerleyen evrelerinde baskın hale gelen dejeneratif süreçlerin biyokimyasal bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Bu karşıt yönlü ilişkiler, diz osteoartritinde biyobelirteçlerin tek başına değil, birlikte ve eksen-

temelli değerlendirilmesinin hastalık yükünü daha doğru yansıtabileceğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmanın güçlü yönleri arasında, diz osteoartritinde CRTAC1 odaklı bir yaklaşım benimsenmesi ve bu biyobelirtecin klinik, radyolojik ve ultrasonografik parametrelerle birlikte değerlendirilmiş olması yer almaktadır. Özellikle femoral kıkırdak kalınlığının ultrasonografi ile ölçülmesi ve biyobelirteç düzeyleriyle birlikte analiz edilmesi, hastalık yükünün yapısal ve klinik boyutlarının eş zamanlı olarak ele alınmasına olanak sağlamıştır. Bunun yanı sıra birden fazla biyobelirtecin aynı kohortta incelenmesi, osteoartritin biyolojik heterojenitesinin daha kapsamlı biçimde yorumlanmasına olanak tanımıştır.

Çalışmanın sınırlılıkları arasında araştırmanın kesitsel tasarımda olması ve tek merkezli yürütülmesi sayılabilir. Bununla birlikte, bu özelliklerin tez düzeyindeki klinik çalışmalarda sık karşılaşılan metodolojik sınırlılıklar olduğu ve elde edilen bulguların klinik önemini ortadan kaldırmadığı düşünülmektedir. Aksine, bu çalışma ile elde edilen sonuçların, daha geniş örneklemli ve prospektif tasarıma sahip ileri araştırmalar için yol gösterici nitelikte olduğu kanaatine varılmıştır.

Sonuç olarak bu çalışma, diz osteoartritinde CRTAC1 düzeylerinin hem yapısal değişiklikleri hem de klinik semptom yükünü yansıtabilecek potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymuştur. CRTAC1'in ultrasonografik olarak ölçülen femoral kıkırdak kalınlığı ile ilişkili bulunması ve ağrı ile fonksiyonel durum göstergeleriyle anlamlı korelasyonlar sergilemesi, bu belirtecin hastalık yükünün bütüncül değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca ROC analizi ile CRTAC1 için yüksek tanısal ayırt ediciliğin gösterilmesi ve kesim değerinin belirlenmiş olması, klinik pratikte hasta gruplarının ayırt edilmesine katkı sağlayabilecek bir araç olabileceğine işaret etmektedir. Osteoartritin biyolojik heterojenitesi göz önüne alındığında, CRTAC1'in diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesi, hastalığın farklı patofizyolojik eksenlerinin daha doğru biçimde anlaşılmasına olanak tanıyabilir. Bu doğrultuda elde edilen bulguların, daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalarla desteklenmesi, CRTAC1'in diz osteoartritindeki klinik kullanım potansiyelinin netleştirilmesine katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada diz osteoartriti olan hastalarda serum CRTAC1 başta olmak üzere COMP, hiyalüronan (HA), keratan sülfat ve YKL-40 düzeylerinin tanısal ayırt ediciliği ile klinik ve radyolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirildi. Elde edilen bulgular, CRTAC1 düzeylerinin osteoartrit hastalarını sağlıklı bireylerden ayırmada yüksek tanısal ayırt ediciliğe sahip olduğunu ve femoral kıkırdak kalınlığı, ağrı şiddeti ve fonksiyonel durum ile anlamlı ilişkiler gösterdiğini ortaya koydu.

CRTAC1'in ultrasonografik olarak ölçülen kıkırdak kalınlığı ile negatif yönde, VAS ağrı ve WOMAC skorları ile pozitif yönde ilişkili bulunması, bu biyobelirtecin diz osteoartritinde yapısal ve klinik hastalık yükünü birlikte yansıtabilen bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca ROC analizi ile CRTAC1 için kesim değerinin belirlenmiş olması, klinik pratikte hasta gruplarının ayırt edilmesine katkı sağlayabilecek bir biyobelirteç olma potansiyeline işaret etmektedir.

Diğer biyobelirteçlerin değerlendirilmesi, diz osteoartritinin biyolojik heterojenitesini destekler nitelikte olup, farklı belirteçlerin hastalığın değişik patofizyolojik eksenlerini temsil edebileceğini göstermektedir. Bu doğrultuda CRTAC1'in, osteoartritin yapısal bileşenlerini yansıtan özgül bir biyobelirteç olarak öne çıktığı ve diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesinin hastalık yükünün daha kapsamlı biçimde anlaşılmasına katkı sağlayabileceği sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen bulgular, CRTAC1'in diz osteoartritinde potansiyel bir klinik biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini düşündürmekte olup, bu bulguların daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalarla desteklenmesi, CRTAC1'in klinik kullanım alanının netleştirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. The Lancet. 27 Nisan 2019;393(10182):1745-59.

2. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. The Lancet. 18 Haziran 2011;377(9783):2115-26.

3. Li E, Tan J, Xu K, Pan Y, Xu P. Global burden and socioeconomic impact of knee osteoarthritis: a comprehensive analysis. Front Med (Lausanne). 2024;11:1323091.

4. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. Ocak 2010;18(1):24-33.

5. Goldring MB, Goldring SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. Ann N Y Acad Sci. Mart 2010;1192:230-7.

6. Daghestani HN, Kraus VB. Inflammatory biomarkers in osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 01 Kasım 2015;23(11):1890-6.

7. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, Brandi ML, Bruyère O, Chapurlat R, vd. Republished: Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. Postgrad Med J. Mart 2014;90(1061):171-8.

8. Styrkarsdottir U, Lund SH, Thorleifsson G, Saevarsdottir S, Gudbjartsson DF, Thorsteinsdottir U, vd. Cartilage Acidic Protein 1 in Plasma Associates With Prevalent Osteoarthritis and Predicts Future Risk as Well as Progression to Joint Replacements: Results From the UK Biobank Resource. Arthritis Rheumatol. Nisan 2023;75(4):544-52.

9. Standring S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. Elsevier Limited; 2016. 1562 s.

10. Carballo CB, Nakagawa Y, Sekiya I, Rodeo SA. Basic Science of Articular Cartilage. Clin Sports Med. Temmuz 2017;36(3):413-25.

11. Tang S, Zhang C, Oo WM, Fu K, Risberg MA, Bierma-Zeinstra SM, vd. Osteoarthritis. Nat Rev Dis Primers. 13 Şubat 2025;11(1):10.

12. Donell S. Subchondral bone remodelling in osteoarthritis. EFORT Open Rev. Haziran 2019;4(6):221-9.

13. Hu Y, Chen X, Wang S, Jing Y, Su J. Subchondral bone microenvironment in osteoarthritis and pain. Bone Res. 17 Mart 2021;9(1):20.

14. Mameri ES, Dasari SP, Fortier LM, Verdejo FG, Gursoy S, Yanke AB, vd. Review of Meniscus Anatomy and Biomechanics. Curr Rev Musculoskelet Med. Ekim 2022;15(5):323-35.

15. Ozeki N, Koga H, Sekiya I. Degenerative Meniscus in Knee Osteoarthritis: From Pathology to Treatment. Life (Basel). 18 Nisan 2022;12(4):603.

16. Musahl V, Karlsson J. Anterior Cruciate Ligament Tear. N Engl J Med. 13 Haziran 2019;380(24):2341-8.

17. Driban JB, Eaton CB, Lo GH, Ward RJ, Lu B, McAlindon TE. Knee Injuries Are Associated with Accelerated Knee Osteoarthritis Progression: Data from the Osteoarthritis Initiative. Arthritis Care Res (Hoboken). Kasım 2014;66(11):1673-9.

18. Hui AY, McCarty WJ, Masuda K, Firestein GS, Sah RL. A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2012;4(1):15-37.

19. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. Bone. Ağustos 2012;51(2):249-57.

20. Chatra PS. Bursae around the knee joints. Indian J Radiol Imaging. 2012;22(1):27-30.

21. Krishnasamy P, Hall M, Robbins SR. The role of skeletal muscle in the pathophysiology and management of knee osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 01 Mayıs 2018;57(suppl_4):iv22-33.

22. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. The Lancet. 27 Nisan 2019;393(10182):1745-59.

23. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. Ann Rheum Dis. Aralık 1957;16(4):494-502.

24. Osteoarthritis [İnternet]. [a.yer 09 Aralık 2025]. Erişim adresi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/osteoarthritis

25. Steinmetz JD, Culbreth GT, Haile LM, Rafferty Q, Lo J, Fukutaki KG, vd. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet Rheumatology. 01 Eylül 2023;5(9):e508-22.

26. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. EClinicalMedicine. Aralık 2020;29-30:100587.

27. Yeşil H, Hepgüler S, Öztürk C, Çapacı K, Yeşil M. Prevalence of symptomatic knee, hand and hip osteoarthritis among individuals 40 years or older: a study conducted in İzmir city. Acta Orthop Traumatol Turc. 2013;47(4):231-5.

28. Loeser RF. Aging and Osteoarthritis: The Role of Chondrocyte Senescence and Aging Changes in the Cartilage Matrix. Osteoarthritis Cartilage. Ağustos 2009;17(8):971-9.

29. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. EClinicalMedicine. Aralık 2020;29-30:100587.

30. Griffin TM, Guilak F. The role of mechanical loading in the onset and progression of osteoarthritis. Exerc Sport Sci Rev. Ekim 2005;33(4):195-200.

31. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. Aralık 2012;8(12):729-37.

32. Bliddal H, Leeds AR, Christensen R. Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons - a scoping review. Obes Rev. Temmuz 2014;15(7):578-86.

33. Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, Roos EM. The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. Am J Sports Med. Ekim 2007;35(10):1756-69.

34. Whittaker JL, Losciale JM, Juhl CB, Thorlund JB, Lundberg M, Truong LK, vd. Risk factors for knee osteoarthritis after traumatic knee injury: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies for the OPTIKNEE Consensus. Br J Sports Med. Aralık 2022;56(24):1406-21.

35. Zengini E, Hatzikotoulas K, Tachmazidou I, Steinberg J, Hartwig FP, Southam L, vd. Genome-wide analyses using UK Biobank data provide insights into the genetic architecture of osteoarthritis. Nat Genet. Nisan 2018;50(4):549-58.

36. Reynard LN, Loughlin J. Genetics and epigenetics of osteoarthritis. Maturitas. Mart 2012;71(3):200-4.

37. Egloff C, Hügle T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. Swiss Med Wkly. 2012;142:w13583.

38. Verbeek J, Mischke C, Robinson R, Ijaz S, Kuijer P, Kievit A, vd. Occupational Exposure to Knee Loading and the Risk of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis. Saf Health Work. Haziran 2017;8(2):130-42.

39. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) - PubMed [İnternet]. [a.yer 09 Aralık 2025]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23194896/

40. Øiestad BE, Juhl CB, Eitzen I, Thorlund JB. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. Şubat 2015;23(2):171-7.

41. Ho J, Mak CCH, Sharma V, To K, Khan W. Mendelian Randomization Studies of Lifestyle-Related Risk Factors for Osteoarthritis: A PRISMA Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 07 Ekim 2022;23(19):11906.

42. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, vd. Osteoarthritis. Nat Rev Dis Primers. 13 Ekim 2016;2:16072.

43. Coaccioli S, Sarzi-Puttini P, Zis P, Rinonapoli G, Varrassi G. Osteoarthritis: New Insight on Its Pathophysiology. J Clin Med. 12 Ekim 2022;11(20):6013.

44. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. Eylül 2011;23(5):471-8.

45. Jeon OH, Kim C, Laberge RM, Demaria M, Rathod S, Vasserot AP, vd. Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment. Nat Med. Haziran 2017;23(6):775-81.

46. Sanchez-Lopez E, Coras R, Torres A, Lane NE, Guma M. Synovial inflammation in osteoarthritis progression. Nat Rev Rheumatol. Mayıs 2022;18(5):258-75.

47. Ding R, Zhang N, Wang Q, Wang W. Alterations of the Subchondral Bone in Osteoarthritis: Complying with Wolff's Law. Curr Rheumatol Rev. 2022;18(3):178-85.

48. Eitner A, Hofmann GO, Schaible HG. Mechanisms of Osteoarthritic Pain. Studies in Humans and Experimental Models. Front Mol Neurosci. 2017;10:349.

49. Yunus MHM, Nordin A, Kamal H. Pathophysiological Perspective of Osteoarthritis. Medicina (Kaunas). 16 Kasım 2020;56(11):614.

50. Dell'Isola A, Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: Data from the osteoarthritis initiative. PLoS One. 2018;13(1):e0191045.

51. Deveza LA, Nelson AE, Loeser RF. Phenotypes of osteoarthritis - current state and future implications. Clin Exp Rheumatol. 2019;37(Suppl 120):64-72.

52. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, vd. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Rheumatol. Şubat 2020;72(2):220-33.

53. Felson DT. Clinical practice. Osteoarthritis of the knee. N Engl J Med. 23 Şubat 2006;354(8):841-8.

54. Murphy L, Helmick CG. The impact of osteoarthritis in the United States: a population-health perspective. Am J Nurs. Mart 2012;112(3 Suppl 1):S13-19.

55. Roos EM, Lohmander LS. The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis. Health Qual Life Outcomes. 03 Kasım 2003;1:64.

56. Roemer FW, Guermazi A, Demehri S, Wirth W, Kijowski R. Imaging in Osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. Temmuz 2022;30(7):913-34.

57. Piccolo CL, Mallio CA, Vaccarino F, Grasso RF, Zobel BB. Imaging of knee osteoarthritis: a review of multimodal diagnostic approach. Quant Imaging Med Surg. 01 Kasım 2023;13(11):7582-95.

58. D'Agostino V, Sorriento A, Cafarelli A, Donati D, Papalexis N, Russo A, vd. Ultrasound Imaging in Knee Osteoarthritis: Current Role, Recent Advancements, and Future Perspectives. J Clin Med. 21 Ağustos 2024;13(16):4930.

59. Mobasheri A, Thudium CS, Bay-Jensen AC, Maleitzke T, Geissler S, Duda GN, vd. Biomarkers for osteoarthritis: Current status and future prospects. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 01 Haziran 2023;37(2):101852.

60. Daghestani HN, Kraus VB. Inflammatory biomarkers in osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 01 Kasım 2015;23(11):1890-6.

61. Kraus VB, Burnett B, Coindreau J, Cottrell S, Eyre D, Gendreau M, vd. Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. Mayıs 2011;19(5):515-42.

62. Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB, Attur M, Corr M, Felson D, vd. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. Osteoarthritis Cartilage. Ağustos 2006;14(8):723-7.

63. Tseng S, Reddi AH, Di Cesare PE. Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP): A Biomarker of Arthritis. Biomark Insights. 17 Şubat 2009;4:33-44.

64. Styrkarsdottir U, Lund SH, Thorleifsson G, Saevarsdottir S, Gudbjartsson DF, Thorsteinsdottir U, vd. Cartilage Acidic Protein 1 in Plasma Associates With Prevalent Osteoarthritis and Predicts Future Risk as Well as Progression to Joint Replacements: Results From the UK Biobank Resource. Arthritis Rheumatol. Nisan 2023;75(4):544-52.

65. Henrotin Y. Osteoarthritis in year 2021: biochemical markers. Osteoarthritis Cartilage. Şubat 2022;30(2):237-48.

66. Bone remodelling in osteoarthritis - PubMed [İnternet]. [a.yer 11 Aralık 2025]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22868925/

67. Boffa A, Merli G, Andriolo L, Lattermann C, Salzmann GM, Filardo G. Synovial Fluid Biomarkers in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Quantitative Evaluation Using BIPEDs Criteria. Cartilage. Aralık 2021;13(1 Suppl):82S-103S.

68. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Henrotin Y, Lohmander LS, Losina E, vd. OARSI Clinical Trials Recommendations: Soluble biomarker assessments in clinical trials in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. Mayıs 2015;23(5):686-97.

69. Styrkarsdottir U, Lund SH, Thorleifsson G, Saevarsdottir S, Gudbjartsson DF, Thorsteinsdottir U, vd. Cartilage Acidic Protein 1 in Plasma Associates With Prevalent Osteoarthritis and Predicts Future Risk as Well as Progression to Joint Replacements: Results From the UK Biobank Resource. Arthritis Rheumatol. Nisan 2023;75(4):544-52.

70. Styrkarsdottir U, Lund SH, Saevarsdottir S, Magnusson MI, Gunnarsdottir K, Norddahl GL, vd. The CRTAC1 Protein in Plasma Is Associated With

Osteoarthritis and Predicts Progression to Joint Replacement: A Large-Scale Proteomics Scan in Iceland. Arthritis Rheumatol. Kasım 2021;73(11):2025-34.

71. Szilagyi IA, Vallerga CL, Boer CG, Schiphof D, Ikram MA, Bierma-Zeinstra SMA, vd. Plasma proteomics identifies CRTAC1 as a biomarker for osteoarthritis severity and progression. Rheumatology (Oxford). 01 Mart 2023;62(3):1286-95.

72. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. Arthritis Res Ther. 2003;5(2):54-67.

73. Henrotin Y, Raman R, Richette P, Bard H, Jerosch J, Conrozier T, vd. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. Semin Arthritis Rheum. Ekim 2015;45(2):140-9.

EKLER

EK-1. Erişkin Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

ERİŞKİN HASTALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Diz osteoartriti olan hastalarda plazma kıkırdak asit protein düzeyinin klinik seyir ve radyolojik evreleme arasındaki ilişkinin araştırılması

Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof.Dr. Akın ERDAL

Diğer Araştırıcıların Adı: Dr. Ela ÖZOĞUL

"Diz osteoartriti olan hastalarda kıkırdak asit protein düzeyinin klinik seyir ve radyolojik evreleme arasındaki ilişkinin araştırılması" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde diz osteoartrit hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, FTR Anabilim Dalında, Prof.Dr. Akın ERDAL sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Osteoartrit (OA) dünyada en sık görülen ve en sık engelliliğe yol açan eklem hastalığıdır. OA eklem kıkırdağında hasar, subkondral skleroz, sinovyal inflamasyon, eklem kapsülünde biyokimyasal, morfolojik değişiklikler ve osteofitlerin eşlik ettiği dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Sinoviyal eklemlerin tümünde görülebilmekle birlikte sık olarak etkilenen eklemler diz, el, kalça, vertebra eklemleridir. En sık etkilenen ve en sık engelliliğe sebep olan eklem ise dizdir. OA sıklığı yaşla birlikte artış göstermekte ve insidansı dünya nüfusunun yaşlanması ve obezite sıklığının artışına paralel bir şekilde artış göstermektedir. Osteoartritte eklem hareket kısıtlılığı ve ağrı; günlük yaşamı olumsuz yönde etkiler, fonksiyonelliği bozar, hastanın hayat kalitesini düşürür.

Bu araştırma ile; klinik ve radyolojik olarak diz osteoartrit tanısı almış hastalarda serum CRTAC 1 düzeyleri ile hastalığın radyografik evresi, günlük yaşam aktiviteleri, ağrı skoru arasındaki ilişkinin incelenmesi ve CRTAC 1 in diğer aday biyobelirteçler olan COMP, keratan sülfat, hyaluronan ve YKL-40 düzeyleriyle karşılaştırılması hedeflenmiştir. Ayrıca bu değerlerin hastalık için prognostik bir belirteç olup olamayacağını anlamayı planladık. Çalışmamıza toplam 90 kişinin katılmasını planladık.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Çalışmaya katılmayı kabul ettiğinize dair onay verdikten sonra bir kere kan tahlili yaptıracaksınız.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Çalışmamızda kan tahlili verme sırasında kanama, morarma, tromboflebit gibi komplikasyonlar

gelişebilmekle birlikte düşük oranda görülmektedir.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Katılacağınız bu çalışma ile; diz osteoartriti olan hastalarda serum kıkırdak asit protein düzeyinin klinik seyir ve radyolojik evreleme arasındaki ilişkiyi değerlendirmemizi sağlamış ve bilimsel veri elde edilmesine katkıda bulunmuş olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI: Akın ERDAL

GÖREVİ: Profesör Doktor

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

AÜTF FTR Anabilim dalında, Prof. Dr. Akın ERDAL tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

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

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

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

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Akın ERDAL'ı Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi FTR bölümü adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER *ALMAYACAKTIR.*

EK-2. Hasta Değerlendirme Formu

Hasta Değerlendirme Formu

Adı-Soyadı:

Telefon:

Dosya No:

Cinsiyet:

Yaş:

Boy: Kilo: BMI:

Ek Hastalık:

Kullandığı İlaçlar:

Mesleği:

Eğitim Düzeyi: Okur-yazar değil ( ) İlköğretim ( ) Lise ( ) Üniversite ( )

Femoral Kıkırdak Kalınlığı (FKK):

Sağ Medial FKK: Sağ İnterkondiler FKK: Sağ Lateral FKK:

Sol Medial FKK: Sol İnterkondiler FKK: Sağ Lateral FKK:

K-L Radyolojik Evrelemesi:

VAS:

WOMAC Osteoartrit İndeksi:

TAMPA Kinezyofobi Ölçeği:

B12 Düzeyi:

D vitamini Düzeyi:

EK-3. Tampa Kinezyofobi Ölçeği

Lütfen, her soruda kendinize en uygun olan kutucuğu işaretleyiniz (*her soruda yalnızca bir kutucuğu işaretleyiniz*). *Teşekkür ederiz.*

	Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
1. Egzersiz yaparsam kendi kendimi sakatlarım diye kaygılanıyorum.	☐	☐	☐	☐
2. Ağrımla baş etmeye çalışacak olsam, ağrım artar.	☐	☐	☐	☐
3. Ağrımdan dolayı vücudum bana tehlikeli derecede yanlış giden bir şeyler olduğunu söylüyor.	☐	☐	☐	☐
4. Egzersiz yaparsam sanki ağrım hafifleyecekmiş gibi geliyor.	☐	☐	☐	☐
5. İnsanlar benim tıbbi sorunlarımı yeterince ciddiye almıyorlar.	☐	☐	☐	☐
6. Başıma gelen bu olay nedeni ile vücudum hayat boyu risk altında olacak.	☐	☐	☐	☐
7. Ağrımın olması her zaman, vücudumu sakatladığım/bir problemim olduğu anlamına gelir.	☐	☐	☐	☐
8. Sırf bazı şeylerin ağrımı artırıyor olması, onların tehlikeli oldukları anlamına gelmez.	☐	☐	☐	☐
9. Kendimi kazara sakatlamaktan korkuyorum.	☐	☐	☐	☐
10. Ağrının artmasını engellemenin en basit ve güvenli yolu gereksiz hareketler yapmaktan kaçınmaktır.	☐	☐	☐	☐
11. Vücudumda tehlike arz eden bir şey olmasaydı, bu kadar çok ağrı hissetmezdim.	☐	☐	☐	☐
12. Ağrıma rağmen, fiziksel olarak aktif olsaydım, durumum daha iyi olurdu.	☐	☐	☐	☐
13. Ağrı, kendimi sakatlamamam için egzersizi ne zaman bırakmam gerektiği konusunda bana sinyal verir.	☐	☐	☐	☐
14. Benim durumumda olan birinin, fiziksel olarak aktif olması pek güvenli değildir.	☐	☐	☐	☐
15. Normal insanların yaptığı her şeyi yapamam, çünkü çok kolay sakatlanırım.	☐	☐	☐	☐
16. Bazı şeyler çok fazla ağrıya neden olsa bile, bunların gerçekte tehlikeli olduklarını düşünmem.	☐	☐	☐	☐
17. Hiç kimse ağrı hissederken egzersiz yapmak zorunda olmamalı.	☐	☐	☐	☐

EK-4. Western Ontario ve Mcmaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (Womac)

Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi

(WOMAC)

İsim: _____ **Tarih:** _____

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

Her aktivite için tek bir numarayı işaretleyin.

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

Toplam puan: _____ / 96 =_____%

Yorumlar (hekim / araştırmacı tarafından doldurulacak):

EK-5. Visual Analog Skala

