

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**DİZ OSTEOARTRİTİ OLGULARINDA FARKLI
EGZERSİZ TEDAVİLERİNİN KAN OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. NAKİ ÖKSÜZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. AYŞE BİLGİHAN

ANKARA

ŞUBAT 2014

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş
olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.
Tez Savunma Tarihi: .../ .../20..**

BAŞKAN

**İmza
Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU
Gazi Üniversitesi**

ÜYE

**İmza
Prof. Dr. Ayşe BİLGİHAN
Gazi Üniversitesi**

ÜYE

**İmza
Prof. Dr. Neslihan BUKAN
Gazi Üniversitesi**

TEŞEKKÜRLER

Tıbbi Biyokimya Anabilim dalındaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim, ilgi ve desteğini hiç esirgememiş, saygıdeğer danışman hocam Prof.Dr.Ayşe BİLGİHAN'a tüm minnettarlığım ile teşekkür ederim.

Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalında yapıcı ilgi, anlayış ve kıymetli desteğini eğitimim boyunca hep gördüğüm bölüm başkanımız Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU hocama, birlikte çalışmak onurunu yaşadığım tüm hocalarıma, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim dalının kıymetli hocalarından Prof. Dr. Jale MERAY ve Doçent Dr. Zafer GÜNENDİ'ye, Halk Sağlığı Anabilim dalından Doçent Dr. Nur AKSAKAL'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım. Yine Doçent Dr. Aylin Sepici DİNÇEL, Fizyoterapist Selma YANPAL ve emeği geçen herkese içtenlikle teşekkür ederim.

Birlikte birçok değerli anı paylaştığımız sevgili asistan arkadaşlarıma, Merkez Biyokimya ve Hormon , Hematoloji, Metabolizma, İmmünoloji, Mikrobiyoloji Laboratuvarları personeline içten teşekkürü bir borç bilirim.

Sevgili dostlarımın aziz anılarına, tüm sevdiklerime ve canımdan aziz canım evladıma...

.

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar

Şekil, tablo ve grafik listeleri

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Serbest Radikaller.....	3
2.1.1. Reaktif Oksijen Türleri.....	3
2.1.1.1. Süperoksit radikali.....	4
2.1.1.2. Hidrojen peroksit.....	5
2.1.1.3. Hidroksil radikali.....	6
2.1.1.4. Singlet oksijen.....	6
2.1.1.5. Hipokloröz asit.....	7
2.1.2. Serbest radikal kaynakları.....	7
2.1.3. Serbest radikallerin etkileri.....	7
2.1.3.1. Lipidlere etkileri.....	9
2.1.3.2. Proteinlere etkileri.....	10
2.1.3.3. Nükleik asitlere etkileri.....	10
2.1.3.4. Karbonhidratlara etkileri.....	10
2.2. Antioksidan Sistem.....	11
2.2.1. Enzimatik antioksidanlar.....	11
2.2.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	11
2.2.1.2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px).....	12
2.2.1.3. Glutasyon Redüktaz (GSH-Redüktaz).....	12
2.2.1.4. Katalaz (CAT).....	13
2.2.1.5. Glutasyon S-Transferaz (GST).....	13

2.2.2. Nonenzimatik antioksidanlar.....	13
2.3. Osteoartrit.....	14
2.3.1. Risk faktörleri.....	16
2.3.2. Osteoartrit osteoporoz ilişkisi.....	19
2.3.3. Osteoartrit ve obezite.....	20
2.3.4. Osteoartritin patogenezi ve fizyopatolojisi.....	23
2.4. Tedavi edici egzersizler.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Çalışmaya alınacak hastaların belirlenmesi.....	32
3.1.1. Hastaların çalışmaya alınmama kriterleri.....	33
3.1.2. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri.....	34
3.2. Deneyler.....	34
3.2.1. Çalışmada kullanılan cihazlar.....	34
3.2.2. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler.....	35
3.2.3. Kullanılan yöntemler.....	35
3.2.3.1. Serum MDA düzeylerinin tayini.....	35
3.2.3.2. Serum SOD aktivitesi tayini.....	38
3.3. Veri Analizi.....	40
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	49
6. KAYNAKLAR.....	56
7. ÖZET.....	67
8. SUMMARY.....	69
9. ÖZGEÇMİŞ.....	71

KISALTMALAR

AOPP: Proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri

APC: Antijen sunan hücre

CAT: Katalaz

DM: Diabetes Mellitus

EA: Enzimatik antioksidanlar (antioksidan enzimler)

ETS: Elektron transport sistemi

GSH: Redükte glutatyon

GSH-Px: Glutatyon peroksidaz

GSSG: Okside glutatyon

GST: Glutatyon-S-Transferaz

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

IFN-gama: İnterferon-gama

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IL-1: İnterlökin-1

IL-2: İnterlökin-2

IL-12: İnterlökin-12

IL-1 β : İnterlökin-1-Beta

IL-4: İnterlökin-4

IL-5: İnterlökin-5

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

IL-10: İnterlökkin-10

KAH: Koroner arter hastalığı

LPO: Lipid peroksidasyonu

MDA: Malondialdehit

MMP: Matriks metalloproteinaz

MPO: Miyeloperoksidaz

NBT: Nitroblue Tetrazolium

NO: Nitrik Oksit

NO₂: Azot Dioksit

OA: Osteoartrit

PCC: Protein karbonil bileşikleri

PKOS: Polikistik over sendromu

PMNLs: Polimorf Nüveli Lökositler

RNT: Reaktif nitrojen türleri

ROT: Reaktif oksijen türleri

SOD: Süperoksit dismutaz

SR: Serbest radikaller

TENS: Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu

TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör-alfa

VAS: Vizüel analog skala

WOMAC: Western Ontario and McMaster

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Fagositik solunumsal patlama

Şekil 2. Normal dengeli durum veya sürdürülebilir denge durumu

Şekil 3. Oksidatif stres

Şekil 4. Normal ve Osteoartritlik artiküler kıkırdak dokuları

Şekil 5. Osteoartritin patofizyolojisi

Şekil 6. Osteoartritte etiyolojik mekanizmalar ve evreler

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma gruplarının sosyodemografik özellikleri

Tablo 2. Her iki grupta ağrı, fonksiyonellik, kas kuvveti, MDA ve SOD parametrelerinin tedavi ile değişimleri

Tablo 3. Çalışma gruplarının serum MDA düzeyleri

Tablo 4. Çalışma gruplarının serum SOD aktiviteleri

Tablo 5. Çalışma gruplarının VAS (vizüel analog skala) değerleri

Tablo 6. Çalışma gruplarının WOMAC (Western Ontario & McMaster) skorları

Tablo 7. Çalışma gruplarının 60°/sn açısal hızda diz ekstansiyon pik tork ölçümleri

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. MDA standart eğrisi

Grafik 2. SOD standart eğrisi

Grafik 3. Çalışma gruplarının serum MDA düzeyleri

Grafik 4. Çalışma gruplarının serum SOD aktiviteleri

Grafik 5. Çalışma gruplarının VAS değerleri

Grafik 6. Çalışma gruplarının WOMAC skorları

Grafik 7. Çalışma gruplarının 60°/sn açısal hızda diz ekstansiyon pik tork ölçümleri

1.GİRİŞ

Oksidatif stres; süperoksit anyonu, hidroksil radikali, hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin veya metabolitlerinin artması sonucunda oluşur. Antioksidan kapasite azalmıştır ancak bazen normal de olabilir. Hücrelerimiz serbest radikalleri veya reaktif oksijen türlerini üretir ve etkili bir antioksidan savunma sistemi sayesinde, normalde dengeli bir durum söz konusudur. Başka bir deyişle, bu denge durumunun bozulması oksidatif strese neden olmaktadır.

Serbest radikalleri de kapsayan reaktif oksijen türleri, yaşlanma ve/veya kondrositlerin anormal metabolizması neticesinde artmaktadır. Mekanizması tamamen açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, oksidatif stresin diz osteoartriti patogenezinde ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,2). Diz osteoartriti olgularında oksidatif stres belirteçlerinin kullanıldığı klinik çalışmalar aslında sınırlıdır ve birkaç çalışmada bu hastalarda yüksek oksidatif stres düzeyleri rapor edilmiştir (3,4).

Fiziksel egzersizin bilinen faydalı etkilerine karşın, çeşitli dokularda reaktif oksijen türlerinin üretimini arttırmasından kaynaklı oksidatif strese bağlı hasarı indüklediği pek çok çalışmada rapor edilmiştir (5,6,7). Akut egzersizin oksidatif stresi indüklemesine karşın, regüler egzersizin malondialdehit, tiyobarbitürik asit reaktif maddelerin konsantrasyonlarını azalttığı ve antioksidan enzim (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz) aktivitelerini arttırdığı (8,9,10) gösterilmiştir.

Osteoartrit tedavisinde farmakolojik olmayan yaklaşımlar içinde egzersizler

önemlidir. Osteoartritte önerilen egzersizleri şöyle sıralayabiliriz: eklem hareket açıklığı egzersizleri, germe egzersizleri, aerobik egzersizler, güçlendirme egzersizleri, proprioseptif reedükasyon. Diz osteoartriti tedavisinde farklı egzersiz metodlarının hangisinin veya hangilerinin daha etkili olduğu ve birbirlerine üstünlükleri konusunda henüz tam bir konsensus yoktur. Ayrıca bu tarzda yapılmış çalışma sayısı fazla değildir. Yapılan bir çalışmada diz osteoartritli toplam 39 hasta iki gruba ayrılarak, kendilerine farklı egzersiz tedavileri uygulanmış ve her iki tedavi protokolü de etkili bulunmuştur (11). Bu tedaviler hastaların ağrılarını gidermede, fonksiyonlarını iyileştirmede tatmin edicidir ancak tedavinin tipine, süresine ve şiddetine bağlı olarak oksidatif parametrelere etkiler veya yansımalar değişken olabilmektedir (8,9,10).

Egzersiz tedavilerinin diz eklemiindeki mekanik rahatlatıcı etkilerine karşın, oksidatif stresle değişkenlik gösterebilen ilişkilerini ayrıntılı araştırmak bu hastalığın etyopatogenezi, patofizyolojisini tamamen aydınlatmada çok önemli olabilir. Bu çalışmada; diz osteoartriti olgularında farklı egzersiz tedavilerinin klinik ve biyokimyasal oksidatif parametrelere etkilerinin incelenerek, oksidatif stres osteoartritte sadece etyolojide mi rol oynamaktadır? ve/veya ilerlemesine katkı mı sağlamaktadır? noktasında faydalı olmakta ayrıca amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller organizmada aerobik solunum gibi fizyolojik veya enflamasyonlar gibi çeşitli patolojik nedenlerle meydana gelirler. Aslında bu moleküllerin organizma için çok zararlı etkilerinin yanı sıra, bazı faydalı (örneğin antibakteriyel) etkileri de vardır ve etkili bir antioksidan savunma sistemi sayesinde, normalde dengeli bir durum söz konusudur.

Serbest radikaller yörüngelerinde eşleşmemiş veya ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküller olarak tanımlanırlar. Kararsız, genellikle çok reaktif ve toksiktirler; protein, lipid ve nükleik asitler gibi önemli yapılarda tahribata neden olabilirler. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden türeyen radikallerdir ve en fazla elektron transferi esnasında oluşurlar (12).

2.1.1. Reaktif Oksijen Türleri

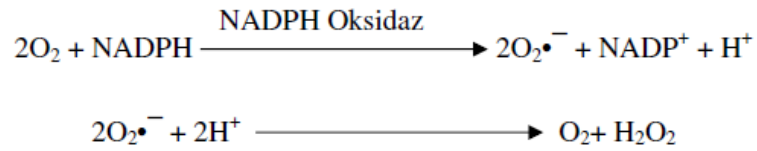
Moleküler oksijen üzerindeki değişiklikler ile meydana gelen ‘serbest oksijen radikalleri’ veya diğer adıyla ‘reaktif oksijen türleri’ (ROT) serbest radikaller içerisinde karşımıza oldukça sık çıkan bir sınıfı oluşturmaktadır. Bu şekilde oluşabilen başlıca ROT’lar, süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalidir ($\bullet OH$) (13). Reaktif oksijen türleri aslında hem serbest oksijen radikallerini hem de radikallere dönüşebilen non-radikalleri

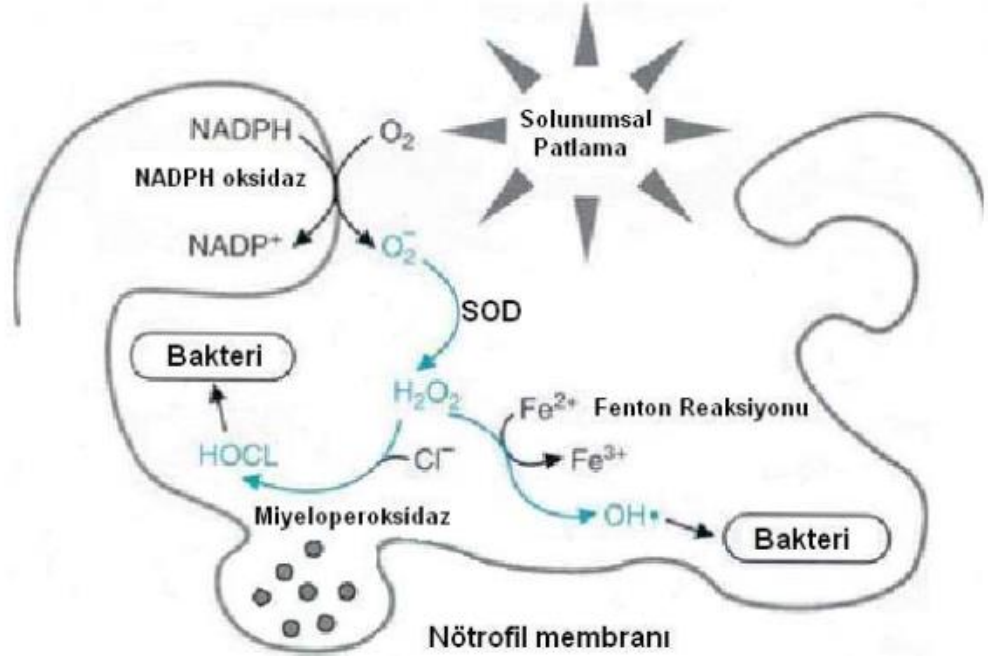
kapsayan genel bir terimdir. Diğer önemli bir örnek olarak , nitrik oksit (NO) gibi üyeleri kapsayan 'reaktif nitrojen türleri' (RNT) verilebilir. Peroksinitrit (ONOO-) ise hem ROT hem de RNT sınıfından bir moleküldür (13).

2.1.1.1. Süperoksit Radikali

Tüm aerobik hücrelerde, oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu, süperoksit radikal anyonu ($O_2^{\bullet-}$) meydana gelir. Kendisi direkt olarak önemli zarar vermez. Hidrojen peroksit kaynağı olmasının yanı sıra, demir gibi geçiş metalleri için indirgeyici olması önemlidir. Yine süperoksitin nitrik oksit (NO) ile reaksiyonu neticesinde, çok toksik olan peroksinitrit (ONOO-) meydana gelir (14).

Nötrofillerde süperoksit radikali NADPH oksidaz enzimi aracılığı ile oluşur. Önce fagosit uyarılır, sonra NADPH oksidaz enzimi aktive olur ve bu enzimin katalizlediği reaksiyon sonucunda $O_2^{\bullet-}$ oluşur (13,14). Süperoksit radikali indirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyon reaksiyonu ile de oluşabilmektedir.





Şekil 1. Fagositik solunumsal patlama/respiratory burst (21): fagosite edilmiş bakteri oluşan oksidan ürünlerin toksik etkisiyle öldürülür.

2.1.1.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

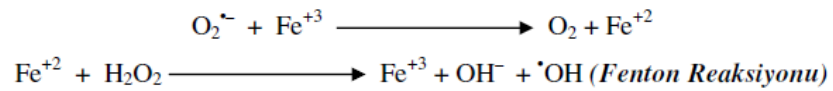
Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksit'in başlıca üretimi, süperoksit dismutasyonu ile gerçekleşir. Bu reaksiyon, spontan olarak gerçekleşebilir veya süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından katalizlenir ancak fizyolojik koşullarda katalizör varlığında bu reaksiyonun hızı çok daha yüksektir.



Hidrojen peroksit serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer çünkü süperoksit ile reaksiyona girerek, çok toksik olan hidroksil radikalini oluşturabilir (13,14). Katalaz ve/veya glutatyon peroksidaz enzimleri ise hidrojen peroksitin detoksifikasyonunda etkilidir (13).

2.1.1.3. Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali örneğin Fenton reaksiyonu, Haber–Weiss reaksiyonu veya suyun yüksek enerjili iyonize radyasyona maruz kalması sonucunda oluşan son derece reaktif bir oksidandır. Yarı ömrü çok kısadır. Radikal olmayan çeşitli moleküllerle kolaylıkla etkileşerek, onları da radikal yapabilmesi ve böylelikle bir dizi zincirleme reaksiyon başlatabilme kapasitesinden dolayı, olduğu yerde büyük hasara neden olur (14).



2.1.1.4. Singlet Oksijen ($^1\text{O}_2$)

Radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Oksijenin elektronlarından birisinin enerji alarak, kendi spininin ters yönünde başka bir orbitale yer değiştirmesiyle oluşmaktadır (12,13,14). Singlet oksijen tipik olarak bir eksitasyon ürünüdür ve etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilir.

2.1.1.5. Hipokloröz Asit (HOCl)

Myeloperoksidaz enziminin katalizlediği reaksiyonla özellikle nötrofilik lökositler, süperoksitin dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonu ile birleştirilerek, güçlü bir oksidan ve antibakteriyel ajan olan hipokloröz asit'e dönüştürür (15).

2.1.2. Serbest Radikal Kaynakları

Serbest radikal oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir (16). Bu endojen kaynaklara bazı önemli örnekler aşağıda listelenmiştir ;

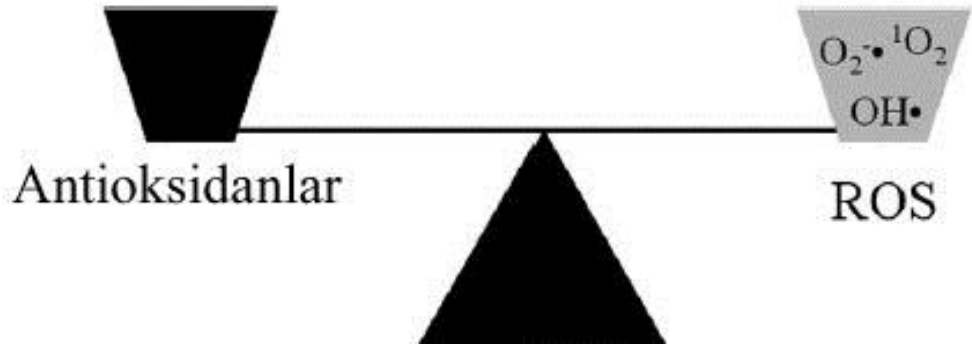
- Mitokondriyel elektron transport zinciri
- Mikrozomal elektron transport zinciri
- Ksantin oksidaz
- İndolamin dioksijenaz
- Galaktoz oksidaz
- Monoamin oksidaz
- Nötrofilik fagositler
- Monositler ve makrofajlar
- Lipo ve siklooksijenazlar
- Otooksidasyon reaksiyonları

Ekzojen kaynaklara ise örnek olarak; radyasyon, travma, sigara, hava kirliliği, oksidan ilaçlar ve entoksikasyonlar verilebilir.

2.1.3. Serbest Radikallerin Etkileri

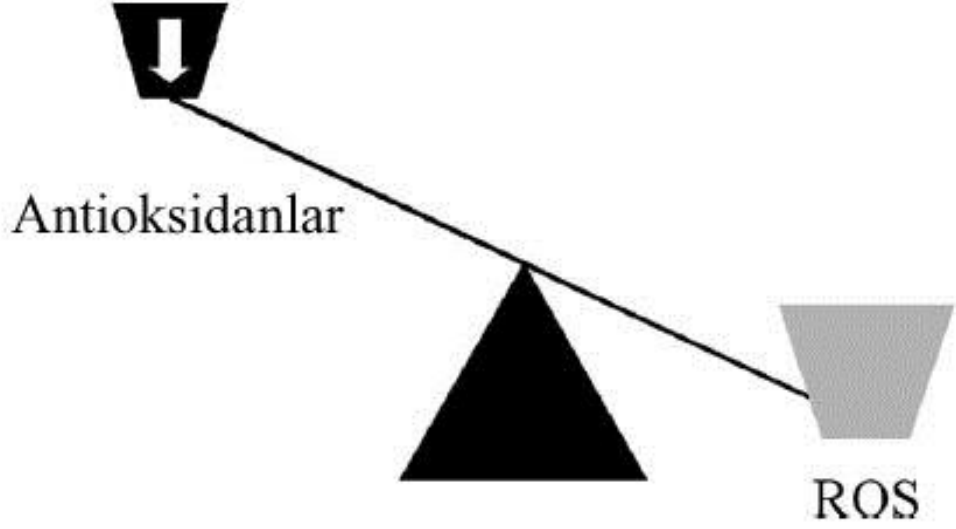
Hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidrat, enzim gibi tüm önemli moleküllerini etkilerler.

Normal metabolizma sırasında veya patolojik nedenlerle oluşabilen serbest radikaller savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak miktarlarda oluştukları zaman organizmada çeşitli hasarlara ve bozukluklara yol açarlar.



Şekil 2. Normal dengeli durum veya sürdürülebilir denge durumu (23)

Diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, iskemi/reperfüzyon hasarı, romatoid artrit, osteoartrit, Behçet hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar, psoriyazis gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kaldığı gösterilmiştir. Serbest radikal kaynaklı oksidatif stresin bu hastalıkların nedeni mi? ve/veya sonucu mu? olduğu bugün için tam olarak bilinmemekle birlikte, bu radikallerin pek çok hastalığın fizyopatolojisindeki önemi gün geçtikçe artmaktadır (17).



Şekil 3. Oksidatif stres (23): normal denge durumunun bozulması

2.1.3.1. Lipidlere etkileri (Lipid peroksidasyonu)

Lipidler serbest radikallere çok duyarlıdır. Reaktif oksijen türleri ile membran fosfolipidlerinin yapısındaki yağ asitleri reaksiyona girerek, lipid hidroperoksitlerini oluşturur. Bu olay temelde lipid peroksidasyonudur. Membran lipidlerinin okside olması ile, bu membranların fizikokimyasal özellikleri değişir, iyon geçirgenliği bozulur. Sonunda organel, hücre ve doku hasarı ortaya çıkar. Aldehit, dien konjugatları gibi çeşitli ürünler oluşmaktadır. Oksidasyona çok fazla duyarlı olan poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu neticesi en sonunda tiobarbitürik asit ile ölçülebilen malondialdehit (MDA) meydana gelir. Dokudaki ve kandaki MDA düzeyleri lipid peroksidasyonunu yansıtır ve lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. MDA hücre için çok toksiktir; mutajenik, genotoksik ve karsinojenik organik bir bileşiktir (18,19).

2.1.3.2. Proteinlere etkileri

Proteinlerin serbest radikal hasarından etkilenme dereceleri veya oksidasyona duyarlılıkları amino asid kompozisyonları ile ilişkilidir. Triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, methionin, sistein gibi amino asitlerde daha fazla olmak üzere, amino asitlerin türüne ve dizilimine göre, serbest radikallerden etkilenirler ve yeni serbest radikaller oluştururlar (20). Genel olarak doymamış bağ ve sülfür ihtiva eden moleküllerin serbest radikallerle etkileşimi daha fazladır, özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller meydana gelir. Serbest radikallerin etkisi ile; tiyol gruplarının oksidasyonu, protein karbonil, ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) oluşumu önemlidir. Okside proteinlerin tamir mekanizmaları oldukça sınırlıdır; eğer bu proteinler uygun bir şekilde yıkılamaz ise, birikerek ve zamanla hücreleri normal görevlerini yapamaz hale getirerek, hücre ölümüne veya nekroza yol açabilir.

2.1.3.3. Nükleik Asitler ve DNA'ya etkileri

İyonize radyasyon ile oluşan serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek, hücrelerde mutasyona ve ölüme yol açabilir (22). Sitotoksikite nükleik asit baz modifikasyonlarından kaynaklanan değişikliklerle veya DNA'daki diğer bozukluklarla alakalıdır.

2.1.3.4. Karbonhidratlara etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu, örneğin peroksit ve okzaldehitler meydana gelir. Bu moleküller, diabetes mellitus ve sigara içimi ile ilgili bazı kronik hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynarlar (17).

2.2. Antioksidan Sistem

Organizmalarda oksidan ürünlere karşı koruyucu mekanizmalar vardır. Antioksidanlar; biyomoleküllerde bozulmaya neden olan reaktif oksijen türlerini ortadan kaldırabilen, oksidatif hasarı ve yayılmasını engelleyen maddelerdir. Genel olarak antioksidanların etkileri; toplayıcı, süpürücü, bastırıcı, zincir kırıcı veya onarıcı karakterde olabilmektedir (24,25). Canlılarda çeşitli organ, doku, hücre ve hücre organellerindeki reaktif oksijen türlerine karşı, birtakım farklı antioksidanlar bulunmaktadır (26).

Reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonu temelde enzimatik yollarla sağlanır. Enzimatik antioksidanlar kofaktör olarak; bakır, çinko, mangan, demir, selenyum gibi elementler içerirler. Süperoksit dismutaz, katalaz, ve glutatyon peroksidaz gibi süperoksit ve hidrojen peroksiti temizleyen spesifik enzimler antioksidan savunmanın önemli bölümünü oluşturur.

2.2.1. Enzimatik antioksidanlar

2.2.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Organizmada serbest radikallere karşı ilk savunmayı süperoksit dismutaz enzimi gerçekleştirir. Süperoksit radikallerinin hidrojen perokside dismutasyonunu katalizleyen enzimdir ve böylece, çok daha reaktif olan hidroksil radikalının oluşumu da engellenmiş olmaktadır (27). Süperoksit dismutaz bütün temel aerobik dokularda mevcuttur. İnsanlarda bu enzimin sitozolik, mitokondriyel ve ekstraselüler olmak üzere üç formu vardır; en fazla bulunan sitozolik form dimerik yapıdadır ve Cu/Zn içerir, tetramerik yapıdaki mitokondriyel form Mn içerir, ekstraselüler form ise esasen interstisiyel doku aralıklarında ve ekstraselüler sıvılarda bulunur.

2.2.1.2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Glutasyon peroksidaz, glutasyonun indirgenmiş halini elektron vericisi olarak kullanarak, hidrojen peroksit ve lipid peroksitlerin detoksifikasyonunda etkin bir rol oynar (28,29). Glutasyon peroksidaz hücrelerin sitoplazmasında lokalizedir. Bu enzimler aktif merkezlerinde selenosistein içerip içermemesine göre ikiye ayrılırlar; selenyum içeren tipin peroksitlerin detoksifikasyonunda önemli bir etkinliği olduğu halde, selenyum içermeyen tipin antioksidan etkinliği düşüktür ve sadece lipid hidroperoksitlerini metabolize eder.

2.2.1.3. Glutasyon Redüktaz (GSH-Redüktaz)

Okside glutasyonun(GSSG) yeniden redükte glutatyon(GSH) dönüştürülmesi, antioksidan savunmanın etkinliğini sürdürebilmesi için önemlidir.

Glutasyon redüktaz, NADPH varlığında, bu indirgenme reaksiyonunu katalizler. Sağlıklı organizmalarda redükte glutasyonun yüksek, okside glutasyonun ise düşük konsantrasyonlarının sağlanması ve sürdürülmesi esansiyeldir. Glukozun bir kısmı, NADPH eldesi için, pentoz fosfat yoluna yönlendirilir (29).

2.2.1.4. Katalaz (CAT)

Katalaz; 4 adet hem grubu içeren bir hemoproteindir. Katalaz enzimi esas olarak peroksizomlarda lokalizedir. Bu enzim; lipid peroksitler gibi büyük moleküllere karşı etkin olmadığı halde, hidrojen peroksiti parçalayıcı etkisiyle oksijen ve su açığa çıkartır (30).

2.2.1.5. Glutasyon S-Transferaz (GS-T)

Glutasyon(γ -glutamil-sisteinil glisin); glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptiddir. Glutasyon genellikle GSH olarak kısaltılır; -SH sisteinin sülfidril grubuna işaret eder ve molekülün aktif kısmıdır. Glutasyon S-transferazlar; ksenobiyotiklerin metabolizmasını veya detoksifiye edilmelerini katalizleyen enzimlerdir. Hücrelerdeki bazı lipid peroksitlerine karşı peroksidaz aktivitesi, bazı moleküllerin bağlanması, depolanması veya transportu bu enzimlerin fonksiyonları arasındadır (28,29).

2.2.2. Nonenzimatik antioksidanlar

Antioksidan etki gösteren ve enzim olmayan birtakım maddeler de vardır. Bu antioksidanlara örnek olarak; seruloplazmin, transferrin, hemoglobin, miyoglobin, ferritin, bazı vitaminler (vitamin C, A, E), urat, bilirubin, glutatyon, sistein, metiyonin, bazı ilaçlar (rekombinant süperoksit dismutaz, ksantin oksidaz inhibitörleri, NADPH oksidaz inhibitörleri, mannitol, probukol gibi), laktoferrin ve albumin verilebilir. Nonenzimatik antioksidanlar intraselüler etkinliklerinin yanı sıra, ekstraselüler mesafede de etkinlik gösterirler (26).

2.3. Osteoartrit

Osteoartrit ; çok sık karşılaşılan romatizmal hastalıklarından biridir. Kronik, ilerleyici ve dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Dejeneratif eklem hastalığı ve osteoartroz sık kullanılan diğer isimleridir. Erişkinlerde ağrının ve fonksiyon kaybının en sık görüldüğü eklem hastalığıdır. Görülme sıklığı yaş ilerledikçe artmaktadır (31).

Son yıllarda osteoartrit hakkındaki bilgilerimizin artmasına rağmen, bu hastalığın patogenezi henüz tamamen açıklanamamıştır. Osteoartrit genetik, hormonal, biyokimyasal, biyomekanik ve başka diğer faktörlerin rol oynadıkları multifaktöriyel bir hastalıktır (32-36).

Kıkırdağın ilerleyici kaybı ve kemik kenarlarının aşırı büyümesiyle karakterizedir. Eklem stabilitesini etkileyen bir problemdir. Patolojik değişiklikler eklem kıkırdağı, komşu kemik ve sinovya da görülmektedir; subkondral kemiği,

ligamanları, kapsül, sinovya ve çevre kas dokusunu da etkileyebilmektedir. Hastaların önemli bir yüzdesinde sınırlı bir derecede inflamasyon görülmektedir (sinovit) .

Osteoartrit deyimi enflamatuvar bir hastalığa işaret etmekle birlikte, ve iltihabi hücrelerin varlığına rağmen, aslında osteoartrit eklemde intrinsek bir hastalığı olarak kabul edilir.

Herhangi bir eklemde tutulumu görülebilir ama özellikle yük taşıyan eklemleri etkiler. Zamanla eklemde biyomekanik dinamiklerinin etkilenmesi sonucunda eklemde fonksiyonel yetmezlik gelişir.

Osteoartrit insidansının belirlenmesinde sorunların olmasına karşın, yapılan bazı çalışmalarda OA insidansı (100.000'de) 100-136(el) ; 45-250(diz) arasındadır. Amerika Birleşik Devletlerindeki ileri yaş kadınlarda OA insidansı daha yüksektir. ABD'de erişkinlerde klinik OA prevalansı % 4.5 civarındadır. Yaşla prevalansın artarak 60 yaşın üzerinde erkeklerde % 17'ye, kadınlarda 29.6'ya yükseldiği belirlenmiştir.

Ülkemizde ülke çapında yapılmış genel bir OA prevalans çalışması yoktur ancak Akdeniz Üniversitesinin yaptığı bir araştırmada Antalya'da kent içinde yaşayan ve 50 yaş üzerindeki bireylerde diz eklemde osteoartrit sıklığı erkeklerde % 8 , kadınlarda ise % 22 civarlarında bulunmuştur (37).

Ortalama yaşam süresinin uzadığı günümüzde osteoartrit, özellikle yaşlılarda fonksiyon bozukluğu, hatta sakatlıklara yol açabilmesi nedeniyle, önemli bir hareket sistemi hastalığı haline gelmiştir.

Uzun yıllar, sık rastlanan ama pek fazla tedavi seçeneği olmayan bir hastalık olarak görülmüş, bilim adamlarınca üzerinde çalışma yapmaya çokta değer bulunmamıştır. Son zamanlarda bu görüşler hızla değişmiştir. Şüphesiz bunda yaş ortalamamızın yükselmesinin de rolü olmuştur. Artık üzerinde yoğun çalışmaların yapıldığı hastalıklardan biridir.

Osteoartritin karakteristik bazı özelliklerinin incelenmesinde epidemiyolojik çalışmaların önemi büyüktür. Böyle çalışmalarla risk faktörleri belirlenebilir, ileriye yönelik planlamalar yapılabilir, hastalığın ve/veya hastalığın neden olduğu sakatlıkların önlenmesi bakımından tedbirler alınabilir. OA ile ilgili epidemiyolojik araştırmalar en çok diz eklemi üzerinedir.

2.3.1. Risk Faktörleri

OA ile ilişkili risk faktörlerini sistemik ve lokal faktörler olarak kabaca iki kısımda incelemek mümkündür (38). Sistemik faktörler zedelenmeye yatkınlık yaratır ve tamiri önler. Lokal faktörler ise mekanik etkilerinden dolayı eklem hasarına doğrudan katkıda bulunur. Eklem tutulumunun şiddeti, yeri ve progresyonu, risk faktörlerinin yoğunluğu ve önemine göre, değişkenlik gösterir. İleri yaş, dişi cinsiyet, genetik özellikler, kemik mineral yoğunluğunda artış gibi sistemik faktörler eklem kıkırdağını zedelenmeye yatkın hale getirir; obezite, sportif ve mesleki aktiviteler, eklem zedelenmesi, eklem yapısal özellikleri,

eklem laksişitesi ve kas gücünde azalma gibi lokal faktörler ise mekanik etkilerinden dolayı eklem dejenerasyonuna doğrudan katkıda bulunurlar;

- Yaş
- Genetik
- Cinsiyet
- Endokrin veya metabolik faktörler
- Obezite
- Egzersiz
- Eklem zedelenmesi
- Eklem instabilitesi
- Eklem aşırı yüklenmesi
- Eklem yük dağılımı değişikliği

Tüm eklemlerdeki OA insidansı ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Yaşın ilerlemesiyle vücutta kıkırdağı etkileyen pek çok değişiklik ortaya çıkmaktadır, örn. fizyolojik yanıtların veya yanıt verebilirliğinin azalması, eklemleri çevreleyen ligamanların laksişitesinin artması, eklemlerin majör şok emicileri olan kasların gücünün ve proprioepsiyonun azalması, nonkalsifiye kıkırdak ile kalsifiye kıkırdağı birbirinden ayıran tidemark (kıyı-izi)ın artiküler yüzeye yakınlaşması /nonkalsifiye kıkırdağın incelmış olması (38). Eklem kıkırdağında hücreler sayıca azalır, kimyasal değişiklikler de olur. Yapısı bozulmuş kıkırdağın yüzeyinde fibrilasyon denilen yarılmalar meydana gelir.

Osteoartritte genetik özelliklerin belirlenmesi özellikle iki açıdan önemlidir:

- 1) Hastalık klinik olarak ortaya çıkmadan önce, moleküler genetik teknikleri ile risk profili belirlenerek, koruyucu önlemler alınabilir.
- 2) Etkilenen proteinlerin moleküler etkisinin bilinmesi ile farklı tedavi seçenekleri oluşturulabilir.

Osteoartrit önceleri tek genli mendelyen geçişli bir hastalık olarak ifade edilmişse de, çok faktörlü ve çok genli hastalıklardan biridir. Bu genlerin birbirleri ile etkileşimi yanında, çevresel faktörler de bu genlerle etkileşmektedir.

Bazı erken ailesel jeneralize OA olgularında kollajen ve prokollajen (tip2) gibi majör kıkırdak proteinlerinin genlerinde çeşitli tek nokta mutasyonları olduğu ifade edilmektedir. Heberden nodüllerinin eşlik ettiği tip kadınlarda dominant, erkeklerde ise resesif olan otozomal bir genle taşınır. Heberden nodüllerinin eşlik etmediği tip ise poligenik geçiş göstermektedir.

Normalde kartilaj matriksi için anabolik etkileri olan GDF-5'i (growth differentiation factor 5) kodlayan GDF-5 geninin polimorfizmi veya mutasyonu , GDF-5 miktarının azalması nedeniyle, yüksek OA riskinden sorumludur.

Kalıtımın rolü el ve kalça osteoartritlerinde, diz OA'ya göre daha belirgindir. Jeneralize osteoartrit ise aslında daha çok yaşlanmayla ilişkili görünmektedir.

. Reaktif oksijen radikallerinin kıkırdaktaki hasarı arttırmasını önlemek için, Vit C ve E gibi antioksidan vitaminler rasyoneldir. Beta-karoten alımı da, diz OA progresyonunu önlemektedir (39).

Kadınlarda menopoz sonrası OA insidansının artması, östrojen eksikliğinin etyolojide bir rolü olabileceğini düşündürmektedir ancak geçmişte veya halen östrojen replasman tedavisi Heberden nodülleri riskinin artışıyla ilişkili bulunmuştur. Çelişkilerin yoğun olduğu bu konuda yeni çalışmalara gereksinim vardır.

D vitamini eksikliği olanlarda, D vitamini tedavisi faydalıdır, örn. Kalça osteoartriti gelişimine karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir

2.3.2. Osteoartrit Osteoporoz ilişkisi

Osteoartrit ve Osteoporoz yaş ilerledikçe çok sık karşılaşılan iki hastalıktır. Bu iki hastalık aynı kişide görülebilir ama bu birliktelik durumuyla nadiren karşılaşılır; osteoartrit ve osteoporoz arasında ters veya negatif bir ilişki olduğunu ileri süren çalışmalar vardır ancak hala bu ilişki tam olarak anlaşılabilmiş değildir (40). Kemik mineral yoğunluğundaki azalmayla karakterize olan osteoporozlu hastalarda OA daha az görülmektedir ve benzer şekilde kemik mineral yoğunluğunda artışın görüldüğü OA, osteoporoza karşı koruyucudur. Bu ters ilişki büyük eklem tutulumlu olgularda daha belirgindir.

Osteoartriti olan hastalarda yüksek kemik dansitesine rağmen, esasen düşük dansitede beklenen fraktür riski gibi komplikasyonlarda bir azalma yoktur. Kırık riskinin azalmaması, muhtemelen kas gücü farklılıkları, denge bozuklukları gibi düşmeye yatkınlaştırıcı faktörlerle ilişkilidir. Osteoartritte yüksek kemik mineral kütleli subkondral kemiğin sertliği, kırıkta üzerine mekanik stresi

arttırır. Öte yandan osteoporotik kemiğin, normal kemiğe göre, yükleri daha etkili bir şekilde absorbe edebileceği ileri sürülmektedir ve böylece kıkırdağa daha az stres aktarılmış olur.

Osteoartritte insülin benzeri büyüme faktörü-I ve II gibi, birtakım büyüme faktörlerinin konsantrasyonlarında artış olduğu bilinmektedir ve sonuçta kemik kütlesindeki artışın osteoporoza karşı koruma sağladığı düşünülmektedir. Östrojen eksikliği, fiziksel inaktivite, düşük vücut ağırlığı gibi osteoporozla ilişkili risk faktörleri ise osteoartrit gelişimini geciktirebilir veya önleyebilir. Bazı toplumlarda ırk ve genetik faktörlerle ilişkili olarak; minyon yapı, düşük vücut ağırlığı nedeniyle iskelet daha az stres altındadır. Dolayısıyla osteoartrit gelişim riskleri düşük, osteoporoz riskleri ise yüksektir (41).

Osteoartrit ve Osteoporoz arasındaki ilişkinin kesin olarak ortaya konması, patofizyolojik mekanizmalar ve tedavi açısından önem taşır. Eğer bu iki hastalık birbirlerini önlüyorsa, bunun klinik pratikte önemi vardır. Jeneralize osteoartrit, henüz belirgin kemik kaybının olmadığı menopoz döneminde görülmeye başlar. Bu dönemde osteoartritin varlığı, profilaktik osteoporoz tedavisi açısından risk altındaki bireyleri belirlerken, iyi bir negatif belirleyici olarak kullanılabilir. Osteoporoz tedavisinin de osteoartrit riski ilişkili ciddi olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır, örneğin Bifosfonatların kondroprotektif etkilerinden söz edilmektedir.

2.3.3. Osteoartrit ve Obezite

Obezite diz osteoartriti gelişimi için, progresyonu da hızlandırır, en önemli modifiye edilebilir risk faktörüdür (42). Obezitenin kalça OA ile ilişkisi çok güçlü değildir. Yürüme esnasında insanların vücut ağırlıklarının 3 ile 6 katı arasında bir yük dizlerine binmektedir ve dolayısıyla vücut ağırlığı daha fazla olanlarda ,bu yükte daha fazla olacaktır (43,44). Yük taşıyan eklemlerde mekanik kuvvetlerdeki artış eklem dejenerasyonuna yol açan birincil faktördür (45). Obezite sadece kıkırdak üzerine mekanik stresi arttırmaz, ayrıca postürü, yürüyüşü , fiziksel aktivite düzeylerini de değiştirerek eklem biyomekaniğinde bozulmaya neden olur (46). Obezite dolaşan sistemik metabolik faktörler veya mediyatörler aracılığıyla da OA için yine risk oluşturur. Aşırı miktarda yağ dokusu bazı büyüme faktörleri ve hormonlar aracılığıyla kıkırdak dokuyu da etkileyebilmektedir.

2008 yılında 199 ülkedeki verilere göre dünyada yaklaşık 1.5 milyar fazla kilolu yetişkin ve 500 milyon obez yaşamaktadır (47,48). Günümüzde ABD nüfusunun yaklaşık 2/3'ü kiloludur (49). Obezitenin ABD ekonomisine bir yıllık maliyeti 2010 yılında 215 milyar doların üzerindedir ve normal kilolu yetişkinlere harcanan paranın yaklaşık iki katıdır (50). Bu maliyetin 2030 yılına kadar daha da artacağı öngörülmektedir (51).

ABD'de 60 yaş ve üzerinde 4 milyondan fazla semptomatik diz osteoartriti raporlanmıştır. Radyolojik bulguları olan vaka sayısı ise 13 milyondan fazladır (52).

Obezite total vücut adipoz (yağ) doku kütlesinin /adipozitenin artması durumudur: Artmış vücut ağırlığı veya kilo artışıyla terimsel olarak eşdeğer kullanımının sık olmasına rağmen, çok kaslı yapıdaki bireylerde adipozite artışı olmaksızın vücut ağırlıklarının artışı mümkündür.

Android tip (erkek tipi) obezitede yağ dağılımı sentripedaldır; yağ vücudun üst kısmında daha çoktur, ekstremitelerde nispeten azdır. Bel/Kalça oranı yüksektir. Sentripedal şişmanlıkta CT ile yağ dağılımı tarandığında yağın özellikle omentum ve mezenterde toplandığı görülür. Halbuki gynoid tip (kadın tipi) obezitede yağ ; kalça ve uylukta toplanmıştır.

Özellikle intraabdominal ve abdominal derialtı yağ dokusu, kalça ve alt ekstremita yağ dokusuna göre, daha fazla önemdedir. Obezitenin en önemli komplikasyonlarından pek çoğu-örn. İnsülin direnci, diabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperandrojenizm (kadınlarda) - genel obeziteden ziyade, intraabdominal ve/veya üst vücut yağıyla daha güçlü derecede ilişki göstermektedir. Böyle olmasında intraabdominal adipozitlerin lipolitik olarak daha aktif olmalarının rolü olabilir , viseral adipozitlerin salgıladıkları adipokinlerin veya sitokinlerin obezitenin bazı sistemik komplikasyonlarındaki çok muhtemel ek rolleri aktif bir araştırma/çalışma alanıdır (41).

Obezite ilişkili bazı klinik durumlar :

- Hipertansiyon
- Konjestif kalp yetmezliği
- Koroner arter hastalığı

- Kor pulmonale
- Pulmoner emboli
- Hipoventilasyon sendromu
- Obstrüktif uyku apnesi
- Metabolik sendrom
- Tip 2 diabet
- Polikistik over sendromu
- Dislipidemi
- Gastroösofajiyel reflü hastalığı
- Yağlı karaciğer
- Kolelitiazis
- Kolon kanseri
- Gut
- Osteoartrit
- Meme kanseri
- Uterin kanser
- Demans
- Stroke

2.3.4. Osteoartritin patogenezi ve fizyopatolojisi

Son yıllarda osteoartritli hastalarda oluşan patolojik, biyomekanik ve biyomoleküler değişiklikler ve mekanizmalar hakkındaki bilgilerimizin artmış

olmasına rağmen, bu hastalığın patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır; osteoartrit genetik, metabolik, mekanik ve diğer faktörlerin rollerinin olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. 1950 & 1960'larda Kellgren ve Lawrence radyolojik skorum sistemlerini geliştirirken, osteoartrit bozuklukları vurguladılar (53). Yinede 1986 yılından önce osteoartritin standart bir tanımı yoktu.

Osteoartritte Yeni Ufuklar toplantısı (1994); bir grup aslında birbirinden farklı etyolojileri olan hastalığın örtüştüğü bir durumdur.

'Osteoartritin Etiyopatogenezi' konferansındaki kapsamlı bir tanıma göre (klinik, patolojik ve histolojik karakteristikler/özellikler) ise:

- Sistemik etkiler olmaksızın değişik derecelerde lokal inflamasyon,
- Eklem ağrısı ve hassasiyet,
- Hareket kısıtlanması,
- Krepitasyon ve bazen effüzyon,
- Aşırı yük binen bölgelerde kıkırdağın düzensiz dağılımlı kaybı,
- Subkondral kemiğin sklerozu,
- Subkondral kistler,
- Marginal osteofitler,
- Artmış metafizeal kan akımı,
- Kıkırdak yüzeyinin fragmentasyonu,
- Kıkırdakta vertikal yarıklar,
- Değişken kristal depolanması,
- Kondrositlerin klonlaşması

Artiküler kıkırdağın hücresel bileşenleri olan kondrositler; mezenşimal hücrelerden köken alırlar. Bu dokunun kan damarları ve sinirleri yoktur, beslenmesi diffüzyonla gerçekleşir. Eklem kıkırdağı sürtünmeyi azaltan, etkili yük dağılımını sağlayan özelleşmiş bir yapıdır.

Eklem kıkırdağının yapısında bol miktarda su vardır ve tek temel hücreleri olan kondrositler çeşitli makromolekülleri sentezler (54).

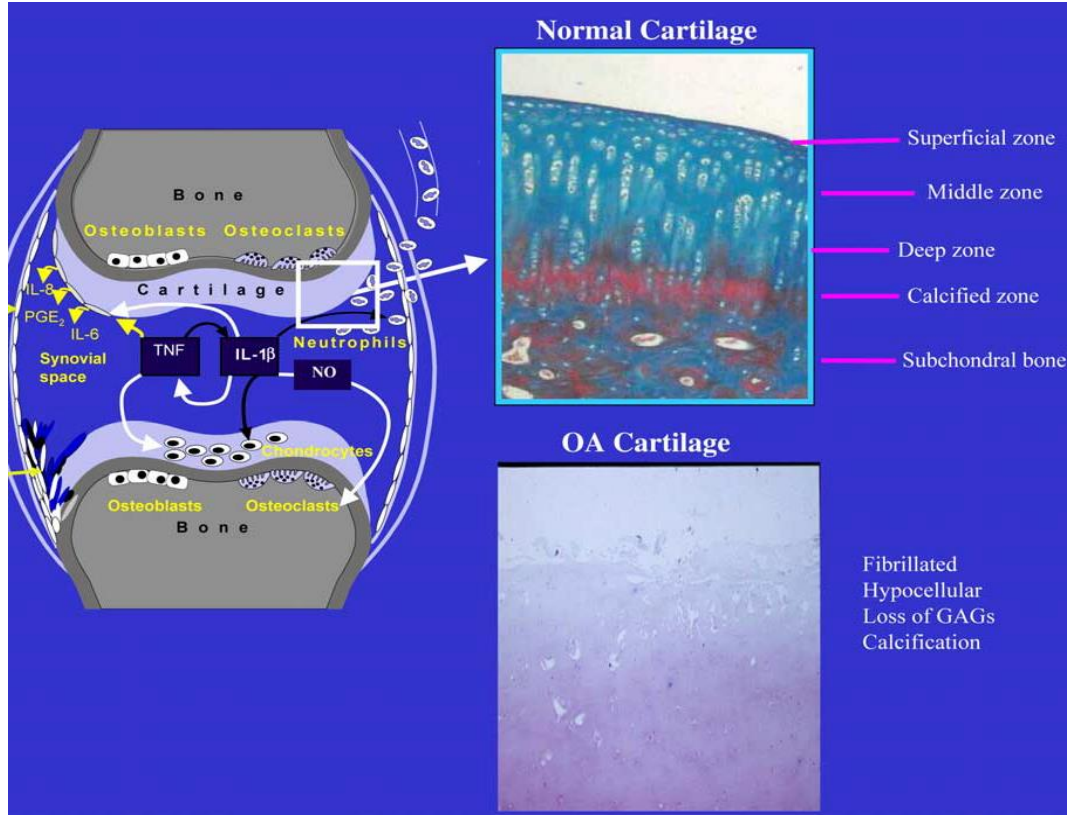
Hücre dışı matriks kollajen ve proteoglikan ağlarından oluşur; kollajen gerilme gücünü sağlar, kompresyona dayanmayı sağlayan ise proteoglikanlardır (55).

Ekstraselüler matriks temel molekülleri:

- Kollajen
- Proteoglikanlar
- Glikoproteinler ve Su (önemli oranda)

Eklem kıkırdağının kollajeni ağırlıklı olarak tip 2 kollajendir. Kıkırdak glikozaminoglikanları; hyalüronik asit, kondroitin sülfat , keratan sülfat ve dermatan sülfattır. Proteoglikanlar olarak ise iki grup vardır; proteoglikan agrekanlar ve küçük proteoglikanlar (dekorin, biglikan ve fibromodulin ilişkili).

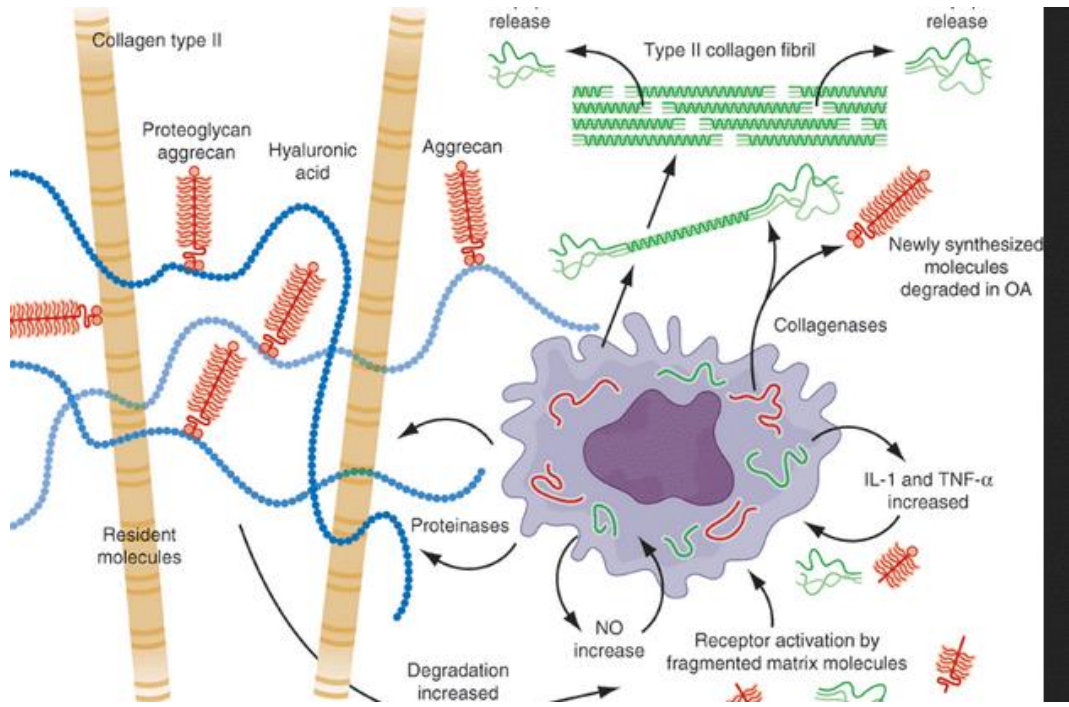
Agrekanlar proteoglikanların önemli bir kısmını oluşturur ve negatif yüklü olan bu moleküller glikozaminoglikan zincirinin (kondroitin-4-sülfat& 6-sülfat, keratan sülfat) protein çekirdeğe bağlanmaları ile oluşur. Birçok agrekan molekülü uzun bir hyalüronat zincirine bağlanır ve böylece proteoglikan agregatlarını oluşturur.



Şekil 4. Normal ve Osteoartritlik artiküler (eklem) kıkırdak dokuları (56)

Osteoartritte esas olan kondrositlerdeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerdir. Fizyolojik koşullarda koruyucu yeteneğe sahip bu hücreler, hastalık sürecinde yetersiz bir hale gelir. Çünkü kapasiteleri sınırlıdır. Fizyolojik durumlarda anabolik ve katabolik aktiviteler arasında bir denge/homeostasis söz konusudur. Osteoartritte bu dengeli durum katabolizma yönünde bozulmuştur.

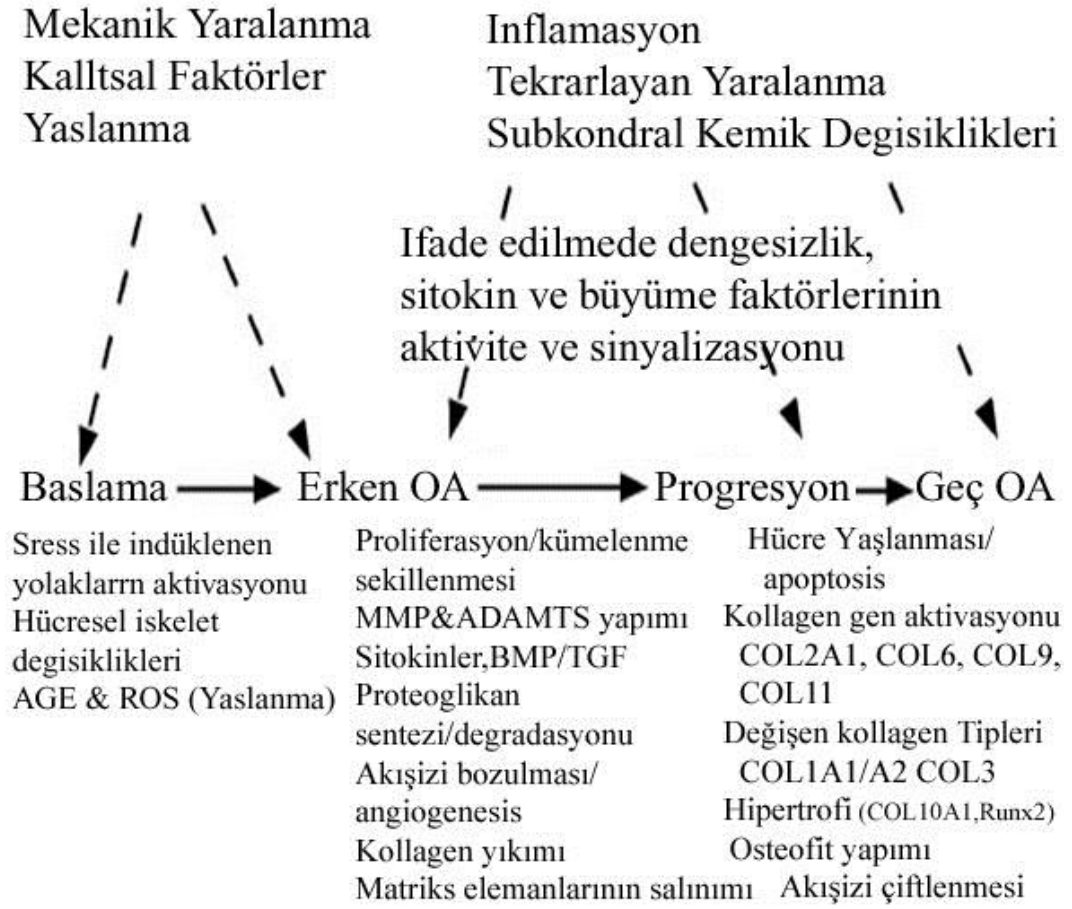
Osteoartrit kıkırdak tensil özelliklerinin ve hidrolik permeabilitenin değişmiş olmasıyla karakterizedir. Biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında; proteoglikan konsantrasyonunda azalma, boyutlarında ve agregasyonunda olası değişimler, kollajen boyutlarında, dokusunda değişim, matriks makromoleküllerinin artmış sentezi ve yıkımı sayılabilir.



Şekil 5. Osteoartritin patofizyolojisi (57)

Osteoartrit gelişiminde evreler:

- EvreI'de kıkırdak matriksinin proteolitik yıkımı vardır.
- EvreII'de yıkım ürünlerinin sinoviyal sıvıya salınımı gerçekleşir.
- EvreIII'de sinoviyal inflamasyon başlar, enflamatuvar sitokinler oluşur.



Şekil 6. Osteoartritte etiyolojik mekanizmalar ve evreler (58)

Kıkırdak katabolizması, kıkırdak sentezini aştığı zaman osteoartritin geliştiği düşünülmektedir. Ancak aslında başlangıç olayın alttaki kemikteki değişimlerden ve eklem kıkırdağının bu durumla başa çıkmaya çalışmasından mı? kaynaklandığı, yoksa başlangıç yetmezliğin sadece kıkırdakta mı? olduğu konusu henüz tartışmalıdır. Genel olarak interlekin-1 ve tümör nekrozis faktör-alfa gibi proenflamatuar sitokinler aktivasyonda etkili olurlarken, doku büyüme faktörü-beta ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 kıkırdak sentezi yoluyla kıkırdağın onarımında rol oynarlar (59,60,61).

2.4. Tedavi edici egzersizler

Osteoartrit iskeletin bazı bölgelerinde, örneğin distal interfalangeal eklem ve diz, daha sık görülür. Dizde tibiofemoral bölüm sık tutulur; patellofemoral eklem tutulumu olan vakalarda tibiofemoral tutulum da genellikle vardır. Primer diz osteoartriti risk faktörleri içinde yaş, kadın cinsiyet, obezite, travma ve quadriceps kasının zayıflığı önemlidir. Diz osteoartriti en semptomatik seyreden osteoartrittir. Hastalar en sık ağrı, eklemlerde katılık, instabilite ve fonksiyon kaybından yakınmaktadır. Ağrıya bağlı hareketsizlik, diz çevresindeki kas kütlelerinde azalmaya ve eklemden instabiliteye yol açar. Bu hastalığın tedavisindeki amaçlar temel olarak ağrıyı ve fonksiyonel özürünü azaltmaya yöneliktir (62).

Osteoartritte tedavinin amacı, ağrıyı gidermek, motor gücü, eklem hareket genişliğini, mobilitayı ve bunlara bağlı olarak fonksiyonu korumaktır. Uygulanan girişimler arasında farmakolojik olan (analjezikler, gerektiğinde antiinflamatuvarlar, hastalık modifiye edici glukozamin sülfat, keratan sülfat, hiyalüronan gibi maddeler) ve farmakolojik olmayan (kilo vermek, breysler, baston, koltuk değneği, yürüteç gibi yardımcı cihazlar, kas güçlendirmeyi amaçlayan egzersizler, fizik tedavi ve eklem rehabilitasyonu gibi uygulamalar) yaklaşımlar vardır. Osteoartritte medikal tedavi hastalığın sürecini değiştirmemektedir, farmakolojik olmayan yaklaşımların ve bunlardan özellikle egzersiz tedavisinin önemi giderek artmaktadır. Diz OA'lı hastalarda kuadriseps kas kuvveti hemen daima zayıftır (63,64). Hızla gelişen kuadriseps atrofisini önlemek için, mümkün olduğunca erken bir dönemde egzersizlere başlanmalıdır.

Kas kuvvetini arttırmak ve atrofiyi önlemek için güçlendirme egzersizleri yapılmalıdır. Kas kuvvetinde artış dirençli egzersizle sağlanabilir. Dirençli egzersiz; kasın dinamik veya statik kasılmasına bir kuvvetle karşı konulmasıyla gerçekleştirilir. Dirence karşı kas kuvvetini arttırmanın; lokomotor sistem yaralanmalarının önlenmesinde ve rehabilitasyonunda, sportif performansı arttırmada, özellikle kas ve yumuşak dokuda katabolik yıkımın arttığı yaşlanma, sistemik hastalık, yaralanma gibi durumlarda fonksiyonel kapasitenin sağlanmasında önemi vardır. Dirençli egzersizlerle kas kuvvetinin yanı sıra, dayanıklılık ve güç artışı da hedeflenir. Kas kuvveti, dayanıklılığı ve gücü birbirleriyle ilişkili kavramlardır ve dirençli egzersizle hepsi geliştirilebilir. Semptomları arttırmadığı için başlangıçta izometrik egzersizler, daha sonra ise fonksiyonları arttırmada etkili olan izotonik ve izokinetik egzersizler önerilir. İzokinetik egzersizlerin maksimal kas gerilimi ve egzersiz sırasında gelişebilecek ağrı ve yorgunluğa uyum sağlama açısından üstünlükleri söz konusudur (65). Osteoartritte cerrahi girişim ise, belli endikasyonları gerektirir.

Hastanın egzersiz öncesi değerlendirilmesi, fonksiyonel yetersizliğinin tespit edilerek anatomik olarak ilişkilendirilmesi ve kineziyolojik açıdan incelenmesi gereklidir. Hasta etraflıca değerlendirilerek uygun egzersiz yöntemine karar verilmelidir. Terapötik egzersizler her hasta için ayrı olarak planlanır. İyi planlanmış bir egzersiz programı örneğin eklem ağrısını gidermede ilaçlar kadar etkili olabilir. Kalori kısıtlaması ile birlikte uygulanan egzersiz tedavisi ağrıların giderilmesinde özellikle etkilidir (65,66,67,68).

OA için önerilen egzersizler şöyle sıralanabilir; eklem hareket açıklığı egzersizleri, germe egzersizleri, aerobik egzersizler, güçlendirme egzersizleri, proprioseptif reedükasyon. Egzersiz tedavisinin en iyi, en etkili uygulama metodu halen araştırılmaktadır. Diz osteoartriti tedavisinde farklı egzersiz metodlarının hangisinin veya hangilerinin daha etkili olduğu ve birbirlerine üstünlükleri konusunda henüz tam bir konsensus yoktur. Ayrıca bu tarzda yapılmış çalışmalar fazla sayıda değildir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 13 Haziran 2012/248 nolu kurul kararı ile onay alınarak, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1. Çalışmaya Alınacak Hastaların Belirlenmesi

Numuneler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalına başvurmuş olan diz osteoartriti olgularından temin edilmiştir. Araştırma için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan gerekli izin alınmıştır. Çalışmada toplam 36 hastaya ait serum örnekleri malondialdehit (MDA) ve süperoksit dismutaz (SOD) tayinlerinde numune olarak kullanılmıştır. Numuneler, çalışılan zamana kadar, -80 °C'de saklanmıştır.

Hastalar iki gruba ayrılmıştır; bazal değerlendirilmeleri ve diz muayeneleri yapılarak, ağrı için VAS (vizüel analog skala), fonksiyon için WOMAC (Western Ontario & McMaster) fonksiyonel alt skalası skorları belirlenmiştir. 22 hasta (1.grup; izokinetik egzersiz grubu) 3 hafta boyunca haftanın 5 günü Cybex marka (Lumex,Inc,Ronkonkoma,NY) dinamometre ile izokinetik diz egzersizi, izometrik kuadriceps ve eklem hareket açıklığı egzersizi yapmış ve egzersiz sonrası soğuk paket ve TENS (transkütan elektriksel sinir stimülasyonu) tedavileri almıştır. Diğer 14 hasta ise (2.grup) sadece diz eklemine yük bindirmeyen eklem hareket açıklığı egzersizi, izometrik kuadriceps egzersizi, egzersiz sonrası soğuk paket ve

TENS tedavileri almıştır. Çalışma sürecinde çalışmaya alınan hastaların ancak istisnai çok lüzumlu hallerde, sadece analjezi amaçlı Paracetamol tablet kullanmalarına izin verilmiş, tedavi bitiminde her hastanın diz muayeneleri, ağrı ve fonksiyonellik ölçümleri tekrarlanmıştır. Ayrıca tedavi öncesinde ve sonrasında, tüm hastalarda 60°/sn açısal hızda diz ekstansiyon pik tork ölçümleri yapılmıştır.

Çalışmadaki tüm hastaların, yine tedavi öncesinde ve sonrasında olmak üzere, kan serumlarından oksidan parametre MDA spektrofotometrik yöntemle tayin edilmiştir, antioksidan parametre serum SOD tayini için ise cayman marka ticari kit (katalog no:706002) kullanılmıştır.

3.1.1. Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Kellgren-Lawrence evre 4 diz osteoartriti olan hastalar
- Enflamatuar artrit (R.Artrit, Ankilozan Spondilit etc)
- Aktif Sinovit
- Şiddetli ağrı
- 15 dereceden fazla valgus deformitesi
- 15 dereceden fazla fleksiyon kontraktürü
- AP düzlemde >10 mm & ML düzlemde >15 mm hareket
- Diz cerrahisi ve/veya protez yerleştirme öyküsü
- Son 3 ay içindeki intraartiküler enjeksiyon
- Son 6 ay içindeki fiziksel terapi
- Oral veya im steroidler
- İlerlemiş kalça osteoartriti

- Gebelik
- Diz bölgesinde yansıyan ağrı
- İlerlemiş kardiyovasküler hastalık
- Kas zayıflığına neden olan herhangi bir hastalık
- Malignansi
- Mental hastalık
- Hemiparezi
- Egzersizi engelleyici durumlar
- Travma

3.1.2. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri

Kellgren-Lawrence evrelemesine göre evre 1-2-3 diz osteoartriti olan hastalar

3.2. Deneyler

3.2.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

- Hassas terazi (Schimadzu, Libror, AEG 220)
- pH metre (Jenway)
- Su banyosu (Barnstead / lab-line)
- Santrifüj (Hermle Z 380K)
- Soğutmalı santrifüj (Damon IEC, B-20A soğutmalı, Hermle Z 323 K)

- Vorteks (Heidolf Reax 200, Labinco L 24)
- Orbital alkalayıcı (Nüve SL 350)
- HITACHI U-2900 Spektrofotometre
- BIOTEK ELx50 ELISA plaka yıkayıcı
- BIOTEK ELx800 ELISA plaka okuyucu

Biyokimyasal analizler için araştırma laboratuvarında mevcut olan diğer gerekli malzemeler de kullanılmıştır.

3.2.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sülfürik asit (H_2SO_4), 1,1,3,3-tetraetoksipropan (TEP), Trikloroasetik asit (TCA), Tiyobarbitürik asit (TBA), n-butanol.

3.2.3. Kullanılan Yöntemler

3.2.3.1. Serum MDA düzeylerinin tayini

MDA' nın asidik koşullar altında tiyobarbitürik asit reaktifi ile reaksiyonu sonucu pembe renkli bir ürün oluşur ve metod, oluşan pembe renk absorbansının 532 nm'de spektrofotometrik ölçümü esasına dayanmaktadır (69,70).

Reaktifler

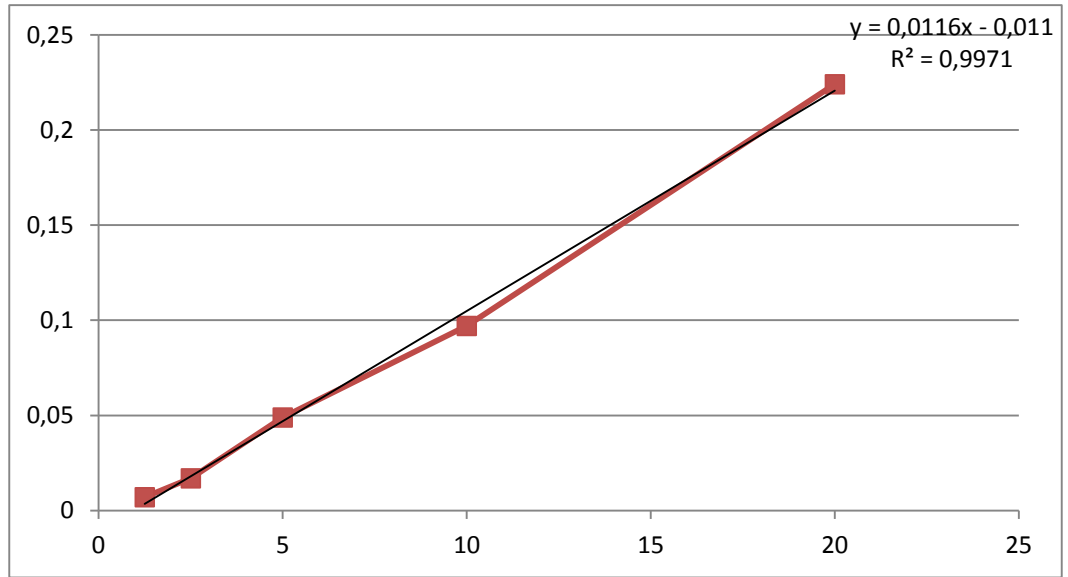
- % 20 Trikloroasetik asit
- % 0.67 Tiyoarbitürük asit
- n-butanol
- 20 nmol/ml stok standart: 25 µl 1,1,3,3-tetraetoksipropen
100 ml' ye deiyonize su ile tamamlanır. Bu karışımından 1 ml
alınarak %1 Sülfürük asit ile 50 ml' ye tamamlanarak, 2 saat
oda ısısında bekletilir.

Deneyin Yapılışı

1. Standart olarak stok standarttan 0.625 nM, 1.25 nM, 2.5 nM, 5 nM, 10 nM 1,1,3,3 tetraetoksipropen (TEP) hazırlanır. % 20 TCA ve % 0,67 TBA çözeltileri hazırlanır.
2. Numune ve standartlar için önce tüpler hazırlanır. 125 µl serum ve standartlar üzerine sırasıyla; 625 µl TCA ve 250 µl TBA eklenerek vortekslenir. Tüpler, 90 °C' deki sıcak su banyosunda 30 dk bekletilir ve sonrasında hemen soğutulur. Tüplere 1 ml n-butanol eklenir ve 3000 x g' de + 4 °C' de 5 dk santrifüj edilir.

3. Santrifüj sonrası süpernatantlardan 120 µl alınarak plaka kuyucuklarına konulur, spektrofotometrede n-butanole karşı 532 nm’ de okunur.

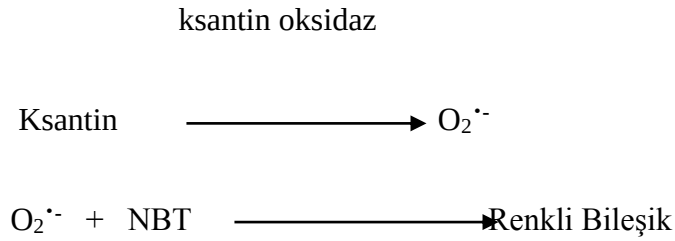
4. Numunelerdeki MDA değerleri standart eğri üzerinden (Grafik 1) hesaplanarak, nmol/ml olarak ifade edilir.



Grafik 1: MDA Standart Eğrisi.

3.2.3.2. Serum SOD aktivitesi tayini

Serum SOD aktivitesi tayini; ksantinin ksantin oksidaz ile $O_2^{\bullet-}$ oluşturması ve bunun da NBT ile renkli bir bileşik oluşturarak bu renk şiddetinin spektrofotometrik olarak olçölmesi temellidir (71,72). Bu çalışmada kullanılan cayman marka (katalog no:706002) ticari kitle enzim aktivitesinin olçölümü bu reaksiyonun, 440 nm’de ortamda bulunan süperoksit dismutaz enzimi ile, inhibisyonuna dayanır. Ortamdaki SOD aktivitesi ne kadar fazla ise $O_2^{\bullet-}$ ’yi ortadan kaldıracakđ için, oluşan rengin şiddeti o kadar az olacaktır.



Reaktifler

- ✦ Assay Buffer (AB; final assay buffer radikal detektörünü dilüe etmek için kullanılır)

- Sample Buffer (SB; final sample buffer sod standartlarını hazırlamada, numuneleri ve ksantin oksidazın dilüsyonunda kullanılır)
- Radikal Detektörü (vialı 250 mikrolitre tetrazolium tuz solüsyonu içerir)
- SOD Standartı (vialı 100 mikrolitre bovin eritrosit süperoksit dismutazı içerir)
- Ksantin Oksidaz (vialı 150 mikrolitre ksantin oksidaz içerir)

Çalışma Prosedürü

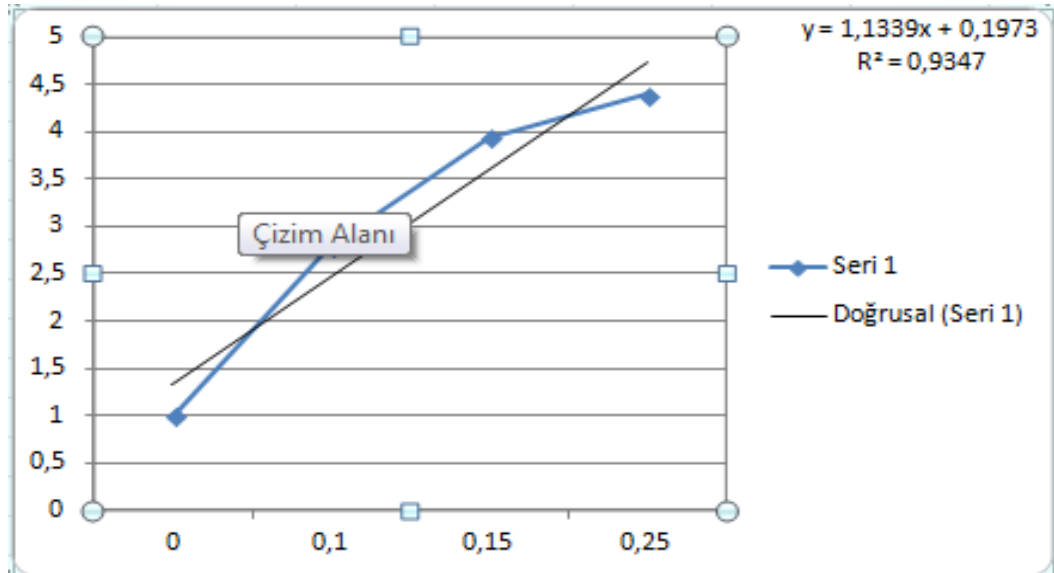
1. Serum örnekleri 1/5 dilüsyonla çalışılır.
2. 20 µl sod standartı 1.98 ml SB' ye eklenerek dilüe edilir, stok solüsyonundan, kit kitapçığındaki tabloya göre, hazırlanan farklı derişimlerdeki standartlar numune gibi çalışılır ve sonuçta hesaplanan LR (linearized rate) değerleri final sod aktivitelerinin (U/ml) bir fonksiyonu olacak şekilde grafik çizilerek, sod standart eğrisi elde edilir.
3. SOD aktiviteleri; bu standart eğrinin (Grafik 2) lineer regresyonundan ve çalışma prosedürünün kapsadığı birtakım dilüsyonlardan kaynaklı aşağıdaki eşitlikle hesaplanır ve sonuçlar U/ml olarak verilir.

$$\text{SOD (U/ml)} = \left[(\text{örnek LR} - y_{\text{kesişim}}) / \text{eğim} \times 0.23 \text{ ml} / 0.01 \text{ ml} \right] \times \text{örnek dilüsyonu}$$

4. Ölçümden önce analitler 20 dk oda ısısında ,çalkalayıcıda, inkübe edilir.

5. 440 nm dalga boyunda absorbans ölçümü yapılır.

6. 1 Ü %50 O₂⁻ dismutasyonunu sağlayan enzim miktarı olarak tanımlanır.



Grafik 2: SOD Standart Eğrisi

3.3. Veri Analizi

Çalışmadan elde edilen verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 18.0 kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde ilk olarak

parametrik test koşullarının (denek sayısı ve normal dağılıma uygunluk) sağılanıp sağılanmadığı araştırıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Her bir grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası verilerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi, verilerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi (anlamlılık düzeyi) olarak $p<0.05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızdaki her iki gruba ait sosyodemografik özellikler Tablo 1’de biyokimyasal ve klinik parametrelerin- MDA, SOD, VAS, WOMAC ve 60°/sn açısal hızda diz ekstansör pik tork- sonuçları ise Tablo 2-7’de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışma gruplarının sosyodemografik özellikleri

	1.Grup	2.Grup	P değeri
Yaş (yıl) ortalama $\pm$ SD	56.23 $\pm$ 9.33	59.85 $\pm$ 6.74	0.266
Cinsiyet (Kadın/ Erkek)	16 / 6	11 / 3	1.000
Kilo (kg) ortalama $\pm$ SD	82.68 $\pm$ 13.93	78.00 $\pm$ 13.51	0.313
Boy (cm) ortalama $\pm$ SD	164.14 $\pm$ 11.26	161.38 $\pm$ 8.82	0.571

Tablo 2: Her iki grupta ağrı, fonksiyonellik, kas kuvveti, MDA ve SOD parametrelerinin tedavi ile değişimleri

	1.Grup (n=22)			2.Grup (n=14)		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Ağrı (VAS) (mm)	68.82 ± 20.04	40.36 ± 21.39	<0.001*	76.08 ± 24.33	61.33 ± 30.20	0.007*
Fonksiyon (WOMAC)	23.95 ± 9.47	15.73 ± 7.65	<0.001*	32.83 ± 11.28	26.00 ± 11.46	0.026*
Diz ekstansör kas kuvveti (Nm)	71.24 ± 28.36	87.43 ± 31.60	<0.001*	45.18 ± 17.82	46.73 ± 25.99	0.609
Serum MDA düzeyleri (nmol/ml)	8.36 ± 3.44	7.04 ± 1.62	0.118	6.40 ± 1.59	7.62 ± 2.32	0.132
Serum SOD aktiviteleri (Ü/ml)	122.64 ± 28.16	194.45 ± 31.40	<0.001*	126.71 ± 46.17	180.79 ± 34.94	0.002*

Bütün analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı olan farklar ilgili tablolarda * ile işaretlenerek gösterilmiştir. Tablolardaki bu bulgular ayrıca grafiksel olarak da (Grafik 3-7) gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışma gruplarının serum MDA düzeyleri (nmol/ml)

<i>Biyokimyasal parametreler</i>	1. Grup (ortalama $\pm$ SD)	2. Grup (ortalama $\pm$ SD)	P değeri
Egzersiz öncesi	8.36 $\pm$ 3.44	6.40 $\pm$ 1.59	0.028*
Egzersiz sonrası	7.04 $\pm$ 1.62	7.62 $\pm$ 2.32	0.338
P değeri	0.118	0.132	MDA

Tablo 4. Çalışma gruplarının serum SOD aktiviteleri (Ü/ml)

<i>Biyokimyasal parametreler</i>	1. Grup (ortalama $\pm$ SD)	2. Grup (ortalama $\pm$ SD)	P değeri
Egzersiz öncesi	122.64 $\pm$ 28.16	126.71 $\pm$ 46.17	0.987
Egzersiz sonrası	194.45 $\pm$ 31.40	180.79 $\pm$ 34.94	0.256
P değeri	< 0.001*	0.002*	SOD

Tablo 5. Çalışma gruplarının VAS (vizüel analog skala) değerleri

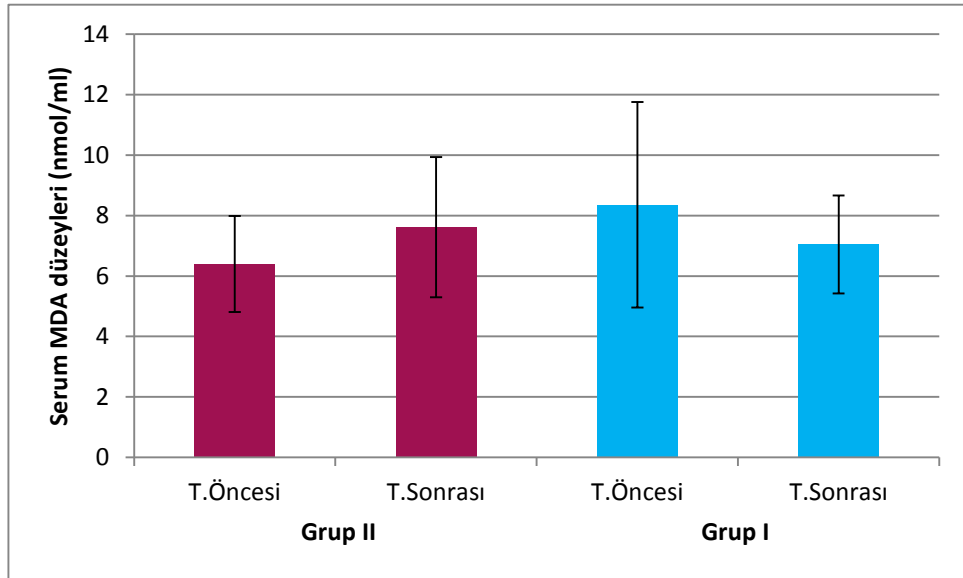
<i>Klinik parametreler</i>	1. Grup (ortalama± SD)	2. Grup (ortalama± SD)	P değeri
Egzersiz öncesi	68.82± 20.04	76.08 ± 24.33	0.181
Egzersiz sonrası	40.36 ± 21.39	61.33 ± 30.20	0.041*
P değeri	< 0.001*	0.007*	VAS

Tablo 6. Çalışma gruplarının fonksiyonel WOMAC skorları

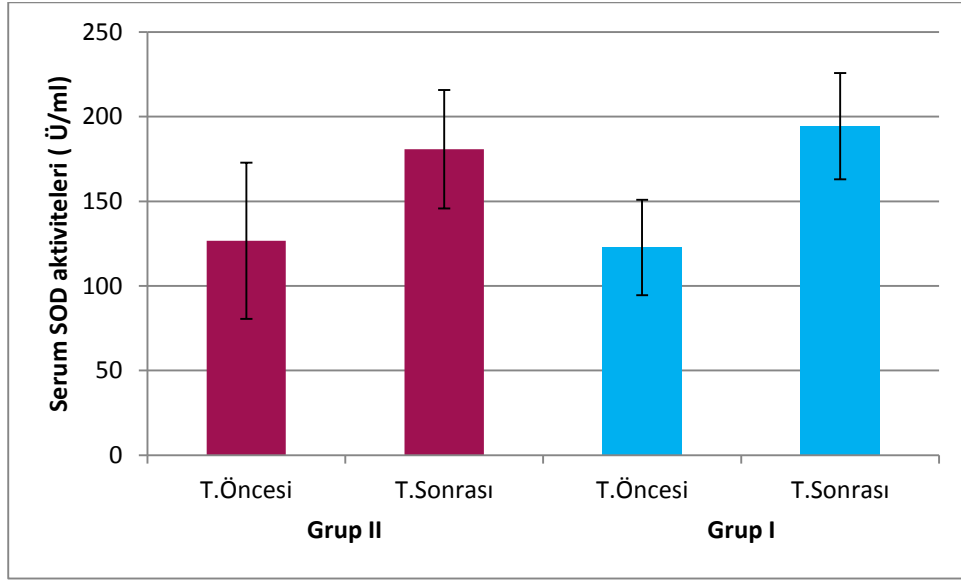
<i>Klinik parametreler</i>	1. Grup (ortalama± SD)	2. Grup (ortalama± SD)	P değeri
Egzersiz öncesi	23.95± 9.47	32.83 ± 11.28	0.035*
Egzersiz sonrası	15.73± 7.65	26.00 ± 11.46	0.012*
P değeri	< 0.001*	0.026*	WOMAC

Tablo 7. Çalışma gruplarının diz ekstansiyon pik tork ölçümleri (Nm)

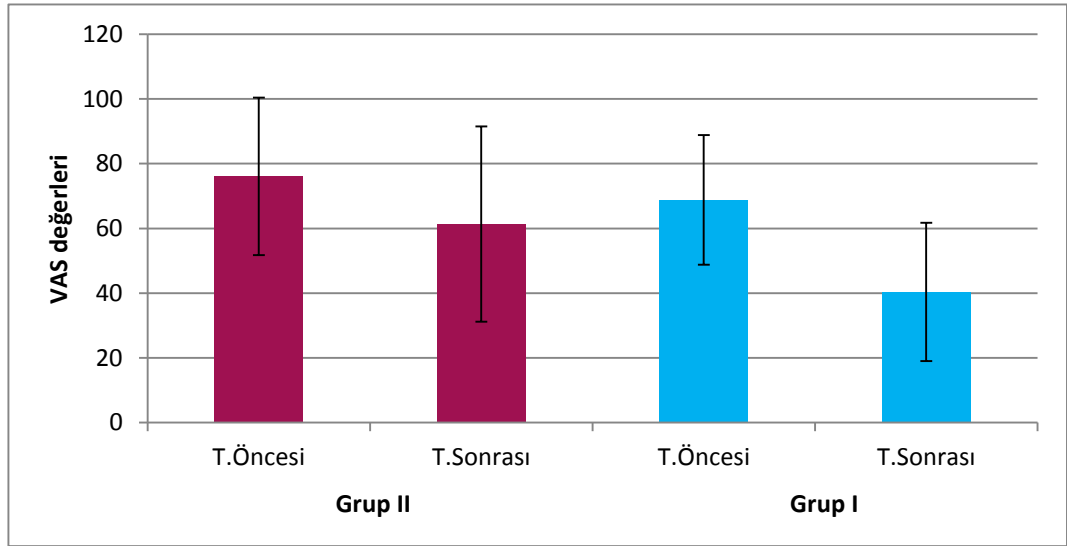
<i>Klinik parametreler</i>	1. Grup (ortalama± SD)	2. Grup (ortalama± SD)	P değeri
Egzersiz öncesi	71.24± 28.36	45.18 ± 17.82	0.010*
Egzersiz sonrası	87.43± 31.60	46.73 ± 25.99	0.001*
P değeri	< 0.001*	0.609	TORK



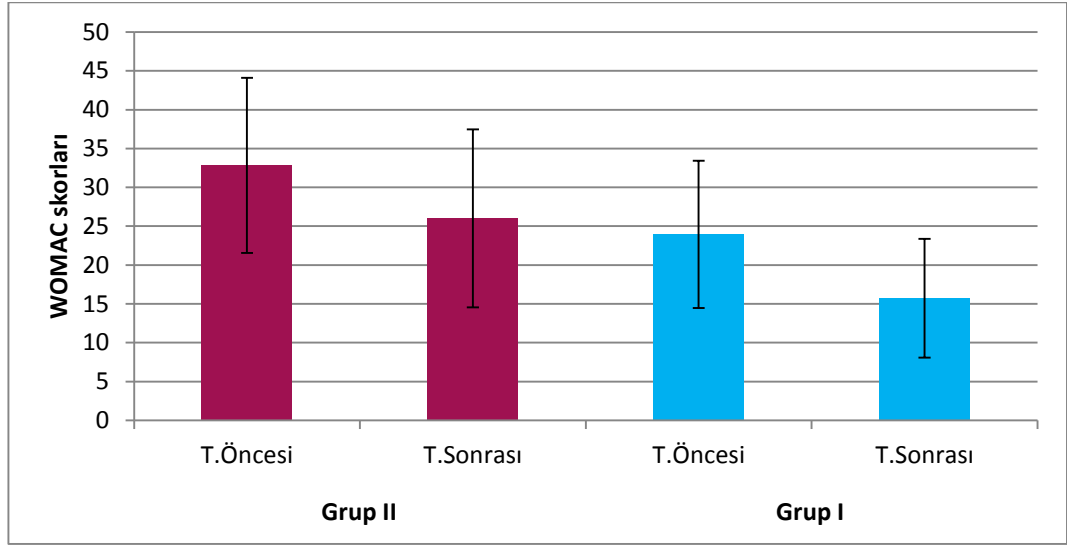
Grafik 3. Çalışma gruplarının serum MDA düzeyleri (nmol/ml)



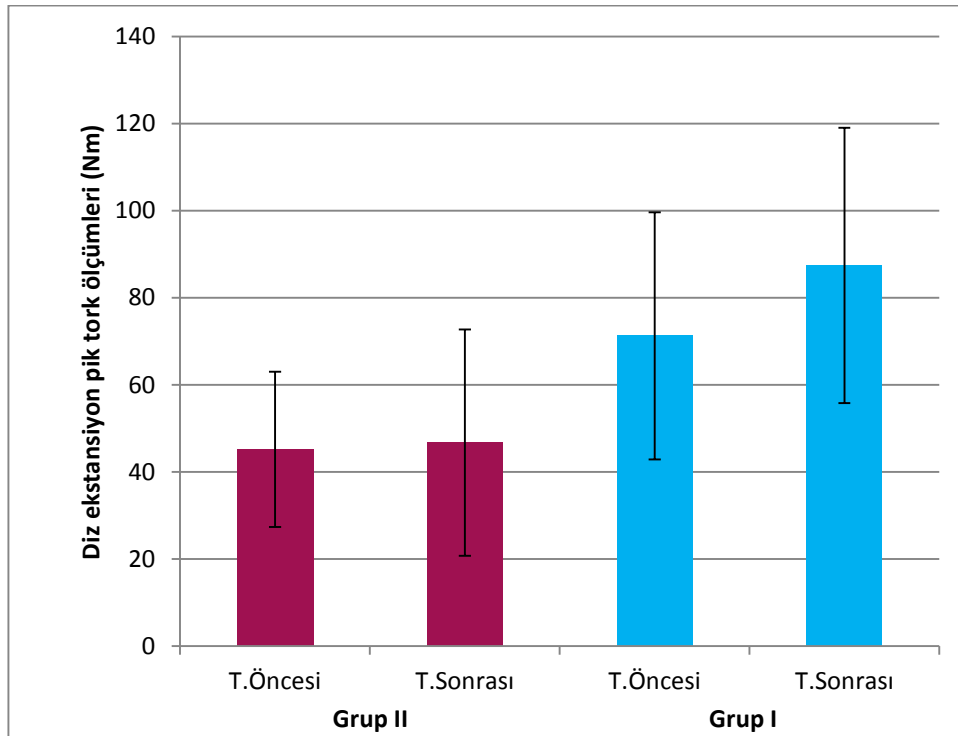
Grafik 4. Çalışma gruplarının serum SOD aktiviteleri (Ü/ml)



Grafik 5. Çalışma gruplarının VAS (vizüel analog skala) değerleri



Grafik 6. Çalışma gruplarının fonksiyonel WOMAC skorları



Grafik 7. Çalışma gruplarının diz ekstansiyon pik tork ölçümleri (Nm)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Osteoartrit (OA) bilinen en eski romatolojik hastalıktır. Osteoartritin radyolojik bulgularına, 65 yaşın üzerindeki kişilerin çoğunda rastlanır. İngiltere’de yapılan bir çalışmada OA sebebiyle yılda milyonlarca iş gününün kaybedildiği gösterilmiştir (75). Osteoartritli hastalar en sık ağrı, eklemlerde katılık, instabilite ve fonksiyon kaybından yakınmaktadır (76). Diz osteoartriti; sandalyeye oturup-kalkma, merdiven çıkma, çömelme, ayağa kalkma ve yürüme gibi aktivitelerde sorun yarattığı için kısmi engelliliğe yol açmaktadır (68). En çok diz, el ve kalça tutulumuna rastlanmaktadır (77,78).

Ortalama yaşam süresinin uzadığı günümüzde osteoartrit, özellikle yaşlılarda fonksiyon bozukluğu, hatta özürllülüğe yol açabilmesi nedeniyle, önemli bir hareket sistemi hastalığı haline gelmiştir. Uzun yıllar, sık rastlanan ama pek fazla tedavi seçeneği olmayan bir hastalık olarak görülmüş, bilim adamlarınca üzerinde çalışma yapmaya çok da değer bulunmamıştır. Bu görüşler hızla değişmiştir. Şüphesiz bunda yaş ortalamamızın yükselmesinin de rolü olmuştur. Artık üzerinde yoğun çalışmaların yapıldığı hastalıklardan biridir (62).

Son yıllarda osteoartritli hastalarda oluşan patolojik, biyomekanik ve biyomoleküler değişiklikler ve mekanizmalar hakkındaki bilgilerimizin artmasına rağmen, bu hastalığın patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Artmış oksidatif stres pek çok hastalık patogenezinde önemlidir (74). Oksidatif stres oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması biçiminde tanımlanır (79,80).

Reaktif oksijen türleri yaşlanma ve/veya kondrositlerin anormal metabolizması neticesinde bu hastalıkta artmaktadır.

Mekanizması tamamen açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, artmış oksidatif stresin diz osteoartritinin patogenezinde ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,2). Diz osteoartriti olgularında oksidatif stres belirteçlerinin kullanıldığı klinik çalışmalar aslında sınırlıdır ve birkaç çalışmada bu hastalarda yüksek oksidatif stres düzeyleri rapor edilmiştir (3,4). Diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, iskemi/reperfüzyon hasarı, romatoid artrit, osteoartrit, Behçet hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar, psoriyazis gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kaldığı gösterilmiştir (17). Ancak serbest radikallerin bu hastalıkların nedeni mi? ve/veya sonucu mu? olduğu bugün için tam olarak bilinmemektedir.

Osteoartrit genetik, biyokimyasal, metabolik, mekanik ve diğer faktörlerin rollerinin olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır (73).

Osteoartritte oluşmuş olan yapısal değişiklikleri geri döndüren ve hastalığı tamamen kür eden bir tedavi olmamasına karşın, hastaya yönelik olarak planlanan tedavi ile hastanın ağrıları giderilebilir, eklem fonksiyonları düzeltilebilir veya korunabilir ve fonksiyonel kayıpları sınırlandırılabilir. OA tedavisi karmaşık olup farmakolojik, farmakolojik olmayan ve eklem içi tedavileri içermektedir ve farmakolojik olmayan yaklaşımlar içinde egzersizlerin yeri çok önemlidir (81-85). Fiziksel egzersizin bilinen faydalı etkilerine karşın, çeşitli dokularda reaktif oksijen türlerinin üretimini arttırmasından kaynaklı oksidatif

strese bağlı hasarı indüklediği pek çok çalışmada rapor edilmiştir (5,6,7).

Akut egzersizin oksidatif stresi indüklemesine karşın, regüler egzersizin malondialdehit, tiyobarbitürik asit reaktif maddelerin konsantrasyonlarını azalttığı ve antioksidan enzim (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz) aktivitelerini arttırdığı gösterilmiştir (8,9,10). Diz osteoartritli hastalarda bir seans uygulanan akut izokinetik egzersizin oksidatif stres belirteçlerini arttırdığı gösterilmiştir (86). Fakat izokinetik güçlendirme protokolünden oluşan egzersiz programının oksidatif stres üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada diz osteoartritli hastalara uygulanan özellikle izokinetik egzersiz programının oksidatif stres parametreleri üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Fiziksel egzersiz genel bir stres kaynağı olarak değerlendirilebilir. Hücrelerimiz serbest oksijen radikallerini veya reaktif oksijen türlerini üretir ve etkili bir antioksidan savunma sistemi sayesinde, normalde dengeli bir durum söz konusudur. Egzersiz sırasında metabolizma hızlanmakta, oksijen tüketimi istirahate göre çok artmaktadır ve serbest radikal oluşumunda artış olması doğal bir beklentidir. Normalde canlıların maruz kaldıkları birtakım iç ve dış streslere karşı belirgin bir uyum yetenekleri vardır. Programlı fiziksel aktivitenin sonucunda, uzun süreli oksidatif strese bağlı olarak, kanın antioksidan statüsünde pozitif bir adaptasyon geliştiği düşünölmektedir. Bazı çalışmalarda düzenli egzersizlerin indüklediği adaptif süreçlerin sonucunda antioksidan kapasitede artış olduğu ve böylece oksidatif strese bağlı hasarın azaldığı rapor edilmiştir (89,90).

Çalışmamızda hastalar iki gruba ayrılmıştır; bazal değerlendirilmeleri ve

diz muayeneleri yapılarak, ağrı için VAS (vizüel analog skala), fonksiyon için WOMAC (Western Ontario & McMaster) fonksiyonel alt skalası skorları belirlenmiştir. 22 hasta (1.grup; izokinetik egzersiz grubu) 3 hafta süren dönemde haftanın 5 günü Cybex marka (Lumex,Inc,Ronkonkoma,NY) dinamometre ile izokinetik diz egzersizi, izometrik kuadriceps ve eklem hareket açıklığı egzersizi yapmış ve egzersiz sonrası soğuk paket ve TENS (transkütan elektriksel sinir stimülasyonu) tedavileri almıştır. Diğer 14 hasta ise (2.grup) sadece diz eklemine yük bindirmeyen eklem hareket açıklığı egzersizi, izometrik kuadriceps egzersizi, egzersiz sonrası soğuk paket ve TENS tedavileri almıştır. Çalışma sürecinde çalışmaya alınan hastaların ancak istisnai çok lüzumlu hallerde, sadece analjezi amaçlı Parasetamol tablet kullanmalarına izin verilmiş, tedavi bitiminde her hastanın diz muayeneleri, ağrı ve fonksiyonellik ölçümleri tekrarlanmıştır. Ayrıca tedavi öncesinde ve sonrasında, tüm hastalarda 60°/sn açısal hızda diz ekstansiyon pik tork ölçümleri yapılmıştır. Çalışmadaki tüm hastaların, tedavi öncesinde ve sonrasında olmak üzere, kan serumlarından oksidan parametre MDA spektrofotometrik yöntemle tayin edilmiştir, antioksidan parametre serum SOD tayini için ise cayman marka ticari kit (katalog no:706002) kullanılmıştır.

Çalışma gruplarındaki hastalar arasında sosyodemografik özellikler açısından fark saptanmamıştır (sırasıyla ortalama yaşlar: 56, 59, $p=0.27$; boy: 164, 161 cm, $p=0.57$; kilo: 82, 78 kg, $p=0.31$). Her iki grupta tedaviden sonra serum MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.118$, $p>0.05$; $p=0.132$, $p>0.05$).

Diğer biyokimyasal parametre serum SOD aktivitesinde; tedavi öncesi ve tedavi sonrası sonuçlar karşılaştırıldığında her iki grupta anlamlı artış saptandı (sırasıyla $p<0.001$; $p=0.002$, $p<0.05$), ölçüm sonuçlarının gruplar arasındaki karşılaştırılmasında ise istatistiksel anlamlılık yoktu ($p=0.256$, $p>0.05$).

Lipid peroksidasyonu; serbest radikaller ile uyarılan membranlarda çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu kapsayan ve oksidatif hücre hasarının bir göstergesi olan zincir reaksiyonudur. Serbest radikaller son derece kısa ömürlü oldukları için oksidatif stresin direkt ölçümü zordur. Bunun yerine, oksidatif süreç ürünleri ölçülmektedir (69,70). Çalışma gruplarının her ikisinde de üç haftalık egzersiz tedavisi sonrası ölçülen oksidatif stres belirteci serum malondialdehit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken ($p>0.05$); serum süperoksit dismutaz değerlerinde her iki grupta anlamlı artış saptanmıştır ($p<0.05$), gruplar arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Kotani K ve ark.'nın 2011 yılında yaptıkları toplam 98 kadının (49'u diz osteoartritli, diğer 49'u sağlıklı kontrol) dahil edildiği bir çalışmada; diz osteoartritli olgularda, kontrol grubuna göre, anlamlı derecede yüksek serum oksidatif stres düzeyleri saptanmıştır. Bu fark, diğer klinik değişkenlere göre düzeltildikten sonra, yine istatistiksel olarak anlamlı kalmıştır (91).

Germanou Elve ark. (2013); bu çalışmada diz osteoartritli hastalarda akut izokinetik egzersizin kan oksidatif stres belirteçlerini arttırdığı gösterilmiştir (86).

Fatouros IG ve ark.'nın 2004 yılında yaptığı çalışmada uzun süreli yapılan regüler egzersizle; plazma antioksidan kapasitesinde anlamlı yükselme, malondialdehit düzeylerinde ise anlamlı azalma saptanmıştır (9).

Carlsohn A ve ark.'nın 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada regüler egzersizin atletlerde total antioksidan kapasiteyi arttırdığı gösterilmiştir (90).

Literatürdeki benzer çalışmalar ve sonuçları da gözönüne alınarak, çalışmamızdaki bu sonuçlar; regüler egzersizin, egzersizin tipinden bağımsız olarak, serumda antioksidan süperoksit dismutaz aktivitesini arttırdığı biçiminde yorumlanabilir. İzokinetik egzersiz grubunda tedavi sonrası serum malondialdehit düzeylerindeki azalma ise istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Her iki grupta egzersiz tedavisi sonrası serum malondialdehit düzeylerinde bir fark saptanmamıştır.

VAS ve WOMAC skorlarında her iki grupta tedavi sonrası anlamlı azalma gözlemlendi (VAS: $P<0.001$; $P=0.007$, $P<0.05$ ve WOMAC: $P<0.001$; $P=0.026$, $P<0.05$), gruplar arasında da yine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.041$, $p<0.05$ ve $p=0.012$, $p<0.05$). Diz ekstansör kas kuvveti sadece izokinetik egzersiz grubunda anlamlı derecede arttı ($p<0.001$), diğer gruptaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.609$, $p>0.05$).

Diz osteoartriti tedavisinde uygulanan farklı egzersiz metodlarının hangisinin veya hangilerinin etkili olduğu ve birbirlerine üstünlükleri konusunda henüz tam bir konsensus yoktur. Ayrıca bu tarzda yapılmış çalışma sayısı fazla değildir. Eyigor S ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada diz osteoartritli toplam 39 hasta iki gruba ayrılarak, kendilerine farklı egzersiz tedavileri uygulanmış ve her iki tedavi protokolü de etkili bulunmuştur (11). Bu tedaviler genel olarak hastaların ağrılarını gidermede, fonksiyonlarını iyileştirmede tatmin edicidir (87,88) ancak tedavinin tipine, süresine ve şiddetine bağlı olarak oksidatif parametrelere etkiler veya yansımalar değişken olabilmektedir (8,9,10).

Çalışmamızda her iki grupta tedavi sonrası ağrı (VAS) ve fonksiyonellik (WOMAC) ölçümlerinde anlamlı düzelme gözlenmiştir. Bu düzelme izokinetik egzersiz grubunda belirgindir. Diz ekstansör kas kuvvetleri ise sadece izokinetik egzersiz grubunda anlamlı derecede artmıştır. Diz osteoartritli hastalarda izokinetik egzersiz programı oksidatif stres üzerinde artışa neden olmadan, ağrı ve fonksiyonellik üzerinde olumlu etki sağlamıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Henrotin YE, Bruckner P, Pujol JP. The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2003 11:747-755.
2. Sutipornpalangkul W, Morales NP, Harnroongroj T. Free radicals in primary knee osteoarthritis. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2009 92:S268-S274.
3. Altındağ O, Erel O, Aksoy N et al. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatology International* 2007 27:339-344.
4. Soran N, Altındağ O, Çakır H et al. Assessment of paraoxonase activities in patients with knee osteoarthritis. *Redox Report* 2008 13:194-198.
5. Packer L. Oxidants, antioxidant nutrient and the athlete. *J Sports Sci* 15:353-363,1997.
6. Manna I, Jana K and Samanta PK. Intensive swimming exercise-induced oxidative stress and reproductive dysfunction in male wistar rats: protective role of alpha-tocopherol succinate. *Can J Appl Physiol* 29:172-185,2004.
7. Radak Z, Asano K, Inoue M, Kizaki T, Oh-Ishi S, Suzuki K, Taniguchi N and Ohno H. Superoxide dismutase derivative reduces oxidative damage in skeletal muscle of rats during exhaustive exercise. *J Appl Physiol* 79:129-135,1995.

8. Lovlin R, Cottle W, Pyke I, Kavanagh M and Belcastro AN. Are indices of free radical damage related to exercise intensity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 56:313-316,1987.
9. Fatouros IG, Jamurtas AZ, Villotou V, Pouliopoulou S, Fotinakis P, Taxildaris K and Deliconstantinos G. Oxidative stres responses in older men during endurance training and detraining. *Med Sci Sports Exerc* 36:2065-2072,2004.
10. Kostaropoulos IA, Nikolaidis MG, Jamurtas AZ, Ikonomou GV, Makrygiannis V, Papadopoulos G and Kouretas D. Comparison of the blood redoxstatus between long distance and short distance runners. *Physiol Res* 55:611-616,2006.
11. Sibel E. A comparison of muscle training methods in patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2004 23:109-115.
12. Marzatico F, Cafe C. Oxygen radicals and other toxic oxygen metabolites as key mediators of the central nervous system tissue injury. *Functional neurology* 1993;8(1):51-66.
13. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *The American journal of medicine* 1991;91(3C):14S-22S.
14. Akkus İ. Serbest Radikaller ve Fizyoterapik Etkileri. Konya: Mimoza Basım, 1995.
15. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic* 1988;63(4):381-9.

16. Aksoy Y. Antioksidan Mekanizmada Glutatyonun Rolü. T Klin J Med Sci 2002; 22: 442-448.
17. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology 1982;47(5):412-26.
18. Champe P.C, Harvey R.A. Lippincot's illustrated reviews: Biochemistry second edition, J B Lippincot Company, Philadelphia. 1994.
19. Rumley AG, Paterson JR. Analytical aspects of antioxidants and free radical activity in clinical biochemistry. Annals of clinical biochemistry 1998;35 (Pt 2):181-200.
20. Baykal Y, Kocabalkan F. Serbest radikaller ve hücre hasarı. Sendrom 2000; 9: 31-9.
21. Altınışik M; <http://www.mustafaaltinisik.org>.
22. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. Physiological reviews 1994;74(1):139-62.
23. Deaton CM, Marlin DJ, et al: exercise associated oxidative stress. Clinical Techniques in Equine Practice, Vol 2, No 3 (September), 2003: pp 278-291
24. Michiels C, Raes M, Toddsaint O, Remacle J. Importance of Se-Glutathione Peroxidase, Catalase, Cu-Zn Superoxide Dismutase for Cell Survival Against Oxidative Stress. Free Rad Biol Med 1994; 17: 235-248.
25. Winterbourn CC. Superoxide as an Intracellular Radical Sink. Free Radic Biol And Med 1993; 14(1): 85-90.

26. Bast A, Haenen GR, Doelman CJ. Oxidants and antioxidants: state of the art. *The American journal of medicine* 1991;91(3C):2S-13S.
27. Kılınç K. Kanserde oksijen radikalleri ve süperoksit dismutaz. *Biyokimya Dergisi* 1986; 11: 59-76.
28. Fujii J, Iuchi Y, Matsuki S, Ishii T. Cooperative function of antioxidant and redox systems against oxidative stress in male reproductive tissues. *Asian journal of andrology* 2003;5(3):231-42.
29. Fujii J, Iuchi Y, Okada F. Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E.* 2005;3:43.
30. Jenkins RR, Teng J. Catalase activity in skeletal muscle of varying fibre types. *Experientia.* 1981;37(1):67-8.
31. Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castell W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1987;30:914-918.
32. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helminck CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000;133(8):635-46.
33. Peyron JG. Osteoarthritis. The epidemiologic viewpoint. *Clin Orthop* 1986;213:13-9.
34. Spector TD, Cicutini F, Baker J, Loughlin J, Hart DJ. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twins study. *BMJ* 1996;312:940-4.

35. Kellgren JH, Lawrence S, Bier F. Genetic factors in generalized osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1963;22:237-53.
36. Hart DJ, Spector TD. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: the Chingford study. *J Rheumatol* 1993;20(2):331-5.
37. Kaçar C, Gilgil E, Urhan S, Arıkan V, Dünder Ü, Öksüz MC, Sümbüloğlu G, Yıldırım Ç, Tekeoğlu İ, Bütün B, Apaydın A, Tuncer T. The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. *Rheumatol Int* 2005;25:201-204.
38. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum.* 1998;41(8):1343-55.
39. Mc Alindon TE, Jacques P, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, Rush D, Levy D, Felson DT. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum.* 1996;39(4):648-56.
40. Cooper C, Cook PL, Osmond C et al: Osteoarthritis of the hip and osteoporosis of the proximal end of the femur. *Ann Rheum Dis.*1991;50:540-542.
41. Verstraeten A, Van Ermen H, Haghebaert G et al: Osteoarthritis retards the development of osteoporosis. *Clin Orthop.*1991;264:169-177.

42. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I): evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol* 1988;128:179–189.
43. Maquet PG, Pelzer GA. Evolution of the maximum stress in osteo-arthritis of the knee. *J Biomech* 1977;10:107–117.
44. Reilly DT, Martens M. Experimental analysis of the quadriceps muscle force and patello-femoral joint reaction force for various activities. *Acta Orthop Scand* 1972;43:126–137.
45. Messier SP, Gutekunst DJ, Davis C, DeVita P. Weight loss reduces knee-joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2026–2032.
46. Messier SP. Osteoarthritis of the knee and associated factors of age and obesity: effects on gait. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:1446–1452.
47. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377:557–567.
48. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011;378:804–814.
49. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010;303:235–241.

50. Hammond RA, Levine R. The economic impact of obesity in the United States. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010;3:285–295.
51. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* 2011;378:815–825.
52. Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, Hirsch R. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. *J Rheumatol* 2006;33:2271–2279.
53. Kellgren JH, Lawrence JS: Radiological assesment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502
54. Thonar EJ-MA, Masuda K, Manicort DH, Kuettner KE: Structure and function of normal human adult articular cartilage. In register J-Y, Pelletier J-P, Martel Pelletier J, Henrotin Y eds. *Osteoarthritis: Clinical and Experimental Aspects*. Springer Verlag, Heidelberg 1999: 1-9
55. Schmidt MB, Mow VC, Chun LE, Eyre DR: Effects of proteoglycan extraction on the tensile behaviour of articular cartilage. *J Orthop Res* 1990;8:353-63
56. F.J. Blanco et al. Mitochondrial dysfunction in osteoarthritis. *Mitochondrion* 4 (2004) 715–728
57. Harrison's Principles of Internal Medicine volume 2, 2012: s.2828-2836
58. Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. *J. Cell. Physiol.* 213: 626–634, 2007

59. Lloyd ME, Hart DJ, Nandra D, et al. Relation between insulin-like growth factor-1, osteoarthritis, bone density, and fractures in the general population: the Chingford Study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:870–874.
60. Denko CW, Boja B, Moskowitz RW. Growth promoting peptides in osteoarthritis: insulin, insulin-like growth factor-1, growth hormone. *J Rheumatol* 1990;17:1217–1221.
61. Wim B. Van den Berg, Peter M. Van den Kraan, Henk M. Van Beuningen. Synovial mediators of cartilage damage and repair in osteoarthritis. In *Osteoarthritis* edited by: Brandt KD, Doherty M, Lohmander SL. New York: Oxford University Press Inc; 2003:73.92.
62. Merih Sarıdoğan: Tanıdan Tedaviye Osteoartrit. Nobel Tıp Kitapevleri, 2007: s.149-161.
63. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazzuca S, Braunstein EM, Katz BP, Wolinsky FD. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med* 1997;127:97-104.
64. O'Reilly SC, Jones A, Muir KR, Doherty M. Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability. *Ann Rheum Dis* 1998;57:588-94
65. Dawson J, Juszczak E, Thorogood M, et al. An investigation of risk factors for symptomatic osteoarthritis of the knee in women using a life course approach. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:823–830.
66. Wadden TA. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction: results of clinical research trials. *Ann Intern Med* 1993;119:688–693.

67. Messier SP, Loeser RF, Miller GD, et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the arthritis, diet, and activity promotion trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1501–1510
68. Bilgic A:Diz osteoartritinde izokinetik programın etkinliği. *FTR Bil Der* 2007;3, s.70-75.
69. Pryor WA, Godber SS. Noninvasive measures of oxidative stress status in humans. *Free Rad Biol Med* 1991; 10: 177-184.
70. Yoshika T, Kawada K, Shimada T, Moru M. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanisms against activated oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 372-376.
71. Sun, Y., Oberley, L.W., Li, Y. A Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase, *Clin Chem* 34/3: 497-500; 1988
72. Oyanagui, Y. ; Reevaluation of assay methods and establishment of kit for superoxide dismutase activity *Analytical Biochemistry*, 142 (2), 290-296 (1984)
73. Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, Mankin HJ. Osteoarthritis Diagnosis and Medical / Surgical Management. Philadelphia: WB Saunders Company 1992. Second Edition: 15-39.
74. Sies H (1997) Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 82(2):291-295.
75. Wood PHN., Mcleish CL.:Statistical appendix. Digets of data on the rheumatic disease. Morbidity in industry and rheumatism in general practice. *Ann Rheum Dis* 1974;33 90-105

76. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Cilt 1, Güneş Kitapevi, 2011: s.1179-1203
77. Palatie A.,Vaisonan P., et al: Predisposition to familialosteoarthritis linked to type II collagen gene. Lancet 1986; 1: 924-8
78. Dieppe PA : Some recent clinical approaches to osteoarthritis research. Semin. Arthritis Rheum. 1990; 20 (suppl) 1:2-11
- 79.Davies KJ. Degradation of oxidized proteins by the 20S proteasome. Biochimie 2001; 83(3-4): 301-10.
80. Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Jungers P, Drüeke TB. Advanced oxidation protein products as a novel molecular basis of oxidative stress in uremia. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(1) : 76-78.
81. American college of rheumatology subcommitee on osteoarthritis of the hip and knee. Arthritis rheum 2000; 43; 1905-15.
82. O'Reilly SC, Muir KR, Doherty M. Effectiviness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee: Randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 1999;58:15-9
83. Ettinger WH, Afable RF. Physical disability from knee osteoarthritis: 1994;26:1435-40.
84. Amodio P, Cummings DM. The evaluation of acetoaminophen in the management of osteoarthritis of the knee. Current Therapeutic reasearch 1983;34:59-66.

85. Losada CJ, Altman RD. Management of osteoarthritis. In: Koopman WJ, editor. Arthritis and allied conditions. Baltimore(MD): Williams& Wilkins;1996
86. Germanou EI, Chatzinikolaou A, Malliou P, et al. Oxidative stress and inflammatory responses following an acute bout of isokinetic exercise in obese women with knee osteoarthritis. *Knee*. 2013;20:581-90.
87. Van Baar ME, Dekker J, Ostendorp RAB, Bijl D, Voorn TB, Lemmens JAM, et al. The effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1998;25:2432-9.
88. Van Baar ME, Assendelft WJ, Dekker J, et al: Effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee, a systematic review of randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1361-9.
89. Carlsohn A, Rohn S, Mayer F, Schweigert FJ (2010) Physical activity, antioxidant status and protein modification in adolescent athletes. *Med Sci Sports Exerc* 42(6):1131-1139
90. Carlsohn A, Rohn S, Bittmann F, Raila J, Mayer F, Schweigert FJ (2008) Exercise increases the plasma antioxidant capacity of adolescent athletes. *Ann Nutr Metab* 53:96-103
91. Kotani K, Sakane N, Kamimoto M et al. Levels of reactive oxygen metabolites in patients with knee osteoarthritis. *Australasian Journal on Ageing*, Vol 30 No 4 December 2011, 231–233.

7. ÖZET

Oksidatif stress; insanlarda osteoartrit, romatoid artrit, diyabet, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, kanser, nörodejenerasyon gibi pek çok hastalığın patogenezinde ve yaşlanma süreçlerinde önemli katkısı olan bir faktördür. Fakat reaktif oksijen türlerinin kontrol edilemez bir şekilde oluşumu burada primer bir neden midir?, yoksa patolojik süreçlerin bir sonucu mudur? hala tam netleşmiş değildir.

Osteoartrit, dejeneratif eklem hastalığı veya osteoartroz olarak da bilinir, en sık görülen artrittir ve eklemlerin dejeneratif tahribatı söz konusudur. Batı toplumlarında yaşlı nüfusun ve obezite gibi risk faktörlerinin prevalansının fazla olmasından kaynaklı olarak, osteoartritin görülme sıklığı da giderek artmaktadır. Bu hastalıkta eklemlerde ağrı, katılık, fonksiyon kaybı ve bazen effüzyon gibi semptomlar vardır ve genellikle özürlülüğü, maliyetleri ve klinisyene başvuruyu belirleyen semptom ağrıdır. Ağrıya sekonder olarak hareketlerin azalmasına bağlı, diz çevresindeki kasların atrofisi, çok sık görülmektedir. Osteoartriti tamamen kür eden bir tedavi henüz yoktur. Osteoartritin kapsamlı tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan çoklu tedavi yaklaşımlarını içermektedir. Ağrıyı uyandıran aktivitelerden kaçınmak, pek çok hasta için, en basit ve etkili bir tedavi yaklaşımıdır. Çalışmalar terapötik egzersizlerin ağrıları azaltmada, fonksiyonları düzeltmede etkinliğine dikkat çekmektedir. Genel olarak akut egzersiz oksidatif stresi artırırken, regüler egzersiz ise azaltmaktadır.

Çalışmamızda diz osteoartritli hastalara uygulanan izokinetik egzersiz programının oksidatif stres parametreleri üzerine etkisini incelemeyi amaçladık. Toplam olarak 36 hastayı iki gruba: Grup I (izokinetik egzersiz grubu; n=22) ve Grup II (n=14) ayırdık. Gruplar arasında sosyodemografik özellikler açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1) ($p > 0.05$). MDA, SOD, VAS, WOMAC ve ekstansör kas pik tork değerleri her hasta için üç haftalık egzersiz tedavisi programından önce ve sonra olmak üzere saptandı. Her iki grupta egzersiz tedavisi sonrası ölçülen serum malondialdehit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken (Tablo 2) ($p > 0.05$); serum süperoksit dismutaz değerlerinde her iki grupta anlamlı artış saptanmıştır ($p < 0.05$), gruplar arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Klinik VAS ve WOMAC skorlarında her iki grupta tedavi sonrası anlamlı düzelme saptanmıştır. Bu düzelme izokinetik egzersiz grubunda belirgindir. Diz ekstansör kas kuvveti sadece izokinetik egzersiz grubunda anlamlı derecede artmıştır.

Diz osteoartritli hastalarda izokinetik egzersiz programı oksidatif statüyü bozucu bir artışa neden olmadan, ağrı ve fonksiyonellik üzerinde olumlu etki sağlamıştır. Bu hastalıkta farklı egzersiz programlarının oksidan/antioksidan sistem üzerinde etkilerini sorgulayan, daha büyük örnekleme randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: osteoartrit, egzersizler, oksidatif stres, antioksidan enzimler

8. SUMMARY

Oxidative stress is an important contributing factor in the pathogenesis of many human diseases, including osteoarthritis, rheumatoid arthritis, diabetes, atherosclerotic cardiovascular disease, cancer, neurodegeneration, and even the aging process but whether uncontrolled formation of reactive oxygen species is a primary cause or a downstream consequence of the pathological process still remains unclear.

Osteoarthritis (OA), also known as degenerative arthritis or degenerative joint disease or osteoarthrosis, is the most common type of arthritis, involving degenerative degradation of the joints. Because of the aging of Western populations and because obesity, a major risk factor, is increasing in prevalence, the occurrence of osteoarthritis is on the rise. Symptoms may include joint pain, stiffness, loss of function, and sometimes an effusion. Symptoms, usually joint pain, determine disability, visits to clinicians, and disease costs. The atrophy of regional muscles, due to decreased movement secondary to pain, is very common.

Currently, there is no known exact cure for osteoarthritis. The goals of the treatment of OA are to alleviate pain and minimize loss of physical function. Comprehensive therapy consists of a multimodality approach including nonpharmacologic and pharmacologic elements. The simplest effective treatment for many patients is to avoid activities that precipitate pain. For knee OA, trials have shown that therapeutic exercises lessen pain and improve physical function.

In general single bouts of exercise increases, and regular exercise decreases the oxidative stress to the body.

In this study, 36 OA patients were divided into two groups; Group I (isokinetic exercise group; n=22) and Group II (n=14); and there was no significant difference sociodemographically between the groups ($p > 0.05$). MDA, SOD, VAS, WOMAC and extensor muscular peak torque values were determined for each patient before and after a 3-week exercise program. When the assessed serum levels of MDA was taken into account, there was no significant difference in both groups compared to pretreatment measurements ($p > 0.05$). In the case of serum SOD activities, significant increases were detected in both groups compared to pretreatment measurements ($p < 0.05$); furthermore, no difference could be observed between two groups ($p > 0.05$). VAS and WOMAC values improved significantly with exercise treatments in both groups and these parameters showed better improvement in isokinetic exercise group. Extensor muscular peak torque measurements were significantly increased in isokinetic exercise group only, when compared to pretreatment measurements.

In conclusion, isokinetic exercise program is effective in alleviating pain and minimizing loss of physical function, without causing an increase in the status of oxidative load in patients with knee osteoarthritis. Further randomized controlled trials with larger sample size that assess the effect of various exercise programs on the oxidant/antioxidant system in this disease are needed.

Key words: osteoarthritis, exercises, oxidative stress, antioxidant enzymes

9.ÖZGEÇMİŞ

Adı : Naki

Soyadı : ÖKSÜZ

Doğum Yeri ve Tarihi : Amasya, 01.01.1966

Eğitimi :

2008- halen : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

1983-1996 : Hacettepe Üniversitesi İngilizce Tıp Fakültesi

1977-1983 : Amasya Lisesi

1972-1977 : Atatürk İlkokulu

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Biyokimya Derneği

Türk Klinik Biyokimya Derneği