

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

BOLU BÖLGESİNDE PRİMER NODAL GENERALİZE OSTEOARTRİT
İLE
HLA-A VE HLA-B DOKU UYGUNLUK ANTİJENLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. CEMAL TAŞLIGİL

BOLU-2010

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

BOLU BÖLGESİNDE PRİMER NODAL GENERALİZE OSTEOARTRİT
İLE
HLA-A VE HLA-B DOKU UYGUNLUK ANTİJENLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. CEMAL TAŞLIGİL

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ŞİRZAT ÇOĞALGİL

BOLU-2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana rehberlikte bulunan, iyi bir hekim olarak yetişmem için klinik tecrübelerimin gelişmesinde katkısı olan, iyi bir insan olma hususunda kılavuz olan, tez danışmanlığımı yürüten değerli hocam Prof. Dr. Şirzat ÇOĞALGİL'e,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini bana aktaran, saygıdeğer hocalarım Yrd. Doç. Dr. Özlem ŞAHİN'e, Yrd. Doç. Dr. Ş. Burak TÖNÜK'e,

Tezimde, genetikle ortak çalışmamda bana yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Esra TUĞ hocama ve Biyolog Dilek DOĞRUER'e,

Rotasyon dönemlerimde bana yardımcı olan Dahiliye, Nöroloji, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniklerinin, başta değerli bölüm başkanlarına ve tüm çalışanlarına,

Dış rotasyonumda bana değerli bilgi ve deneyimlerini aktaran, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Neşe ÖZGİRGİN'e

İhtisasım sırasında bana desteklerini esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma,

Tüm klinik hemşire ve personelimize,

Ve yaşamım boyunca sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen aileme ve nişanlıma en içten şükranlarımı sunarım.

Dr. Cemal TAŞLIGİL

MART-2010

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv-v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar ve ŞEKİLLER.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 OSTEOARTRİT	3
2.1.1 Osteoartrit Tanımlanması.....	3
2.1.2 Osteoartrit Sınıflandırılması.....	6
2.1.3 Epidemiyoloji.....	8
2.1.4. Etyopatogenez.....	15
2.1.4.1 OA Patogenezinde Kıkırdak Matrisinin ve Kondrositlerin Rolü.....	16
2.1.4.2 OA'de Eklem Enflamasyonu ve Kondrositlerin Rolü.....	17
2.1.4.3 Eklem Kıkırdağının Harabiyetinde Proteazların ve Sitokinlerin Etkisi.....	17
2.1.4.4 Eklem Kıkırdağının Harabiyetinde Büyüme Faktörlerinin Etkisi	17
2.1.5. Osteoartrit Klinik Özellikleri	18
2.1.6. Osteoartrit Tanısında Yardımcı Yöntemler.....	20
2.1.6.1 Görüntüleme Yöntemleri	20
2.1.6.2 Laboratuvar	21
2.1.7. Osteoartritte Tedavi.....	22
2.1.7.1 Eğitim ve Koruyucu Önlemler	22
2.1.7.2 Egzersiz ve Fizik Tedavi.....	23
2.1.7.3 İş-Uğraşı Tedavisi	26
2.1.7.4 Yardımcı Cihazlar	26
2.1.7.5 Farmakolojik Tedavi	26

2.1.7.6 Osteoartritte Cerrahi Uygulamalar	29
2.2. EL OSTEOARTRİTİ	30
2.2.1 Semptomlar	30
2.2.2 Epidemiyoloji	31
2.2.3 Radyografik ve Semptomatik El OA'ı Arasındaki Birliktelik	38
2.2.4 Eklem Tutulum Paternleri	38
2.2.5 Fonksiyonel Etki	39
2.2.6 Ayırıcı Tanı	39
2.2.7 El Osteoartritinde Tedavi Yaklaşımı	41
2.3. HUMAN LÖKOSİT ANTİJEN (HLA)	42
2.3.1 HLA Sistemi ve İsimlendirilmesi	42
2.3.2 HLA Sisteminin Yapısı	43
2.3.3 HLA Polimorfizmi ve Antijenlerinin Kullanım Yerleri	44
2.3.4 HLA Antijenlerinin Genetiği	44
2.3.5 HLA ve Hastalık İlişkileri	45
2.4. POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU	47
3. MATERYAL VE METOD	49
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
7. KAYNAKLAR	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	American Collage of Rheumatology
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
CRP	C-reaktif protein
DİP	Distal interfalanjial
GAG	Glukozaminoglikan
GOA	Generalize nodal osteoarit
HFE	Human hemokromatozis geni
HLA	Human Lökosit Antijen
IGF-1	İnsülin-Like Growth Faktör
IL-1 β	İnterleukin- 1 beta
iNOS	İnducible NO-synthase
KL	Kellgren-Lawrence
KMK	Karpometakarpal
LIF	Leukemia inhibitory factor
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
MKF	Metakarpofalanjial
MTF	Metatarsofalanjial
NO	Nitric Oxide
OA	Osteartrit
OP	Osteojenik protein
PL-A2	Phosfolipaz-A2
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PCR	Polymerase Chain Reaction
RF	Romatoid Faktör
VDR	Vitamin D reseptor
TIMP	Tissue inhibitor of metalloprotease
TGF β	Transforming Growth Factor beta
TENS	Transkutan elektriksel sinir stimülasyonu
TNF α	Tumour Necrosis Factor alpha
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR ve ŞEKİLLER

Sayfa

Tablo 2.1: Osteoartritte tedavinin temel amaçları.	22
Tablo 2.2: Osteoartrit tedavisinde fizik tedavinin yeri.....	24
Tablo 2.3: El OA ile ilişkisinin gösterildiği aday genler.	32
Tablo 2.4: HLA ile ilişkilendirilen çeşitli hastalıklar.....	45
Tablo 3.1: Osteoartrit'in Kellgren–Lawrence sınıflandırma sistemi.	49
Tablo 3.2: Lawrence lomber disk dejenerasyon sınıflandırma sistemi.....	49
Tablo 4.1: Çalışma populasyonunun genel özellikleri.....	53
Tablo 4.2: Radyografik Evre ve VKİ'nin karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.3: Hasta ve kontrol gruplarının HLA-A doku grubu ve istatiki değerleri.....	55
Tablo 4.4: Hasta ve kontrol gruplarının HLA-B doku grubu ve istatiki değerleri.....	56
Tablo 4.5: Hastalarda aile öyküsüyle HLA-AB doku grubu ve istatiki değerleri.....	57
Şekil 2.1: Osteoartride genlerin rolü.....	12
Şekil 2.2: El OA, eroziv OA, psöriatik artrit, romatoid artrit ve hemokromatozis tutulum gösteren işaretlenmiş alanlar.....	39
Şekil 2.3: İnterfalangeal eklemlerde radyografik özelliklerin karşılaştırılması.	39
Şekil 2.4: MHC sisteminde 6. kromozom lokalizasyonu.	41
Resim 4.1: 2. 8. 12. 17. 18. 24. 27. 44. ve 47. lane' lerde pozitif bantların varlığı, hastanın HLA B*08-B*35 allellerine sahip olduğunu göstermektedir.....	58
Resim 4.2: 1. 3. 4. ve 15. lane' lerde pozitif bantların varlığı, hastanın HLA A*01-A*30 allellerine sahip olduğunu göstermektedir.....	58

ÖZET

Dr. Cemal Taşlıgil. Bolu bölgesinde primer nodal generalize osteoartrit ile HLA-A ve HLA-B doku uygunluk antijenleri arasındaki ilişkinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Bolu, 2010.

Nodal generalize osteoartrit (GOA), osteoartritin bir alt kümesi olarak bilinmektedir, 3 ve daha fazla eklemden OA olması ve bu eklem tutulumunun içinden ellerde interfalangeal tutulum ile olan Heberden ve Bouchard nodüllerinin varlığı ile karakterizedir. Etiyopatogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Önemli risk faktörleri arasında yaş, genetik ve cinsiyetin yer aldığı bilinmektedir. Meslek, etnik köken, coğrafya ve iklimsel faktörler gibi diğer potansiyel faktörler için ise çelişkili sonuçlar gösterilmiştir. Radyografik nodal el OA prevalansı % 29–76 arasında gözlenmiştir. Genel olarak postmenapozal dönem kadınlarda görülme sıklığı fazla olup, sıklıkla HLA A1 ve B8 antijenleriyle uyumluluğunun artmasından dolayı, otoimmün bir yatkınlığı olduğu düşünülmektedir. Tedavi olarak medikal tedavi, fizik tedavi yöntemleri, cihazlama ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır.

Bu çalışma, Bolu bölgesinde Amerikan Romatizma Birliği kriterlerine nodal generalize osteoartrit’li hastalarda HLA-A ve HLA-B doku uygunluk antijenleri ile hastalık arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapıldı. Ayırıcı tanısı yapılmış 46 nodal GOA’li (Grup I) ve 60 nodal GOA olmayan (Grup II) olgu çalışma kapsamına alındı. Her iki gruptan kan örnekleri alındı. Hastalar seçilirken gruplar arasında yaş ortalaması ve cinsiyet oranında uyumluluğuna dikkat edildi. Hasta grupta epidemiyolojik ilişkiyi değerlendirmek için yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve aile öyküsü alındı. Çekilen grafileri Kellgren-Lawrence radyolojik evreleme skorlamasına göre değerlendirildi.

Hasta grubunun 4’ü (% 8.69) erkek, 42’si (% 91.3) kadın; kontrol grubunun 5’i (% 8.3) erkek, 55’si (% 91.6) kadındı idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 64.74±8.46 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 62.32±6.8 yıl olarak tespit edildi. Hastaların Vücut Kitle indeksi (VKİ) ortalaması 28.86±4.7, kontrollerin VKİ ortalaması 30.82±4.38 idi. Hastalar ve kontrollerin VKİ karşılaştırılmasında ($p<0,05$) olduğu tespit edildi ($p=0.03$). Çalışmamızda obezite ile nodal GOA arasında bir ilişki bulamadık. Hastaların toplamda (%54,3)’ü nodal el OA radyografisi evre 4 olarak

görüldü. Nodal el OA radyografik evrelendirme dereceleri arasında VKİ ile ilişkisi açısından anlamlılık saptanmadı ($p=0,369$).

HLA-A1 ve HLA-B8 haplotipleri ile nodal GOA arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmamızda, diğer araştırmacılardan farklı olarak HLA-A02 ve HLA-B38 haplotipleri ile nodal GOA arasında anlamlı bir ilişki bulduk ($p<0.05$). HLA-A29 hasta grupta hiç saptanmazken, kontrol grubunda %11.7 ile yüksek bulunup, istatistiksel olarak ($p=0.016$) anlamlı olduğu saptandı. Bunun da koruyucu faktör olarak rol alabileceğini düşündük. Hastalarda HLA-B44 varlığının aile öyküsüyle ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.040$).

Bu çalışmayla, az sayıda olan olgulara rağmen elde edilen sonuçların, farklı genetik faktörler ve çevre-etnik yapı ilişkisi için yeterli bir veri sağladığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Primer nodal generalize osteoartrit, HLA-A, HLA-B allelleri

ABSTRACT

Evaluating the relationship between primary nodal generalized osteoarthritis with tissue antigens HLA-A and HLA-B in Bolu region. Speciality Thesis, Bolu, 2010.

Nodal generalized osteoarthritis (GOA) is known as subunit of osteoarthritis (OA) and is characterized with OA in 3 or more joints and Heberden and Bouchard nodul formation in the interphalangeal joints. Exact etiopathogenesis is still unknown. Important risk factors includes age, genetics and sex. Occupation, race, geography and climate are among the other potential but unclear risk factors. GOA occurs frequently in postmenopausal women. Because of its close relationship with HLA A1 and HLA B8 antigens GOA is suggested as a autoimmune disease. Medical therapy, physical therapy, orthosis and surgery are therapeutical options.

In this study, we aimed to evaluate the relationship between the patients diagnosed as nodal GOA, in Bolu, according to the criterias of the American College of Rheumatology, with tissue antigens HLA A1 and HLA B8. 46 GOA patients with differential diagnosis (Group I) and 60 patients without GOA (Group II) were included the study. Blood samples were collected from both groups. Patients were choosen in same ratio of sex and age in both groups. In Group I age, sex, body mass index and family history datas were collected to evaluate the etiopathogenesis. Radiographies were staged according to the Kellgren-Lawrence scoring system.

In Group I 4 patients (% 8.96) were male, 42 patients (% 91.3) were female and in Group II 5 patient (% 8.3) were male, 55 patients (% 91.6) were female. Mean age in Group I was 64.74 ± 8.46 and was 62.32 ± 6.8 in Group II. Mean BMI in Group I was 28.86 ± 4.7 and was 30.82 ± 4.38 in Group II. There was a stastistically significant difference ($p < 0.05$) between two groups mean BMI. We didn't find any relation between obesity and nodal GOA. % 54.3 of the patients' hand nodal OA radiographies were diagnosed as stage 4. There wasn't a statistically significant relationship between radiographic nodal hand OA staging and BMI ($p = 0.369$).

We didn't find any relation between Nodal GOA and HLA-A1 an HLA-B8 haplotypes ($p > 0.05$). In our study, conversly to the other studies, we found a statistically significant relation between nodal GOA and HLA-A2 and HLA-B38

haplotypes ($p < 0.05$). HLA-A29 was not found in any person of the group I where it was found % 11.7 in Group II. The difference between two groups was statistically significant ($p = 0.040$).

Despite limited number of cases, we thought that, this study provides adequate data to show relationship between different genetic factors and environment-ethnic structures.

Keywords: Primary nodal generalised osteoarthritis, HLA-A, HLA-B alleles.

1. GİRİŞ

Nodal generalize osteoartrit (GOA), osteoartritin bir alt kümesi olarak bilinmektedir, 3 ve daha fazla eklemden OA olması ve bu eklem tutulumunun içinden ellerde interfalangeal tutulum ile olan Heberden ve Bouchard nodüllerinin bulunması ile tanımlanmaktadır (1).

GOA'nın en önemli risk faktörleri arasında yaş, genetik faktörler ve cinsiyet yer almaktadır. El kavrama kuvveti, etnik köken, coğrafya ve iklimsel faktörler gibi diğer potansiyel faktörler ise çelişkili sonuçlar göstermektedir (2-5).

1952'de Kellgren ve Moore OA'nın multiple eklem tutulum ile seyreden genaralize şeklini tanımlamıştır (6). El OA'nın poliartiküler başlangıçlı şeklini ise diğer araştırmacılar tanımlamıştır (7).

Radyografik nodal el OA prevalansı % 29-76 arasında gözlenmiştir. Populasyonlar arasındaki farklılık, farklı genetik alt yapılar ve çevresel faktörler ile açıklanabilmiştir (7).

Patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Fakat kadınlarda görülme sıklığının fazla olması ve (*Human Lökosit Antijen*) HLA-A1 ile HLA-B8 antijenlerinin doğal tip2 kolajen antikorlarıyla doku uyumluluğu oranının artmasından dolayı, hastalıkta otoimmün bir yatkınlığı akla getirmektedir (8).

Patrick M ve ark (9). 90 nodal GOA hastalarıyla yaptıkları çalışmada oranların standart referans populasyon ile karşılaştırmasında, HLA-A1B8 ve MS α 1 antitripsin fenotip frekansında belirgin olarak bir artış ile karşılaşmışlardır (sırasıyla 27%-11-5%, rölatif risk 2-79, ve 12%-3-6%, rölatif risk 3.73). Çalışmalarında, HLA-A1B8 alleleriyle nodal GOA arasında bir ilişkinin olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Framingham çalışma grubu, nodal GOA'nın genetiği için önemli bir katkı sağlamıştır. Genetik faktörler arasında, HLA'nın nodal GOA ile ilişkisi belirtilmiş ve nodal GOA'de HLA-A1 ve HLA-B8'in yüksek insidansı rapor edilmiştir. HLA ve nodal GOA arasındaki ilişki halen net olarak aydınlatılamamıştır (9,10,11).

Daha çok perimenapozal dönemdeki kadınlarda oluşan nodal GOA için kuvvetli ailesel yatkınlık tanımlanmıştır. Nodal GOA ile bazı genlerin birlikteliği bildirilmiştir. Sinovyum ve kartilajda fazla miktarda immün kompleks saptanması

otoimmün etyolojiye kanıt olabilir, ancak tüm bu bulgular henüz doğrulanmamıştır (12,13).

El, üst ekstremitenin en hareketli parçası olup günlük aktivitelerimizde çok yönlü kullanıma sahiptir. El, OA'nın sıkça tuttuğu eklemlerden biri olup, OA varlığı; giyinme, beslenme gibi günlük yaşam aktivitelerini güçleştirmek suretiyle yaşam kalitesini etkileyebilmektedir (14).

Biz bu çalışmada, polikliniğimize başvuran 46 nodal GOA hastası ve 60 nodal GOA hastası olmayan kontrol grubuyla HLA-A1 ve HLA-B8 antijenleriyle hastalık ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Böylece hastaların erken tanı konabilmesi, yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, hem kişinin yaşam kalitesinin artırılması, hem de kronik osteoartrit hastalarının tedavi giderleri düşünüldüğünde ekonomimize önemli getirisi olanak sağlaması açısından bu çalışmamızın ışık tutulabileceğini düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OSTEOARTRİT

2.1.1 Osteoartritin Tanımlanması

Osteoartrit (OA), sık karşılaşılan, sinovyal eklemleri etkileyen, yaşlanma ile ilgili eklem patolojisidir (1).

OA artık günümüzde sadece eklem kıkırdığını bozan dejenerasyon olarak düşünülmemekte ayrıca tamir sürecinin saptanması, eklem kapsülündeki patofizyolojinin öneminin ve kıkırdak harabiyetinin sürekli olmadığının anlaşılması, tüm eklem dinamik, biyomekanik ve hücresel işlevlerini olumsuz yönde etkileyen bir patolojik süreç olarak ele alınmaktadır. *American Collage of Rheumatology* (ACR)'nin tanımladığı kriter olarak: 'Kıkırdak bütünlüğünü bozan ve bunun sonucu olarak komşu kemiklerde hasar oluşturan, eklemde semptomlara, klinik ve radyolojik bulgulara yol açan heterojen bir patoloji grubu' şeklinde bildirilmiştir (1,15-18).

OA gelişmesinde eklem anatomik ve biyomekanik özellikleri veya doğumsal bozukluklara karşı olan yatkınlığı suçlanmaktadır. Tipik olarak tutulan eklemler el distal interfalanjial (DİP) eklem, 1.karpometakarpal eklem (KMK), akromioklavikular eklem, kalça, diz, 1. metatarsofalanjial (MTF) eklem ve faset eklemleridir. Tipik olmayan tutulum gösteren eklemler ise metakarpofalanjial (MKF) eklemler, el bileği, dirsek, glenohumeral eklem, ayak bileği ve 2-5 MTF eklemleri olarak belirlenmiştir (1,19).

Tanı kriterleri

OA'de görülen klinik semptomatolojinin iyi belirlenmemesi, klinik ve patolojik bulgular arasında bağlantının net olarak kurulamaması, tutulan eklem bölgesine ait tanı testlerinin olmaması ve kriterlerin eklemden ekleme farklılık göstermesi nedeniyle genel tanı kriterleri oluşturmanın zorluğu gösterilmiştir (1,20).

Örnek olarak ağrı ile en yakın ilişkiyi diz OA'de osteofit skorlaması ve el OA de osteofit skorlaması göstermekteyken, kalça OA'de eklem aralığında daralma ile skorlanmaktadır. Hastalığın progresyonuyla radyolojik evreleme arasında görülen uyum hala önemli yer tutmaktadır. OA'in herhangi bir tanımlamasında iki önemli klinik bulgu mutlaka göz önünde bulundurulmaktadır. Bunlar; hastalığa eşlik eden klinik semptomlar ve hastalığın daha uzun dönem sekeli olarak özürülük ve engellilik derecesidir (21).

OA tanısı, geçmişte sıklıkla radyolojik görünümüne göre belirlenmektedir ve sık kullanılan ve kabul gören radyolojik kriter, 1957'de Kellgren-Lawrence (KL) tarafından tanımlanan radyolojik kriterler olmuştur (22,23,24).

Kalça, diz ve el osteoartriti için ACR tarafından geliştirilen tanı kriterleri vardır (1,20).

ACR tarafından önerilen (1991) diz, kalça ve el OA tanı kriterleri klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin bir kombinasyonu şeklindedir ve aşağıda görüldüğü gibidir (25-28):

Diz

Klinik Tanı Kriterleri

1. Geçirilen ayın günlerinin çoğunda diz ağrısı olması
2. Aktif eklem hareketi sırasında krepitasyon varlığı
3. Dizde sabah sertliğinin 30 dakika ya da altında olması
4. Yaşın 38 ya da üzerinde olması
5. Muayenede dizde kemiksel genişlemenin saptanması

Diz OA tanısı için; 1, 2, 3, 4

veya 1, 2, 5

veya 1,4,5 numaralı kriterlerin sağlanması gerekmektedir.

Klinik, Laboratuvar ve Rayolojik Tanı Kriterleri

1. Geçirilen ayın günlerinin çoğunda diz ağrısı olması
2. Eklem köşelerinde osteofitler (radyolojik)
3. OA'in tipik sinovyal sıvı bulguları (berrak, visköz, veya beyaz küre < 2000/mm³.den en az ikisi)

4. Sinovyal sıvı elde edilemiyorsa yaşı 40 veya üzerinde olması
5. Dizde sabah sertliğinin 30 dakika ya da altında olması
6. Dizin aktif hareketlerinde krepitasyon varlığı

Diz OA tanısı için: 1,2

veya 1,3,5,6

veya 1,4,5,6 numaralı kriterlerin sağlanması gerekmektedir.

Kalça

Klinik Tanı Kriterleri

1. Kalça ağrısı (önceki ayın birçok gününde)
2. İnternal rotasyon $<15^\circ$
3. İnternal rotasyon $>15^\circ$
4. Sedimentasyon hızı ≤ 45 mm/h
5. Kalça fleksiyonu $\leq 115^\circ$
6. Sabah tutukluğu ≤ 60 dkDk.
7. Yaş >50
8. İnternal rotasyonda ağrı

Kalça OA tanısı için: 1,2,4.

veya 1,2,5.

veya 1,3,6,7,8. numaralı kriterlerin sağlanması gerekmektedir.

Klinik, Laboratuvar ve Rayolojik Tanı Kriterleri

1. Kalça ağrısı (önceki ayın birçok gününde)
2. Sedimentasyon hızı ≤ 20 mm/sn.
3. Femoral ve/veya asetabuler osteofitler
4. Eklem aralığı daralması

Kalça OA tanısı için: 1,2,3.

veya 1,2,4.

veya 1,3,4. numaralı kriterlerin sağlanması gerekmektedir.

El

Klinik Tanı Kriterleri

1. Elde ağrı, sızı veya eklem sertliği olması
2. Seçilen 10 eklemde 2 ya da daha fazlasında kemiksi büyüme olması (2.3. PIP eklemler, 2. ve 3. DİP eklemler, 1. KMK eklemler)

3. 2 veya daha fazla MKF eklemde şişlik olması
4. 2 veya üstü DİP eklemde kemiksi büyüme olması
5. Seçilen 10 eklemde en az birinde deformite olması

El OA tanısı için: ilk 4 kriter ya da 1,2,3 ve 5.

numaralı kriterlerin sağlanması gerekmektedir.

Rayolojik Tanı Kriterleri

En az 3 eklemde KL evrelemesinde ≥ 2 olup;

1a. El OA; aynı eklem grubundaki 3 eklemde 2'sinin tutulumuyla beraber, PIP, DİP ya da KMK-1 eklemlerinin en az 3 tanesini kapsar.

1b. 2-5.DİP eklemlerinden en az bir tanesinde

1c. Bilateral tutulum

1d. Klinik değerlendirmede MKF eklemlerindeki şişliğin 3 taneden fazla olmaması.

2.1.2 Osteoartrit Sınıflandırılması

OA, benzer klinik ve patolojik değişikliklere yol açan çeşitli hastalık gruplarını temsil etmesi nedeniyle belli bir sınıflandırma yapmak güçleşmektedir. OA bilinen ve altta yatan hazırlayıcı bir neden yoksa 'primer veya idiyopatik' olarak, altta yatan lokal veya sistemik hazırlayıcı bir faktör söz konusu ise 'sekonder' olarak iki ana grupta incelenmektedir (15,29-32)

OA için yaygın olarak tutulan eklem göre, etyolojiye göre ve spesifik sınıflamalar yapılmaktadır (33,34).

I- Tutulan Ekleme Göre Sınıflandırma**A. Tutulan eklem sayısına göre****a-** Monoartikuler**b-** Oligoartikuler**c-** Poliartikuler**B. Tutulan eklem lokalizasyonuna göre****d-** Kalça OA

1. Superolateral

2. Medial

3. Konsantrik

e- Diz OA

1. Medial kompartman

2. Lateralkompartman

3. Patellafemoral kompartman

f- El OA

1. İnterfalangeal

2. Başparmak tabanı

3. İnterfalangeal ve başparmak tabanı

g- Vertebra OA

1. Apofizyal eklem

2. İntervertebral disk hastalığı

h- Diğer**III- Spesifik Özelliklerine Göre****A.** İnflamatuvar OA**B.** Eroziv OA**C.** Atrofik veya destrüktif OA**D.** Kondrokalsinozis ile beraber olan OA**E.** Diğerleri**II- Etiyolojik Sınıflandırma****A.** Primer (İdyopatik) OA**B.** Sekonder OA**a.** Metabolik nedenlere bağlı

1. Okranozis

2. Akromegali

3. Wilson Hastalığı

4. Hiperparatroidizm

5. Hemokromatozis

6. Kashin-Back hastalığı

7. Kristal depo hastalığı

8. Monosodyum ürat

monohidrat (Gut)

9. Kalsiyum pirofosfat dehidrat
(Psödogut)

10. Basit kalsiyum fosfat

(Hidroksi apatit gibi)

b. Anatomik nedenlere bağlı

1. Üst femoral epifiz kayması

2. Epifizyal displazi

3. Doğuştan kalça çıkığı

4. Blount hastalığı

5. Perthes hastalığı

6. Bacak boyu eşitsizliği

7. Hipermobilitate sendromları

c. Travmatik nedenlere bağlı

1. Major eklem travması

2. Ekleme uzanan kırıklar ve
osteonekroz

3. Eklem cerrahisi

4. Kranik hasarlanma (meslek
artropatileri)**d.** Enflamatuvar nedenlere bağlı

1. Enflamatuvar hastalıklar

(Romatoid artrit (RA), psöriatik artrit (PA) gibi)

2. Septik artrit

e. Nöropatik hastalıklara bağlı

(Charcot eklemi)

1. Tabes Dorsalis

2. Diabetes mellitus

OA özellikleri arasında hastalığın subgruplarına ayrılmasında kullanılmıştır. Örneğin, belirgin olarak ilerleyen inflamasyonla ve birçok eklem tutulumuyla seyreden tablolar için “inflatuar OA” terimi kullanılmıştır. Farklı hasta gruplarında ise interfalengeal eklemlerde erezyon gelişir bu durumdaki tablo için “erosiv OA” terimi kullanılmıştır (21).

1952 de Kellgren ve Moore, heberden nodüllerinin eşlik ettiği poliartiküler hastalığı ‘generalize OA’ olarak tanımlamıştır (6). Bu grupta bulunan hastaların birinci derece akrabalarında multiple eklem tutulum prevalansının 2 kat yüksek olduğu bulunmuştur (21).

2.1.3 Epidemiyoloji

Prevalans – İnsidans

Osteoartritin insidans, prevalans ve maliyeti hastalık tanısı için kullanılan semptomlara veya eklem dejenerasyon bulgularına bağlanmaktadır. Şiddetli olan eklem dejenerasyonu artmış ağrı sıklığı ile ilişkilidir, fakat artmış ağrı prevalansı kişiler arasında ve tutulan eklemlere göre değişebilmektedir (35,36).

OA prevalansı, çalışmalarda yapılan popülasyonun ve tanı metodunun özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir (1). Radyolojik OA prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Bir çalışmada 40 yaşın altındaki olgularda %20 oranında el ve ayak OA’ne rastlanırken, 60-70 yaş arası popülasyonda %70 oranında el OA saptanmıştır (1,37).

Türkiye’de OA prevalansı ile ilgili olarak geniş çaplı yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır (38). Türkiye’de yapılan bir diz OA prevalans çalışmasında ise 50 yaş ve üzeri popülasyonda semptomatik diz OA prevalansı %14,8 olup kadınlarda %22,5, erkeklerde ise %8 olarak rapor edilmiştir (39).

Türkiye’de yapılan başka bir çalışmada 1026 kadın, 534 erkek toplam 1560 hasta değerlendirilmiş. Araştırmada kadın hastaların sayısının erkeklerden daha yüksek olduğu ve yaş dağılımında ise hastaların %76,4’nün 65-70 yaş arasında toplandığı görülmüş. Tanılarda 1. sırayı gonartroz (%33), 2. sırayı jeneralize

osteoartrit (%19.9), 3. sırayı osteoporoz (OP) (%14), 4. sırayı lomber. Spondiloz (%9.6), 5. sırayı servikal spondiloz (%4.2) olarak bulunmuştur (40).

Osteoartrit insidansı 40 yaşından sonra geçen her dekatta hızlı bir artış göstermektedir. Bir çalışmada el OA insidansı yıllık %4 olarak saptanmıştır (41,42).

Dünya Sağlık Örgütü dünyada 60 yaş üstü kişilerin %10'unun OA olabildiğini, osteoartritli hastaların da %80'inde hareket kısıtlılığının olduğunu ve %25'inde günlük yaşam aktivitelerini yapamadığını tahmin edilmektedir (43,44).

Risk faktörleri

Epidemiyolojik özellikler OA için hangi yaşta olduğu, hangi eklemleri etkilediği ve kimlerde hastalığın geliştiğini göstermekle patogenezi için potansiyel ipuçları sağlamaktadır (22,45,46). Hem bölgesel hem sistemik faktörler eklem yenilenme cevabında normal veya abartılı olarak etki edebilir ki bu daha fazla dejenerasyonu önlemek için başarılı ya da başarısız olabilmektedir (22).

Bireysel risk faktörleri iki önemli patogenetik mekanizma ile açıklanabilmektedir.

- 1.Genel sistemik olarak predispozisyon yaratan risk faktörleri
- 2.Anormal biomekanik yüklenme ile sonuçlanan risk faktörleri

Sistemik Risk Faktörleri:

Diz, kalça ve el OA için çeşitli sistemik risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar eklem hasarında duyarlılığını artırarak, eklem dokularına direk hasar yaparak veya hasarlanmış eklem dokusunda tamir işlemini bozarak etki edebilmektedir (22).

1. Yaş

Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada ilerlemiş yaşın OA için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya koymuştur. OA, 25-34 yaş arasında % 0,1 oranında görülürken, 65 yaş üzerinde bu oran %80'lerin üzerine çıkmaktadır. Yapılan otopsi çalışmaları dejeneratif eklem değişikliklerinin 2. dekatta ortaya çıkmaya başladığını

göstermektedir. Röntgen bulguları ise üçüncü dekatta başlar ve yaşla birlikte ilerlemektedir (47-49).

2. Cinsiyet

Genelde kadınların erkeklere göre daha fazla OA riski taşıdığı bilinmektedir. OA kadınlarda özellikle 50 yaş sonrası dönemde daha ciddi seyretmektedir. El, diz ve birçok eklemlerde (nodal GOA) gelişiminde bayanlarda yaşa bağlı daha fazla görüldüğü için eklemlerdeki hastalığın prevalansı ve insidansı kadın cinsiyette daha fazla görülmektedir (47,48,50-52). Bazı çalışmalarda kalça OA sıklığı kadın ve erkeklerde yaşla beraber aynı oranda arttıgıda gösterilebilmiştir (53).

3. Sex Hormonları

Östrojen yetersizliği özellikle menapoz sonrası bayanlarda kalça ve diz OA için sistemik predispozisyon açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Gonadal steroidlerin eklem kıkırdağı üzerindeki etkilerinin, kıkırdak yapısında yer aldığı düşünülen östrojen reseptorleri ile ilişkisi tartışılmakta ve oral kontraseptif tedavisinin OA semptomlarını azaltmasa bile progresyonunu azaltabildiği bildirilmektedir (54,55).

Nodal GOA'in kadın predominansına yatkınlığı olması, sıklıkla perimenopozal dönemde başlaması ve seks hormonu bağlayan globulindeki olası değişikliklerin eşlik ettiğinin bildirilmesi bu alt grupta hormonal faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir (13). Yapılan çalışmalarda OA hastalarda postmenopozal dönem östrojen kullanımı incelenmiş ve kalça ve diz OA vakalarında daha düşük bir prevalans veya insidans bulmuşlardır (22).

4. Osteoporoz

Osteoporoz ile OA arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiş ve çalışmalar kalça OA ile femur boyun kırık riski arasındaki negatif ilişkiyi desteklemektedir. Osteoporozla bağlı kemik kitlesindeki azalma subkondral kemiğin şok absorban özelliğini artırır ve böylece eklem kıkırdağı hasarı ve dolayısıyla OA gelişiminin

engellenebildiği düşünülmektedir. Tersine kemiğin diffüz sklerotik olduğu osteopetrozisde prematür poliartiküler OA insidansı yüksek olduğu gösterilmiştir. OA'li hastalarda sıklıkla kemik yoğunluğu belirgin olarak yüksek bulunmuştur (12,13).

Hormon replasman tedavisinin OA oluşumunu hızlandırdığını gösteren çalışmalar olduğu kadar aksini savunan çalışmalar da gösterilmiştir (47).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada el osteoartriti ile postmenopozal osteoporozun sık olarak bir ara da bulunmasına rağmen, aralarında herhangi bir ilişki bulunmamış ve bu iki hastalığın ayrı klinik antiteler olduğu düşünülmüştür (56).

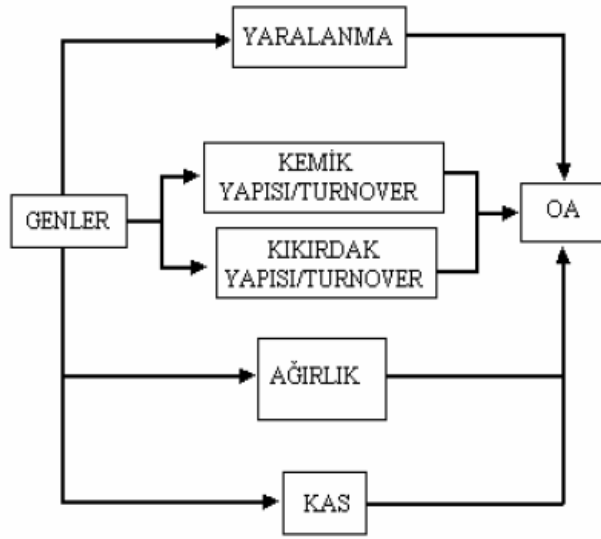
Klinik ve radyolojik el eroziv OA'li postmenapozal bayanlarda el osteoporozu gelişme riski olduğu gösterilmiştir (57).

5. Irk

OA seyri sırasında ve prevalansındaki ırksal farklılıklar kalıtsal etkileri yansıtabilmektedir. Kalça eklemi OA insidans ve prevalansı, Afrikalı ve Asyalı topluluklarında İngiliz yerlilerine oranla daha az olduğu saptanmıştır. Bu insanlarda, çok çömelip doğrulmadan kaynaklanan tüm eklem hareket açıklığının kullanılmasıyla kalça ekleminin korunduğu düşünülmektedir. Yine yapılan ırksal çalışmada genel popülasyona oranla Amerikalı yerlilerde OA sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (58).

6. Genetik Faktörler

Bir çalışmada 48-70 yaş arası, el ve diz osteoartritli 120 dizigot ve 130 monozigot bayan ikizlerde yapılan klasik ikiz çalışmasında genetik ve çevresel faktörler değerlendirilmiş, bayanlarda el ve diz osteoartritinin radyografisinde çevresel ve demografik faktörlerden bağımsız olarak genetik faktörlerin etkisinin %39 ve %65 arasında olduğu gösterilmiştir (59).



Şekil 2.1: Osteoartride genlerin rolü. Spector T. D. ve MacGregor A. J, (2004)'den alınmıştır.

Şematik olarak osteoartrit ile ilgili genlerin rolü gösterilmiştir (Şekil 2.1) (60).

Birçok önemli genetik defekti bulunan kollojen moleküllerini içeren gen kodlarının OA patogenezisinde yer alması beklenmektedir ama Col2A1 polimorfizm geninin kondrodisplazi hastalığıyla daha çok ilişkili olduğu bildirilmiştir (61,62).

Son çalışmalar ışığında OA'in sadece bir genetik bozukluğa bağlı değil multifaktöryel olabileceği düşünülmektedir. Farklı çalışmalarda yapılan gen analizlerinde ADAM12, BMP2, CD36, COX2, NCOR2 gibi genlerin OA ile ilişkili genler olduğu, ayrıca kromozom 2, 4, 6, 7, 11, 16 ve ayrıca X kromozomu üzerinde de OA ile ilişkili genlerin bulunduğu saptanmıştır (61).

Diz ekleminde daha az oranda olmak üzere, kalça ve el OA vakalarının en az %50'si genetik faktörler ile açıklanmaktadır. OA'nın ortak formları için aday genler vitamin D reseptör (VDR) geni, İnsülin-Like Growth Faktör-1 (IGF-1), kıkırdak oligomerik protein genleri ve HLA bölgeleri olmaktadır (59).

Kafkas populasyonunda yapılan çalışmada OA'de gözlenen osteofit gelişimiyle VDR gen polimorfizm arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Fakat başka populasyonlarda yapılan çalışmalarda ise bu ilişki saptanmamıştır (61).

11. Kondrokalsinozis

Kondrokalsinozis ve bazik kalsiyum fosfat varlığı OA'li hastalarda kıkırdak hasarını başlatabilir ya da arttırabilir. Gonartrozlu hastaların sinovyal sıvılarında %30-60 oranında kalsiyum pirofosfat kristalleri bulunmuştur (47).

Yaş artışı kondrokalsinozis riskinin artışı gösterilmiş. Ülkemizde yapılan bir çalışmada kondrokalsinozis sıklığı 6,7 % bayanlarda 10 % erkeklerde görülme sıklığı saptanmış (61,63,64).

12. Hipermobilité

Generalize eklem laksisitesinin görüldüğü kalıtsal Ehler Danlos sendromu gibi laksitenin arttığı hastalıklarda OA riskini arttığı bildirilmektedir (47).

Eklemlerin hareket açıklığı populasyon içinde normal bir dağılıma sahip olduğu için generalize ligamentöz laksite sağlıklı insanların bir kısmında görülebilmektedir (47).

13. Sigara

Sigaranın OA riskini arttırdığını destekleyen analizler yanında sigara kullanan kişilerde nikotinin kondrositlerin glukozaminoglikan ve kollajen sentez aktivitesini fizyolojik düzeyde arttırdığına işaret eden yayınlar da bulunmaktadır (47).

14. Diğer Hastalıklar

OA ile hipertansiyon, hiperürisemi ve diabetes mellitus arasında obeziteden bağımsız olarak ilişki tesbit edilmiştir. Diabetes mellitusta eklem beslenmesinin bozulması ve nöropati sonucu duysal uyarıların azalması sekonder OA gelişimine zemin hazırlamaktadır (47).

Mekanik Risk Faktörleri

Obezite

Obezite, OA için en sık görülen değiştirilebilir risk faktörüdür. Obezite ve OA arasındaki ilişki en sık diz eklemünde olmak üzere sırasıyla diz, el ve kalça eklemlerinde belirgin olmaktadır (47). Obezitenin güçlü bir şekilde el ve diz OA ile ilişkisi belirtilmektedir (61).

İdeal vücut ağırlığının %50 fazlasına sahip olan erkeklerde 4.5, kadınlarda ise 9 kat fazla diz OA görülmektedir. İlginç olarak kalça OA ile böyle bir ilişki bulunmamıştır. OA ile obezite arasındaki ilişkinin mekanizması hala belli olmadığı düşünülmektedir (12,13,65).

Eklem Bozuklukları ve Travma

Konjenital kalça çıkığı, kalça eklemi epifiz kayması ve Perthes hastalığının OA için risk oluşturduğu bilinmektedir. Travma diz OA'nin yaygın nedenlerinden birini oluşturmaktadır (47).

Kıkırdak yüzeyini etkileyen intraartiküler kırıklar OA yol açabildiği gibi majör yaralanmalar özellikle kırıklar mekanik yüklenmeyi değiştirerek uzak bölgelerde OA'e neden olabilmektedir. Bu etki generalize OA yatkınlığı olanlarda daha belirgin olmakla artiküler kenar anormallikleri anormal yük aktarımına yol açarak kalça ve diz OA yatkınlık oluşturmaktadır (13,65).

Mesleki Zorlanmalar

Uzun süre dizin bükülü olmasını gerektiren mesleklerde diz OA'nin daha sık olduğu gösterilmiştir (47). Madencilerde diz ve omurga, pamuk işçilerinde distal interfalangial eklemler, kompresör kullananlarda dirsek ve omuz, çiftçilerde kalça OA gelişme riski artmıştır (13).

Kas Güçsüzlüğü ve Proprioepsiyon Bozukluğu

Kuadriseps kasında zayıflık ve proprioepsiyon duyusunda bozulma diz osteoartritli hastalarda oldukça sık bulunmaktadır. Bu daha çok eklem içi ya da çevresindeki mekano-reseptörlerdeki hasar nedeniyle oluşmaktadır ve Charcot eklemi bunun klasik bir örneğini oluşturmaktadır (34,47).

Fiziksel Aktivite Azlığı

Uygun ve yeterli egzersiz yapılmadığında nöroanatomik olarak normal olan eklemlerde bile OA riski arttığı bildirilmiştir (34,47).

2.1.4 Etyopatogenez

Osteoartrit patogenezindeki görüşler zamanla değişmektedir. Osteoartrit kompleks bir patogenezi olmasına rağmen bazı alt grupları kalıtsal özellik taşımaktadır. Heberden'in, elde DİP eklemlerinin dorsal yüzeyinde oluşan küçük nodülleri tanımladığından beri kalıtsal OA fikri oluşturulmuştur. Bu tanımla OA'li elde oluşan nodüllerin gut hastalığı gibi diğer artrit formlarında görülen nodüllerden farklı olduğu belirlenmiştir (66,67).

Mekanik ve hücrel faktörlerin etkilenmesiyle eklem kıkırdığının harabiyeti, matrisdeki çeşitli bileşenlerin yıkım ve sentez süreçleri arasındaki dengesizlikler sonucu meydana gelmektedir (47,68).

Matrisdeki çatlaklar proteoglikanların yayılmasına ve kıkırdakta ödeme yol açan hiperhidratasyonun gelişmesine (kondromalazi), sonra kollajen liflerden oluşan ağ yapısında yer yer kopmalar oluşmasına sebep olmaktadır (66,69)

OA'ın erken döneminde, kıkırdaktaki sitokinlerin arttığı belirlenmiştir ve bu aşamada sitokinler, proteazları aktive ederek matris proteinlerinin azalmasını kontrol etmektedirle (66,70).Kıkırdak harabiyetiyle küçük kemik fragmanları eklem içine salınır ve ikincil sinovitle beraber eklem enflamasyon sürecinin kaynağı olmaktadır (64,71,72).

2.1.4.1 OA Patogenezinde Kıkırdak Matrisinin ve Kondrositlerin Rolü

Aktifleşmiş kondrositler mekanik agresyona cevap olarak çoğalarak matris ürünlerinin (kollajen ve proteoglikan) sentezinin artmasını sağlayarak kıkırdak yıkımını durdurmaya çalışan ve yetersiz olan kompensatör fenomen olarak yer almaktadır (66,73).

Kondrositler ve sinovyal hücreler, matris moleküllerinin (kollajen, fibronektin, hyaluronan) yıkımını aktifleyen enzimler olan metalloproteazlar, kollajenaz ve stromelizinleri salgılar ve böylece katabolizma, anabolizmanın önüne geçmesine neden olmaktadır. Aktifleyici veya inhibe edici faktörler ile metalloproteazların aktiviteleri kontrol edilmektedir. İnhibitör sistem özellikle "*Tissue inhibitor of metalloproteases*" (TIMP) tarafından oluşturulmaktadır (66).

Ekstraselüler matrisin bütünlüğü, IGF ve "*Transforming Growth Factor beta*" (TGF β) gibi büyüme faktörleriyle, "İnterleukin- 1 beta" (IL-1 β) ve "*Tumour Necrosis Factor alpha*" (TNF α) gibi sitokinlerin karşılıklı etkileşimleriyle dengeli olarak sağlanmaktadır. Büyüme faktörleri (IGF, TGF- β) kollajen ve proteoglikan sentezi ve salgılanmasını kontrol ederken sitokinler (IL-1 β , TNF α) matristeki proteinleri bozarak metalloproteaz üretimini artırmaktadır (66,74).

Ekstraselüler matrisinde yapım ve yıkım dengesini sağlayan IGF-1 veya osteojenik proteinler (OP) gibi bazı anabolik mediatörler kıkırdak hemostazından sorumlu olmaktadır. Osteojenik protein-I (OP-1) kemik ve kıkırdak formasyonunu stimüle etmekte ve kıkırdak onarımından da sorumlu olabilmektedir (66,73).

OA, yaşlı bireylerde kondrositlerin IGF-1'e olan duyarlılığı azalırken, TGF- β 'ya olan cevap artmaktadır. Son yapılan araştırmalar, "*inducible NO-synthase*" (iNOS), IL-1, (TNF- α) veya lipopolisakkaritlerin stimüle ettiği artrozlu kondrositler tarafından sentez edilmekte ve iNOS, "Nitric Oxide" (NO) üretimini uyarmaktadır (75-77).

2.1.4.2 OA'de Eklem Enflamasyonu ve Kondrositlerin Rolü

Artrozun akut döneminde, sinovial sıvının hacmi ve içeriğindeki enflamatuar mediatörlerin (eicosanoid) miktarı artmakta ve bu esnada fosfolipaz-A2 (PL-A2) aktivite oranı da yükselmektedir (78).

Kondrositlerin enflamasyon mediatörlerini ve prostaglandin-E2'yi (PGE2) salgılama potansiyellerinin proenflamatuar sitokinlerden daha düşük olduğu bildirilmektedir. Kondrositler ekosanoidlerin sentezinde gerekli enzimler olan PL-A2 ve siklooksijenaz'a COX sahip olduğu ve IGF-I'in antienflamatuar etkisinin olabileceği savunulmaktadır (66).

2.1.4.3 Eklem Kıkırdağının Harabiyetinde Proteazların ve Sitokinlerin Etkisi

Osteoartritte kıkırdak kaybından sorumlu ve matriks üyelerini parçalayan sinoviyal hücrelerden ve kondrositlerden köken alan bu proteinazlar “kollajenaz, stromelizin-1, jelatinaz, agrekanaz” matriks metalloproteinazlar salgılanmaktadır. Kollajenaz doğal kollajenin, stromelizin proteoglikanların, jelatinaz ise denatüre kollajenin yıkımından sorumlu tutulmaktadır (79,80).

Kollajenaz-I'nin miktarı kıkırdaktaki lezyonun şiddetiyle doğru orantılı artmakta ve yeni belirlenen artrozlu kıkırdak tarafından üretilen kollajenaz-3'ün tip-II kollajen liflerinin parçalanmasında etkili olmaktadır (66,81). "Agrekanaz" diye adlandırılan proteazın bugün için özellikleri bilinmemekte ve bu enzimin inhibitörlerinin araştırılması artroz tedavisinde yeni bir konu olarak karşımıza çıkabilmektedir (82).

Diğer sitokinler, osteoartritlik eklemdaki regülatör (IL-6, IL-8) veya inhibitör (IL-4, IL-10, IL-13, interferon- γ) inflamasyon sürecinde salgılanmaktadır (79). Artrozlu kişilerin kondrositlerinde TNF- α reseptörleri ve sinovial sıvısında "Leukemia inhibitory factor" (LIF) sayısında artış bulunmuştur (84).

2.1.4.4 Eklem Kıkırdağının Harabiyetinde Büyüme Faktörlerinin Etkisi

"Basic Fibroblast Growth Factor" (bFGF) ve "Platelet Derived Growth Factor" (PDGF) gibi baz büyüme faktörlerinin kondrositler üzerinde mitojen etkileri bulunmaktadır (85).

Kartilajı stimüle eden BF'lerinden ilk tanımlananlar, somatomedinlerdir. Somatamedin-C veya diğer adıyla insüline benzeyen büyüme faktörü-1'in (IGF-1) eklemdaki kondrositlerde mitotik aktiviteyi artırdığı artiküler kondrositlerin farklılaşmasını, proteoglikan sentezini ve kollajen peptidin regülasyonunu ve mRNA düzeyini artırdığı saptanmıştır (86).

2.1.5 Osteoartritin Klinik Özellikleri

Ağrı

OA'de en başta gelen şikâyet ağrıdır, başlangıçta hareket ve yüklenme ile artar dinlenme ile azalır ancak ilerlemiş olgularda ağrı istirahatde hatta geceleri de hissedilebilmektedir. Ağrının hissedilmesi ve derecesi kişilik, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik faktörlerden etkilenmektedir (21).

Bu bayanlarda sık görülen bir semptom olarak karşımıza çıkmaktadır. OA'de venöz geri dönüşün obstrüksiyonu gerçekleşerek intraosseal basıncın arttığı gösterilmiştir ve bu mekanizmanın istirahat ve gece ağrılarında sorumlu olduğu düşünülmektedir (21).

Ağrı ile radyografik değişiklikler arasındaki ilişki kalça ve diz OA arasında görülmektedir. Ağrı, subkondral kemikte vasküler konjesyona bağlı kemik içi basıncın artmasıyla gelişebilmektedir. Geç hastalarda kapsüler fibrozis, eklem kontraktürü ve kas yorgunluğu da ağrıya neden olabilmektedir. Ani akut ağrı avasküler kemik segmentinin kollapsı ve osteofit kırılmasına bağlı olabilmektedir (16,65,87,88).

Eklem Tutukluğu

En sık görülen bir semptomdur ve tutulan ekleme ait olmakla birlikte inaktivite sonrasında harekete başlamakta zorluk olarak tanımlanmaktadır. Hareket ile giderek azalır ve süresi 30 dakikayı geçmemektedir. Daha çok yaşlılarda ve alt ekstremitte eklemlerinde görülmektedir (65,87,88).

Yumuşak Doku Şişliği ve İnflamasyon

Eklem etrafında yumuşak doku, kartilaj ve kemik büyümeleri sonucu sert şişlikler oluşabilmektedir. El OA’de görülen Heberden nodülleri buna örnek verilebilmektedir. Yumuşak doku şişliği sinovit, sinovyal sıvı artışı, osteofit ve remodelinge bağlı kemik dokunun genişlemesinden kaynaklanabilmektedir (21,65,88).

Deformite ve Krepitasyon

OA li eklemin kenarlarında sert ve hassas şişlikler palpe edilebilmektedir. Kaba krepitasyonlar eklem hareketi boyunca hissedilebilmektedir. OA’in diğer hastalıklardan klinik ayrımında en iyi belirteçlerden biri olmaktadır. Sinovyal sıvıda gaz kabarcıkları formasyonu veya kavitasyonlar da krepitasyona yol açabilmektedir (21). Hastalığın ilerleyen evrelerinde kıkırdak kaybı, subkondral kemikte kollaps oluşumu sonucunda deformiteler gelişebilmektedir (16).

İnstabilite ve Hareket Kısıtlılığı

OA’in ilerlemiş olgularında görülen varus angulasyonu gibi deformiteler, sıklıkla DİP eklemlerinde görülen kolletral ligamentöz laksite veya instabilite gibi bulgular görülmektedir (16).

Eklem hareketinde kısıtlılık ilk fleksiyonda sonra ekstensiyonda gelişmektedir. Eklem yüzeyindeki uyumun bozulması, kas spazmı ve kontraktürü, kapsüler kontraktür ve osteofit ve eklem farelerinin mekanik bloğundan kaynaklanabilmektedir (16,21,88).

Fonksiyon Kaybı

Eklemde fonksiyon kaybından sorumlu ilk ağrı sonra kas gücü kaybı, atrofi ve eklem hareket kısıtlılığı gibi faktörler katkıda bulunabilmektedir. Quadriseps güç kaybı ile problemlerin, ağrı veya radyolojik evreden daha güçlü uyumluluk gösterdiği ortaya konmuştur. Fonksiyonel kayıp olarak, yürüme mesafesinde azalma,

merdiven inip çıkma ve el iş uğraşı aktivitelerinde zorlanma, topallama ve çabuk yorulma görülebilmektedir (16,21,65,88).

2.1.6 Osteoartrit Tanısında Yardımcı Yöntemler

2.1.6.1 Görüntüleme Yöntemleri

Radyografi

Osteoartritte direkt radyografi, tanı ve izlemde altın standart olarak değerlendirilmektedir (89). Eklem aralığı genel olarak kıkırdağın kalınlığını yansıtır ve bu aralığı iyi değerlendirebilmek için hastanın iyi pozisyonlanması ve bazı bölgelerde modifiye grafilerin çekilmesi gerekmektedir. OA'de eklem aralığında daralma gözlenmektedir (1).

Radyografilerde en çok göze çarpan osteofitlerdir ve yaşa bağlı olarak oluşan marjinal osteofitlerle, gerçek patolojiye bağlı osteofitlerin birbirinden ayrılması gerekmektedir. OA'deki osteofitler diğerlerinin aksine daha büyüktür ve şekilleri daha düzensizdir (1).

İlerlemiş OA'de subkondral kemiğin yüzeyinde radyolusens gözlenebilir ve bu lezyonlar her zaman kist olarak nitelenemezler, çünkü bir kısmı eklem boşluğuna açılmaktadır. Daha geniş kistik lezyonlar saptandığında, bunlar RA'e eklenmiş OA ve kristal depo hastalıkları için anlamlı olabilmektedir (1,90).

Ultrason (US)

Ucuz ve radyasyona maruz kalmadığı için birçok avantajları bulunmaktadır. Ses dalgalarının kemiği geçmemesi nedeniyle eklem tam olarak görüntülenmesi yetersizdir ancak çevredeki yumuşak doku görüntülenebilmektedir. Tanıdaki doğruluk kullanıcının yeteneğine bağlı bulunmaktadır (91).

Artroskopi

Kıkırdaktaki değişiklikleri erkenden göstermesi ve cerrahi girişim açısından önemli bulunmaktadır. Ancak invazif ve pahalı bir yöntem olması nedeni ile kullanımını sınırlı bulunmaktadır (1).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Radyografilerde görülemeyen bazı bölgeler ve patolojiler BT ve MRG de görülebilmektedir. BT ile intervertebral disk ve faset dejenerasyonu daha iyi saptanabilmektedir. MRG ile eklem çevresi ve yumuşak dokuları inceleme kolaylığı sağlaması, eklem bir çok alanın görüntülenmesine olanak sağlayabilmektedir. Sinovyal dokudaki hipertrofileri, kıkırdak hacmi ve kalınlığını ölçme imkânı sağlayabilmektedir. Osteonekroz, kemik ve eklem enfeksiyonu, rotator kaf lezyonları gibi, OA ile ilişkili olabilecek durumlarında MRG ile görüntülenebilmektedir (92).

2.1.6.2 Laboratuvar

OA için güvenilir tanı koydurucu bir test bulunmamaktadır. Sedimentasyon hızı, kan sayımı, idrar analizi ve kan biyokimyası normal olmaktadır. Laboratuvar testleri daha çok ayırıcı tanıda diğer hastalıkları dışlamak amaçlı kullanılmaktadır. Anti-nükleer antikorlar, (Romatoid Faktör) RF ve kompleman bileşenlerinin de serum seviyeleri normal olmaktadır (93).

OA'nin inflamatuvar subtiplerinden özellikle kronik pirofosfat artropatisinde orta dereceli sedimantasyon ve (C-reaktif protein) CRP yüksekliği saptanabilmektedir. Sinovyal sıvı analizinde hafif inflamasyonu gösteren nonspesifik özellikler bunlar hacimde artma, viskozitede azalma, hafif pleositoz ve proteinde hafif artış gözlenebilmektedir (65). Sinovyal sıvı noninflamatuvar karakterdir ve soluk sarı renkte ve berrak götrülmektedir. Mononükleer hücre ağırlıklı, az sayıda lökosit ve sıvının viskozitesi normal olmaktadır (94).

Kıkırdak ve subkondral kemikte yıkım ve onarım sonucu bazı maddeler sinovyal sıvıya, kana ve idrara geçebilir ve bunlar biyokimyasal ve immünolojik tekniklerle ölçülebilmektedir. Bu markerlar; matriks degradasyonunda (agregan ürünleri, kıkırdak oligomerik matriks, tip1 ve tip2 kollojen kroslinkleri, tip2 kollojen epitoplara, proteazlar ve peptid bağlantıları), matriks sentezinde (agregan neopeptidleri, kollojen propeptidleri), inflamasyonda (c-reaktif protein ve sitokinler) yer almaktadır (95).

2.1.6 Osteoartritte Tedavi

Osteoartrit gelişmiş olan yapısal değişiklikleri geri döndürebilen veya önleyen etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemi olmamaktadır. Uygun tedavi ile OA tedavisinde temel amaçların yerine getirilmesiyle osteoartritli hastalar büyük ölçüde rahatlatılabilir ve hayat kaliteleri ile fonksiyonel durumları düzeltilebilmektedir (Tablo 2.1). OA'lı hastalar için çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur, ilaç dışı yaklaşımlar, fizik tedavi modaliteleri, medikal tedavi ve cerrahi tedavi olarak belirtilmektedir (96,97).

Tablo 2.1: Osteoartritte tedavinin temel amaçları

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Ağrının ve diğer semptomların kontrolü ile hayat kalitesinin artırılması, 2. Hastanın ve ailesinin eğitimi, 3. Eklem fonksiyonlarının korunması ve iyileştirilmesi, 4. Sakatlıkların önlenmesi ve/veya düzeltilmesi, 5. Eşlik eden hastalıkların tesbiti ve tedavi edilmesi, 6. Tedaviye bağlı komplikasyonların önlenmesi ve/veya tedavisi, 7. Kas gücünün korunması ve mobilizasyonunun sağlanması. |
|--|

2.1.7.1 Eğitim ve Koruyucu Önlemler

Hasta eğitimi: Osteoartritli hastaların eğitiminde kitap, broşür, video gibi araçlardan yararlanılabilir. Hastaya osteoartritte neler olduğu, normal bir eklem ile osteoartritli bir eklem arasındaki farklar basit şekilde açıklanabilmektedir (96).

Telofonla destek sağlama: Yakın geçmişte yapılan kontrollü bir klinik çalışmada osteoartritli hastaların sağlık personeli tarafından periyodik olarak telefonla aranarak ilaçlar, yan etkileri, günlük yaşam aktiviteleri hakkında danışmanlık yapılması hastalarda ağrıyı azalttığı ve fonksiyonel durumu düzelttiği görülmüştür (96,98).

Kilo verilmesi: Diz osteoartriti için önemli risk faktörlerinden birisi obezite olduğu bildirilmiştir. Kilo verilmesinin eklem düşen mekanik yükün azaltılmasıyla eklem korunması sağlanarak hastaların günlük fonksiyonel yaşam kalitesinde artış gözlenebilmektedir (96).

İstirahat ve Splintleme: Osteoartritli eklemlerin korunması için yük taşıyan eklemlere binen aşırı yük baston, yürüme cihazı veya koltuk değneği gibi yardımcı cihazlarla azaltılabilmektedir (96).

2.1.7.2 Egzersiz ve Fizik Tedavi

Egzersiz: Aerobik egzersiz programları, eklem hareket açıklık egzersizleri, kas güçlendirme egzersizleri osteoartrit tedavisinde önerilen egzersizleri oluşturmuştur. Seçilecek egzersizin niteliği ve niceliği hastadan hastaya değişmektedir. Pasif egzersizler kontraktürleri önlemek, eklem hareket açıklığını korumak, germe ve kompresyon sağlamak ve venöz dönüşü artırmak amacıyla uygulanmaktadır (99). Subakut evrede aktif eklem hareketinin restorasyonu ve kuvvetin arttırılması hedeflenmektedir. Kronik dönemde eklemlerde spesifik fonksiyonel hedeflere yönelik egzersiz programı verilmektedir (99).

Fizik tedavi: Osteoartrit tedavisinde sık kullanılan bir tedavi yöntemidir. Fizik tedavi ile ağrı ve sertlik azalmakta, kas spazmı hafiflemekte, paraartiküler yapılar güçlenmektedir. Böylece hastanın fonksiyonel kapasitesi artmakta ve yaşam kalitesi yükselmektedir. Tedavi endikasyonları ve amaçları (Tablo 2.2)'te görülmektedir (100).

Egzersiz programları daima ağrıya yönelik diğer yaklaşımlar, günlük yaşama, yönelik modifikasyonlar, hasta eğitimi, psikososyal yaklaşımlar ve

relaksasyon, stabilizasyon ve mobilizasyon gibi tekniklerle kombine olarak gerçekleştirilmektedir (96).

Tablo 2.2: Osteoartrit tedavisinde fizik tedavinin yeri

1. Kullanım Endikasyonları	2. Tedavi Amaçları
• Eklem hareketinde kısıtlanma • Kas atrofisi ve eklem instabilitesi • Eklemelerin uyum bozukluğu ve anormal eklem kullanımı • Diğer yöntemlere cevap vermeyen ağır semptomlar	• Eklemlerde hareket genişliğini sağlayıp, korumak • Kasların gücünü arttırmak ve devam ettirmek • Eklem biyomekaniğini düzelterek aşırı yüklenmeyi önlemek • Ağrı, tutukluk ve diğer semptomları gidermek

Fizik Tedavi Ajanları

1. Termal Yöntemler

Yüzeyel ısı (örn. hot-pack, parafin banyosu, infraruj)

Derin ısı (örn. ultrason, kısa dalga diyatermi, radar)

Soğuk uygulama (örn. cold-pack, spreyleme)

Hidroterapi

Kaplıca tedavisi

2. Analjezik akımlar

Alçak frekanslı akımlar (TENS, diadinamik akım, interferans gibi)

3. Diğer fizik tedavi yöntemleri

Pulsatil elektromanyetik alan

Akupunktur

Manipülasyon

Masaj, yoga, lazer, ultraviyole (UV)

Sıcak Uygulamaları

20-30 dakikalık yüzeyel sıcak uygulaması ile ağrı ve kaslardaki spazm azalmakta, kollajenin elastikiyeti artmakta, viskoelastik özellikleri olumlu yönde etkilenmekte ve eklem hareket açıklığı kolaylaşmaktadır. Böylece eklem tutukluğu azalırken, kasın kontraksiyon yeteneği artmaktadır. US dokunu derin bölgelerinde

ısınmaya neden olmaktadır. US tedavisi osteoartritde ağrıyı dindirmek, kas spazmını azaltmak ve fibröz dokunun esnekliğini iyileştirmek amacıyla uygulanmaktadır (96).

Soğuk tedavisi

Soğuk uygulaması egzersiz öncesinde ağrıyı ve kas spazmını azaltmak ve kas güçlendirilmesine yardımcı olmak, özellikle akut inflamasyon dönemlerinde şişliği azaltmak ve sirkülasyonu yavaşlatarak ödem kontrolüne yardımcı olmak amacıyla kullanılmaktadır (96).

Hidroterapi

Hidroterapi, ısı etkisi ile ve suyun kaldırma kuvveti sonucu yer çekiminin kısmen elimine olması nedeniyle egzersize uygun ortamlar termal banyolar ya da kaplıcalar olmaktadır. Etki olarak relaksasyona katkıda bulunması ve proprioseptif feedback sağlayabilmektedir (96).

Elektroterapi

Analjezik amaçla kullanılan orta ve alçak frekanslı akımlar kullanılabilir. Sık kullanılan elektroterapi modalitesi, transkutan elektriksel sinir stimülasyonudur (TENS). Ağrı üzerinde etkili olduğu, ağrı eşiğini artırdığı ve analjezik etki sağladığı kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. İnterferansiyel akımlar, galvanik stimülasyon ve diadinamik akımlar da aynı amaç için yaygın olarak kullanılmaktadır (96).

Masaj ve Mobilizasyon Teknikleri

Eklem ve yumuşak doku mobilizasyonunun kısıtlı olduğu durumlarda aktif eklem hareket açıklığından daha fazla bir noktaya kadar eklem zorlanması esasına dayanmaktadır (96).

2.1.7.3 İş-Uğraşı Tedavisi

Hastaların fiziksel, psikolojik ve sosyal disabilite düzeylerinde tüm kişisel ve çevresel destek ihtiyaçlarını belirlemeye ve gidermeye yönelik yaklaşımları kapsamaktadır (96).

2.1.7.4 Yardımcı Cihazlar

Ortez ve yardımcı cihazlar, dejeneratif hastalığın derecesi ve eklemdaki biyomekanik değişiklikler belirlendikten sonra reçete edilebilmektedir. Osteoartritde ortez kullanmanın belli başlı amaçları şunlardır (99):

1. Ekleme binen yükün azaltılarak ağrının azaltılması
2. Ağırlı eklemlerdeki hareketin kısıtlanması
3. Stabilesi bozuk eklemlerde stabilizasyon sağlanması
4. Hareket paternlerinin düzeltilmesi

Kullanılan ortezlerin bazıları şunlardır: El istirahat splintleri, yüzük splintler: patellar tendon destekli ankle-foot-ortezis, halluks valgus gece ateli, metatarsal ped, şok absorbe edici viskoelastik tabanlık, lumbosakral korseler.

2.1.7.5 Farmakolojik Tedavi

Osteoartritte ilaç tedavisi fizik tedavi, egzersiz gibi diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilerek uygulandığında başarılı olmaktadır.

Parasetamol

Basit analjezik ilaçlardan en yaygın olarak kullanılanı parasetamoldür. Klavuzlar diz osteoartritte ilk oral analjezik olarak önerilmektedir. 25 hastada 6 haftalık bir çalışmada plasebo ile kıyaslandığında ağrıda istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlamıştır (101).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

Osteoartrit'te ağrının ve diğer semptomların tedavisinde NSAİİ'nin etkinliğini gösteren pek çok klinik çalışma bulunmaktadır (96).

Kondroprotektif ajanların hayvan modellerinde proteolitik kartilaj yıkımını azalttığı ve/veya matriks yapımını uyardığı gözlenmiştir. Bunlara örnek olarak glikozaminoglikan polisülfat, glikozaminoglikan peptid, pentosan polisülfat, tribenosid tamoksifen, diacerein, klorokin, hyaluronik asit, seks hormonları, glukokortikoidler, traneksamik asit, S adenosil-L-methionin, bazı NSAİİ'lar, tetrasiklinler, süperoksit dismutaz, askorbik asit ve büyüme faktörleri örnek verilebilmektedir (96).

Hiyaluronik Asit (HA)

Büyük, uzun bir glikozaminoglikan ve tekrarlayan glukronik asit ve N-asetil glukozamin ünitelerinden oluşmakta ve eklemdeki sinoviyal fibroblastlardan salgılanmaktadır. 12 haftalık bir çalışmada ağrıyı azaltmada yüksek molekül ağırlıklı HA'nın daha etkili olduğu gösterilmiştir. Hafif ve orta şiddette osteoartritte yararlı olduğu savunulmaktadır (102).

Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin'in iNOs ekspresyonunu ve NO sentezini azalttığı gösterilmiştir. Distal ve proksimal interfalangiyal eklem tutulumu olan küçük bir grup eroziv osteoartritli hastada denenmiştir. Bu hastalarda radyolojik ilerlemeye rağmen klinik düzelme sağladığı gözlenmiştir (103).

Glukozamin

Kıkırdak dâhil tüm insan dokularında amino monosakkarit mevcuttur ve oksijen (O₂) ile nitrojen (N) bağlı glukozaminoglikan (GAG) formunda bulunmakta ve vücutta glukozile bir amino grubunun bağlanması ve asetil glukozamine asetillenmesi ile oluşmaktadır. Glukozaminin kıkırdak koruyucu etkisi, invivo olarak

gösterilememiştir, ancak invitro olarak kıkırdak metabolizması üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır (99).

Glukozamin Sülfat

Molekül ağırlığı glukozaminden daha düşük olup birçok klinik çalışma bu form ile yapılmıştır. Glukozamin, sülfat formunda uygulandığında, sülfatın da tedavide rol oynadığı düşünülmektedir. Sülfat radikali, proteoglikanın önemli bir bileşenidir ve sülfat azaldığı zaman GAG sentezinin etkilendiği ileri sürülmektedir (96).

Kondroitin Sülfat

Preparatlar esas olarak kondroitin 4 sülfat ve kondroitin 6 sülfat içermekte ve bu büyük molekülün mide-bağırsak yoluyla emilimi sınırlı olmaktadır. Glukozaminin % 90'ı emilirken, kondroitin sülfatın % 10'u ancak emilmektedir. Osteoartrit tedavisinde glukozamin ve kondroitinin güvenli ajanlar oldukları, ancak etkilerinin çok daha az olduğu bildirilmiştir (96).

Growth Faktör ve Sitokin Manipulasyonu

Osteoartrit tedavisinde kullanılan deneysel yöntem olarak bilinmektedir. Gelecekte, osteoartritin hastalık sürecinde rol oynayan çevresel faktörler ile genler arasındaki kompleks etkileşim anlaşıldığında gen terapisi de gündeme gelebileceği düşünülmektedir. Metalloproteinaz doku inhibitörü ile ilgili genlerin (TMIP) ve metalloproteinaz genlerinin kontrol edilebilmesi teorik olarak hastalığın modüle edilebilmesini sağlayacaktır. Ayrıca gelecekte osteokondral greftlerin kullanılmaya başlanması ile tedavide daha iyi sonuçlar elde edilebilmesi düşünülmektedir (96).

Diacerein

Osteoartrit tedavisi için geliştirilmiş IL-1 inhibitör etkisi olan bir molekül olmaktadır. Hayvan deneylerinde oral diacerein kullanımı antiinflamatuvar etkisinin olduğu gösterilmiştir (96).

Topikal İlaçlar

Revulsifler ve Kapsaisin

Biber bitkisinden elde edilen bir alkaloid olan kapsaisin (trans-8- nethyl-n-vanillyl-6-nonenamid), nöropeptid olan P maddesine bağlı ağrı iletimini etkilemektedir (96).

İntraartiküler Kortikosteroid Enjeksiyonu

Sistemik kortikosteroidlerin invitro olarak stromelizin ve matriks metalloproteinaz gibi enzimlerin inhibisyonuna bağlı olarak kondrositler ve kartilaj üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir (96).

Çalışmalarda eklem içi yapılan glukokortikoid (ör: triamsinolon heksasetat) enjeksiyonlarında ağrı ve fonksiyonel yarar 1 hafta süreyle sağlanmış ve 4-6 hafta sonra semptomlar plasebo grubuyla aynı olduğu görülmüştür (104).

2.1.7.6 Osteoartritte Cerrahi Uygulamalar

Şiddetli semptomatik OA'li hastalar medikal tedaviye yanıt vermemişlerse ve günlük yaşantıları çok kısıtlanmışsa cerrahi müdahale amacıyla ortopedistlerce değerlendirilmesi gerekmektedir (96).

Artroskopik tedavi

Artroskopik cerrahinin menisküs yırtıkları ve eklem içinde kıkırdak parçacıkları olduğu durumlarda daha yararlı olduğu görülmüştür (105).

Eklem Lavajı

Diz ve omuz OA olan hastalarda serum fizyolojikle eklem lavajı uygulanıp eklem içi kıkırdak parçacıklarının ortamdan uzaklaştırılması amaçlanmakta ve böylece kısa süreli semptomatik iyileşme beklenmektedir (106).

Artroplasti ve Osteotomi

Daha fonksiyonel duruma getirmek için artroplasti ve osteotomi ameliyatları yapılabilmektedir (96).

2.2. EL OSTEOARTRİTİ

El OA'ni tanımlamak için bir çok kriter kullanılmış olmasına rağmen tanıda birçok eklem tutulması, hastalık progresyonundan çeşitli etyolojik faktörlerin rol alması ve muhtemel başlangıç çeşitliliğinin geniş olmasına bağlı zorluklar göstermektedir (107).

Eklemler arasında el OA'nin en sık geliştiği bölümü oluşturmaktadır. Nodal (Heberden ve Bouchard nodülleri), generalize (el OA ve diğer eklemlerde OA), başparmak taban OA, eroziv OA (belirgin subkondral erezyonlar ve inflamatuvar komponent) gibi birçok farkına varılan başlangıç çeşitlerini oluşturmaktadır (6).

Birçok çalışma semptomatik el OA hastalarda fonksiyon kaybı sık karşılaşılan bir durum olarak görülmektedir. Elin en yüksek kavrama gücü ortalama %10 gibi azalma, yazma ve parmak uçlarıyla bir cismi sıkıştırma gibi beceri isteyen aktivitelerde zorlanma olduğu gösterilmiştir. El OA ile ilişkili fonksiyonel yetersizlikler genellikle göz ardı edilmiştir (108,109).

El OA'ler arasında patogenezi en iyi bilinen, başparmağın 1.KMK eklem OA'dir (rizartroz). Hareket eksenleri nedeniyle bu eklem birinci dereceden stabilitesi bulunmamakta ve bunu eklem çevresindeki ligamanlar tarafından sağlanabilmektedir. Bu nedenle birçok nedenle ortaya çıkabilmektedir. En sık karşımıza postmenapozal bayanlarda ve doğuştan ligaman laksitesi olanlarda ortaya çıkabilmektedir. Dejenerasyon 1.KMK eklem volar yüzünden başlamaktadır (110).

2.2.1 Semptomlar

El OA'nin tipik semptomları, elin kullanımına göre ağrı ve sadece herhangi bir zamanda bir veya birden fazla eklemi etkileyen hafif sabah inaktivite katılığı

olarak belirtilmektedir. Semptomlar sıklıkla geçici veya karakteristik olarak DİP, (proksimal interfalangeal) PİP, 1.KMK, 2.KMK ve MKP eklemleridir. Rizartrozda kavramalar sırasında başparmak tabanında ortaya çıkan, parmağın ucuna ve önkola yayılan ağrı ortaya çıkmaktadır. 40 yaşın üzerindeki hastalarda güvenli bir klinik tanı oluşturulabilmektedir (110,111).

2.2.2 Epidemiyoloji

El OA'nin en önemli risk faktörleri arasında yaş, genetik ve cins yer almaktadır. El kavrama kuvveti, etnik köken, coğrafya ve iklimsel faktörler gibi diğer potansiyel faktörler ise çelişkili sonuçlar göstermektedir (2-5). El eklem tutulum tiplerinden her biri semptomatik olabilmekte ya da olmayabilmekte, eklem tutulumu simetrik olabilmekte ya da olmayabilmektedir (7).

OA'in bulgusu olarak osteofitlerin varlığı, kıkırdak kaybı ve kemik sklerozu olarak bilinmektedir. Bununla birlikte proksimal interfalangeal (PİP) ve DİP eklemlerinin Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile kıkırdak kaybı, kemik ödemi, sinovyal büyüme, osteofitler ve erozyonlar, kollateral ligamentlerin hasarlanması, kalınlaşması ve artmış sinyal gibi değişiklikler görüntülenmekte ve kıkırdağın kısmen korunduğu görülmektedir (112). El OA'nin kuvvet ve fonksiyonuna etkisini gösteren çalışmalar olmasına rağmen el OA ile ilişkili sakatlıklar genelde göz ardı edilmiştir (7).

Prevalans

Radyografik nodal el OA prevalansı % 29-76 arasında gözlenmiştir (7). Rotterdam çalışmasında, >55 yaş üstü kişilerde en az bir ekleminde görülen radyografik el OA prevalansı %55 erkek ve %67 kadın olarak gözlenmiştir (7). Populasyonlar arasındaki farklılık, farklı genetik alt yapılar ve çevresel maruziyetler ile açıklanabilmektedir. Yaşlı Çinli populasyon arasında prevalans % 45 ve kırsal Türkmenlerde 65 yaşından sonra her bir bireyde en az bir el ekleminde görülen OA prevalansı % 100 olarak gözlenmiştir (113,114).

Benzer bir prevalansta ise İspanyol genel popülasyonunda % 6 bulunmuştur ve Çin (% 3 erkek % 6 kadın) popülasyonunda bulunmuştur (7).

Risk Faktörleri

1. İntrinsik

Yaş

İleri yaşın, hem el OA insidansında hemde dejeneratif değişikliklerde artma olduğu saptanmıştır. Hastalığı olmayan veya az olan katılımcılar ilerlemiş yaşlara ulaştıklarında hala kısmen kısa bir zaman içinde OA gelişimi için aday olarak gösterilmiştir. Etkilenen eklemlerin sayısı ve yaş arasındaki birliktelik kadınlar arasında 46 yaş ve erkekler arasında 54 yaşında daha kuvvetli olabileceği gösterilmiş (7).

Genetik

Nodal el OA gelişiminde yaşın genetik faktörler açısından önemli rol oynayabileceği gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, el OA olan Chuvasha popülasyonunda ENPP1 gen polimorfizm ile ilişkisi olduğu gösterilmiş (115,60,116)

Carrol ve ark (117). nodal GOA'de eklem topografik yapısına göre iki tip olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmasında 67 hastada el ve diğer eklemlerinin x-ray'leri çekilerek radyolojik kriterlere uygunluğu sağlanarak Tip 1 GOA ve Tip 2 GOA fenotiplemesi yapılmış. Tip 1 GOA fenotipinde çoğunluğunda Heberden nodüllerinin bulunduğu gösterilmiş, tip 2 GOA fenotipinde ise Heberden nodüllerinin daha az gözlemlendiği '*Human haemochromatosis*' (HFE) gen mutasyonun daha fazla olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, nodal GOA ve kondrokalsinozis hasta prevalansında en azından da HFE ve H63D varyantının varlığı açıklanabilmiştir (118).

Farklı bölgede yapılan çalışmalarda, nodal OA olan hastalarda 2. kromozomda COL5A2 ve Fibronectin IL8R geni ve 12. kromozomda VDR geniyle ilişkisi gösterilmiş (119,120,121). Çeşitli kapsamlı gen tarama çalışmaları rapor edilmiş ama sadece üye genleri tanımlayan birkaç önemli sonuç saptanmış (Tablo 2.3). Tabloda el OA'deki bazı genetik çalışma sonuçlarını göstermektedir (7).

Tablo 2.3: El OA ile İlişkinin Gösterildiği Aday Genler

Çalışma	OA Tanımlaması ve Fenotipleme	Örnek	Kromozom Numarası ve Harita Yeri	Önerilen Gen
Patrick 1989 (9)	Nodal generalize OA	Kafkaslar. Her iki cins. 90 hasta ve 2041 kontrol	6	HLA-A1B8 MZ α 1- antitripsin
Wright 1996 (119)	Nodal OA	Kafkaslar. Her iki cins	2q 23-32 2q 33-35	COL5A2 (kollajen tipV) Fibronectine IL8R
Merlotti 2001 (120)	Tüm radyografik ve semptomatik el OA	Kafkaslar. Her iki cins 95 hasta ve 200 kontrol	6	HLA-B35-DQ1 HLA-B40-DQ1 HLA-DR2-DQ1
Solovieva 2006 (121)	Radyografik simetrik el OA	Finlandiyalı bayanlar. 295 diş hekimi 248 öğretmen	12q	Vit D reseptör (VDR) geni

Yeni çalışmalarda, el OA'nin 2 kantitatif özellikli bölgeler 2. kromozomun 90. sentromeri ve 19. kromozomunda 65. sentromeri ile ilişkili olduğuna dair kanıt sunulmuştur (122). El OA, HLA-B35;DQ1 haplotipleri, HLA-B40;DQ1 ve HLA-DR2;DQ1 haplotipleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (120).

El OA'de DİF tutulumunda kromozom 1 üzerindeki 102, 202, 218 ve 250. lokalizasyonları, kromozom 7 ve KMK eklem tutulumuyla 15. ve 20. kromozomlar ile ilişkisi rapor edilmiştir (115,122,123).

Bu sonuçları diğer popülasyonlara uyarlamak için daha ileri bir çalışmaların gerekli olduğu vurgulanmıştır. Bununla ilişkili diğer şüpheli genleri saptamak için bu bölgelerin iyi haritalanması gerekliliği düşünülmüş (7).

OA'in poliartiküler formu olan ve daha çok perimenapozal dönemdeki kadınlarda oluşan nodal generalize OA için kuvvetli ailesel eğilim tanımlanmıştır. Nodal generalize OA ile bazı genlerin birlikteliği bildirilmiştir. Sinovyum ve

kartilajda fazla miktarda immün kompleks saptanması otoimmün etyolojiye kanıt olabilir ancak tüm bu bulgular henüz doğrulanmamıştır (12,13).

İkiz çalışmalarında, monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden daha el OA sık bulunmuştur (124).

Framingham çalışma grup üyeleri nodal GOA'nın genetiği için önemli bir katkı sağlamıştır. Genetik faktörler arasında, HLA'nın nodal GOA ile ilişkisi rapor edilmiş ve nodal GOA hastalarında HLA-A1 ve HLA-B8 allellerinin varlığının istatistiksel olarak anlamlılığı belirtilmiştir. HLA ve nodal GOA arasındaki ilişki halen net olarak aydınlatılamamıştır (9,10).

Heberden nodülü tutulumu ile birlikte olan primer jeneralize osteoartritte genetik faktörler etkili bulunmuştur. Bu durum özellikle Heberden nodüllerinde çok belirgindir ve kadınlarda otozomal dominant, erkeklerde resesif olan otozomal bir genle taşındığı öne sürülmüştür (47).

Cinsiyet

Gözlemsel çalışmalarda, orta yaşlı kadınların el OA'i daha sık ve daha ciddi, sıklıkla DİP eklemleri tutulduğu görülmüş. Tersine erkeklerde sıklıkla MKF eklemi tutulduğu görülmüştür (7).

Prevalans ve hastalık ciddiyetinin cinsiyetler arasındaki farklılıkları ile ilgili yapılan bir meta-analizde el OA'nin erkeklerde daha düşük olduğu ama hastalık ciddiyetinin 55 yaş altı olanlarda cinsiyetler arasında bir fark göstermediği belirtilmiş. Bununla birlikte 55 yaş üstünde hastalığın ciddiyeti bayanlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (7).

Etnik Köken

El OA prevalansı değişik populasyonlarda bariz farklılıklar görülmüş. Lethbridge-Cejku ve ark (125). Hırvatistan ve Amerikan toplumundan iki beyaz populasyonu incelemiş el OA'nin varlığı ve hastalığın şiddeti ile ilgili bariz fark bulunmuştur. Pekin'deki yaşlı populasyonu, Kafkaslardaki yaşlı populasyonla

mukayese eden bir çalışmada radyografik ve semptomatik el OA'ı açısından daha düşük bir prevalans saptanmıştır (113).

Obezite

Mekanik faktörler, yalnız başına OA ve obezite arasındaki olumlu ilişkiyi açıklayamamaktadır. Tam tersine diğer çalışmalar ile hiçbir birliktelik bulunmamıştır (7).

Türkiye'de Mersin bölgesinde yapılan bir çalışmada, 119 postmenapozal nodal el OA'lı hastalarda Heberden nodülünün radyolojik evreleme derecesi ile kolesterol seviyesi ve vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir (126).

19-90 yaş arası 704 Türkmen'i içeren yeni bir çalışmada, ciddi obezitesi olan kadınlar ($VKİ > 35$), normal kilolu olan kadınlardan daha yüksek bir radyografik bir el OA'ne sahip olduğu görülmüştür (114). Oliveria ve ark (3). nodal el OA ve diz OA hastalarda VKİ ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Kadın cinsiyette VKİ ve radyografik el OA ile ilişkisi gösterilmiş ama erkek cinsiyette bu birliktelik gösterilmemiş (127).

Eklem Hiper mobilitesi

İzlanda'da küçük kohort çalışmasında semptomatik 1.KMK OA ve interfalangeal OA'nin artiküler hiper mobilitesi ile ters bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür (128). Güncel bir çalışmada PİP eklemiindeki radyografik OA üzerine hiper mobilitenin koruyucu bir etki olduğu gösterilmiş ve önceki çalışmaların tersine hiper mobilitate ve 1.KMK OA arasında bir birliktelik bulunmamıştır (129).

El Kavrama Kuvveti

Kas aktivitesi ile el eklem yükü arasındaki ilişkiyi kas adedi, yumuşak doku tutulumu ve günlük yapılan işler belirleyebilmektedir. El biyomekanik çalışmaları, el

kavrama sırasında DİP eklemlerinde güç üretilmesi PİP, MKF ve 1.KMK eklemlerine göre daha az olduğu belirtilmiştir (130,131).

Chaisson ve ark (5). 746 vakalık bir takip çalışmasında yüksek el kavrama kuvveti olan erkeklerde PİP, MKF ve 1.KMK eklemlerinde artmış bir OA riski olduğu öne sürülmüştür.

Baskın El

Lane ve ark (132). hastalarda baskın el ile baskın olmayan elde OA sıklığına bakılmış ve kullanılan elde daha sık el OA geliştiği gösterilmiştir. Diğer araştırmacılar baskın ve baskın olmayan eller arasında OA prevalansında bir fark olmadığını göstermiştir (7).

2. Çevresel

Meslek

Birçok çalışmada eklem dejenerasyonu, belirli fiziksel aktivitelerden etkilendiği gösterilmiş. Pnomotik vibratuar araçlar ile çalışılması ve metal döküm işçilerinde üst ekstremitte OA gelişimi ile ilişkilendirilmiş. Sekreterler, terziler, elbise, şapkacılar, kanalizasyon işçileri, tekstil çalışanları ve uzun süreli elle çalışmış sütçüler 1.KMK OA için riskli olduğu saptamıştır (7).

Coğrafya ve İklimsel Faktörler

Değişik etnik gruplardan aynı coğrafyada yaşayanlar, farklı coğrafik bölgelerde yaşayan aynı etnik kökene sahip gruplara göre daha benzer el OA prevalansına sahip olduğu görülmüş. Otoriteler, el OA ile ilişkili etnik örnekler arasındaki bu farklılığın iklimsel çeşitliliğin bir sonucu olduğunu göstermişlerdir (7).

Sigara

Haara ve ark. geniş bir Finlandiyalı populasyon temelli bir çalışmada sigaranın erkeklerde daha çok olmakla, özellikle DİP eklemlerde simetrik el OA gelişimi üzerine koruyucu bir etkisi olduğunu göstermiştir (7).

Diğer Patolojik Durumlarla İlişkisi

Komorbidite

OA'lı hastalar kardiovasküler hastalık, hipertansiyon, kronik pulmoner hastalık, peptik ülser, renal hastalık ve flebit gibi komorbid durumlarla bariz olarak daha yüksek bir riske sahip olduğu görülmüştür (7).

Haara ve ark (133). el OA olanlarda kardiovasküler mortalite ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır. İskemik kalp hastalığı, Çuvaş topluluğu temelli bir örnekte el OA ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (7).

Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY)

Arden ve ark (134). el OA ve değişik bölgelerdeki osteoporotik fraktürler arasında açık bir birliktelik bulmamıştır.

Kondrokalsinozis

Kondrokalsinozisin OA gelişiminde, *insulin-like growth factor I*'in kısmi yetmezliği üzerinden rol alabilmektedir (7). Sanmarti ve ark (135). kondrokalsinozisi olan katılımcılarda ellerin tüm eklemlerinde OA'ın daha sık olduğu rapor edilmiş olmasına rağmen farklılık sadece MKF eklemlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Vitamin K

Plazma vit K'sı ve radyografik el OA ile birliktelik *Framingham* OA çalışmasında değerlendirilmiş. Yüksek vit K konsantrasyonu daha düşük bir OA prevalansı ile ilişkili bulunmuş. Henüz K vitamin yetmezliği tedavisinin el OA'de olumlu etkisi daha doğrulanmamıştır (7,136).

2.2.3 Radyografik ve Semptomatik El OA'i Arasındaki Birliktelik

Radyografik ve semptomatik el OA arasında anlamlı bir birliktelik gösterilmiştir (137). El OA'nin radyografik ciddiyeti ve tutulan eklem fazla olması ağrının şiddeti ve sıklığında artış ile birliktelik göstermiştir (7).

El ağrısının % 20'sinden sorumlu yaş, cins, vücut kitle indeksi (VKİ), el iş uğraşı, boyun/omuz ağrısı, romatoid artrit, tiroid hastalıkları, el-el bileği yaralanması, diyabet hastalığı, gut, strok ve Parkinson hastalığı gibi hastalıklar belirlenmiştir. Fakat değişken el ağrılarının yalnız az bir kısmında radyografik el OA'i gözlenmiştir (7).

2.2.4 Eklem Tutulum Paternleri

Radyografik el OA paterninin 3 önemli bulgusu 1- Simetrik tutulum 2- Yatay tutulum 3- Dikey tutulum olarak tanımlanmıştır (7).

DİP eklemlerinde radyografik OA daha sık ve tutulum şekli daha agresif seyretmektedir. DİP eklemlerinden sonra en sık tutulan eklem KMK eklemdir % 20, daha sonra PİP % 8 ve MKF eklem tutulumu gözlenmiştir (138).

Chuvashian ve Türkmenlerle ilgili 2 farklı popülasyonda, yaşı <50 olanlarda MKF ekleminde OA görülmesinde artış olduğu, yaşı >50 olanlarda ise DİP eklem tutulumu daha sık olduğu gözlenmiştir (7).

El OA sadece eldeki birçok eklemleri etkilemez aynı zamanda nodal generalize OA in bir komponenti olarak ortaya çıkabilmektedir. El OA'li hastalar artmış bir diz OA riskine sahip olmaktadır. En çok eklem tutulum birlikteliği DİP ve PİP sonra PİP ve KMK, diz ve KMK, PİP ve diz, diz ve kalça olarak saptanmıştır (111).

2.2.5 Fonksiyonel Etki

Araştırmalarda radyografik el OA ile ağrı ve el fonksiyonunda bozulmayla ilgili zayıf bir ilişki olduğu gösterilmiştir (139).

Framingham grup çalışmasında semptomatik el OA'li yaşlı vakalar semptomsuz olanlarla karşılaştırıldığında maksimum el kavrama kuvvetinde % 10 kayıp, yazma-tutma ve küçük objeleri iki parmakla arasında tutmada 3 kat daha fazla zorluk çektiği ve 4.5 kg ağırlığı taşımakta güçlük çektiği gözlenmiştir (7).

2.2.6 Ayırıcı Tanı

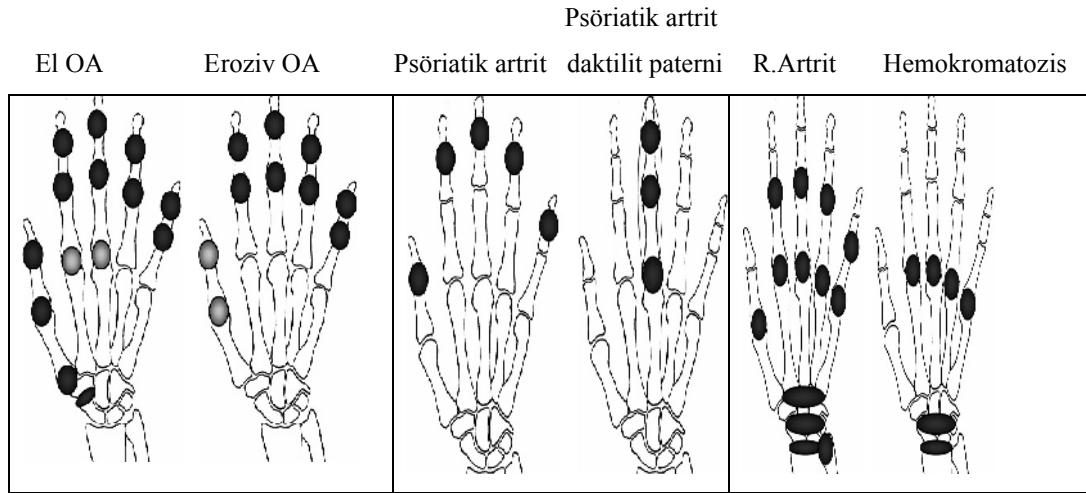
El OA'nin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken belli hastalıklar bulunmaktadır (28).

Elin psöriatik artrit'te gözlenen eklem erezyonun sıklıkla DİP eklemi hedef alabilmekte veya nadiren gözlenen Daktilit tutulum paternindeki gibi tek parmağın tüm eklemlerini tutabilmektedir. PA'in erezyona bağlı eklem daralması veya genişlemesi, eklem anomalilerinin iki taraflı olması ama simetrik dağılımının şartı olmaması, yumuşak doku şişliği (fusiform veya fokal) ve periostal yeni kemik oluşumunun olması ayırıcı tanıda göz önüne alınması gereken özelliklerini oluşturmaktadır (28,111).

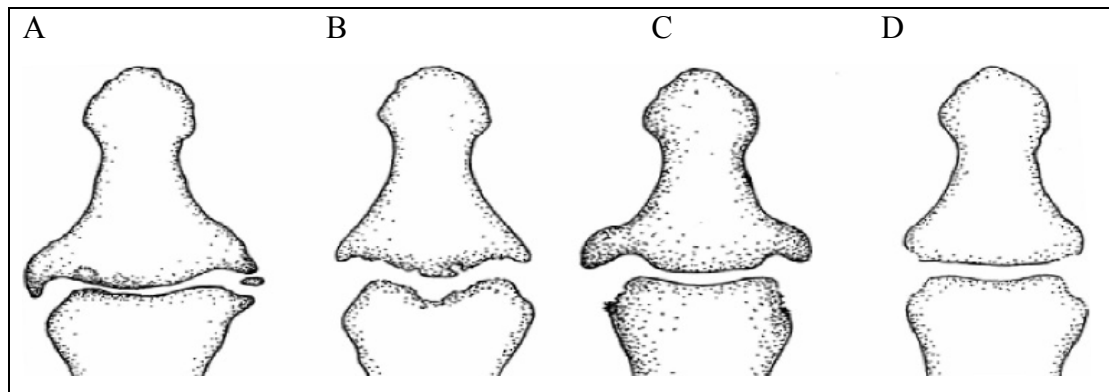
Romatoid artrit sıklıkla el eklemlerinde bilateral ve simetrik tutulumu olmaktadır, en sık MKF eklemi tutulmakla birlikte PİP, DİP ve bilekleri hedef alabilmektedir. RA'de ayrıca kendine spesifik deformiteler, osteofit ve sklerozun olmaması ve periartiküler osteopeni gözlenmektedir (28).

Gut (daha önceden gelişen el OA'ne süperpoze olabilir) ve hemokromatozis sıklıkla MKF ve el bileğini hedef alabilmektedir (28,111).

El OA ve diğer artropatilerden ayırıcı tanısında klinik manifestasyonlar bulunmaktadır. Bunlar, yaş, cinsiyet, semptomların başlangıç şekli ve progresyonu, katılık derecesi, tutulan eklem yeri ve şekli (Şekil 2.2), heberden ve bouchard nodüllerinin bulunması, sinovit ve/veya eklemdaki hasara bağlı bulguların incelenmesi, eklemdaki radyografik değişiklikler (Şekil 2.3) ve laboratuvar testler olarak değerlendirilebilmektedir (111).



Şekil 2.2: El OA, eroziv OA, psöriatik artrit, romatoid artrit ve hemokromatozis tutulum gösteren işaretlenmiş alanlar. Zhang W ve ark. 2009'dan alınmıştır.



Şekil 2.3: İnterfalangeal eklemlerde radyografik özelliklerin karşılaştırılması: (A) osteoartrit: bölgesel tutulum, eklem köşesinde yer alan osteofitler, sklerozis, osteokondral cisimler; (B) eroziv OA: subkondral erozyon; (C) psöriazis: proliferatif marginal erozyon, kemik dansitesinde artış ve (D) romatoid artrit: proliferatif olmayan marginal erozyon, osteopeni. Zhang W ve ark. 2009'dan alınmıştır.

Eroziv OA ve RA olan vakalarda, inflamatuvar semptom ve bulguların olması, laboratuvar olarak CRP değerinde yüksekliğin olması OA den ayırmada yardımcı olmaktadır. El OA'nin radyografik değişiklikleri ve kondrokalsinozisin tuttuğu artrit şekli birbirine benzemektedir. El OA'inde kondrokalsinozis, gut ve RA ile birlikte de görülebilmektedir (111).

2.2.7 El Osteoartritinde Tedavi Yaklaşımı

Yakın bir zamanda EULAR el OA tedavisini, kanıta dayalı tıp bazında 11 başlık altında özetlemiştir (110,140).

1- El OA'nin tedavisi, hasta ihtiyaçlarına göre bireyselleştirilmiş farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi metodlarının kombinasyonunu gerektirmektedir.

2- El OA'de yaklaşımda, lokalizasyonu, risk faktörleri, OA tipi (nodal, eroziv, travmatik), inflamasyon varlığı, yapısal değişikliklerin şiddeti, ağrı, dizabilite ve günlük yaşamda kısıtlanmalar, kullanılan ilaçlar ve beklentilerine göre bireyselleştirilmelidir.

3- El OA'li tüm hastalar için hasta eğitimi önerilmektedir. Bu eğitim programı egzersiz tedavisi (eklem hareket açıklığı ve kuvvetlendirme egzersizleri) ile birlikte eklem koruma stratejilerini içermelidir.

4- Özellikle egzersiz öncesi lokal ısı uygulaması (parafin banyosu, hotpack v.b) ve ultrason yararlı tedaviler olarak gösterilmektedir.

5- Rizartroz için splintler ve parmaklarda lateral açılanma ve fleksiyon deformitesini önlemek ya da düzeltmek için ortezler önerilmektedir.

6- Az ağrısı olan vakalarda, sistemik yerine lokal tedaviler tercih edilmelidir. Topikal NSAİİ ve kapsaisin, el OA'de etkili ve güvenli tedaviler içermektedir.

7- Etkinliği ve güvenirliliği nedeniyle parasetamol (günde 4 gr'a kadar) ilk seçenek oral analjezik. Yetersiz cevap alınan vakalarda, oral NSAİİ'lar en düşük dozda ve mümkün olduğu kadar kısa süreli kullanılmaktadır.

8- Glukozamin, kondroitin sülfat, intraartiküler hyaluronan v.b yavaş etkili ilaçlar, düşük toksisite ile semptomatik yarar sağlayabilmektedir. Fakat etki alanları küçüktür, uygun hastalar tanımlanmamıştır ve klinik olarak yararlı modifikasyonlar ve farmaekonomik kazanımlar tespit edilmemiştir.

9- Uzun etkili intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu, özellikle trapeziometakarpal OA olmak üzere, OA'nın ağrılı alevlenmelerinde etkili görülmektedir.

10- Cerrahi (örn; interpozisyon artroplastisi, osteotomi ya da artrodez) şiddetli el OA vakalarında etkili bir tedavi olmaktadır. Konservatif yöntemlerin başarısız olduğu, dizabilitesi ve belirgin ağrısı olan hastalarda cerrahi düşünülmelidir.

2.3. HUMAN LÖKOSİT ANTİJEN (HLA)

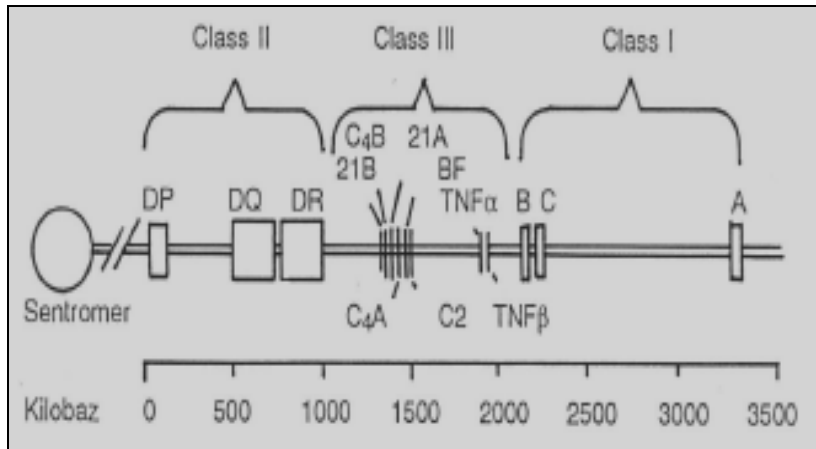
2.3.1 HLA Sistemi ve İsimlendirilmesi

İnsanlar arasında kan transfüzyonu yapılırken bir alerjinin gelişmemesi için alıcı ve verici arasında kan grubu uygunluğunu gerektirmesi düşüncesinden hareketle, doku ve organ transplantasyonları için de hücrelerin yüzey antijenleri açısından uygun olması gerektiği düşünülerek yapılan çalışmalar HLA sisteminin temelini oluşturmuştur (141,142).

Yapılan bazı çalışmalarda kendilerine karşı antikor gelişen antijenlerin sadece lökositlerde değil, doku hücrelerinde de bulunduğu gösterilmiştir. Bu antijenler “Doku Uygunluk Antijenleri” veya “Transplantasyon Antijenleri” olarak isimlendirilmiştir. 1967 yılında da görüş birliğine varılarak ilk kez lökositler üzerinde gösterilmiş olmalarından dolayı “İnsan Lökosit Antijenleri” anlamına gelen “*HLA: Human Leukocyte Antigens*” kısaltması kullanılmaya başlanmıştır (143).

HLA antijenlerinin oluşması organizmada “*Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC)*” adı verilen bir gen bölgesinin kontrolündedir. İnsanlarda 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerinde yer almakta ve kromozom haritasında p21 pozisyonunda gösterilmektedir (144).

HLA sistemini 3 gruba ayrılan bu bölgede MHC Sınıf-I (HLA-A, -B, -C, -E, -F, -G), MHC Sınıf-II (HLA-DP, -DQ, -DR) ve MHC Sınıf-III (C2, C4A, C4B, PF, TNF α , β) antijenleri yer almaktadır. Bir MHC sisteminin 6. kromozomdaki lokalizasyonu (Şekil 2.4)’de gösterilmiştir (141).



Şekil 2.4: MHC sisteminde 6. kromozom lokalizasyonu. Akçam F Z. HLA Sistemi. 2005’ten alınmıştır.

MHC gen bölgesinin her lokusunda her biri farklı HLA antijenlerinden sorumlu allel genler bulunmaktadır. Her lokustaki bu alleller HLA harflerinden sonra lokus ve numara yazılarak ifade edilmektedir (HLA-A1 gibi). Bir lokusta henüz tam olarak spesifiye edilmemiş bir allel, rakamdan önce “w” yazılarak ifade edilmekte (HLA-DRw1 gibi) ayrıca HLA allelleri ve ürünleri HLA antijeni olarak ifade edilmektedir(141).

2.3.2 HLA Sisteminin Yapısı

MHC Sınıf-I bölgesi antijenleri 6. kromozomdan polimorfik bir glikoprotein yapısında ve her biri iki polipeptit zincirden olup vücutta tüm çekirdekli hücrelerin zarında bulunmaktadır (141).

T lenfosit tanıma olaylarında T hücresinin CD8 molekülünün bağlandığı α 3 birimi ile transmembran ve intrasellüler bölgeler ise polimorfik olmayıp bütün HLA Sınıf-I tiplerinde aynı olmaktadır (145,146).

Glikoprotein yapısında heterodimer olan MHC Sınıf-II antijenleri özellikle B lenfositleri, makrofaj, dentritik hücre, endotel hücreleri ve bazı aktif T hücrelerinde bulunmaktadırlar. Polimorfizm gösteren her iki zincirin α 1 ve β 1 kısımlarındaki aminoasit farklılıklarını oluşturmaktadır (141).

Hücrelerin birbiri arasında tanıma olaylarında CD4 T lenfosit, immünojen peptiti HLA Sınıf-II antijenleri ile birlikte tanımaktadır. Başlangıçta bu antijenler HLA-D olarak adlandırılmış sonra farklı antijenler bulununca D ile ilgili anlamına gelen (D related) HLA-DR antijeni denilmiştir. Bu bölgedeki diğer antijenlere de alfabeadaki yakınlık nedeni ile HLA-DQ, HLA-DP... şeklinde isimler verilmiştir (146).

MHC Sınıf-III antijenleri Sınıf-I ve Sınıf-II antijenleri arasındaki bölgede bulunmaktadır. Klasik kompleman yolunun C2, C4a ve C4b, alternatif yolun properdin faktörü ile 21-hidroksilaz gibi enzimler ve TNF gibi sitokinlerin sentez edildiği bölgeleri oluşturmaktadır. Buradaki antijenlerin immün sistemde önemli fonksiyonları olmasına karşın transplantasyon için önemi gösterilememiştir (141).

2.3.3 HLA Polimorfizmi ve Antijenlerinin Kullanım Yerleri

HLA antijen saptanmasında en önemli kullanım yeri, doku ve organ transplantasyonlarında uygunluğunu sağlamaktadır. Genellikle HLA-A, B ve HLA-D, DR tiplendirilmesi yapılarak haploid benzerlikler araştırılmakta ve babalık tayininde kan grubu antijenleri ile birlikte araştırılabilmektedir (147).

Farklı toplumlar arasında HLA varyantlarının profilinde ve frekansında önemli farklılaşmalar izlenmektedir. Türkiye'nin farklı coğrafi bölgelerinde yaşayan 2180 kişide yapılan bir çalışmada en sık allel frekansları HLA-A1 (%11.00), A2 (%21.00), A9 (%15.80), HLA-B35 (%12.60), B5 (%16.30), B12 (%6.40) ve B8 (%4.00) olarak bulunmuş olup B8 (%4.00) ise düşük oranda görülmüştür. Aynı çalışmada Türk toplumunda yapılan bağlantı analizinde en sık karşılaşılan HLA allelleri B35Cw4, A1B8 ve B27Cw2 olarak saptanmıştır (148).

HLA-A2 tüm toplumlar arasında en sık karşılaşılan HLA-A türüdür; HLA-A24 ise yalnızca beyaz ırkta gözlenirken, Afrika kökenli Amerikalılarda ve Asyalılarda bulunmamaktadır (144,146).

2.3.4 HLA Antijenlerinin Genetiği

MHC sistemine özgü olup kromozom üzerinde bulunan genleri ifade etmek için haplotip terimi kullanılmaktadır. Haplotip terimi, bir kromozom üzerinde çok yakın bağlantı gösteren ve dolayısıyla bir birim halinde kalıtılan bir gen grubuna verilen ismi oluşturmaktadır. HLA genleri, hem anne hem de baba 2 haplotip olarak taşımakta ve bunlardan herhangi birini çocuklarına verebilmektedir. HLA alleleleri kodominant özelliğe sahip olup, heterozigot durumda iken dahi eksprese olabilen bir özellik göstermektedir. Haplotiplerin kalıtımı ise Mendel yasalarına göre düzenlenmektedir (149).

İki yakın komşu allelin beklenenden daha az veya daha fazla olmak üzere bir arada bulunmaları yani birlikte hareket etmeleri bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) oluşturmaktadır. HLA genleri yüksek polimorfik olup haplotip olasılığı yüksek görülmektedir (141,149).

2.3.5 HLA ve Hastalık İlişkileri

Hastalıklar ve polimorfik sistemler arasındaki ilişkiler eskiden beri araştırılmıştır. Hastalıklar ile ABO kan grubu arasındaki bağlantının gösterilmesi bu konudaki ilk çalışma olmuştur. Örneğin; seronegatif aktif kronik hepatitli hastalarda HLA-A1, B8 allelleri ile ilişki saptanmıştır (150).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada çölyak hastalığı olan çocuklarda HLA B8 (%41.9) yüksek bir frekans ile güçlü bir ilişki olabileceğini öne sürmüştür (151). Kavala ve ark (152), HLA-A28 ile B44 pozitifliğinin Türk toplumuna özgü olduğunu ve pemfigus vulgaris ile ilişkisinin olabileceğini öne sürmüşlerdir.

HLA ve hastalık ilişkileri konusunda birçok teori ileri sürülmüş, bunlardan 3 tanesi kabul görmüştür (141).

1-İmmün cevap genleri:

Hastalık etmenlerine karşı immünolojik cevabın kişinin genetik yapısıyla ilişkili olduğu, immün cevap genlerinin de HLA antijenleri gibi 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunduğu ileri sürülmüştür. İmmün cevabı farklı kılan bu gen yapısındaki değişikliklerin yakın komşuluk sebebiyle HLA antijenlerini regüle eden genler ile tanımlanabileceğini savunan teoriler bulunmaktadır (141).

2-Antijenik benzerlik teorisi:

HLA antijenleri ile birtakım hastalık etmeni antijenlerin arasında benzerlik bulunması sebebiyle immün cevabın tam olmadığını ve bu hastalık etkeninin kronik hastalığa neden olduğunu ileri süren teoriler bulunmaktadır (141).

3-Membran reseptörleri teorisi:

Ortamda bulunan hücreler ile ilişkilerini yüzeylerindeki reseptörler aracılığıyla sağlamaktadırlar. HLA antijenleri de hücre yüzeyinde bulunan reseptörler olarak kabul edilirse, hücrelerin aynı etken karşısında farklı cevap vermeleri mümkün gözükmetedir (153).

İkiz ve üvey çalışmaları, insanlarda enfeksiyona yatkınlıkta konağın genetik faktörlerinin sorumlu olduğunu, patojen antijenlere karşı hücrel ve humoral immün cevapta yüksek kalıtım söz konusu olduğunu göstermiştir. Genetik çalışmalar sonucunda, enfeksiyon hastalıklarında insanlarda immünojenetik polimorfizmin var olduğu gösterilmiştir (154).

HLA varyasyonu ile AIDS ve hepatit virüslerine karşı dirençli ya da yatkın olma arasında bir ilişkinin var olduğu gösterilmiştir (155,156).

MHC kompleksi dışındaki genetik komponentlerden ise TNF gen promotöründeki varyasyonlar, kemokin reseptör polimorfizmi, gama interferon reseptör mutasyonları, vitamin D ve NRAMP1 adlı bir makrofaj geni enfeksiyonlara yatkınlık ya da direnç ile ilişkilendirilmiştir (154).

HLA ile ilişkilendirilen hastalıklardan bazı örnekler, rölatif riskleri büyükten küçüğe sıralanmış olarak gösterilmiştir (Tablo 2.4). Rölatif risk, bir antijeni taşıyan bireyin, taşımayanlara göre herhangi bir hastalığa yakalanma şansını gösteren parametre olup iki veya üstü anlamlı kabul edilmektedir. Rölatif risk ne kadar yüksek ise o antijene hasta nüfusunda o kadar sık rastlanmaktadır (157).

Tablo 2.4: HLA ile ilişkilendirilen çeşitli hastalıklar.

Hastalık	HLA	Rölatif risk
Ankilozan spondilit	B27	87.4
Herpetiformik dermatit	DR3	56.4
Reiter hastalığı	B27	37.0
Reaktif artrit	B27	29.7
Üveit	B27	14.6
Subakut tiroidit	B35	13.7
Sjögren sendromu	DR3	9.7
Amiloid ve romatoid artrit	B27	8.2
Tüberküloid lepra	DR2	8.1
Multipl sklerozis	DR2	4.8
Myastenia gravis	B8	4.4

HLA İle OA'in İlişkisi:

HLA class I and HLA class II allelleri ile OA'in ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Önceki çalışmalarda nodal generalize OA'in HLA A1–B8 ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (9). Bir çalışmada nodal generalize OA'li Japon hastalarda HLA–A1 ve HLA–B8 ile ilişki bulunmamış olup, HLA-B62 ve HLA–Cw4 ile ilişkisi saptanarak gösterilmiştir (158).

E1 OA, HLA–B35;DQ1 haplotipleri, HLA–B40;DQ1 ve HLA–DR2;DQ1 haplotipleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (120). Displastik tip kalça OA'li hastalarda HLA–DR4 allelleri arasında ilişki saptanmıştır (159).

HLA-DR2 alleli ile Heberden nodülleri ile ilişkisi olduğu belirtilmiş (160). HLA–DRB1-02 allellerinin distal interfalangeal OA gelişiminde bir risk faktörü olabileceği ve HLA-DR5 alleli ile OA'in zıt bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (161). OA ile HLA klass II birlikteliği en azından belli hastalarda OA'in bir trimoleküler kompleks (T hücre reseptör [TCR]/antijen/ HLA) hastalığı olduğuna dair düşüncayı desteklemektedir (162).

Saito ve ark (164). diz OA'li hastaların medial ve lateral kompartman sinovyal doku histokimyasal çalışmasında, medial yüzeyde daha çok sayıda tip II kollajen antikor, CD68, CD4 ve HLA-DR pozitifliğine rastlandığını göstermiştir.

2.4 POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (*“Polymerase Chain Reaction”*, PCR) yöntemi bir gen ya da DNA bölgesinin, bu hedef bölgenin uç bölgelerine bağlanan oligonükleotid primerler aracılığıyla bir dizi replikasyon (siklus, döngü) geçirerek çoğalması işlemidir. PCR'ın gerçekleşebilmesi için ortamda üç nükleik asit bileşen, amplifile olacak çift DNA fragmenti ve iki adet tek sarmallı oligonükleotid ve bunlara ek olarak bir protein bileşeni olan DNA polimeraz enzimi, uygun deoksiribonükleotid trifosfatlar (dNTPmix), bir tampon ve tuz solüsyonlarının bulunması gerekmektedir. Reaksiyondaki her döngü üç evreden oluşmaktadır:

- a) Denatürasyon evresi,
- b) Primer bağlanması (annealing) evresi
- c) Primerlerin uzaması (extension) evresi.

a) Denatürasyon evresi: Bu evrede çoğaltılması istenen çift sarmal DNA, sarmalları bir arada tutan hidrojen bağlarını ayırmak üzere denatüre edilerek tek sarmal haline getirilir. Bu amaç için kullanılan en etkin yöntem 95-100 °C'ye kadar ısıtmaktır. Ortalama denatüreasyon süreleri 95 °C'de 30 sn. ya da 97 °C'de 15 sn. şeklindedir.

b) Primer bağlanması (annealing) evresi: Bu evrede primer adı verilen ve çoğaltılması istenen DNA için spesifik olan oligonükleotid, ilk evrede elde edilen DNA tek sarmalı üzerinde kendisine komplementer olan nükleotid dizisi ile hibridize olur. Primerler orijinal (hedef) DNA sarmalının amplifikasyonunu başlatmak amacıyla kullanılırlar. Primerlerin bağlanması aşamasında deney ortamının ısı 40-60 °C'ye düşürülür. Primer eşleşmesi ve bağlanması için gereken ısı ve süre amplifikasyon primerlerinin konsatrasyon ve uzunluğuna göre değişiklik göstermektedir.

c) Primerlerin uzaması (extension) evresi: Bağlanma tamamlandıktan sonra primer hibritleştiği tek sarmalın karşılığını sentezler. Bu sentez için Taq DNA polimeraz enzimi gerekmektedir. Bu evre için optimal ısı 70-80 °C arasında değişmektedir. Oluşan yeni DNA sarmalları bir sonraki döngüde primerler için kalıp olarak rol oynamaktadırlar.

Amplifikasyon: PCR uygulamasında üç evre bir döngü olarak kabul edilir. Bir döngü 3-5 dk. Sürer ve 20-40 kez tekrar edilir. Bir döngü sonunda sentezlenen ürün öncekinin iki katı kadardır. PCR uygulamalarının amacı az miktardaki bir materyalde özgül bir gen ya da gen bölgesini çoğaltmak ve daha detaylı incelemeler için yeterli genetik materyal sağlamaktır (163).

3. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışmada, Aralık 2008–Ağustos 2010 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 46 nodal GOA hastası çalışmaya dâhil edildi. Ayrıca nodal GOA bulunmayan 60 gönüllü birey kontrol grubu olarak alındı. Hasta ve kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edilen bireylerin etnik ve coğrafik şartlara uygunluğu açısından Bolu bölgesinde yaşayanları tercih edildi. Hastalara çalışma ayrıntılı olarak anlatıldı ve çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair “Bilgilendirilmiş Onam Formu”nu imzalamaları istendi. Ayrıca bu çalışma için Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Alt Kurulu 2009/5 sayısı ile onay alındı.

Hasta grubunda, el OA’i ve diz OA’i tanısı Amerikan Romatizma Birliği’nin radyolojik ve klinik tanı kriterlerine göre konuldu. Lomber OA tanısı için radyolojik derecelendirme yapıldı. Hasta grubundan bazıları kliniğimizde daha önceden diz, el ve lomber bölge için OA tanısı almıştı. Hasta grubunun yaş dağılımı 42-79 yaşları arasında (ort. 64.74 ± 8.46 yıl), kontrol grubunun yaş dağılımı 50-77 yaşları arasında (ort. 62.32 ± 6.8 yıl) idi. Çekilen radyografiler, hasta kliniğini bilmeden uzman bir radyolog tarafından diz ve el için Kellgren-Lawrence radyolojik evreleme skorlaması (Tablo 3.1) ve lomber bölge için Lawrence sınıflamasına göre değerlendirildi (22,23) (Tablo 3.2).

Radyografik prosedürde: Fakültemizin radyoloji biriminde Siemens-Germany, 4803404 model no’lu cihaz ile x-ray’leri çekildi. El için radyografiler standart antero-posterior (AP) projeksiyonda alındı. Diz eklemi için ayakta AP pozisyonunda ayaklar 10° eksternal rotasyonda, dizler ve uyluk bölgeleri anterior olarak vertikal platforma değdirilerek ve x-ray cihazını 10° dikey caudal olarak açıldırıldı. Lomber omurga (L1-L5) bölgesi yan yatış pozisyonunda lateral olarak alındı.

Osteoartrit'te radyografik kriterlerin değerlendirilmesi		
Evre 0	Yok	OA özellikler yok
Evre 1	Şüpheli	Şüpheli osteofitler, normal eklem aralığı
Evre 2	Hafif	Belirgin osteofit, eklem aralığında hafif daralma
Evre 3	Orta derece	Orta derecede çok sayıda osteofit, eklem aralığında kesin daralma, hafif skleroz
Evre 4	Şiddetli	Büyük osteofitler, subkondral skleroz ve kist, eklem aralığında ileri derece daralma

Tablo 3.1: Osteoartrit'in Kellgren–Lawrence sınıflandırma sistemi.

Lawrence'ın lomber disk dejenerasyon radyografik kriterlerin değerlendirilmesi	
Evre 0	OA özellikler yok
Evre 1	Hafif derece korpus anteriorde skleroz ve osteofit formasyonu
Evre 2	Belirgin korpus anteriorde skleroz ve osteofit formasyonu
Evre 3	Osteofit formasyonu ve eklem arasında daralma
Evre 4	Büyük osteofit, belirgin artmış eklem arasında daralma, korpus posterior sublüksasyon ve vertebrada yaygın skleroz

Tablo 3.2: Lawrence lomber disk dejenerasyon sınıflandırma sistemi.

Hasta ve kontrol grubunun seçiminde aşağıdaki kriterlere dikkat edildi.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1. Amerikan Romatizma Birliği kriterlerine göre el, diz ve lomber osteoartrit tanısı konması,
2. Kellgren ve Lawrence Skala'sına göre radyolojik olarak evre 2 ve üstü osteoartriti olması,
3. Her iki grubun 40 yaş ve üzeri, bayanların ise postmenapozal olması,
4. Her iki grubun çalışmaya katılmada gönüllü olması,
5. Laboratuvar patolojisi saptanmaması.

Çalışma Dışı Kalma Kriterleri:

1. Romatoid Artrit, Psöriatik Artrit gibi inflamatuvar hastalığı olması,
2. Eroziv OA ve kondrokalsinozis tanısı almış olması,
3. Postravmatik OA bulunması,
4. ≤ 40 yaş olması.

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyeti, yaşı, vücut ağırlığı, boy, pedigrisi ile hastanın sözel ifadesine dayanarak anne, baba, kardeşler ve çocuklarında el parmaklarında nodüllerinin varlığı sorgulanıp kaydedildi. Kontrol grubundan cinsiyeti, yaşı, vücut ağırlığı, boy kaydedildi. Gruplar arasında özgünlüğü sağlamak için yaş aralığı ve cinsiyeti benzer oranlarda alındı. Her iki grubun laboratuvar olarak hemogram, biyokimyasal tetkikler, sedim, C-reaktif protein (CRP) ve romatoid faktör (RF) değerleri incelendi. Her iki gruptan HLA analizleri için 3 ml. periferik kan örnekleri alındı.

Vücut ağırlığı ve boyları ölçülen hastaların VKİ [ağırlık (kg)/boy(m²)] hesaplandı. Olgular VKİ'ne göre normal kilolu (VKİ<25kg/m²), sınırda obez (25-27kg/m²), hafif obez (27-30 kg/m²), orta derecede obez (30-35 kg/m²), ciddi obez (35-40 kg/m²) ve ileri obez (>40 kg/m²) olarak değerlendirildi (28).

HLA İncelenmesi: Çalışmaya katılmak için onam veren hasta ve kontrol grubu üyelerinin içinde 0.1 M etilendiamintetrasetik asit (EDTA) bulunan tüplere alınan 3 ml. periferik venöz kan lenfositlerinden İzzet Baysal Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD Moleküler Genetik Laboratuvarında “QIAamp DNA Blood Mini Kit” (Qiagen, Germany) DNA izolasyon kitleri kullanılarak, genomik DNA'ları izole edildi. Genomik DNA'ların PCR için uygun olup olmadıkları etidyum bromidli %2'lik agaroz jelde kontrol edildikten sonra, HLA-A Low Resolution (Res.) Sequence Specific Primer (SSP) (Olerup SSP AB, Sweden) ve HLA-B Low Res.SSP (Olerup SSP AB, Sweden) PCR kitleri üretici firmanın protokolleri doğrultusunda kullanılarak hasta ve kontrol grubu bireylerinin HLA-A ve HLA-B genotipleri belirlendi.

HLA-B Low Res. SSP çalışması:

HLA-B Low Res.SSP çalışması: Her bir 0.2' lik PCR tüpünde uygun miktarlarda dNTP, MgCl₂, Buffer ve ilgili bölge için uygun primerler bulunmaktaydı. Her bir birey için 48 adet 0.2' lik PCR tüpünde çalışıldı ve 48'inci kuyu kontrol kuyusu olarak belirlendi. HLA-B Low Res.SSP PCR reaksiyonunun gerçekleşmesi için, uygun Mater Mix 2 aşamada hazırlandı. Her bir birey için;

1- 1.5 ml' lik ependorf tüpe, 159 µl PCR Master Mix konuldu, üzerine 4.24µl Taq Polimeraz eklenerek karışım hazırlandı. Bu karışımdan 3 µl kontrol tüpüne konuldu, üzerine 7µl dH₂O eklendi.

Birinci aşamada hazırladığımız Master Mix ve Taq Polimeraz karışımının üzerine 265 µl dH₂O ve 106 µl genomik DNA ekendi. Hazırlanan bu karışımdan 1'den 47'ye kadar olan PCR tüplerine 10'ar µl eklendi. Uygun koşullarda PCR yapılarak ilgili bölgelerin amplifikasyonları gerçekleştirildi.

HLA-A Low Res. SSP çalışması:

Her bir 0.2' lik PCR tüpünde uygun miktarlarda dNTP, MgCl₂, Buffer ve ilgili bölge için uygun primerler bulunmaktaydı. Her bir birey için 24 adet 0.2' lik PCR tüpünde çalışıldı ve 24'üncü kuyu kontrol kuyusu olarak belirlendi.

PCR reaksiyonunun gerçekleşmesi için, uygun Mater Mix 2 aşamada hazırlandı. Her bir birey için;

1- 1.5 ml' lik ependorf tüpe, 84 µl Master Mix konuldu, üzerine 2.24µl Taq Polimeraz eklenerek karışım hazırlandı. Bu karışımdan 3 µl kontrol tüpüne konuldu, üzerine 7µl dH₂O eklendi.

2- Birinci aşamada hazırladığımız Master Mix ve Taq Polimeraz karışımının üzerine 140 µl dH₂O ve 56 µl genomik DNA eklendi. Hazırlanan bu karışımdan 1'den 23'e kadar olan PCR tüplerine 10'ar µl eklendi. Uygun koşullarda PCR yapılarak ilgili bölgelerin amplifikasyonları gerçekleştirildi.

HLA-A ve HLA-B Low Res.SSP çalışması için uygulanan PCR profili:

94°C’de 2 dk. denatürasyon sonrasında, 94°C’de 10 sn denatürasyon ve 65°C’de 1 dk. primerlerin bağlanması ve uzaması aşamasından oluşan 10 siklus, sonrasında 94°C’de 10 sn denatürasyon, 65°C’de 50 sn primerlerin bağlanması ve 72°C’de 30 sn primerlerin uzamasından oluşan 20 siklus şeklinde amplifikasyonları yapıldı.

PCR amplikonları %2’lik agaroz jelde 165 Volt elektriksel akım altında 15 dk. yürütüldükten sonra fragmentler ultraviyole ışık altında görüntülendi. Üretici firmanın önerisi doğrultusunda SCORE programını kullanarak yorumlandı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0" paket programı kullanıldı.

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler t testi, kategorik değişkenler ki kare (chi square) testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında parametrik testlerin karşılaştırılmasında ANOVA testi ve post hoc olarak Tukey testi kullanıldı, nonparametrik değerlerin ve yüzdelerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve chi-square testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ değeri kriter olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Hasta grubunun 4'ü (% 8.69) erkek, 42'si (% 91.3) kadın; kontrol grubunun 5'i (% 8.3) erkek, 55'i (% 91.6) kadındı. Yapılan değerlendirmede iki grup arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.1).

Hastaların VKİ ortalaması 28.86 ± 4.7 , kontrollerin VKİ ortalaması 30.82 ± 4.38 idi. Hasta ve kontrol grubunun VKİ'lerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 4.1).

	Nodal GOA'li hastalar, n= 46	Kontroller, n = 60	P değeri
Yaş (yıl)	64.74 ± 8.46	62.32 ± 6.8	0.105
VKİ kg/m ²	28.86 ± 4.7	30.82 ± 4.38	0.03*
Erkek	4	5	0.607
Kadın	42	55	0.6

Tablo 4.1: Çalışma popülasyonunun genel özellikleri. (n=Birey sayısı)

*= İstatistiksel olarak anlamlı

Nodal el OA radyografik evrelendirilmesinde olguların 12'si (%26.1) evre 2, 9'u (%19.6) evre 3 ve 25'i (%54.3) evre 4'te bulunmaktaydı. Radyografik olarak evrelendirilmiş hasta gruplarının VKİ ortalaması evre 2'de VKİ 29.68 ± 4.31 kg/m², evre 3'te 29.4 ± 6.21 kg/m², evre 4'de 28.27 ± 4.44 kg/m² olarak tespit edildi. 27-30 kg/m² hafif obez grubu olarak değerlendirildi. Toplam hasta grubunun VKİ ortalaması 28.86 ± 4.73 kg/m² olarak hesaplandı. Nodal el OA radyografik evrelendirme dereceleri arasında VKİ ile ilişkisi açısından anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$).

	Evre 2 (n=12)	Evre 3 (n=9)	Evre 4 (n=25)	Toplam (n=46)	P değeri
VKİ (Ağırlık kg) / Boy (m) ²	29.68±4.31	29.4±6.21	28.27±4.44	28.86±4.73	0.369
Toplamin %'si	%26.1	%19.6	%54.3	%100.0	

Tablo 4.2: Radyografik Evre ve VKİ'nin karşılaştırılması. (n=Birey sayısı)

Kontrol grubundan 1 kişinin HLA-B allelinin değerlendirilememesinden dolayı HLA-B grubunu 59 kişi üzerinden istatistiksel değerlendirme yaptık.

Hasta ve kontrol gruplarının HLA-A ve HLA-B genlerine ait allelleri Tablo 4.3 ve 4.4'te verilmektedir. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hastalarda klass I antijenlerinden HLA-A02 %58.7, HLA-B38 %15.2 oranlarında bulunup, istatistiksel değeri ($p<0.05$) anlamlı olarak bulundu. Hasta grubunda HLA-A29 saptanmazken, kontrol grubunda %11.7 oranında bulunup, istatistiksel olarak ($p<0.05$) anlamlı olduğu saptandı. Hasta grubunda HLA-A01 görülme sıklığı %19.6, kontrol grubunda HLA-A01 görülme sıklığı %11.7 idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Hasta grubunda HLA-B08 görülme sıklığı %4.3, kontrol grubunda HLA-B08 görülme sıklığı %8.5 idi. Her iki grubun istatistiksel olarak karşılaştırılması anlamsız idi ($p>0.05$).

Nodal GOA'lı hasta grubunda tespit edilen diğer HLA-A allellerinin (HLA-A03, 11, 23, 24, 25, 26, 30, 31, 32, 33, 68, 69 ve 74) kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırılmasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Nodal GOA'lı hasta grubunda tespit edilen diğer HLA-B allellerinin (HLA-B07, 13, 15, 18, 27, 35, 39, 40, 41, 44, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 55 ve 57) kontrol grubuyla istatistiksel olarak karşılaştırılmasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Kontrol grubumuzdaki HLA-A02, 03 ve HLA-B40 allel frekansları (sırasıyla %40.0-%30.0-%15.3), genel Türkiye'deki allel frekanslarından daha yüksek idi (sırasıyla %21.00-%8.00-%4.7) (Tablo 4.3-4.4).

HLA-A	Hasta n=46	%	Kontrol n=60	%	P değeri	Gen frekansı **
A01	9	19.6	7	11.7	0.197	11.00
A02	27	58.7	24	40.0	0.043*	21.00
A03	8	17.4	18	30.0	0.102	8.00
A11	11	23.9	8	13.3	0.125	5.60
A23	2	4.3	6	10.0	0.239	5.60
A24	14	30.4	21	35.0	0.388	31.9
A25	2	4.3	2	3.3	0.585	
A26	4	8.7	8	13.3	0.335	6.9
A29	0	0	7	11.7	0.016*	1.4
A30	2	4.3	2	3.3	0.585	11.1
A31	0	0	1	1.7	0.566	2.8
A32	4	8.7	1	1.7	0.110	0.53
A33	0	0	2	3.3	0.318	4.2
A68	2	4.3	6	10.0	0.239	8.3
A69	0	0	1	1.7	0.566	
A74	2	4.3	0	0	0.186	

Tablo 4.3: Hasta ve kontrol gruplarının HLA-A allelleri ve istatiki değerleri

*= İstatiksel olarak anlamlı

**= Türk toplumundaki gen frekansı (148,149)

HLA-B	Hasta n=46	%	Kontrol n=59	%	P değeri	Gen frekansı
B07	2	4.3	5	8.5	0.334	8.3
B08	2	4.3	5	8.5	0.334	5.6
B13	2	4.3	3	5.1	0.617	4.20
B15	8	17.4	7	11.9	0.299	0.60
B18	4	8.7	7	11.9	0.423	11.1
B27	2	4.3	0	0	0.190	3.50
B35	18	39.1	23	39.0	0.573	41.7
B38	7	15.2	2	3.4	0.036*	6.9
B39	5	10.9	2	3.4	0.130	6.9
B40	4	8.7	9	15.3	0.240	4.7
B41	2	4.3	5	8.5	0.334	4.2
B44	6	13.0	2	3.4	0.07	6.9
B45	1	2.2	0	0	0.269	
B48	2	4.3	0	0	0.190	
B49	1	2.2	4	6.8	0.275	4.2
B50	5	10.9	3	5.1	0.230	6.9
B51	4	8.7	11	18.6	0.121	26.4
B52	2	4.3	3	5.1	0.617	
B53	1	2.2	4	6.8	0.269	
B55	5	10.9	3	5.1	0.230	8.3
B57	4	8.7	1	1.7	0.114	1.4

Tablo 4.4: Hasta ve kontrol gruplarının HLA-B doku grubu ve istatiki değerleri

*= istatiksel olarak anlamlı

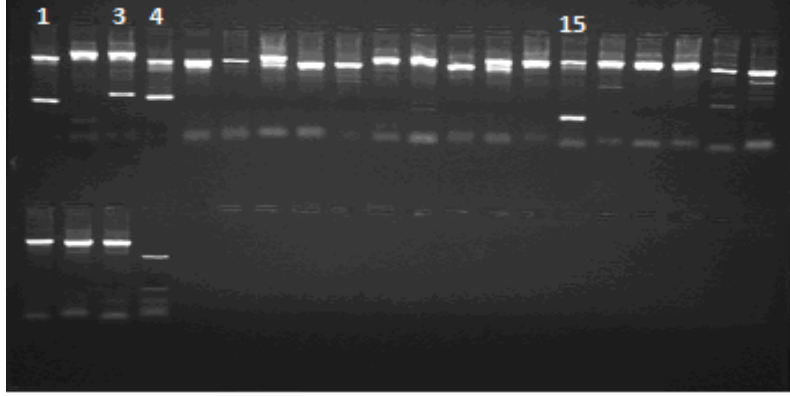
Hasta grubu içerisinde sadece 6 kişide HLA-B44 alleli mevcuttu ve bunların tamamında pozitif aile öyküsü bulunmaktaydı. Hastalarda HLA-B44 allel varlığının pozitif aile öyküsüyle ilişkisi istatiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Hastalarda HLA-A allel grupları ile aile öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

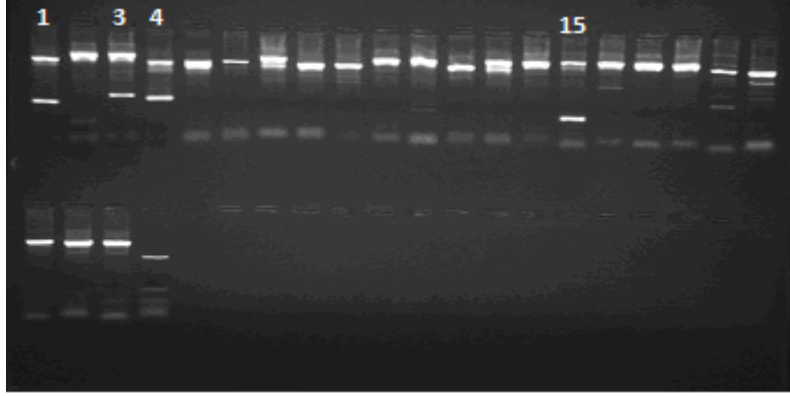
HLA	Aile Öyküsü		P değerleri
	Var	Yok	
A01	4	5	0.227
A02	15	12	0.284
A03	5	3	0.622
A11	8	3	0.289
A23	2	0	0.365
A24	8	6	0.490
A25	2	0	0.365
A26	3	1	0.487
A29	0	0	
A30	1	1	0.635
A31	0	0	
A32	2	2	0.513
A33	0	0	
A68	2	0	0.365
A69	0	0	
A74	0	2	0.148
B07	2	0	0.365
B08	1	1	0.635
B13	1	1	0.635
B15	2	6	0.030*
B18	3	1	0.487
B27	1	1	0.635
B35	9	9	0.184
B38	6	1	0.149
B39	2	3	0.294
B40	3	1	0.487
B41	2	0	0.365
B44	6	0	0.040*
B45	1	0	0.609
B48	0	2	0.148
B49	0	1	0.391
B50	3	2	0.659
B51	2	2	0.513
B52	0	2	0.148
B53	0	1	0.391
B55	4	1	0.341
B57	4	0	0.125

Tablo 4.5: Hasta grubunda HLA-A ve HLA-B allelleri ile aile öyküsü varlığının karşılaştırılması

*= istatistiksel olarak anlamlı



Resim 4.1: 2. 8. 12. 17. 18. 24. 27. 44. ve 47. lane' lerde pozitif bantların varlığı, hastanın HLA B*08-B*35 allellerine sahip olduğunu göstermektedir.



Resim 4.2: 1. 3. 4. ve 15. lane' lerde pozitif bantların varlığı, hastanın HLA A*01-A*30 allellerine sahip olduğunu göstermektedir.

5.TARTIŞMA

OA, ileri yaş ile ilişki gösteren, multifaktöriyel özellikte heterojen bir hastalıktır. Sekonder OA, inflamatuvar-immünolojik ya da farklı birçok mekanik ve metabolik olaylar sonucu ortaya çıkabilmektedir (120).

Türkiye’de OA prevalansı ile ilgili olarak geniş çaplı yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada nodal GOA Türkiye’de %19.9 yüzde ile 2. sırada yer aldığı belirtilmektedir (40).

Etnik farklılıkların, kalıtsal faktörler üzerindeki etkileri ile OA prevalansını etkileyebildiği düşünülmektedir. Kalça eklemi OA’i insidansının ve prevalansının, Afrika ve Asya kökenli topluluklarda İngiliz yerlilerine oranla daha az olduğu belirtilmektedir. Bunun nedeni olarak, bölgesel yaşam koşullarına göre çok çömelip doğrulmadan kaynaklanan tüm eklem hareket açıklığının kullanılmasıyla, kalça eklemine korunduğu düşünülmektedir. Genel popülasyona oranla Amerikan yerlilerinde (kızılderili) OA sıklığının daha fazla olduğu belirtilmektedir (58).

Nodal GOA, OA’in bir varyant formu olarak bulunmaktadır. Toplumda görülme sıklığı oldukça fazla olup, 3 ve daha fazla eklemden OA bulunması ve ellerde interfalangeal eklem tutulumu sonucu oluşan Heberden ve Bouchard nodüllerinin varlığı ile tanımlanmaktadır (1). Nodal GOA’in etyopatogenezi tam olarak anlaşılmamasına rağmen, yapılan epidemiyolojik çalışmalar hastalığın genetik bir komponenti olduğunu desteklemektedir. Nodal GOA’nın, ailesel bir yatkınlık oluşturması da bu durumu desteklemektedir (1,7).GOA’in risk faktörleri arasında genetik faktörler, yaş ve cinsiyet yer alırken, el kavrama kuvveti, etnik köken, coğrafya ve iklimsel faktörler gibi diğer faktörlerin potansiyel etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (2-5).

Osteoartrit’in bazı alt grupları kalıtsal özellik taşımaktadır. Örnek olarak, Heberden’in, elde DİP eklemlerinin dorsal yüzeyinde oluşan küçük nodüllerinin varlığı ile kalıtsal OA fikri ortaya çıkmıştır. Bu tanımla OA’li elde oluşan nodüllerin gut hastalığı, kondrokalsinozis gibi diğer artrit formlarında görülen nodüllerden farklı olduğu belirtilmektedir (66,67).

Yapılan son çalışmalar ışığında OA’in sadece bir genetik bozukluktan kaynaklanmadığı birden fazla genin ve çevresel faktörlerin de etkili olabileceği

yani multifaktöryel bir hastalık olduğu öne sürülmektedir. Farklı çalışmalarda yapılan gen analizlerinde ADAM12, BMP2, CD36, COX2, NCOR2 gibi genlerin OA ile ilişkili genler olduğu, ayrıca kromozom 2, 4, 6, 7, 11, 16 ve ayrıca X kromozomu üzerinde de OA ile ilişkili genlerin bulunduğu saptanmıştır (61).

Yapılan çalışmalarda osteoartrit'in birçok formundan sorumlu aday genlerin vit D reseptör genleriyle ilişkili olduğu ve bu genlerin kemik dansitesini etkilemekle birlikte, tip 1-2 kollojen genlerini, insulin-like growth factor I genlerini, kıkırdak oligomerik protein genlerini ve HLA bölgelerinde etkileyebildiği belirtilmektedir (120). Saito ve ark (164), diz OA'li hastaların medial ve lateral kompartman sinovyal doku histokimyasal çalışmasında, medial yüzeyde daha çok sayıda tip II kollajen antikor, CD68, CD4 ve HLA-DR pozitifliğine rastlandığını göstermiştir.

OA etyopatogenezi üzerinde yapılan birçok çalışmalar sonucu elde edilen farklı HLA genleri ile OA ve varyantları arasında ilişkinin varlığı konusunda yeni görüşler ortaya çıkmıştır (66,67).

OA patogenezinde mekanik ve hücrel faktörlerin etkilenmesiyle, matrisdeki çeşitli bileşenlerin yıkım ve sentez süreçleri arasındaki dengesizliklerin ortaya çıktığı ve bu dengesizliğin eklem kıkırdağında harabiyete neden olduğu belirlenmiştir (47). OA'in erken döneminde, kıkırdaktaki sitokinler artarak proteazları aktive etmekte ve böylece matris proteinlerinin azalmasına neden olmaktadır (66,70). Kıkırdak harabiyetiyle birlikte küçük kemik fragmanları eklem içine salınmakta ve ikincil sinovitle beraber eklem enflamasyon süreci başlamaktadır (66,71,72).

El OA'i olan hasta grubunun çoğunluğu nodal generalize OA'in bir komponenti olarak ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca el OA bulunan hastaların, artmış bir diz OA riskine sahip olduğu bildirilmiştir (111). Kellgren ve Moore OA'in multiple eklem tutulumu ile seyreden generalize varyantını tanımlamışlardır. Ayrıca farklı çalışmalar ile el OA'nin poliartiküler tutulum şekli de gösterilmiştir (6,7).

Radyografik nodal el OA prevalansı % 29-76 yüzde ile toplumlar arasında farklılıklar göstermekle birlikte, bu farklılıklar genetik yapı ve çevresel maruziyetler ile açıklanabilmektedir. Yaşlı Çinli populasyon arasında prevalans %

45 ve kırsal Türkmenlerde 65 yaşından sonra her bir bireyde en az bir el ekleminde görülen OA prevalansı % 100 olarak gözlenmiştir (113,114).

Nodal GOA prevalansını belirlemede yaş, en güçlü faktör olarak bildirilmektedir(6). Busby ve ark, yaşla birlikte el OA insidansında ve dejeneratif değişikliklerde artma olduğunu göstermişlerdir (7). Cinsiyetin, nodal GOA üzerine etkisini araştıran gözlemsel çalışmalarda, 55 yaş üstü bayanlarda sıklıkla DİP eklemlerinin tutulduğu, erkeklerde ise sıklıkla MKF eklemının tutulduğu gösterilmiştir (7,47).

Değişik etnik gruplardan aynı coğrafyada yaşayanlar arasında, farklı coğrafik bölgelerde yaşayan aynı etnik kökene sahip gruplara göre, daha benzer el OA prevalansına sahip olduğu gözlemlenmiştir. Otoriteler, el OA ile ilişkili etnik örnekler arasındaki bu farklılığın, iklimsel çeşitliliğin bir sonucu olduğunu belirtmektedirler (7). Farklı populasyonlarda el OA prevalansında belirgin farklılıklar mevcuttur. Lethbridge-Cejku ve ark (125). Hırvatistan ve Amerikan toplumundan iki beyaz populasyonu değerlendirerek, el OA'nin varlığı ve hastalığın şiddeti ile ilgili bariz fark bulunmuştur.

Çalışmamızda yaş ve cinsiyet faktörlerinin etkilerini azaltabilmek için hasta ve kontrol grubunu benzer yaşlarda ve cinsiyette almaya özen gösterdik.

Nodal GOA'in kadın cinsiyetindeki sıklığı, sıklıkla perimenopozal dönemde başlaması ve seks hormonu bağlayan globulindeki olası değişikliklerin eşlik ettiğinin bildirilmesi, bu grupta hormonal faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir (13).

Kraus ve ark (28), el OA'i tanısı almış hastaların yarısından çoğunda radyolojik değerlendirmeye servikal ve lomber spondilozun eşlik ettiğini göstermişlerdir. Dahaghin ve ark (137), semptomatik el OA'i olan hastaların çoğunda çekilen el radyografileri ile el OA varlığı gösterilmiştir. Başka çalışmalarda da el OA'nin radyografik evrelendirmesindeki ilerleyiş ile tutulan eklem sayısındaki artış ve ağrının şiddeti arasında birliktelik gösterilmiştir (7). Bu birliktelik başka çalışmalarda desteklenmemiştir (28).

Çalışmamızda, hastaların nodal el OA radyografik evrelendirilmesinde %54.3'ü evre 4 olarak belirlendi. Radyografik evrelemesi yüksek olan

hastalarımızda nodal GOA görülme olasılığının yüksek olduğunun belirlenmesi diğer çalışmaları desteklemekteydi.

Obezite ile el OA'nin gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (61,165,166). Kalichman ve ark (114), 19-90 yaş arası 704 Türkmen'i içeren bir çalışmada, ciddi obezitesi olan kadınların (VKİ $\text{kg/m}^2 > 35$), normal kilolu olan kadınlardan radyografik evrelemede daha yüksek el OA'ine sahip olduğu gösterilmiştir. Nodal el OA ve diz OA hastalarında VKİ ile ilişki olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur. Kadın cinsiyette VKİ ve radyografik el OA ile ilişkisi gösterilmiş ama erkek cinsiyette bu birliktelik gösterilmemiş (7,127).

Çalışma grubumuzda, hastalar ortalama 28.86 ± 4.7 VKİ ile hafif obez ($27-30 \text{ kg/m}^2$), kontroller ise ortalama 30.82 ± 4.38 VKİ ile orta derecede obez ($30-35 \text{ kg/m}^2$) olarak değerlendirildi. Kontrol grubunun VKİ ortalaması hasta gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0.05$). Ancak nodal el OA radyografik evrelendirme dereceleri ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p > 0.05$). Çalışmamıza göre, obezite nodal GOA gelişmesinde bir risk faktörü olarak görünmemektedir.

Türkiye'de Mersin bölgesinde yapılan bir araştırmada, 119 postmenapozal nodal el OA'li hastada Heberden nodülünün radyolojik evreleme derecesi ile kolesterol seviyesi ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir (126).

Nodal GOA hastalarında, el eklemlerinde oluşan dejeneratif nodüllerin varlığında, sıklıkla ailesel bir yatkınlığın olduğu bilinmektedir (28). Yapılan birçok çalışmada, perimenapozal ve postmenapozal dönemdeki bayanlarda nodal el OA varlığı ile ailesel bir ilişkisinin olduğu belirtilmektedir (12,120). İki büyük popülasyon çalışmasında da el ve diz OA birlikteliğinin ailesel birliktelik gösterdiği belirlenmiştir (11,167).

Spector ve ark (59), 48-70 yaş arasındaki el ve diz osteoartritli dizigot ve monozigot bayan ikizlerde yaptıkları çalışmalarında, genetik ve çevresel faktörleri değerlendirerek, bayanlarda el ve diz osteoartritin radyografisinde çevresel ve demografik faktörlerden bağımsız olarak genetik faktörlerin etkilerinin %39 ile %65 arasında olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda, hasta grubunda HLA-B44 alleli bulunan bireylerin tamamında pozitif aile öyküsü vardı ve bu ilişki istatistiksel olarak da anlam göstermekteydi ($p<0.05$). Böylece, HLA-B44 alleleline sahip nodal GOA'lı olgularda güçlü bir ailesel yatkınlığın olabileceği söylenebilir.

Patrick ve ark (9), 90 nodal GOA hastasında yaptıkları çalışmada HLA-A1 ve HLA-B8 sıklığını standart referans populasyon ile karşılaştırdıklarında, HLA-A1B8 frekansında belirgin bir artış ile karşılaşmışlardır (27%-11.5%, rölatif risk 2-79). Böylece, HLA-A1B8 haplotipiyle nodal GOA arasında bir ilişkinin olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda da, HLA-A1 ve HLA-B8 allelleri ile nodal GOA arasında bir ilişki saptamadık ($p>0.05$). Hasta grubuna göre, kontrol grubunda HLA-B8 allellerini daha yüksek oranda tespit ettik (sırasıyla %4.3-%8.5). Bu sonuç, bu bölgedeki nodal GOA hastalarında farklı HLA-A ve HLA-B allellerinin daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Wakitani ve ark (158), Japon kökenli nodal generalize OA'lı hastalarda yapılan bir çalışmada HLA-A1 ve HLA-B8 allelleri ile ilişki bulunmamakla birlikte, HLA-B62 ve HLA-Cw4 antijen sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Sağlıklı Türk toplumunda yapılan bağlantı analizinde en sık karşılaşılan HLA allelleri B35Cw4, A1B8 ve B27Cw2 olarak saptanmış ve HLA A1-B8'in Türkiye'nin batı bölgelerinde daha yüksek oranlarda bulunduğu gösterilmiştir. (148).

Yapılan çalışmalarda; HLA-DRB1 ve HLA-DR02 allellerinin DİP OA gelişiminde bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (160,168). Ayrıca, HLA-DR2 ile Heberden nodülleri olan hastalarla ilişkisi gösterilmiştir (160). Başka bir çalışmada, HLA-DR5 alleli ile OA'nın zıt bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (161). El OA'nın HLA-B35;DQ1, HLA-B40;DQ1 ve HLA-DR2;DQ1 haplotipleri ile ilişkili olduğu ve A24/A25-B18 ve B18-DR5 allellerinin nodal el OA gelişiminde koruyucu bir faktör olarak rol alabileceği öne sürülmüştür (120). Çalışmamızda, HLA-A29 hasta grubumuzda hiç saptanmazken, kontrol grubunda %11.7 oranında pozitif ve istatistiksel olarak ($p<0.05$) anlamlıydı. Bu sonuçlar ışığında

daha önce literatürde yer almayan bu HLA-A29 geninin, Bolu bölgesinde nodal GOA gelişiminde koruyucu faktör olarak rol alabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, klass I antijenlerinden HLA-A02 allelini %58.7, HLA-B38 allelini %15.2 oranlarında tespit ettik. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise her ikisinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Bu sonuç, İngiliz toplumunda bakılan HLA-A02 ve nodal GOA ile anlamlılığını gösteren Clague ve arkadaşlarının (8) sonuçları ile de uyumlu idi.

Literatürde nodal GOA ile HLA-B38 arasında anlamlı bir ilişkinin varlığını bildiren herhangi bir başka çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, bu bulgunun yöremizdeki hasta grubuna özgü olduğu düşünülebilir. Ayrıca bu sonuç, HLA klass I antijenlerinin farklı etnik gruplara göre klinik korelasyonu olduğunu da destekler nitelikte olduğunu göstermektedir.

HLA-A2 allelinin tüm toplumlar arasında en sık karşılaşılan HLA-A subgrubu olduğu; HLA-A24 allelinin ise yalnızca beyaz ırkta gözlenen, Afrika kökenli Amerikalılarda ve Asyalılarda bulunmayan bir allel olduğu bildirilmiştir (144,146).

Çalışmamızda kontrol grubunda HLA-A2, HLA-A3 ve HLA-B40 allelleri sırayla %40.00-%30.0-%15.3 sıklıkları, ülkemizdeki genel gen frekansına oranla anlamlı derecede yüksekti.

Romatolojik hastalıkların genetik analizlerinin yapılmasında birçok sınırlamalar bulunmaktadır. Çevresel faktörler, geçirilen infeksiyonlar, diğer genlerin aday gen üzerine etkileri, gen ürününün transkripsiyon sonrasındaki modifikasyonları genlerin otoimmün hastalıkların gelişimi üzerindeki rollerini etkileyebilmektedir (120,169).

Bölgemizdeki nodal GOA'nın gelişimine katkı sağlayabilecek genetik faktörler arasında HLA-A ve HLA-B genlerinin alt gruplarının belirlenmesi, farklı bölgelerde yapılacak sonraki çalışmalara referans teşkil edebilecek veriler elde edilebilmiştir.

Farklı bölgelerde yapılabilecek aynı türden çalışmalar ile Türk toplumunda nodal GOA hastalığı için sorumlu allellerin tespit edilmesi yanısıra, toplum tarama politikalarının ve uygun tedavi protokollerinin geliştirilmesine de katkı sağlanabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Hasta grubunda, radyografik el OA evrelemesinde hastaların %54.3'ü evre 4 olarak belirlendi.

Bolu bölgemizde HLA-A1 ve HLA-B8 allellerinin nodal GOA ile bir ilişkisi bulunamadı. Diğer taraftan klass I antijenlerinden HLA-A02, HLA-B38 allelleriyle nodal GOA arasında istatistiksel olarak anlamlılığın varlığı belirlendi.

HLA-B44 alleli bulunan nodal GOA'li olgularda, ailesel bir bağlantı olduğu istatistiksel olarak da gösterildi.

Kontrol grubunun VKİ'nin hasta grubuna göre değerlendirilmesinde, istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdik.

Nodal el OA radyografik evrelendirme dereceleri ile obezite arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

HLA-A29 geni hasta grubunda saptanmazken, kontrol grubunda %11.7 yüzde ile istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi. Bu sonuçlar ışığında, daha önce literatürde yer almayan bu HLA-A29 geninin, Bolu bölgesinde nodal GOA gelişiminde koruyucu faktör olarak rol alabileceğini gösterdik.

Çalışmamızda nodal GOA ile ilişkisi saptanmayan HLA-A2, HLA-A3 ve HLA-B40 allel frekansları ülkemizdeki aynı allellerin frekanslarına oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdik.

Nodal GOA hastalığının otoimmün bir hastalık olması ve multifaktöryel kalıtımı nedeniyle, HLA haplotipleriyle ilişkisinin kesin olarak saptanabilmesi için, farklı coğrafik bölgelerde ve daha büyük çalışma gruplarında bu çalışmanın yapılması gerektiğine inanmaktayız.

7. KAYNAKLAR

1. Kokino S. Osteoartrit kliniği'Tanı ve ayırıcı tanısı'. Romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi. Göksoy T (Ed). Yüce Yayım; 2002: 388-402
2. Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, Weissfeld LA. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1994;139:119-29.
3. Oliveria SA, Felson DT, Cirillo PA, Reed JI, Walker AM. Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiology* 1999;10:161-6.
4. Chaisson CE, Zhang Y, Sharma L, Felson DT. Higher grip strength increases the risk of incident radiographic osteoarthritis in proximal hand joints. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8(SupplA):S29-32.
5. Chaisson CE, Zhang Y, Sharma L, Kannel W, Felson DT. Grip strength and the risk of developing radiographic hand osteoarthritis: results from the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1999;42:33-8.
6. Kellgren JH, Moore R. Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes. *BMJ* 1952;1:181-7.
7. Kalichman L, Hernández-Molina G. Hand Osteoarthritis: An Epidemiological Perspective.*J.semarthrit*.2009.03.001
8. Clague R B, Morgan K, Collins I, Patrick M, Doherty M. Absence of autoimmunity to type II collagen in generalised nodal osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1991; 50: 769-771
9. Patrick M, Manhire A, Ward AM, Doherty M ve ark. HLA-A, B antigens and α 1-antitrypsin phenotypes in nodal generalised osteoarthritis and erosive osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1989; 48: 470-475
10. Benavides G, Cerantes A, Silva B, Katona G, Lardizabal J. HLA and Heberden's nodes in Mexican Mestizos. *Clin Rheumatol* 1985;4:97-8.
11. Felson DT, Couropmitree NN, Chaisson CE et al. Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1998;41:1064-71.
12. Solomon L. Clinical Features of Osteoarthritis Kelley's Textbook of Rheumatology 6th edition. Ed. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S. W Saunders Company, Philadlphia 2001 1409-18
13. Doherty M, Jones A, Cawstone TE. Osteoarthritis. Oxford Textbook Of Rheumatology 2nd edition. Ed.Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN. Oxford Universty Press Oxford, Newyork, Tokyo 1998: 1515-53

14. Kurtaran A, Sulubulut N, Selçuk B, Akyüz M. Osteoartritin El Fonksiyonları Üzerine Etkisi. Fiziksel Tıp 2003; 6(3): 7-10
15. Altman R, Asch E, Bloch D, et al: The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 1986;29: 1039-49
16. Atay MB. Osteoartrit. Beyazova M, Gokce-Kutsal Y(Eds): Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara 2000,S.1805-30.
17. Byers PD, Contepomi CA, Farkas TA. A post mortem study of the hip joint. Including the prevalence of the features of the right side. Ann Rheum Dis. 1970 Jan;29(1):15–31.
18. Bullough PG. The geometry of diarthrodial joints, its physiologic maintenance and the possible significance of age-related changes in geometry to load distribution and the development of osteoarthritis. Clin Orthop Realt Res 1981;156-61.
19. Kirazlı Y. Osteoartrit. In: Klinik Romatoloji. Editör: Gümüşiş G, Doğanavşargil E. İstanbul, Deniz Matbaası, 1999, pp: 531-547.
20. Moskowitz RW. Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. In: Arthritis and Allied Conditions Edited by: McCarty DJ, Kopman WJ. Philadelphia, London, Lea and Febiger, 1993, pp:1735-60
21. Dieppe P, Klippel JH. Osteoarthritis and related disorders. Rheumatology. Mosby. 2000.pp: (8).1.1-9-1.
22. N. Arden and M.C. Nevitt. Osteoarthritis: epidemiology. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2006; Vol. 20, No. 1, pp. 3–25
23. Peterson FĐ, Saxne T et al: Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlback and Kellgren & Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35-54 years with chronic knee pain. Annals of the Rheumatic Diseases 1997;56:493-496.
24. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intraarticular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. JAMA 2003;290(23):3115-3121
25. Dennison E, Cooper C: Osteoarthritis: Epidemiology and classification, in Rheumatology, Mosby, 2003
26. Henry J, Mankin D: Pathogenesis of osteoarthritis. Kelley's Textbook of Rheumatology, sixth edition, volume II, Saunders Company, 2001
27. Tunc N: Romatizmal Hastalıklar. Hacettepe Taş Yayıncılık, 3. baskı, Ankara, 1994
28. Kraus V. B ve ark. The Genetics of Generalized Osteoarthritis (GOGO) study: study design and evaluation of osteoarthritis phenotypes. OsteoArthritis and Cartilage (2007) 15, 120-127
29. Bennett JC, Moreland LW (eds). Cecil Essentials of Medicine (Çeviri), Tuzcu M. Cecil Essentials of Medicine (Türkçesi) İstanbul: Yüve Yayınları, 1995: 593-595
30. Gardner DL. The nature and causes of osteoarthritis. BMJ 1983; 286: 418-24.

31. Kraus VB. Pathogenesis and treatment of osteoarthritis. *Med Clin North Am* 1997;81: 85-111
32. Kindynis P, Haller J, Kang HS, Resnick D, Sartoris DJ, Trudell D, Tyson R. Osteophytosis of the knee: anatomic, radiologic, and pathologic investigation. *Radiology*. 1990 Mar;174(3 Pt 1):841–846.
33. Hurley MV, Scott DL, Rees J, Nweham DJ: Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:641-648.
34. Karaaslan Y, Osteoartrit, MD Yayıncılık, Ankara, 2000
35. Praemer PA, Furner S. Musculoskeletal conditions in the United States, American academy of orthopaedic surgeons, rosemont, illionis, 1999, p.182.
36. Sharma L: Epidemiology of osteoarthritis, in: Moskowitz RW, Howell DS, Altman RD, Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical management, W.B. Saunders, Philadelphia, 2001, pp.3-27.
37. Van Saase JLCM, Van Romunde LKJ, Cats A, et al. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparision of radiological osteoarthritis in Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 271-280.
38. Seçkin Ü, Borman P, Bodur H. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğine Başvuran Yaşlıların Tanısal Dağılımı. *Turkish Journal of Geriatrics. Geriatri 2 (2): 57-60, 1999.*
39. Kacar C, Gilgil E, Urhan S, Arikan V, Dünder U, Oksüz MC, et al. The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. *Rheumatol Int* 2005;25:201-4.
40. Seçkin Ü, Borman P, Bodur H. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğine Başvuran Yaşlıların Tanısal Dağılımı. *Turkish Journal of Geriatrics. Geriatri 2 (2): 57-60, 1999*
41. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al: The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study, *Arthritis Rheum*. 1995;38:1500-1505
42. Kallman DA, Wigley FM, Scott WW, Jr, Hochberg MC, Tobin JD. New radiographic grading scales for osteoarthritis of the hand. Reliability for determining prevalence and progression. *Arthritis Rheum*. 1989 Dec;32(12):1584–1591.
43. Global; Global economic and health care burden of musculoskeletal disease. 2001, World Health Organization. www.boneandjointdecade.org.
44. World; World health report archives 1995-2000.2001.
45. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Annals of Internal Medicine* 2000; 133: 635–646.
46. Sharma L. Local factors in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 1995; 13: 441–446.
47. M. N. Doral, G. Dönmez, Ö. A. Atay, M. Bozkurt, G. Leblebicioğlu, A. Üzümcügil, T. Aydoğ. Dejeneratif Eklem Hastalıkları. *TOTBID (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi* 2007; 6. 1-2

48. Felson DT, Radinb EL: What causes knee osteoarthritis: are different compartments susceptible to different risk factors? *J Rheumatol* 1994; 21:181-83
49. Dennisson E, Cooper C: osteoarthritis: Epidemiology and classification, in *Rheumatology*, Mosby, 2003
50. Davis MA, Ettinger WH, Newhaus JM; Hauck WW: Sex differences in osteoarthritis of the knee: The role of obesity, *Am J Epidemiol.*, 1988, Vol.127No:5, 1019-1030
51. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI et al. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis and Rheumatism* 1995; 38: 1134–1141.
52. Kellgren JH & Moore R. Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes. *British Medical Journal* 1952; 1:181–187.
53. Dougados M, Gueguen A, Nguyen M et al. Radiological progression of hip osteoarthritis: definition, risk factors and correlations with clinical status. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1996; 55: 356–362.
54. Reginster JY, Kvasz A, Bruyere O, Henrotin Y: Is there any rationale for prescribing hormone replacement therapy (HRT) to prevent or to treat osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartil* 2003;11(2):87-91.
55. Cauley J, Kwoh C, Egeland G et al. Serum sex hormones and severity of osteoarthritis of the hand. *The Journal of Rheumatology* 1993; 20: 1165–1170.
56. Bağış S ve Ark. The Relationship Between Osteoarthritis and Osteoporosis in Postmenopausal Women. *T Klin J PM&R* 2003, 3:1-5
57. H. E. El-Sherif, R. Kamal, O. Moawyah. Hand osteoarthritis and bone mineral density in postmenopausal women; clinical relevance to hand function, pain and disability. *Osteoarthritis and Cartilage* (2008) 16, 12-17
58. Jones A, Doherty M (eds). *ABC of Rheumatology (Çeviri)*, Sözüdoğru AN. *ABC of Rheumatology Tümay Matbaacılık ve Tanıtım Hizmetleri*, 1997: 28-31
59. Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D: Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ*. 1996;312:940-3.
60. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12(Suppl A):S39-44.
61. Das S. K. ve Farooqi A. Osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2008; Vol. 22, No. 4, pp. 657–675
62. Knowlton RG, Katzenstein PL, Moscovitz RW et al. Genetic linkage of a polymorphism in the type II procollagen gene (Col 2A1) to primary osteoarthritis associated with mild chondrodysplasia. *The New England Journal of Medicine* 1990; 322: 526–530.

63. Felson DT, Anderson JJ & Naimark A. et al. The prevalence of chondrocalcinosis in the elderly and its association with knee osteoarthritis: the Framingham Study. *The Journal of Rheumatology* 1989; 16: 1241–1245.
64. Kotevoglou N, Canik N, Icagasioglu A et al. Comparison of radiographic pattern of knee OA in Turkish & British patients: relationship with symptomatic disability. *Romatizama, Cilt(Sayı:2)* 2004; 19.
65. Anderson JJ, Felson DT. Factors Associated with Osteoarthritis of the Knee in The first Natrional Health Survey (NHANS 1). Evidence for an association with overweight race and physical demants of work. *Am J Epidemiology* 1988;128(1);178-89
66. Cerrahoğlu L, Duruöz M.T. Osteoartritde Etiyopatogenez. *Romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi*. Göksoy T (Ed). Yüce Yayım; 2002: 379-387
67. Jimenez SA, Williams CJ, Karasick D. Hereditary osteoarthritis. In: Brandt K, Doherty M, Lohmander LS eds. *Osteoarthritis*, Oxford University Press, USA, 1998 :31-49.
68. Henry J, Mankin D: Pathogenesis of Osteoarthritis. *Kelley.s Textbook of Rheumatology*, sixth edition, volume II, Saunders Company, 2001.
69. Brandt K, Lohmander LS, Doherty M. Pathogenesis of osteoarthritis. Introduction: the concept of OA as failure of the diarthrodial joint. In: Brandt K, Doherty M, Lohmander LS eds. *Osteoarthritis*, Oxford University Press, USA, 1998: 70-74.
70. Mankin HJ, Brandt KD. Biochemistry and metabolism of cartilage in osteoarthritis. In: Moskowitz RW et eds. *Osteoarthritis: diagnosis and medical/surgical management*. Philadelphia: PA Saunders, 1992: 109-54.
71. Bland JH, Cooper SM. Osteoarthritis: a review of the cell biology involved and evidence for reversibility. Management rationally related to known genesis and pathophysiology. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1984;14:106-33.
72. Radin EL, Burr DB. Hypothesis: Joints can heal. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1984, 13: 293-302.
73. Rajzbaum G. L'arthrose a l'aube de l'an 2000. *Rhumatologie Pratique* 1999, no:188, cahier 2: 2-7.
74. Van den Berg WB. Articular cartilage: cause or victim in arthritis. *Scand J Rheumatol*1995; 25 (suppl101):31-7.
75. Martin JA, Ellerbroek SM, Buckwalter JA. Age-related decline in chondrocyte response to insulin-like growth factor-1: the role of growth factor binding proteins. *J Orthop Res* 1997;15:491-8.
76. Lafeber FFJG, van der Kraan PM, Huber-Brning O ve ark. Osteoarthritic human cartilage is more sensitive to transforming growth factor p than is normal cartilage. *Br J Rheumatol*1993;32:281-6.
77. Smith P, Shuler FO, Georgescu HI ve ark. Genetic enhancement of matrix synthesis by articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2000, 43:1156-64.
78. Bomalaski JS, Clark MA. Phospholipase A2 and arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:190-8.

79. Grimaud E, Heymann D, Redini F. Recent advances in TGF- β effects on chondrocyte metabolism potential therapeutic roles of TGF- β in cartilage disorders. *Cytokine&Growth Factor Reviews*. 2002;13: 241-57
80. Tyler JA, Bolis S, Dingle JT, Middleton JFS. Mediators of matrix catabolism. In: Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascal VC eds. *Articular cartilage and osteoarthritis*. New York: Raven Press, 1992.
81. Ehrlich MG, Houle PA, Vigliani G ve ark. Correlation between articular cartilage collagenase activity and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1978;21:761-6.
82. Lohmander LS, Neame PJ, Sandy JD. The structure of aggrecan fragments in human synovial şuid. Evidence that aggrecanase mediates cartilage degradation in inşammatory joint disease, joint injury, and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:1214-22.
83. Henrotin Y, Labasse A, Deby G ve ark. Production and action of LIF on human articular chondrocytes. *Clin Rheumatol Int* 1994;12:552.
84. Westacott Ci, Atkins RM, Dieppe PA ve ark. Tumour necrosis taetor-o receptor expression on chondrocyte isolated from human articular cartilage. *J Rheumatol* 1994;21 1710-5
85. Trippel SB, CONol M, Dumontier MF, Rappaport R, Hung HH, Mankin HJ. Effect of somatomedin-Clinsulinlike growth factor 1 and growth hormone on cultured growth plate and articular chondrocytes. *Pediatr Res* 1989;25:76-82.
86. Horn CA, Bradley JD, Brandt KD, et al. Impairment of osteophyte formation in hyperglycemic patients with type II diabetes mellitus and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35; 336-42.
87. Solomon L. Clinical Features of Osteoarthritis Kelley's Textbook of Rheumatology 6th edition. Ed. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S. W Saunders Company, Philedlphia 2001 1409-18
88. Doherty M, Jones A, Cawstone TE. Osteoarthritis. *Oxford Textbook Of Rheumatology* 2nd edition. Ed.Maddison PJ, İsenberg DA, Woo P, Glass DN. Oxford Universty Press Oxford, Newyork, Tokyo 1998: 1515-53
89. Altman RD. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1991 Feb;27:10-2.
90. Dieppe P, Peterfy C, Watt i: Osteoarthritis and related Disorders. Imaging. In: *Rheumatology*. Edited by: Klippel JH, Dieppe PA. London, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Tokyo, Mosby, 1998, pp: 8.4.1-10.
91. Richardson ML, Selby B, Montana MA et al: Ultrasonography of the knee. *Radiol Clin North Am* 1988;26:63-75.

- 92.** O'Duffy JD, Ebersold MJ: Spinal Stenosis In: Arthritis and Allied Conditions Edited by: McCarty DJ, Koopman WJ. Philadelphia, London, Lea and Febiger, 1993, pp: 1601-9.
- 93.** Pine JD: Acute-phase proteins in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25B:75-86.
- 94.** Schumacher HR: Synovial inflammation, crystals and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995;(Suppl 43)22:101-3.
- 95.** Kuettner KE, Thonar J-MA: Osteoarthritis and related Disorders. Cartilage integrity and homeostasis. In: *Rheumatology*. Edited by: Klippel JH, Dieppe PA. London, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Tokyo, Mosby, 1998, pp:8.6.1-16.
- 96.** Özgürsoy P. Osteoartrit Tedavi ilkeleri. *Romatizma*. 2006; 21: 67-72
- 97.** Karaaslan Y. Osteoartrit. *Klinik Romatoloji Kitabı*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1996: 198.
- 98.** Weinberger M, Tierney WM, Cowper PA, Katz BP, Boohar PA. Cost-effectiveness of increased telephone contact for patients with. osteoarthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1993;36:243-6.
- 99.** Karataş M. Osteoartrit Rehabilitasyonu. In: Karaaslan Y (ed). *Osteoartrit*. Ankara: MD Yayıncılık, 2000: 194-207.
- 100.** Atay M. Osteoartrit. In: Beyazova M, Kutsal YG (eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000: 1805-30.
- 101.** Altman RD, IAP Study Group. Ibuprofen, acetaminophen and placebo in osteoarthritis of the knee: a six-day double-blind study [abstract]. *Arthritis Rheum* 1999;42 Suppl 9:S.403.
- 102.** Wobig M, Bach G, Beks P, Dickhut A, Runzheimer J, Schwieger G, et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: A comparison of hylan G-F 20 and a lower molecular weight hyaluronan. *Clin Ther* 1999;21:1549-62.
- 103.** Vuolteenaho K, Kuiala P, Moilanen P, Moilanen E. Aurothiomalate and hydroxychloroquine inhibit nitric oxide production in chondrocytes and in human osteoarthritic cartilage. *Scand J Rheumatol*. 2005; 34:475-9.
- 104.** Gaffrey K, Ledingham J, Perry JD. Intra-articular triamcinolonehexacetonide in knee osteoarthritis: factors influencing the clinical response. *Ann Rheum Dis* 1995;54:379-81.
- 105.** Chang RW, Falconer J, Stulberg SD et al. A randomized,controlled trial of arthroscopic surgery versus Closed-needle joint Javage for patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1993;36:289-96.
- 106.** Perrot S, Menkes CJ. Nonpharmacological approaches to pain in osteoarthritis. *Drugs* 1996;52 (Suppl 3):21-6.

- 107.** Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis* 2009;68:8-17.
- 108.** Dominick KL, Jordan JM, Renner JB, Kraus VB. Relationship of radiographic and clinical variables to pinch and grip strength among individuals with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1424-30.
- 109.** Zhang Y, Niu J, Kelly-Hayes M, Chaisson CE, Aliabadi P, Felson DT. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1021-1027.
- 110.** Sezer N, Köseoğlu F. El ve El Bileği Ağrısı. *Romatol Tıp Rehab* 2008; 19(1): 71-80
- 111.** Thaper A, Zhang W, Wright G, Doherty M. Relationship between Heberden's nodes and underlying radiographic changes of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Aug;64(8):1214-6.
- 112.** Tan AL, Grainger AJ, Tanner SF, Shelley DM, Pease C, Emery P, et al. High-resolution magnetic resonance imaging for the assessment of hand osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2355-65.
- 113.** Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, Niu J, Goggins JP, Aliabadi P, et al. Lower prevalence of hand osteoarthritis among Chinese subjects in Beijing compared with white subjects in the United States: the Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 2003;48:1034-40.
- 114.** Kalichman L, Ling L, Kobylansky E. Prevalence, pattern and determinants of radiographic hand osteoarthritis in Turkmen community- based sample. *J Rheumatol* 24:1337–1343.
- 115.** Hunter DJ, Demissie S, Cupples LA, Aliabadi P, Felson DT. A genome scan for joint-specific hand osteoarthritis susceptibility: the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:2489-96.
- 116.** Suk EK, Malkin I, Dahm S, Kalichman L, Ruf N, Kobylansky E, et al. Association of ENPP1 gene polymorphisms with hand osteoarthritis in a Chuvasha population. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R1082-90.
- 117.** Carroll GJ, Breidahl WH, Jazayeri J. Confirmation of two major polyarticular osteoarthritis (POA) phenotypes-differentiation on the basis of joint topography. *Hum Biol.* 2007 Feb;79(1):1-14.
- 118.** Alizadeh BZ, Njajou OT, Hazes JM ve ark. The H63D variant in the HFE gene predisposes to arthralgia, chondrocalcinosis and osteoarthritis. *Minerva Med.* 2006 Jun;97(3):271-5.

- 119.** Wright GD, Hughes AE, Regan M, Doherty M. Association of two loci on chromosome 2q with nodal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:317-9.
- 120.** Merlotti D, Santacroce C, Gennari L, Geraci S, Acquafredda V, Conti T, et al. HLA antigens and primary osteoarthritis of the hand. *J Rheumatol* 2003;30:1298–304.
- 121.** Solovieva S, Hirvonen A, Siivola P, Vehmas T, Luoma K, Riihimäki H, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility of hand osteoarthritis in Finnish women. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R20.
- 122.** Livshits G, Kato BS, Zhai G, Hart DJ, Hunter D, MacGregor AJ, et al. Genomewide linkage scan of hand osteoarthritis in female twin pairs showing replication of quantitative trait loci on chromosomes 2 and 19. *Ann Rheum Dis* 2007;66:623-7.
- 123.** Demissie S, Cupples LA, Myers R, Aliabadi P, Levy D, Felson DT. Genome scan for quantity of hand osteoarthritis: the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 2002;46:946-52.
- 124.** Lawrence JS. Rheumatism in populations. London: Heinemann, 1977: 144–55.
- 125.** Lethbridge-Cejku M, Plato C, Rudan P. Cross-cultural comparison of radiographic hand osteoarthritis in males. In: Annual Meeting of the International Genetic Epidemiology Society. Minneapolis, MN; 1992.
- 126.** Şahin G ve Ark. Nodal osteoartrit, vücut kitle indeksi ve kolesterol seviyesi arasındaki ilişki. *T Klin Tıp Bilimleri* 2001, 21:104-107.
- 127.** Wilder FV, Barrett JP, Farina EJ. Joint-specific prevalence of osteoarthritis of the hand. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14: 953-7.
- 128.** Jonsson H, Valtysdóttir ST. Hypermobility features in patients with hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3:1-5.
- 129.** Kraus VB, Li YJ, Martin ER, Jordan JM, Renner JB, Doherty M, et al. Articular hypermobility is a protective factor for hand osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2178-83.
- 130.** An KN, Chao EY, Cooney WP, Linscheid RL. Forces in the normal and abnormal hand. *J Orthop Res* 1985;3:202-11.
- 131.** Cooney WP III, Chao EY. Biomechanical analysis of static forces in the thumb during hand function. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:27-36.
- 132.** Lane NE, Bloch DA, Jones HH, Simpson U, Fries JF. Osteoarthritis in the hand: a comparison of handedness and hand use. *J Rheumatol* 1989;16:637-42.
- 133.** Haara MM, Manninen P, Kroger H, Arokoski JP, Karkkainen A, Knekt P, et al. Osteoarthritis of finger joints in Finns aged 30 or over: prevalence, determinants, and association with mortality. *Ann Rheum Dis* 2003;62:151-8.

- 134.** Arden NK, Griffiths GO, Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. The association between osteoarthritis and osteoporotic fracture: the Chingford Study. *Br J Rheumatol* 1996;35:1299-304.
- 135.** Sanmarti R, Kanterewicz E, Pladevall M, Panella D, Tarradellas JB, Gomez JM. Analysis of the association between chondrocalcinosis and osteoarthritis: a community based study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:30-3.
- 136.** Neogi T, Felson DT, Sarno R, Booth SL. Vitamin K in hand osteoarthritis: results from a Randomized Clinical Trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1570-3.
- 137.** Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Hazes JM, Koes BW. Clinical burden of radiographic hand osteoarthritis: a systematic appraisal. *Arthritis Rheum* 2006;55:636-47.
- 138.** Egger P, Cooper C, Hart DJ, Doyle DV, Coggon D, Spector TD. Patterns of joint involvement in osteoarthritis of the hand: the Chingford Study. *J Rheumatol* 1995;22:1509-13.
- 139.** Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Reijman M, Pols HA, Hazes JM, Koes BW. Prevalence and determinants of one month hand pain and hand related disability in the elderly (Rotterdam study). *Ann Rheum Dis* 2005;64:99-104.
- 140.** W. Zhang, M. Doherty, B. F. Leeb, et al. "EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 66, no. 3, pp. 377–388, 2007.
- 141.** Akçam F Z. HLA Sistemi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005, 25:829-834
- 142.** Kılıçturgay K. Majör histokompatibilite kompleksi. :mmünolojiye Giriş. 3. Baskı. :İstanbul: Günes ve Nobel Tıp Yayınevi; 1994. p.33-40.1
- 143.** Schwartz BD. The human major histocompatibility HLA complex. In: Stites DP, Stobo JD, Wells JV, eds. *Basic and Clinical Immunology*. 6th ed. California: Appleton and Lange; 1987. p.50-64.
- 144.** Kubly J. Major histocompatibility complex. *Immunology*. 3th ed. New York: Van Hoffman Press; 1997. p.223-48.
- 145.** Oguz FS, Çarın M. MHC genlerinin organizasyonu. *Sendom* 1999;11:126-7.
- 146.** Gülmezoglu E, Ergüven S. Doku uygunluk antijenleri. :mmünoloji. Ankara: Hacettepe-Tas Kitapçılık; 1994. p.29-40.
- 147.** Nussbaum R. Thompson&Thompson Tıbbi Genetik. Polimorfizm ve HLA Haplotiplerinin Kalıtımı 2005. S 279-280.
- 148.** Tokgöz G, Düzgün N, Turgay M ve ark. The distribution of HLA-A, B and C antigens in Turkish population. *Türk J Med Res* 1993; 11 (1)
- 149.** Başaran N. Tıbbi Genetik. 6. Baskı. Eskişehir: Bilim Teknik Kitabevi; 1996. p.320-52.

- 150.** Descamps B, Jungers P, Naret C ve ark. HLA-A1, B8-Phenotype Association and HBs Antigenemia Evolution in 440 Hemodialyzed Patients. *Digestion* 1977;15:271-277
- 151.** Kuloğlu Z, Doğanç T, Kansu A ve ark. HLA types in Turkish children with celiac disease. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2008; 50: 515-520
- 152.** Kavala M, Can B, Diler S ve ark. Pemfigus hastalarında ve sağlıklı yakınlarında HLA antijenlerinin değerlendirilmesi. *Türkderm* 2007; 41: 86-9
- 153.** Dick HM. HLA and disease. *Br Med Bull* 1978;34:271-4.
- 154.** Hill AV. The immunogenetics of human infectious diseases. *Annu Rev Immunol* 1998;16:593-617.
- 155.** Zavaglia C, Bortolon C, Ferrioli G, et al. HLA typing in chronic type B, D and C hepatitis. *J Hepatol* 1996;24:658-65.
- 156.** Luscher MA, Choy G, Embree JE, et al. Anti-HLA alloantibody is found in children but does not correlate with a lack of HIV type 1 transmission from infected mothers. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998;14:99-107.
- 157.** Bender K. Immunogenetics. *Experientia* 1986;42:1138-47.
- 158.** Wakitani S, Imoto K, Mazuka T, Kim S, Murata N, Yoneda M. Japanese generalised osteoarthritis was associated with HLA class I: a study of HLA-A, B, Cw, DQ, DR in 72 patients. *Clin Rheumatol* 2001;20:417-9.
- 159.** Torisu T, Fujikawa Y, Yano H, Masumi S. Association of HLA-DR and HLA-DQ antigens with congenital dislocation and dysplastic osteoarthritis of the hip joints in Japanese people. *Arthritis Rheum* 1993;36:815-8.
- 160.** Riyazi N, Spee J, Huizinga TW, Schreuder GM, de Vries RR, Dekker FW, et al. HLA class II is associated with distal interphalangeal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:227-30.
- 161.** Moos V, Menard J, Sieper J, Sparmann M, Muller B. Association of HLA-DRB1*02 with osteoarthritis in a cohort of 106 patients. *Rheumatology* 2002;41:666-9.
- 162.** Sakkas I L, Platsoucas D C. The Role of T Cells in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 56, No. 2, February 2007, pp 409-424
- 163.** Solak M, Bağcı H, Şengil AZ, Öztaş S. Moleküler Genetik ve Rekombinant DNA Teknolojisi. 1. baskı. Teknik Hazırlık Baskı. 2000, 117-119.
- 164.** Saito I, Koshino T, Nakashima K, Uesugi M, Saito T. Increased cellular infiltrate in inflammatory synovia of osteoarthritic knees. Rheumatology (Oxford). 2001 Dec;40(12):1365-9.

- 165.** Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman B, Aliabadi P, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1997;40:728-33.
- 166.** Sturmer T, Gunther KP, Brenner H. Obesity, overweight and patterns of osteoarthritis: the Ulm Osteoarthritis Study. *J Clin Epidemiol* 2000;53:307-13.
- 167.** Hirsch R, Lethbridge-Cejku M, Hanson R. ve ark. Familial aggregation of osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Arthritis Rheum* 1998;41:1227-32.
- 168.** Rovetta G, Buffrini L, Monteforte P, Grignolo MC, Molfetta L. HLA-DRB1 alleles and osteoarthritis in a group of patients living in Liguria-Italy. *J Immunol*. 2006 Nov 15;177(10):6730-7.
- 169.** Holers M. Romatolojik hastalıkların immun genetiği. Romatolojinin sırları, West G. S. Şirinoğlu I (Çev Ed). Nobel Tıp Kitabevleri; 2005: 28-37