

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİZ VE EL OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA SERUM
ENDOTELİN-1 SEVİYELERİ İLE KIKIRDAK MORFOLOJİSİ
VE KLİNİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ;
KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRMALI BİR ÇALIŞMA**

Dr. Merve ÖRÜCÜ ATAR

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Yeşim KURTAİŞ AYTÜR**

**ANKARA
2016**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: DR.MERVE ÖRÜCÜ ATAR	Sınav tarihi: 27/12/2016
Anabilim/Bilim Dalı	: FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON AD.	
Tez Danışmanı	: PROF.DR.YEŞİM KURTAİŞ AYTÜR	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Diz ve el osteoartritli hastalarda serum endotelin-1 seviyeleri ile kıkırdak morfolojisi ve klinik parametreler arasındaki ilişki; kontrol grubu ile karşılaştırılmalı çalışma.	
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3	

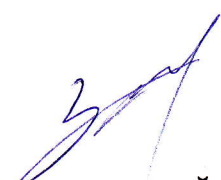
III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	


Prof.Dr.Bülent SEÇKİN
 Jüri Başkanı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı


Prof.Dr.Yeşim KURTAİŞ AYTÜR
 Jüri Üyesi (Tez Danışmanı)
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı


Prof.Dr.Belgin KARAOĞLAN
 Jüri Üyesi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşan sayın hocalarım Prof. Dr. Recep Bülent Seçkin, Prof. Dr. Ayşe Peyman Yalçın, Prof. Dr. Safiye Tuncer, Prof. Dr. Ayşe Adile Küçükdeveci, Prof. Dr. Şehim Kutlay, Prof. Dr. Şebnem Ataman, Prof. Dr. Yeşim Kurtaiş Aytür, Prof. Dr. Haydar Gök, Prof. Dr. Birkan Sonel Tur, Doç. Dr. Ayşe Bölükbaşı ve emekli olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mesut Birol Atay, Prof. Dr. Gülay Dinçer ve Doç. Dr. Nurben Süldür'e teşekkür ederim.

Tezimin ve asistanlığımın her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Yeşim Kurtaiş Aytür'e ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte ekip çalışması çerçevesinde uyumlu bir çalışma ortamı paylaştığımız, her zaman ve her konuda destek aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşire, fizyoterapist ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Rotasyonlarımda değerli bilgilerinden yararlandığım sayın hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin planlanma ve yürütülme aşamalarında yardımını esirgemeyen ve yol gösteren Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Levent Özçakar'a, biyokimyasal analizde katkılarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Laboratuvarında çalışan Uzman Dr. Sema Karagöl'e ve tüm çalışan personele, tezimin istatistiksel analizinde istatistiksel yöntem seçimi ve değerlendirimini gerçekleştiren Zeynep Gençtürk'e teşekkür ederim.

Tezimin yürütülmesi için maddi destek sağlayan Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği'ne teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında yanımda olup desteğini esirgemeyen sevgili eşim Cihan Atar'a, sevgili annem Fatma Örücü ve sevgili babam Mahir Örücü'ye teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve ÖRÜCÜ ATAR

ANKARA, 2016

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Osteoartrit.....	4
2.1.1 Osteoartrit Tanımı	4
2.1.2 Osteoartrit Epidemiyolojisi	4
2.1.3 Osteoartrit Patogenezi	5
2.1.3.1 Eklem Kıkırdağı.....	5
2.1.3.1.1 Eklem Kıkırdağı Yapısal Elemanları.....	5
2.1.3.1.2 Ekstraselüler Matriks Elemanları	6
2.1.3.1.3 Eklem Kıkırdağı Metabolizması	8
2.1.3.1.4 Eklem Kıkırdağının Mekanik Özellikleri	9
2.1.3.2 Subkondral Kemik Doku	10
2.1.3.2.1 Mekanik Özellikler	10
2.1.3.2.2 Yeniden Şekillenme (Remodeling)	10
2.1.3.2.3 Osteoartritte Kalsifiye Kıkırdak ve Subkondral Kemik.....	10
2.1.3.2.4 Subkondral Kemik ile ilgili Biyolojik Özellikler	10
2.1.3.3 Sinovyum.....	12
2.1.3.4 Nöromusküler Sistem.....	13
2.1.3.4.1 Propriosepsiyon	13
2.1.4 Osteoartrit Sınıflaması	15
2.2 Diz Osteoartriti....	16
2.2.1 Diz Eklemi Anatomisi	16
2.2.1.1 Eklem kapsülü.....	17

2.2.1.2 Ligamanlar.....	17
2.2.1.3 Diz eklemine etki eden kaslar	18
2.2.1.3.1 Ekstensör kaslar	18
2.2.1.3.2 Fleksör kaslar	18
2.2.1.4 Bursalar.....	19
2.2.2 Diz Osteoartriti Epidemiyolojisi.....	20
2.2.3 Diz Osteoartriti Risk Faktörleri	20
2.2.4 Diz Osteoartritinde Klinik Bulgular	22
2.2.5 Diz Osteoartriti Tanı Kriterleri.....	23
2.2.6 Diz Osteoartritinde Tanı.....	24
2.2.6.1 Laboratuvar Testleri.....	24
2.2.6.2 Görüntüleme.....	24
2.2.6.2.1 Konvansiyonel Radyografi... ..	24
2.2.6.2.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme... ..	24
2.2.6.2.3 Ultrasonografi... ..	24
2.2.6.2.4 Nükleer Tıp Yöntemleri... ..	24
2.2.6.2.5 Bilgisayarlı Tomografi.....	24
2.2.7 Diz Osteoartritinde Tedavi	27
2.2.7.1 Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri	27
2.2.7.1.1 Eğitim.....	27
2.2.7.1.2 Zorlayıcı Aktivitelerden Kaçınma	27
2.2.7.1.3 Kilo Verme.....	27
2.2.7.1.4 Uygun Ayakkabı, Ortez, Tabanlık, Yardımcı Cihaz Kullanımı.....	28
2.2.7.1.5 Egzersiz	28
2.2.7.1.6 Fizik Tedavi Modaliteleri	28
2.2.7.1.7 Balneoterapi.....	28
2.2.7.2 Farmakolojik Tedavi Yöntemleri	29
2.2.7.2.1 Asetaminofen	29
2.2.7.2.2 Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar	29
2.2.7.2.3 Narkotik Analjezikler ve Tradamol.....	29
2.2.7.2.4 İntraartiküler Kortikosteroid	29

2.2.7.2.5 Viskosuplementasyon	29
2.2.7.2.6 Topikal İlaç Uygulamaları	30
2.2.7.2.7 Glukozamin, Kondroitin Sülfat ve Diaserein	30
2.2.7.3 Cerrahi Tedavi Yöntemleri.....	30
2.2.7.3.1 Eklem Replasman Cerrahisi	30
2.2.7.3.2 Osteotomi.....	30
2.3 El Osteoartriti.....	30
2.3.1 Elin anatomisi	30
2.3.1.1 Elin Kemikleri.....	30
2.3.1.2 Elin Kasları.....	31
2.3.1.3 Elin Eklemleri.....	32
2.3.1.4 Elin Arkları.....	32
2.3.2 El Osteoartriti Epidemiyolojisi.....	33
2.3.3 El Osteoartriti Risk Faktörleri	33
2.3.4 El Osteoartriti Sınıflaması.....	36
2.3.5 El Osteoartriti Kliniği.....	38
2.3.6 El Osteoartriti Tanı Kriterleri.....	38
2.3.7 El Osteoartritinde Tanı.....	42
2.3.7.1 Laboratuvar Testleri.....	42
2.3.7.2 Görüntüleme.....	42
2.3.7.2.1 Konvansiyonel Radyografi.....	42
2.3.7.2.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	42
2.3.7.2.3 Ultrasonografi.....	42
2.3.8 El Osteoartritinde Tedavi.....	43
2.4 Endotelin-1.....	45
2.5 Endotelin-1 ve Osteoartrit İlişkisi	47
2.5.1 Endotelin-1 ve Artrit.....	47
3 GEREÇ ve YÖNTEM.....	50
3.1 Hastaların Seçimi.....	50
3.2 Demografik ve Klinik Değerlendirme.....	51
3.3 Radyografik Değerlendirme.....	51
3.4 Hastaların Fonksiyonellik ve Ağrılarının Değerlendirmesi	51

3.5 Endotelin-1 Ölçümü	52
3.6 Ultrasonografik Olarak Kıkırdak Değerlendirmesi	52
3.7 İstatistiksel Analiz	54
4 BULGULAR.....	55
5 TARTIŞMA.....	67
6 SONUÇLAR.....	74
ÖZET.....	75
ABSTRACT	76
KAYNAKLAR.....	77
EKLER.....	91
EK-1. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis İndeks ölçeği (WOMAC)	91
EK-2. Duruöz El İndeksi	92
EK-3. Kıkırdak yapısının değerlendirimi için ultrason derecelendirme sistemi.....	93

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ACR	:	Amerikan Romatoloji Birliği (American College of Rheumatology)
ADM	:	Abdüktör digiti minimi
AdP	:	Addüktör pollisis
APB	:	Abdüktör pollisis brevis
APL	:	Abdüktör pollisis longus
BLOKS	:	Boston-Leeds osteoartrit diz skoru
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
CGRP	:	Kalsitonin gen ilişkili peptid
CRP	:	C-reaktif protein
CTX-II	:	Tip II kollajen karboksi terminal telopeptid
COMP	:	Kıkırdak oligometrik matriks proteini
COX II	:	Siklooksijenaz II
DES	:	Duruöz El Skoru
DIF	:	Distal interfalangial eklem
DM	:	Diyabetes Mellitus
ECRB	:	Ekstansör karpi radialis brevis
ECRL	:	Ekstansör karpi radialis longus
ECU	:	Ekstansör karpi ulnaris
EDC	:	Ekstansör digitorum communis
EDQ	:	Ekstansör digiti quinti
EIP	:	Ekstansör indicis proprius
El OA	:	El osteoartriti
ELISA	:	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EOA	:	Eroziv osteoartrit
EPB	:	Ekstansör pollisis brevis
EPL	:	Ekstansör pollisis longus
ESR	:	Eritrosit sedimentasyon hızı
ET-1	:	Endotelin-1

EULAR	:	Avrupa Romatizma Birliği (The European League Against Rheumatism)
FDA	:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
FDG	:	Florodeoksiglukozlu pozitron emisyon tomografisi
FDM	:	Fleksör digiti minimi
FDP	:	Fleksör digitorum profundus
FDS	:	Fleksör digitorum superfisialis
FPB	:	Fleksör pollisis brevis
FPL	:	Fleksör pollisis longus
GAG	:	Glikozminoglikan
GM-CSF	:	Granülosit-makrofaj koloni stimulasyon faktörü
HA	:	Hyalüronik asit
HLA	:	İnsan lökosit antijeni
HT	:	Hipertansiyon
IF	:	Interfalangial eklem
IGF	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
iNOS	:	İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
IL-1, 1B, 6, 8, 10	:	İnterlökin 1, 1B, 6, 8, 10
KL	:	Kellgren Lawrence
KMD	:	Kemik mineral dansitometrisi
KMK	:	Karpometakarpal
KOSS	:	Diz osteoartriti skorumlama sistemi
M-CSF	:	Makrofaj koloni stimulasyon faktörü
MKF	:	Metakarpofalangeal
MMP	:	Matriks metalloproteinazlar
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
NGF	:	Sinir büyüme faktörü
NHANES III	:	Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketi
NO	:	Nitrik oksit
NSAII	:	Nonstereoid anti-inflamatuvar ilaçlar

NTJ	:	Navikülotrapezial eklem
OA	:	Osteoartrit
OARSI	:	Uluslararası Osteoartrit Araştırma Derneği (Osteoarthritis Research Society International)
OC	:	Osteokalsin
ODM	:	Opponens digiti minimi
OP	:	Opponens pollicis
PA	:	Posterioro-anterior
PAI	:	Plazminojen aktivator inhibitörleri
PDGF-BB	:	Platelet kaynaklı büyüme faktörü-BB
PGE2	:	Prostaglandin E2
PIF	:	Proksimal interfalangial eklem
PRELP	:	Lösinden zengin tekrarlayıcı protein
PTHrP	:	Parathormon ilişkili protein
RA	:	Romatoid artrit
SOAİİ	:	Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar
SSc	:	Skleroderma
TGF-B1	:	Tümör büyüme faktörü B1
TIMP	:	Metalloproteinazların doku inhibitörleri
TNF	:	Tümör nekroz faktörü
US	:	Ultrason
VAS	:	Vizuel Analog Skala
VEGF	:	Vasküler endotelial büyüme faktörü
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
WOMAC	:	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Ölçeği
WORMS	:	Tüm organ manyetik rezonans skoru

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Osteoartritte Kellgren-Lawrence sınıflaması.....	25
Tablo 2. El osteoartriti tedavisinde terapötik yaklaşımlar	44
Tablo 3. Çalışmaya alınan kişilerin demografik özellikleri	55
Tablo 4. OA grubunda Kellgren-Lawrence (KL) derecelendirme sıklıkları.....	56
Tablo 5. Değerlendirme ölçekleri ile çalışma grupları arasındaki ilişki	57
Tablo 6. OA ve kontrol gruplarında ultrasonografi ile ölçülen kıkırdak kalınlıkları .	58
Tablo 7. Diz ve diz+el OA grubunda femoral kondiler kıkırdağın ultrasonografik derecelendirme sıklıkları	59
Tablo 8. OA grubu ile kontrol grubunda serum endotelin düzeyi.....	60
Tablo 9. OA alt gruplarında serum endotelin düzeyleri	60
Tablo 10. Çalışma gruplarında serum endotelin düzeyi ile yaş, VKİ ve yakınma süresi arasındaki ilişki	61
Tablo 11. Diz OA ve diz+el OA grubunda serum endotelin düzeyi ile diz için Kellgren Lawrence (KL) evrelemesi arasındaki ilişki	61
Tablo 12. El OA ve diz+el OA grubunda serum endotelin düzeyi ile el için Kellgren Lawrence (KL) evrelemesi arasındaki ilişki	62
Tablo 13. Osteoartrit alt gruplarında serum endotelin düzeyi ile değerlendirme ölçekleri arasındaki ilişki-1	63
Tablo 14. Osteoartrit alt gruplarında serum endotelin düzeyi ile değerlendirme ölçekleri arasındaki ilişki-2	64
Tablo 15. Çalışma gruplarında endotelin düzeyleri ile ultrasonografik olarak kıkırdak kalınlıkları arasındaki ilişki	64
Tablo 16. Diz OA ve diz+el OA grubunda serum endotelin düzeyi ile femoral kondiler kıkırdağın ultrasonografik derecelendirilmesi arasındaki ilişki	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Hyalin kıkırdığın yapısı	6
Şekil 2. Diz eklemine menisküs ve ligamanları	16
Şekil 3. Diz eklemine etki eden kasların önden ve arkadan görünümü	19
Şekil 4. Diz eklemine bursaları	19
Şekil 5. Elin kemikleri	31
Şekil 6. Elin kasları.....	32
Şekil 7. Vasküler dokuda endotelin sisteminin şematik gösterimi	46
Şekil 8. Osteoartritlik eklemden ET-1'in yeni ortaya çıkan etkileri.....	49
Şekil 9. KL evrelerine göre ET-1 dağılımı.....	62

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA) eklem kıkırdığı ile subkondral kemikte yapım ve yıkım olayları arasındaki normal dengenin bozulması sonucu gelişen dinamik bir hastalık sürecidir. OA yaşa bağlı en sık görülen dejeneratif eklem hastalığıdır. İlerleyen yaşlarda ağrı ve dizabilitenin önde gelen nedenidir. OA genellikle ellerde, ayaklarda, dizlerde, kalçalarda ve omurgada görülse de her sinoviyal eklemi tutabilir. Dizler ve eller sık etkilenen eklemlerdir. OA sinoviyal eklemi oluşturan kıkırdak, kemik, sinoviyal doku, ligamentler ve kapsül gibi bütün elemanları etkilemesine rağmen, primer değişiklikler eklem kıkırdığının kaybını, subkondral kemiğin yeniden yapılanmasını ve osteofit oluşumunu içermektedir.

Osteoartritin moleküler patogenezi tam olarak bilinmemektedir; ancak çeşitli genetik, çevresel, metabolik ve biyomekanik faktörlerin patogeneze katkısı olduğu düşünülmektedir. Araştırmalardan elde edilen bulgular OA'nın basit bir yıkım-onarım sürecinden ziyade inflamatuvar bir hastalık olarak ortaya çıktığını desteklemektedir [1]. Proinflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi biyokimyasal inflamatuvar ve yıkım mediyatörleri, osteoartrit patogenezinde yer alan katabolik ve anabolik süreçleri değiştirerek eklem dokularındaki hücresel yanıtları etkilemektedir. Osteoartrit tanısı sadece klinik semptom, bulgu ve radyografik bulgulara göre konulduğundan dolayı; pek çok araştırmada tanı, hastalık şiddetini derecelendirme, hastalık progresyonunu tahmin etme ve tedavi yanıtını izlemek amacı ile kullanılabilecek çeşitli belirteçler incelenmiş olmakla birlikte; osteoartrit için üzerinde fikir birliğine varılan ve standart olarak uygulanan bir belirteç henüz bulunmamıştır [2].

İnflamatuvar sitokin mediyatörleri arasında yer alan endotelin-1 (ET-1) kuvvetli vazokonstriktör etkileri olan bir polipeptittir. ET-1'in fizyolojik ve patolojik kemik oluşumunu uyardığı bilinmektedir. ET-1'in romatoid artrit (RA) ve skleroderma (SSc) gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda majör inflamatuvar mediyatörlerden biri olduğu öne sürülmektedir [3]. Haq ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada RA'lı hastaların sinoviyal sıvı ve serum ET-1 seviyelerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur [4]. ET-1 inflamatuvar

hücrelerin inflame eklemden toplanmasına; bu durum da sinoviyumun kalınlaşmasına ve sinovite yol açabilir. ET-1 doğrudan artiküler kondrositler üzerinde de etkilerini gösterebilir. Artiküler kondrositler doğal yaşlanma süreci ya da hastalık olmadığı takdirde nadiren ET-1 eksprese etmektedir. Nahir ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada RA'lı ve OA'lı hastaların sinoviyal sıvılarındaki ET-1 seviyesi benzer bulunmuştur [5]. ET-1'deki artış, osteoartritlik kondrositlerde kırıkta yıkımında temel rolü oynayan enzimlerden MMP-1 ve MMP-13 ekspresyonunu uyarabilir. ET-1'in yüksekliği lokal ya da sistemik inflamasyondan kaynaklanabilir. Mekanik yüklerdeki anormallik tekrarlayan mikrotravmayı ve ET-1'in lokal üretimiyle inflamatuvar cevabı uyarabilir. Sistemik inflamasyon durumunda obezite, hipertansiyon (HT) ve diyabetes mellitus (DM) gibi ko-morbiditeler ET-1'in daha fazla artmasına sebep olmaktadır. Zaten, metabolik sendrom bileşenleri olan obezite, DM ve HT, OA gelişimi için de bir risk faktörüdür.

ET-1'in inflamasyon tarafından tetiklenmiş ağrıda da rolü olabilir. Gokin ve arkadaşları tarafından fareler üzerinde yapılan araştırmada ET-1'in subkutan enjeksiyonunun ağrı cevabı oluşturabileceği ve nosiseptif C liflerini doza bağımlı olarak aktive edebildiği bulunmuştur [6]. ET-1 reseptör antagonistlerinin kullanılması ile farelerde subkutan enjeksiyon ile oluşan ağrı yanıtı ve eklem ağrısının azaldığı gösterilmiştir [7].

ET-1'in subkondral kemik yıkımındaki rolü büyük oranda bilinmemektedir. OA'da manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) kemik iliği lezyonları olarak da bilinen, ödem benzeri değişiklikler ağrı şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Kemik iliği lezyonları histolojik olarak sklerotik, fakat daha az mineralize kemikle karakterizedir. OA'da, sklerotik kemikteki osteoblastlar tarafından aberant $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ zincir diziliminde olan kollajen 1'in aşırı üretimi olmaktadır. İnflamatuvar sitokinlerin yüksekliği ya da TGF- $\beta 1$, IL-1 β , IL-6 ve PGE2 gibi mediyatörler defektif osteoblast oluşumunda rol oynayabilir. Tip I kollajen üretimi açısından sklerotik ve fibrotik süreçler arasında benzerlik olduğu düşünülürse; fibroziste anahtar rol oynayan TGF- $\beta 1$ /ET-1 sinyal yolağı OA'da subkondral kemikteki sklerotik değişikliklerde rol oynayabilir [8].

Bu veriler ET-1'in OA patogenezinde lokal ve sistemik inflamasyonun bir sonucu olarak kırıkta yıkımında ve subkondral kemikteki hipertrofik değişiklikleri

uyarmada etkin inflamatuvar faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu hipotezleri destekleyecek yeterli düzeyde araştırma yoktur. Ayrıca, diz ve el osteoartritli hastalarda serum ET-1 seviyeleri ile kıkırdak yapısı ve osteoartritin en önemli klinik parametrelerinden birisi olan ve yapısal değişiklikler sonucu ortaya çıkan ağrı arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar da mevcut değildir. Bu tez çalışmasında, ET-1 ile OA ilişkisi açısından öne sürülen hipotezleri değerlendirmek açısından, diz ve/veya el osteoartritli hastalardaki ET-1 seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması ve ET-1 seviyeleri ile kıkırdak morfolojisi ve klinik parametrelerin ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 Osteoartrit

2.1.1 Osteoartrit Tanımı

Osteoartrit 500.000 yıl önce “Java adam” olarak bilinen ilk insanlarda saptanmıştır. 1859 yılında Garrod'a kadar osteoartrit diğer artrit tiplerinden (Romatoid artrit gibi) ayrı bir klinik hastalık olarak tanımlanmamıştır. Hastalık 1888'de Dr. John Kent Spender tarafından ilk kez osteoartrit olarak isimlendirilmiştir; ancak Spender bu terminolojiyi başka romatolojik durumlar için de kullanmıştır. İlk radyografik tanımlama 1904 yılında Goldwaite tarafından yapılmıştır. Bu sayede osteoartritin Romatoid artrit'ten ayrımı yapılmıştır. Goldwaite “hipertrofik artrit” terimini kullanmıştır [9].

Osteoartrit; gelişmiş ülkelerde en sık görülen eklem sorunudur. Kas-iskelet sisteminde en sık dizabiliteye sebep olan, eklemde anormal yüklenme ile gelişen, tamirin yıkımı karşılayamadığı, biyokimyasal işlemlerin aracılık ettiği, artiküler ve periartiküler tüm yapıları tutan bir sorundur [10]. Osteoartrit, eklem kıkırdağında erozyon, eklem kenarlarında kemik hipertrofisi, subkondral skleroz, sinovyal membran ve eklem kapsülünde birtakım biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler ile karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır [11].

OA genellikle ellerde, ayaklarda, dizlerde, kalçalarda ve omurgada görülse de her sinovyal eklemi tutabilir. Dizler ve eller sık etkilenen eklemlerdir.

2.1.2 Osteoartrit Epidemiyolojisi

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 30 yaş ve üzeri kişilerde semptomatik diz OA'sı yaklaşık %6, kalça OA'sı %3 oranında görülür [12, 13] ve klinik OA prevalansı 1995 yılında 21 milyondan 2005 yılında 27 milyona çıkmıştır [14]. Osteoartritin klinik belirtileri yaşamın dördüncü ve beşinci dekadlarında belirgin hale gelmekle birlikte, osteoartritin insidansı yaşlanmanın her dekadında artmaya devam eder. Birleşik Krallıkta 40 yaş ve üzeri erişkinlerde kendi bildirilen diz ağrısı prevalansı %20-28 iken diz ağrısı olan hastaların %50'si OA'nın radyografik değişikliklerine sahiptir, o yüzden semptomatik OA olarak sınıflandırılabilir [15]. Framingham OA çalışması erişkinlerin sırasıyla %8.8 ve

%19'unun radyografik el ve diz OA'sına sahip olduğunu bulmuştur. Framingham semptomatik el OA prevalansının kadın ve erkeklerde %26 ve %13 olduğunu belirtmiştir. Jounston County kohortunda semptomatik diz OA prevalansı %17, semptomatik kalça OA prevalansı ise %10 olarak raporlanmıştır [16].

2.1.3 Osteoartrit Patogenezi

Osteoartrit patogenezinde genetik yatkınlık, inflamasyon, travma, çevresel ve biyokimyasal etkenler rol oynamaktadır. Son yıllarda üzerinde durulan kemik veya kıkırdak kaynaklı olmasıdır. OA'da hem kemik dokuda hem de eklem kıkırdağında mekanik, biyolojik ve sistemik değişiklikler meydana gelmektedir. Kanıtlar osteoartritte kıkırdak ve kemik metabolizmasının değiştiğini, farklılaştığını ve yıkım-onarım arasındaki dengenin yıkım yönüne kaydığını göstermektedir [17, 18]. OA gelişiminde ekleme ve çevre dokuya ait yapıların hepsinin kendine ait katkıları vardır.

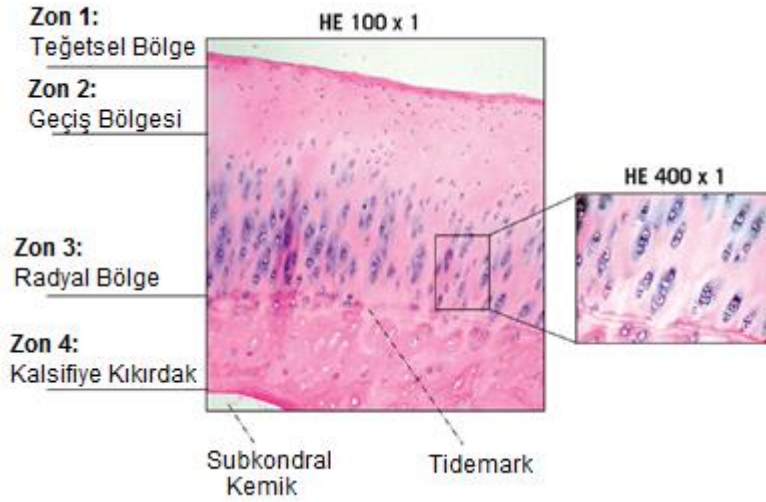
2.1.3.1 Eklem Kıkırdağı

2.1.3.1.1 Eklem Kıkırdağı Yapısal Elemanları

Normal eklem hyalin kıkırdaktan oluşmaktadır. Yapısında %70 oranından daha fazla su bulunmaktadır ve temel hücreleri olan kondrositler toplam hacmin yalnızca %1-2 kadarını oluşturmaktadır. Kondrositler, hücre dışı matriks makromoleküllerini sentezler ve sentezledikleri hücre dışı matriks içinde yer alırlar. Kıkırdağın tabakalarındaki kondrositlerin şekil, büyüklük ve metabolik aktiviteleri farklılık göstermektedir [19].

Hücre dışı matriks, kollajen ve proteoglikan ağından oluşmaktadır. Kollajen ve proteoglikan ağı arasındaki etkileşim kıkırdağa esneklik ve sertlik sağlar. Sinir innervasyonu yoktur, avaskülerdir; beslenmesi çift yönlü diffüzyon sistemi ile sağlanır [20]. Zonları:

- Yüzeyel teğetsel (tanjansiyal) bölge: İnce kollajen lifleri içerir.
- Orta (geçiş) bölge: Kalın kollajen lifleri içerir.
- Derin (radyal) bölge: En kalın kollajen liflerini içerir, proteoglikan konsantrasyonu en fazla, su konsantrasyonu ise en düşüktür.
- Kalsifiye kıkırdak bölgesi: Subkondral kemiğin hemen üzerinde bulunan enkondral kemikleşme sonucu oluşmuş bir alandır (Şekil 1).



Şekil 1. Hyalin kıkırdığın yapısı

Kıkırdak yüzeyinden derine inildikçe kondrosit sayısı, kollajen miktarı, kondrosit su oranı azalırken; kondrosit hacmi, kollajen kalınlığı ve proteoglikan miktarı artar. Kollajen lifler yüzeyde birbirine paralel, derin tabakalarda ise dik yerleşirler [19, 21].

2.1.3.1.2 Ekstraselüler Matriks Elemanları

a) Kollajen: Eklem kıkırdığının ana yapısal elemanı kollajen ağıdır. Kıkırdakta kollajen liflerini oluşturmak için çok sayıda tip II kollajen molekülü biraraya gelir. Üç $\alpha 1$ zincirinden oluşur. Alfa1 zinciri glisin, hidroksiprolin ve molekülün stabilizasyonundan sorumlu olan hidroksilizin aminoasitlerinden oluşur. Tip IX kollajen Tip II kollajene bağlanır ve kıkırdığın sertlik ve gerim gücüne katkıda bulunur. Tip IX kollajen, Tip II kollajen liflerinin kalınlığının belirlenmesinden sorumludur. Tip X kollajen ise kalsifiye bölgede yerleşerek dokunun hidroksiapatit kristallerine afinitesini artırır [22].

Osteoartritte, eklem kıkırdığındaki ana kollajen normal eklem kıkırdığındaki gibi tip II kollajendir. Osteofitlerde ise tip I kollajen miktarının arttığı bildirilmiştir. Osteoartritik kıkırdakta kollajen liflerinin boyu normalden kısadır, lif çapı azalmış ve sıkı olan yapıları gevşemiştir [23].

b) Proteoglikan: Proteoglikanlar, yüksek negatif yüklü komplekslerdir. Proteoglikanlar, hidrofilik glikozaminoglikan (GAG) zincirlerine bağlı olarak büyük miktarda su tutarlar. Kompresyon ile suyu dışarı atarak deformasyona karşı direnç

gösterirler. Kompresyon ortadan kalktığında, suyu tekrar emerler ve eski boyutlarına ulaşırlar. Burada yer alan GAG'lar hyalüronik asit (HA), kondroitin sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfat içermektedir [24].

-Kıkırdak proteoglikanları: Agrekan kıkırdakta kollajen olmayan ana bileşendir. GAG yan zincirleri kondroitin-4-sülfat, kondroitin-6-sülfat ve keratan sülfat içerir. Proteoglikan agregatları, bir proteoglikan molekülü olan agrekanın bağlanma proteini ile bir hiyalüronik asit molekülüne bağlanması ve bu yapının da kollajen lifler ile etkileşime girmesi sonucu oluşmuştur [25]. Aşırı hidrasyon fibriller kollajen ağı tarafından önlenir. Agrekan şişme basıncı göstererek kıkırdağın deformasyona dayanıklılığını belirler ve yükü dağıtır [22, 26].

-Kollajen ilişkili moleküller: Başlıcaları dekorin, biglikan, asporin, fibromodulin, fibronektin, lumikan, keratokan, prolin ve lösinden zengin tekrarlayıcı proteindir (PRELP) [27].

c) Diğer moleküller: Kıkırdak oligometrik matriks proteini (COMP); kollajen IX'a bağlanarak kollajen ağının stabilizasyonuna katkıda bulunur [28].

Osteoartritte, kıkırdak proteoglikanlarının yapısında önemli değişiklikler meydana gelmektedir. İlk olarak osteoartritik eklem kıkırdağının su içeriğinde belirgin artma gözlenir. Bu durum agrekan moleküllerinin yarattığı osmotik yük basıncına karşı gevşemiş kollajen ağının direnç gösterme yeteneğini kaybetmesine bağlıdır. Başlangıçta proteoglikan konsantrasyonu artarken, hastalığın ilerlemesi ile de konsantrasyonu azalır ve GAG zincirlerinin boyu kısalmır. Keratan sülfat azalır, kondroitin 4 sülfat/kondroitin 6 sülfat oranı artar. Proteoglikan kaybı ilerledikçe, başlangıçta artmış olan su içeriği normalin altına düşer. Ekstraselüler matriksten agrekan tükenmesi başlangıç bulgularındandır ve bunu kıkırdak fibrilasyonuna ve laserasyonuna neden olan kollajen yıkımı izler. Kollajen liflerinin boyu kısalmır, lif çapı azalır ve sıkı yapısı gevşer. OA'da sinoviyal sıvı ve serum COMP düzeylerinde artış gösterilmiştir. OA'da ve OA'nın ilerlermesinin değerlendirilmesinde COMP düzeyleri anlamlıdır ve sağlıklı bireylere göre OA hastalarında serum COMP düzeyleri artmıştır. Ayrıca OA'da fibronektin, asporin, fibromodulin düzeyleri serumda artmış olarak bulunurken; PRELP ve agrekan düzeylerinde düşme gözlenir [28-30].

2.1.3.1.3 Eklem Kıkırdağı Metabolizması

Ekstrasellüler matriksi yıkan enzimler proteinazlardır ve aktiviteleri proteinaz inhibitörleri ile kontrol edilmektedir. Eğer hücre dışı matriks elemanları normalden fazla yıkılırsa, doku hasarı oluşmaktadır. Osteoartritte, proteinaz ve inhibitörleri arasındaki denge bozulmuştur [31]. Bu döngüde yer alan proteinazlar ve inhibitörleri şu şekilde sınıflandırılabilir:

A) Proteinazlar: Hücre dışı matriks parçalanmasında rol alan proteinazlar başlıca dört gruba ayrılırlar: Metalloproteinazlar, aspartik proteinazlar, sistein proteinazlar ve serin proteinazlar.

1. Metalloproteinazlar:

Salgılanan tip ve membrana sabit tip MMP olmak üzere 2'ye ayrılırlar. Salgılanan tip MMP'lar:

- a) Kollajenaz (MMP-1, MMP-8, MMP-13):** MMP-1 (kollajenaz 1), MMP-8 (kollajenaz 2) ve MMP-13 (kollajenaz 3) tip III, I ve II kollajeni parçalarlar. Oluşan parçalar diğer proteinazlar (MMP-2, MMP-9, MMP-13) tarafından parçalanmaya hazır hale getirilir.
- b) Jelatinaz (MMP-2, MMP-9):** MMP-2 (jelatinaz A) ve MMP-9 (jelatinaz B) jelatini ve agrekanı yıkarlar.
- c) Sitromelisinler (MMP-3, MMP-10):** MMP-3 (sitromelisin-1) ve MMP-10 (sitromelisin-2); kollajen IV, agrekan, fibronektin, laminin, tip II, IX ve XI kollajeni yıkar.
- d) Matrilisinler (MMP-7, MMP-26):** MMP-7 (matrilisin-1) ve MMP-26 (matrisilin-2); kollajen IV, jelatin ve fibronektini yıkar.
- e) Fürin (proprotein konvertaz) ile aktive MMP (MMP-11, MMP-28):** MMP-11 jelatinaz, fibronektin, laminin ve agrekanı parçalar ama proteolitik aktivitesi zayıftır. MMP-28 kazeini parçalar.
- f) Diğerleri (MMP-12, MMP-19, MMP-20, MMP-21, MMP-27):** Kıkırdak oligomerik matriks proteini (COMP) MMP-19 ve MMP-20 tarafından sindirilir.

2. Membrana sabit MMP'ler:

- a) Tip I ve Tip II transmembran MMP'ler:** Tip 1 ve 2 kollajen, agrekan ve bazı tip proteoglikanları yıkarlar.

b) ADAM ailesi: Disintegrin ve metalloproteinaz olan ADAM ailesi çok sayıda enzim içermektedir. ADAMTS 4 ve 5 artritte kıkırdak yıkımında rol alan önemli enzimlerdir [17, 22, 29, 31].

3. Aspartik Proteinazlar: Katepsin D en büyüğüdür. Agrekan ve kollajen telopeptidleri parçalar.

4. Sistein Proteinazlar: Kalpainler (m-kalpain, mü-kalpain) osteoartritte sinoviyal sıvıda bulunur ve agrekanı parçalayabilir.

5. Serin Proteinazlar: Katepsin G ve nötrofil elastaz kollajen, fibronektin, laminin ve agrekanı parçalar, aynı zamanda hücre dışı matriks yıkımında rol alırlar [32].

6. Proteinaz İnhibitörleri

Proteinaz aktivitelerini kontrol ederler:

1. Alfa-2 Makroglobulin: Tüm proteinazları inhibe edebilir.

2. Metalloproteinazların Doku İnhibitörleri (TIMP): MMP'lerin aktivitelerini baskılar.

3. Sistein Proteinaz İnhibitörler: Kalpainleri parçalar.

4. Serin Proteaz İnhibitörleri: Plazminojen Aktivatör inhibitörleri (PAI-1, PAI-2) bu gruptadır. Enzimler arası dengenin sağlanmasında özellikler TIMP ve PAI-1 rol alır. Normal kıkırdakta TIMP 1 ve 2 bulunurken, OA kıkırdağında sadece TIMP 1 saptanmıştır [31, 32].

Osteoartritte agrekanazlar ve bazı MMP ile agrekan kaybı oluşur. OA'da MMP sentez ve sekresyonu artmış, TIMP düzeyi azalmıştır. Yıkımdan özellikle kollajenaz 2 (MMP-13) sorumlu gözükmektedir. Ayrıca OA'da MMP-1, MMP-9, MMP-3 düzeyleri de artmıştır [17].

2.1.3.1.4 Eklem Kıkırdağının Mekanik Özellikleri

Olgun kıkırdakta yüzeyel zon daha serttir, kollajen yapıdan zengindir, ince kollajen lifleri yüzeye paralel yerleşmiştir. Buna bağlı gerim sertliği yüksektir ve yük dağılımının etkiler. Yük altında sıvı akışı sağlanarak kıkırdakta sıkışma ve yoğunluğunda artış sağlanır. Yük kaldırıldığında ise osmotik basınç etkisiyle içine yeniden sıvı girişi sağlanarak kıkırdak kalınlığı normale döner [33, 34].

Mekanik yüklenme ile kondrositlerde değişiklik meydana gelir. **Statik yüklenme;** matriks sentezinde inhibisyona yol açar, proteoglikan, kollajen ve diğer matriks proteinlerinin biyosentezinde azalmaya yol açar [35]. **Dinamik yüklenme;** statik yüklenmeden farklı olarak kondrositler üzerine anabolik etki yapmaktadır. Mekanik stres kondrositleri doğrudan etkileyip PGE2, NO, IL-1, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar. Ayrıca insülin benzeri büyüme hormonu (IGF-1), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme hormonlarının salınımında artış meydana gelmektedir. Eğer aşırı sıklık yüklenme olursa, matriks sentezinde supresyon oluşabilir [36].

2.1.3.2 Subkondral Kemik Doku

2.1.3.2.1 Mekanik Özellikler

Subkondral kemik tabakası genellikle primer spongios tabaka olarak ifade edilir. Ancak subkondral tabaka ile kanselöz trabeküler kemik dokunun biyomekanik özellikleri birbirinden farklıdır ve OA'da subkondral tabaka kalınlaşırken trabeküler kemikte artış olmayabilir. Kıkırdığın bütünlüğü alttaki kemik yapının mekanik özelliklerine bağlıdır. OA'da tekrarlayan mikrofraktürler subkondral kemiğin sertleşmesine, kemiğin şok absorbe edici özelliğinin kaybolmasına yol açar. Subkondral kemik myelinsiz sinir uçları içerir ve vaskülarizasyonu oldukça iyidir, genellikle OA'da artar. Vasküler perfüzyon 30'lu yaşlarda azalmaya başlar ve 50-70'li yaşlara kadar azalmaya devam eder [37].

2.1.3.2.2 Yeniden Şekillenme (Remodelling)

Osteoartritte, kemiğin progresif kaybına aynı zamanda kemikte onarım çabaları eşlik etmektedir. Subkondral kemiğin sklerozu ve remodelingi sonucu tabloya subkondral kistler ve marjinal osteofitler eşlik eder. Oluşan remodeling birimleri kemik döngü hızını belirlemektedir. Ağırlık binen bölgelerde binmeyenlere göre yeniden yapılanma hızında azalma gözlenir. Hızlı kemik döngüsünde mineralizasyon düzeyi düşüktür, yeni kemik dokusu tam mineralize olmamıştır. Buna bağlı yüksek döngüde subkondral kemik kalınlığı artsa da (radyografide skleroz artışı), sertliği azalmaktadır. OA'da kemik yıkım ve yapım hızı düşüktür. Erken dönemde yapım hızında artış sklerozun olduğu geç evrede ise azalma gözlenir. Subkondral kemik viskoelastiktir, kıkırdak dokuya göre daha iyi şok emicidir. Ani aşırı yüklenmelerde

kıkırdak dokuyu koruyucu şekilde yük dağılımında görev alarak kıkırdaktan çok daha fazla oranlarda yüklenmeyi karşılar [38].

2.1.3.2.3 Osteoartritte Kalsifiye Kıkırdak ve Subkondral Kemik

OA'da ekleme aşırı yüklenme ile subkondral kemik yoğunluğunda artış olurken eklemden yük dağılımı bozulur. Birçok hayvan çalışması subkondral kemik yoğunluğundaki artışın erken dönemde geliştiğini ve sonrasında tüm katman boyunca kıkırdak kaybına kadar ilerlediğini göstermiştir. İleri evre OA'da subkondral skleroz ve kalsifiye dokuda yeniden yapılanma oluşur. OA ilerledikçe eklem kıkırdağında yavaş yavaş erozyonlar başlar, subkondral kemik tabakası ve kıkırdakta mikrofraktürlerin oluşumu gözlenir. Daha ileri evrelerde, subkondral skleroz dayanıklılığı artıracak şekilde, yeniden yapılanma ve kemik dokusunda sertleşme ile ortaya çıkar. Ancak bu yeni kemiğin şok emici özelliği azalmıştır [39].

Dizde aşırı yüklenme sonucunda açık bir kıkırdak hasarı olmadan da subkondral hasara bağlı olarak OA gelişebilmektedir. Mikrofraktürler, yarıklar, subkondral kemik ve kalsifiye kıkırdakta yeniden yapılanmayı uyarır. Mikrofraktürler iyileşirken kemik sertliğinde artış meydana gelir ve üzerindeki kıkırdak dejenerasyonuna katkıda bulunur. Tek veya tekrarlayan travmalar sonrası kalsifiye kıkırdakta oluşan mikroçatlakları, fokal yeniden yapılanma ve kıkırdakta bozulma takip eder. Buna bağlı olarak travmaya bağlı kalsifiye kıkırdak hasarının OA etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. OA'da subkondral tabaka ve kalsifiye kıkırdakta vaskülarizasyonda artış tespit edilmiştir. Bu artış anjiogenezle ilişkili olabilir. MMP'de artış olmakta ve vasküler gelişmeyi önleyebilecek proteaz inhibitörleri yeterli düzeyde salınamamaktadır. Osteofitlerin oluşumunda kalsifiye kıkırdaktaki vasküler invazyonun rol oynadığı düşünülmektedir [40].

2.1.3.2.4 Subkondral Kemik ile İlgili Biyolojik Özellikler

OA'da subkondral kemik metabolizmasında vücut kitle indeksi yüksek olanlarda osteoklastik aktivitede azalma, osteoblastik aktivitede ise artış olduğu gösterilmiştir. Şiddetli OA'da, subkondral kemikte osteoblastik aktivite artışını gösteren osteokalsin (OC) mRNA artışı olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar OA şiddetiyle osteopontin ve idrar CTX-II düzeylerinin ilişkili olabileceğini göstermiştir. PCR tekniği ile yapılan çalışmalarda OA'da IGF-1, IL-1 β , TNF- α , IL-6, TGF- β gibi sitokin ve hormonların salındığı saptanmıştır [41, 42].

2.1.3.3 Sinovyum

Osteoartritte en temel proinflamatuvar sitokinler; IL-1 β ve TNF- α 'dır. Her iki sitokin de kollajen-proteoglikan sentezini azaltır, yıkım enzimlerini ve kendi yapımlarının yanı sıra başka inflamatuvar mediyatörlerin yapımını da indükler [43].

İnterlökin-1 (IL-1): IL-1 α ve β şeklinde iki formda bulunur. Bunlar aynı hücrel reseptörlere etkimektedir (IL-1R). IL-1beta hem aktif hem proenzim olarak salınır, aktivitesi hastalığın ilerlemesinde önemlidir [44]. IL-1 hyalin kıkırdağa özgü kollajen ve agrekan yapımını engeller.

Osteoartritte artan IL-1 seviyesi, MMP sentezini arttırmakta ve TIMP sentezini azaltmaktadır ve destrüktif enzimlerin üretiminde en majör rolü IL-1 oynamaktadır. IL-1, inflamasyonu ve kemik rezorpsiyonunu arttıran PGE2 sentezini artırır ve PGE2 de IL-1'in yıkıcı etkilerine katkıda bulunur. Osteoartritlik sinoviyumda IL-1Ra'de bulunur [45, 46].

Tümör Nekrozis Faktör (TNF- α): Kaşektin olarak da bilinir. IL-1 yapımının en önemli uyararı TNF- α 'dır. OA'da TNF- α , kollajen ve agrekan sentezini baskılayarak doku yıkımına neden olur [47].

İnterlökin-6 (IL-6): Sinoviyal hücrelerde TIMP ekspresyonu sağlar. Kemik destrüksiyonunda önemli rol aldığı düşünülmektedir [43].

Nitrik Oksit (NO): Osteoartritlik sinoviyal hücrelerde hem spontan olarak hem de proinflamatuvar sitokinlerin uyarımı ile NO üretilir. NO'nun kondrosit apoptozu üzerine önemli etkileri vardır. Osteoartritlik sinoviyositlerde ve kondrositlerde bulunan iNOS enzimi, kollajen ve proteoglikanların sentezini inhibe eder, yıkıcı enzim olan MMP aktivasyonunu artırır ve kıkırdak yıkımında rol alır [48, 49].

Adiponektin: Adipoz doku tarafından salgılanan, sitokin benzeri etkileri olan hormonlardandır. Osteoartritte sinoviyal sıvıda saptanmıştır ve potansiyel katabolik bir mediyatördür. Nitrik oksit ve MMP üretimini arttırmaktadır [50].

Prostaglandin E2 (PGE2): Osteoartritlik kıkırdakta PGE2 sentezini sağlayan siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir [51].

OA sinoviyumunda kıkırdak hasarı ve/veya tamirinde yer alan büyüme faktörleri de bulunur. Bunlar, sinoviyal hücrelerde ve kondrositlerde hasar sonrasında düzenleyici görev görürler.

Makrofaj-Koloni Stimulasyon Faktörü (M-CSF) ve Granülosit-Makrofaj Koloni Stimulasyon Faktörü (GM-CSF): Sinoviyal fibroblast kültürlerinde IL-1 etkisi altında GM-CSF temel olmak üzere, her iki büyüme hormonunun ekspresyonunun belirgin derecede arttığı gözlenmiştir. Artmış IL-8 üretimini de içerecek şekilde kondrosit aktivasyonunu sağladıkları düşünülmektedir [52].

Transforming Büyüme Faktörü β (TGF β): Sinoviyal dokuda, inflamatuvar fagositlerin göçünü sağlayan kemotaktik faktör ve fibroblast proliferasyonu için güçlü uyarıcı olarak davranır. Sinoviyal hücrelerde ve kondrositlerde TIMP gibi bazı enzim inhibitörlerinin üretimini arttırarak, hasar sonrasında düzenleyici görevi görür. Osteoartritik kıkırdakta kondrositler TGF- β tarafından sağlanan proteoglikan sentezi uyarımına artmış duyarlılık gösterir. Optimal düzeyin hem altında hem de üstünde olan TGF- β seviyelerinin, kıkırdak patolojisi ve OA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. TGF- β kıkırdak proteoglikanlarının seviyesini artırmanın yanı sıra, ligaman ve tendonlardaki proteoglikan miktarında da artışa yol açmaktadır [43, 53].

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I ve II (IGF): Normal kıkırdakta IGF-I etkili değilken, hasarlı dokuda proteoglikan sentezini artırdığı ve yıkımını engellediği görülmüştür. Kondrositler, IGF bağlayan proteinleri (IGF-bp) üretirler ve bu proteinlerin seviyelerinin osteoartritik kıkırdakta arttığı bulunmuştur [54].

2.1.3.4 Nöromusküler Sistem

Eklem innervasyonunda miyelinli duyuşal aksonlar, miyelinli duyuşal aksonlar ve vazomotor aksonlar yer alır. Miyelinli lifler basınç ve gerime duyarlı mekanoreseptörlerde bulunur, miyelinli olanlar serbest sinir sonlarını içermekte, sempatik efferent lifler ise kan akımını düzenlemektedir. Serbest sinir uçları çoğunlukla normal hareketle aktive olmazken, inflamasyon gibi durumlarda aktifleşirler. Bu sinir uçlarında substans P ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) yer alır. Eklem ağrısı çoğunlukla eklem yük bindiğinde artar. Ancak istirahat durumunda da ağrı oluşur, bu dinlenme ağrısı eklem nosiseptörlerindeki basınç artışı

ile inflamatuvar mediatörler veya spinal ya da supraspinal yollardaki duyarlılığın artışıyla ilişkilidir [55]. Ayrıca OA'daki ağrının subkondral kemikten kaynaklandığı, kemik içi kan akımının ve basıncın artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [56].

Afferent lifler substans P ve CGRP gibi nöropeptidleri içermektedir. Bu nöropeptidlerin salınımı direkt olarak nörojenik inflamasyonda yer alır. Afferentlerdeki bu hassasiyetle eklem ağrısında artış olur.

Eklemlerin korunmasında en önemli görev kaslara düşmekte, çevre ligamanlar tek başına yetersiz kalmaktadır. Kasların alt ekstremitte fonksiyonel stabilitesinde çok önemli görevleri vardır. Kas içcikleri propriosepsiyonda da yer alır. Şok emici özellikleri nöromusküler koruyucu mekanizmalar içerisinde yer alır. Kas dokusunda yorgunluk-güçsüzlük oluştuğunda motor kontrolde yetersizlik oluşur [57].

Periferel (kıkırdak, kas ve cilt) proprioseptörler, supraspinal ve lokal spinal yollar, segmental spinal internöronlar, spinal kordda alfa-motor nöron ve gama-motor nöronlarla ilişkilidir. Alfa motor nöron eksitabilitesine katkıda bulunan birçok faktör gama-motor nöronları, dolayısıyla, kas içiği ve propriosepsiyonu etkilemektedir [58]. Eklemlerde ağrı, efüzyon ve yapısal hasarın oluşumu, buradaki afferent mekanoreseptörlerin etkilenimi ile alfa-motor ve gama-motor nöronlardaki duyuusal inputlarda değişime neden olabilmektedir. Bu durumda alt ekstremitte kas gücü, propriosepsiyon ve eklem stabilitesinde azalma gerçekleşebilir. Ağrı, eklem hasarı ve kas fonksiyon yetersizliğinin birbiri ile karmaşık bir ilişkisi söz konusudur ve olayın ilk nereden kaynaklandığı belli değildir [59].

2.1.3.4.1 Propriosepsiyon

Kas (kas içcikleri), tendon (golgi tendon organı), eklem kapsülü (eklem reseptörleri), ligament ve deride bulunan reseptörlerden kaynaklanan afferent sinyallerin bütünleşmesinden oluşur. Dinamik koşullarda eklem stabilitesinin devamı ve eklemün korunması için propriosepsiyon önemlidir. Duyusal sinyaller spinal kord arka boynuz nöronlarına taşınır ve sonuçta hareket kontrolü ve eklem stabilitesini sağlamak için kas refleksleri ve istemli kas kasılması ortaya çıkar [60]. Yaşla, kas zayıflığı ile propriosepsiyonda azalma olmaktadır. Koruyucu kas reflekslerinin afferent parçasının bozulması, eklem yüzeyinde tekrarlayıcı anormal yüklenmelere

ve dolayısıyla osteoartrite neden olur. Ayrıca proprioseptif bozukluk, osteoartritin patolojik sürecine bağlı olarak kapsül, ligament, tendon ve kaslarda yer alan mekanoreseptör hasarından kaynaklanabilir [61]. Proprioepsiyon osteoartritlik eklemlerde de azalır.

2.1.4 Osteoartrit Sınıflaması

Osteoartritin sınıflaması etiyolojiye, tutulan eklem veya spesifik bir özelliğin varlığına göre yapılabilir:

A. Eklem Tutulumuna Göre Sınıflandırma

1. Monoartiküler, oligoartiküler veya poliartiküler (generalize)
2. Belli bir eklem ve eklemde belli bir bölgesinin tutulması
 - a) Kalça (üst uç, medial uç veya konsantrik)
 - b) Diz (medial, lateral, patellofemoral kompartmanlar)
 - c) El (interfalangial eklemler, başparmak KMK eklemi)
 - d) Vertebra (apofizyal eklemler veya intervertebral disk hastalığı)
 - e) Diğerleri

B. Etiyolojiye Göre Sınıflama

1. Primer (idiopatik)
2. Sekonder
 - a) Metabolik sebepler (okronozis, akromegali, hemokromatoz, kalsiyum kristal birikimi, vb.)
 - b) Anatomik sebepler (doğumsal kalça çıkığı, bacak boyu eşitsizliği, hipermobilité sendromları)
 - c) Travmatik sebepler (büyük eklem travması, eklemde kırık ya da osteonekroz varlığı, mesleki kronik zedelenmeler)
 - d) İnflamatuvar sebepler (inflamatuvar artropati, septik artrit)

C. Spesifik Özelliğin Varlığına Göre Sınıflandırma

1. İnflamatuvar OA; osteoartritlik eklemde belirgin inflamasyon ve çok sayıda eklem tutulumu varlığında kullanılan terimdir.
2. Eroziv OA; belirgin erozyonlarla seyreden osteoartrit tipidir.
3. Atrofik veya destrüktif OA

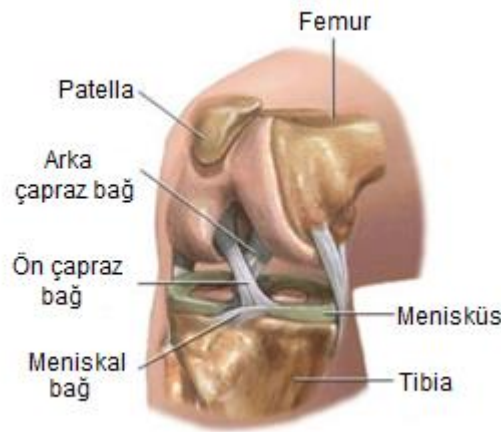
4. Kondrokalsinoz ile birlikte görülen OA
5. Diğerleri

2.2 Diz Osteoartriti

2.2.1 Diz Eklemi Anatomisi

Diz eklemi vücudun en büyük ve aynı zamanda travmaya en çok maruz kalan sinoviyal eklemdir. Eklem yüzlerinin şekline göre bikondiler eklem grubuna girer. Femur, tibia ve patella olmak üzere 3 kemik bileşeninden oluşur (Şekil 2). Femur ile tibia arasındaki tibiofemoral ve femur ile patella arasındaki patellofemoral eklemden oluşan hareket yüzeyi vardır. Tibiofemoral eklem 2 büyük, yassı femoral kondilin, görece olarak daha düz tibial platolar üzerine oturmasıyla oluşur. Bunun sonucu olarak tibiofemoral eklem unstabil yapıya sahiptir. Tibiofemoral eklemin 4 yönde hareketi vardır. 1) Fleksiyon-ekstansiyon 2) Varus-valgus 3) Eksternal rotasyon-internal rotasyon 4) Anterior-posterior translasyon. Bu hareketler dinamik olarak kaslarla, statik olarak ligamanlarla sağlamlaştırılır.

Diz eklemleri arasındaki şekil uyumsuzluğu, femur ve tibia üzerindeki artiküler uyumu arttıran fibrokartilaj yapıda menisküsler sayesinde giderilir. Lateral ve medial olmak üzere iki adet menisküs bulunmaktadır. Diz ekleminin menisküs ve ligaman yapıları Şekil 2. de gösterilmiştir.



Şekil 2. Diz ekleminin menisküs ve ligamanları

2.2.1.1 Eklem kapsülü

İnsan vücudunun en büyük eklem kapsülünü oluşturan diz eklem kapsülü incedir ve bazı kısımları güçsüzdür. Güçlü fibröz kapsül üstte femur kondillerinin eklem kenarlarının hemen proksimaline ve arkada fossa interkondilarise yapışır. İnter kondiler mesafeyi tam olarak örtmez. Kapsül dış kısımlardan ligamanlarca desteklenmiş ve güçlendirilmiştir. Nosiseptif innervasyonu bulunmaktadır.

2.2.1.2 Ligamanlar

Diz ekleminde 5 adet ekstrakapsüler, 2 adet intrakapsüler ligaman bulunur. Bu ligamanlar eklemin stabilitesinden sorumludur.

1) Ekstrakapsüler ligamanlar

-Lig. kollaterale fibulare (lateral kollateral ligaman): Yuvarlak bir şerit halinde sağlam bir bağıdır. Femurun lateral epikondilinden aşağı doğru fibula başının lateral yüzeyine uzanır.

-Lig. kollaterale tibiale (medial kollateral ligaman): Femurun medial epikondilinden başlar ve tibia'nın hem medial kondiline hem de tibia'nın medial yüzünün superioruna güçlü, yassı bir bant olarak yapışır. Medial menisküsle bağlantı içinde olmasından dolayı zedelenmesi durumunda çoğu zaman medial menisküs hasarı da oluşur.

-Lig. popliteum oblikum: M. semimembranosus tendonunun genişlemesi sonucu oluşur. Bu ligaman fibröz kapsülü arkadan güçlendirir.

-Lig. popliteum arkuatum: Fibula başının arka yüzünden başlar, m. popliteus tendonunun üstünden geçer ve fibröz kapsülü arkadan destekler.

2) İntrakapsüler ligamanlar

-Lig. krusiyatum anterior (ön çapraz bağ): Anterior tibial çıkıntıdan posteromedial interkondiler femoral yüzeye yapışır. Tibia'nın femur üzerinde öne kaymasını engeller. Tibia'nın femur üzerinde internal rotasyona gelmesiyle daha sıkı bir hal alır. Böylece tibia'nın femur üzerinde aşırı internal rotasyonunu da önler [62].

-Lig. krusiyatum posterior (arka çapraz bağ): Anterior ligamandan %50 daha kalın ve daha güçlüdür. Femurun medial kondilinin antero-lateral yüzünden tibia'nın posterioruna yapışır. Diz fleksiyondayken gerilir, böylece femurun tibia

üzerinde öne doğru kaymasını veya tibianın femur üzerinde geriye doğru kaymasını önler.

2.2.1.3 Diz eklemine etki eden kaslar

2.2.1.3.1 Ekstensör kaslar

Ana ekstansör kası m. kuadriseps femoristir. M. rektus femoris, m.vastus medialis, m.vastus lateralis, m.vastus intermedius adlı dört kastan oluşmaktadır. Rektus femoris diğerlerinin aksine biartiküler olup kalça fleksiyonuna da yardım eder. Femoral sinir (L2-L4) tarafından innerve edilirler (Şekil 2).

2.2.1.3.2 Fleksör kaslar

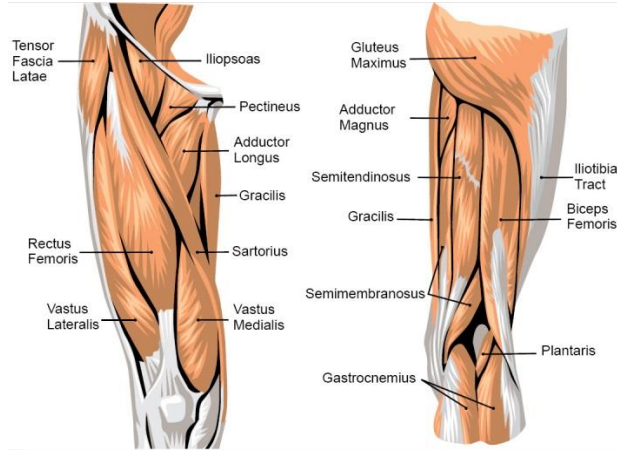
Arka grup kaslardan olan hamstringler medial ve lateral olarak iki alt grupta incelenir. Medial grupta, semimembranosus ve semitendinosus kasları yer alır. Proksimal tibianın iç yüzüne yapışırlar. Bu kaslar dize fleksiyon ve iç rotasyon, kalçaya ekstansiyon ve iç rotasyon yaptırırlar. Semitendinosus, sartorius ve gracilis tendonları tibia üst ucunun medialine yapışarak pes anserinus (kaz ayağı) yaparlar. Lateral fleksör grupta bulunan biceps femoris dize fleksiyon ve diz fleksiyonda iken dış rotasyon, kalçaya ise ekstansiyon ve dış rotasyon yaptırır. Siyatik sinir (L5,S1,S2,S3) tarafından innerve olurlar.

Bir diğer diz fleksörü gastrokinemius kasıdır. İki başlı olmasından dolayı dize fleksiyon, ayak bileğine plantar fleksiyon yaptırır. Bacağın en güçlü kasıdır. N. tibialis (S1-S2) tarafından innerve edilir.

M. popliteus derin grupta bulunan bir kastır. Femurun dış epikondiline ve eklem kapsülüne tutunarak başlar, dize fleksiyon ve iç rotasyon yaptırır. N. tibialis (S1,S2) tarafından uyarılır.

M. gracilis pubisin alt kolundan başlar, tibianın ön yüzünde sonlanır. Dize fleksiyon ve iç rotasyon, kalçaya adduksiyon yaptırır. Siniri N. obturatorius (L2-3).

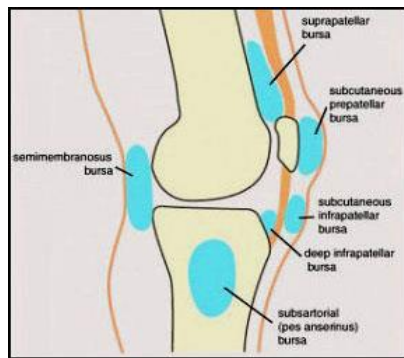
M. sartorius spina iliaca anterior superiordan (SİAS) başlar tibianın ön, üst, iç kısmına yapışır. Kalçaya fleksiyon ve dış rotasyon, dize fleksiyon ve iç rotasyon yaptırır. Siniri N. femoralistir (L2-3).



Şekil 3. Diz eklemine etki eden kasların önden ve arkadan görünümü

2.2.1.4 Bursalar

Diz eklemi çevresinde kas kirişleri ile eklem kapsülü arasında yerleşen içi sinoviyal sıvı ile dolu yastıklardır. Tendonların hareketleri esnasında eklem kapsüllerinin zarar görmesini engeller ve eklemi travmalara karşı korur. Diz eklemine sinoviyal boşluğu dört bursa ile bağlantılıdır. Bunlar suprapatellar bursa, popliteus bursası, pes anserin bursa ve gastrokinemius bursasıdır. Deri ve patella ön yüzü arasında prepatellar bursa bulunur. İnfrapatellar bursa superfisiyal ve derin olmak üzere 2'ye ayrılır. Deri ve lig. patella arasında bursa infrapatellaris superfisialis, lig. patella ve tibianın ön yüzü arasında bursa infrapatellaris profunda bulunur [63, 64]. (Şekil 4)



Şekil 4. Diz eklemine bursaları

2.2.2 Diz Osteoartriti Epidemiyolojisi

Diz OA, OA'nın en sık görüldüğü eklemidir. Kadınlarda daha sıktır. 55 yaş üzerindeki bireylerin %25'inde, inatçı diz ağrısı olduğu ve bu kişilerin %10'unda nedenin diz OA olduğu bilinmektedir [65]. 60 yaş üstündeki bireylerde semptomatik diz OA prevalansı %13 olarak değerlendirilmiştir [66]. Gelecek 20 yılda prevalansın %40'a ulaşması beklenmektedir [67]. Diz artroplastilerinin en önemli nedeninin de diz OA'sı olduğu bilinmektedir [68].

2.2.3 Diz Osteoartriti Risk Faktörleri

1) Yaş: İlerleyen yaş diz OA'sı için bilinen önemli risk faktörlerinden biridir [69]. Jarvholm ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada yaş ve diz OA arasında lineer olmayan bir ilişkinin olduğu öne sürülmüş; erkek hastalarda 50 ile 75 yaşları arasında diz OA insidansında keskin bir artış olduğu, 75 yaş üzerinde artışın sınırlı olduğu belirtilmiştir [70].

2) Cinsiyet: Yapılan çalışmalarda kadınların diz OA gelişimi için erkeklere göre daha yüksek riske sahip olduğu gösterilmiştir [69]. Kadınların daha yüksek riske sahip olmasının gerekçesi belirsizdir; fakat hormonlar, genetik faktörler ya da diğer bilinmeyen faktörlerle ilişkili olabilir.

3) Obezite: Obezite diz OA gelişimi için belki de en güçlü modifiye edilebilir risk faktörüdür. Chingford çalışmasında obezite ve diz OA arasındaki ilişki araştırılmış, düşük VKİ'ye sahip grupla yüksek VKİ'ye sahip grup birbiriyle karşılaştırıldığında radyografik OA için OR 6,17 iken radyografik ve semptomatik OA için OR 8,57 bulunmuştur. VKİ'deki her 2 birimlik artışın (yaklaşık 5 kg) radyografik diz OA için OR'yi 1,36 arttırdığı saptanmıştır [70].

4) Diz yaralanması öyküsü: Yapılan çalışmalarda diz yaralanması öyküsünün diz OA gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir [69]. Dizde ligaman ya da menisküs yaralanmasının ve cerrahi menisektominin diz OA riskini arttırdığı saptanmıştır [71-73]. Diz OA'lı hastalarda menisküs anormallikleri yaygındır [74]. Çoğu vakada dize travma öyküsü yoktur. Menisküslerde meydana gelen dejeneratif değişiklikler hem OA süreci, hem de ilerleyici seyir için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bir diğer bulgu, sadece MRG ile saptanabilen menisküs

ekstrüzyonudur, bu bulgu ilerleyen kartilaj kaybının bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir [74, 75].

5) El OA/Heberden nodülleri: Çalışmalarda Heberden nodüllerinin varlığının diz OA progresyonunu arttırabileceği bildirilmektedir [76]. Silverwood ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik derleme ve meta-analizde 6 kohort çalışma incelenmiş, OR 1,30 olarak bulunmuş ve el OA'nın diz OA için potansiyel bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir [69].

6) Meslekle ilgili riskler: Günlük iş aktivitelerinde ağır fiziksel yüke maruz kalan kişiler, diz ağrısı ve diz OA gelişimi için artmış riske sahiptir. Diz çökmenin diz ağrısı ve diz OA ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ağırlık kaldırmanın diz OA ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Çiftçilik yapma ve yapı işleriyle ilgilenmenin diz OA için risk faktörü olduğu belirtilmiştir [69]. Framingham kohortuna göre, haftada 10 defadan fazla en az 10 kg yük kaldıran, günde 1 saatten fazla dizlerini bükerek çalışan ve günde 1 saatten fazla çömelerek çalışan kişilerde diz ameliyatına gidecek derecede ciddi diz OA'sı riskinin arttığı tespit edilmiştir [77, 78].

7) Fiziksel aktivite: Tekrarlayıcı ve yük bindiren hareketlerin diz OA ile ilişkisi olduğu görülmüştür. Yüksek seviyede fiziksel aktivite ya da uzun mesafe koşularındaki yoğun fiziksel aktivite ile diz OA arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır [79-81]. Hayvan çalışmalarında ılımlı yüklenmelerin normal kemikte, aşırı yüklenmelerin normal kemikte ve anormal yüklenmelerin normal kemikte farklı sonuçlar doğurduğu gösterilmiştir. 527 hafta boyunca süren bir çalışmada haftanın 5 günü, 75 dakika, 3 km/saat hızla üzerlerinde ağırlık taşıyan ceketlerle koşan av köpeklerinde, kontrol grubu olarak kafeslerde bekletilen av köpeklerine göre eklemlerinde herhangi bir hasar artışı olmadığı görülmüştür [82]. Üzerlerinde ağırlık taşımadan yavaş tempoda koşan köpeklerde ise kıkırdak kalınlığı ve proteoglikan içeriğinde artış saptanmıştır [83]. Zorlayıcı tempoda koşan köpeklerde ise, kıkırdağın proteoglikan içeriğinde ve kıkırdak yeniden yapılanmasında azalma olmasına rağmen kıkırdak yüzey bütünlüğü bozulmamış ve erken OA bulguları gelişmemiştir [84-86]. Bazı hayvan modellerinde tekrarlayan fizyolojik olmayan yüklenmelerin kıkırdakta OA bulguları geliştirdiği

bulunmuştur [87]; ancak bu durumun hayvanlarda eklemi kompensatuvar olarak koruyacak mekanizma olmamasına bağlayanlar da vardır [87].

8) Dizilim bozukluğu: Biyomekanik açıdan diz eklemine meydana getiren kemiklerin birbiri ile belli açılarda dizilimi çok önemlidir. Kemiklerin birbirleri ile belli açılarda dizilmesi eklem etki eden kuvvetlerin uygun açılarda iletilmesini ve dolayısıyla yükün eklem yüzeylerinde homojen dağılımını sağladığından dizilim açılarının bozulması da eklem yüzeylerinde anormal yüklenmeye neden olmaktadır [88].

9) Hormonal faktörler: Azalmış östrojen seviyeleri OA patogenezinde rol oynamaktadır. İnsan artiküler kondrositleri östrojen reseptörü eksprese etmektedir. Çalışmalarda östrojenin diz OA üzerine etkisi araştırılmış, bazıları hormon replasman tedavisinin diz OA'sına karşı koruyucu olabileceğini öne sürmüştür; fakat ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [69].

10) Ko-morbiditeler: Hipertansiyon ya da iskemik kalp hastalığı gibi ko-morbiditelerin diz OA gelişimini hızlandırdığı çalışmalarda gösterilmiştir [89, 90].

11) Genetik faktörler: Tip I, II, IX kollajenleri düzenlemek için kodlanan genler, BMP, Vit D reseptörü, östrojen reseptörü, IGF-1 genleri ile yapılan çalışmalarda, bu genlerin intragenik dimorfizminin primer OA riskini arttırdığına dair ilişki saptanmıştır [91-95].

2.2.4 Diz Osteoartritinde Klinik Bulgular

Diz OA'sı olan hastalar, çoğunlukla sinsi başlangıçlı ağrıdan yakınır. Ağrı, oturup-kalkmak, yürümek, merdiven inip-çıkma gibi eylemlerle ortaya çıkar. Ağrıya dizde tutukluk, bazen şişlik eşlik edebilir. Bazı hastalar, eklem kabalaşmasından veya varus açılana bağlı şekil bozukluğundan yakınır. Örnek olarak, bir süre oturduktan sonra ayağa kalkarken dizlerinin vücut ağırlığını taşımaya güven vermediğini hissederler ve bu hissin ilk birkaç adımdan sonra azaldığından söz edebilirler. Hastalar, gündüz yapılan iş ve uğraşların ağırlığına, hava koşullarına ve yatış pozisyonlarına bağlı olarak gece ağrısı tanımlayabilirler. Gece ağrıları da gündüz ağrıları gibi değişkenlik gösterebilmektedir [96]. Osteoaritideki ağrı patogenezinde, hem periferik hem de santral sensitizasyonun rol oynadığı bilinmektedir [97, 98]. Osteoartritin seyri sırasında eklem dokularında meydana

gelen moleküler ve yapısal patolojik değişiklikler, eklem nosiseptörleri yoluyla periferik sinir sistemini uyarmaktadır. Kıkırdağın sinir ve damar yapılarından yoksun olduğu bilindiğinden, ağrı kaynağı olmadığı düşünülmektedir. Subkondral kemik, sinoviyal zar, periost, ligamanlar, kaslar ve eklem kapsülü gibi dokular eklem kapsülünden zengin olduğundan, ağrı kaynağı olabilecekleri kabul edilmektedir [99]. Periferde ağrı liflerini uyaran yapısal doku patolojilerinin; sinoviyal zarda inflamasyon, subkondral kemikte artmış basınç ve iskemi, ligamanlar ve eklem kapsülünde gerilme, kaslarda spazm, bursit, tendinit gibi bozukluklar olduğu düşünülmektedir [100]. Osteoartrit eklem dokularından kaynaklanan periferik nosiseptif uyarıların sürekli ve yoğun şekilde devam etmesi santral sensitizasyona yol açmaktadır. Santral sensitizasyon ile; yapısal hasar ve inflamasyon olan dokuda, ayrıca bu hasarlı dokuya komşu ve hatta eklem dışındaki normal dokularda da uyarılara cevap artmaktadır. Yani, somatosensöriyal kortekse ulaşan ağrı uyarısı yoğunluğu artmaktadır [97, 98]. Sonuç olarak, ağrı şiddeti artmakta, ağrı alanı genişlemekte ve ağrılı uyarana cevabın eşik değeri düşmektedir. Bu nedenle hastalarda, yürümek ve oturup kalkmak gibi aslında ağrısız olması gereken mekanik aktiviteler, ağrılı hale gelebilmekte (allodini), ağrı alanı genişlediğinden eklem dokuları dışındaki dokularda da ağrı (sekonder hiperaljezi) hissedilebilmektedir [101].

Diz OA hastalarının muayenesinde eklem kemik ve yumuşak dokularında hassasiyet, krepitasyon, eklem içi sıvı artışı, varus veya valgus şeklinde dizilim bozukluğu, instabilite, hareket kısıtlılığı, eklem kontraktürü saptanabilir. Hastanın yürümesi yavaş olabilir ve yürüyüş sırasında ağrı ve/veya eklem kontraktürüne bağlı aksamaları olabilir [102].

2.2.5 Diz Osteoartriti Tanı Kriterleri

ACR (American Collage of Rheumatology) diz osteoartritini sınıflandırmak için bazı kriterler geliştirmiştir [103].

Klinik Tanı Kriterleri

Diz ağrısıyla birlikte aşağıdaki kriterlerden en az 3'ünün varlığında OA tanısı konur:

1. Yaş > 50

2. Sabah tutukluğu < 30 dakika süreli
3. Kemikte hassasiyet
4. Kemik genişlemesi
5. Eklemde sıcaklığın olmaması

Klinik ve Radyografik Tanı Kriterleri

Diz ağrısıyla birlikte aşağıdaki kriterlerden 3 bulgudan en az birinin varlığında OA tanısı konur:

1. Yaş > 50
2. Sabah tutukluğu < 30 dakika
3. Aktif eklem hareketinde krepitasyon

2.2.6 Diz Osteoartritinde Tanı

2.2.6.1 Laboratuvar Testleri

Osteoartrit tanısını koyacak herhangi bir laboratuvar bulgusu yoktur. Ilımlı inflamasyonla seyreden hastalarda akut faz reaktanlarında yükseklik görülebilir.

2.2.6.2 Görüntüleme

2.2.6.2.1 Konvansiyonel Radyografi

Osteoartritli eklemın görüntülenmesinde kullanılabilecek en basit, en ucuz ve en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. OA ile ilişkili osteofitler, subkondral skleroz ve subkondral kistler gibi kemiksel özellikleri görüntüleyebilir. Eklem aralığının belirlenmesini sağlar. Bu sayede kıkırdak kalınlığı ve dizlerin meniskal bütünlüğü açısından yol gösterici olabilir; fakat artiküler yapıların direk görüntülenmesi mümkün değildir. Bu kısıtlılığa rağmen, eklem aralığındaki daralmadaki yavaşlama ABD’de faz III klinik çalışmalarda FDA tarafından hastalık modifiye edici ilaçların etkinliğini göstermek için kullanılan tek yapısal sonlanım noktasıdır. Eklem aralığındaki daralmaya neden olan faktörler arasında, yalnızca kıkırdak kaybı değil, meniskal ekstrüzyon ve meniskal hacim kaybı da yer almaktadır [104].

OA ile ilişkili yapılardaki hasarın belirlenmesinde sensitivite ve spesifitesinin düşük olması, diz pozisyonundaki değişimlerden etkilenebilmesi

radyografinin kısıtlılıklarıdır, buna rağmen diz OA'sının görüntü temelli tanısında hala altın standarttır.

Radyografik OA şiddeti çeşitli skorlama sistemleriyle değerlendirilebilir. Radyografik evreleme sistemlerinden en fazla kullanılanı Kellgren-Lawrence evreleme sistemidir. Bu sisteme göre OA'lı eklemler 0-4 arasında 5 derecede değerlendirilir (Tablo 1).

Tablo 1. Osteoartritte Kellgren-Lawrence sınıflaması

Derece	Özellikler
0	Osteoartrit bulgusu yok
1	Şüpheli osteofit görünümü, eklem aralığı normal
2	Belirgin osteofit varlığı, eklem aralığında şüpheli daralma
3	Eklem aralığında belirgin daralma, osteofitler
4	Eklem aralığında ciddi derecede daralma, ankiloza gidiş

Kellgren ve Lawrence derecelendirme sistemi bazı kısıtlılıklara sahiptir. Uluslararası Osteoartrit Araştırma Birliği (OARSI) atlasının sınıflandırma dereceleri dizde tibiofemoral eklemdaki osteofitler ve eklem aralığı darlığını her kompartman için ayrı ayrı değerlendirebilmektedir [105].

2.2.6.2.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yüksek maliyetinden dolayı OA hastalarının değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmamaktadır; fakat OA araştırmalarında artiküler kıkırdak, menisküs, ligaman, sinoviyum, kapsüler yapılar, sıvı birikimleri ve kemik iliği gibi radyografi ile görüntülenemeyen yapılardaki patolojileri değerlendirebilmesi nedeniyle anahtar görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. MRG ile eklem bütün bir organ olarak ele alınabilir ve aynı anda çeşitli doku değişiklikleri gözlenebilir. Pre-radyografik OA'daki erken değişiklikler, morfolojik değişiklikler belirgin olmadan kıkırdak gibi yapılardaki biyokimyasal değişiklikler gibi patolojik değişiklikler tespit edilebilir. Ek olarak OA, MRG ile osteofitlerin büyüklüğüne, eş zamanlı eklem aralığı darlığının varlığı ya da

yokluğuna göre hipertrofik ve atrofik fenotiplere sınıflandırılabilir. MRG kullanımı kemik iliği lezyonları ve sinovitle ağrı arasındaki ilişkinin gösterilmesine olanak tanımıştır [105].

Diz OA'da yayınlanmış ve epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmakta olan MRG skorlama sistemleri mevcuttur. Sık kullanılan skorlama sistemleri; tüm organ MRG skoru (WORMS), diz OA skorlama sistemi (KOSS) ve Boston-Leeds OA diz skorudur (BLOKS). Kantitatif kıkırdak morfometrisi de MRG ile değerlendirilebilmektedir. OA'daki yapısal değişiklikler genellikle yavaş ve sinsi olduğu için son yıllarda kantitatif MRG (qMRI) ilgi odağı olmuştur. Kantitatif ölçümde değişik kıkırdak tabakaları kıkırdak yüzeyi ve kemik-kıkırdak ara yüzeyi belirlenerek dilimlenir ve bir yazılım sayesinde subkondral kemik alanı ve kıkırdak yüzeyinin boyutu, canlılığını yitirmiş subkondral kemik alanı, kıkırdak kalınlığı, kıkırdak hacmi gibi kıkırdağın morfolometrik parametreleri bilgisayarla saptanabilir [106].

2.2.6.2.3 Ultrasonografi

Ultrasonografi gerçek zamanlı, çoklu planda, düşük maliyetle, radyasyona maruz bırakmadan OA ile ilişkili inflamatuvar ve yapısal değişikliklerin görüntülenmesine olanak sağlar. Kullanıcıya bağımlı bir teknik olması ve bazı durumlarda sesin fizik özelliklerinin uygulama yöntemi ile sınırlı olması gibi kısıtlılıklara sahiptir. Bununla birlikte eklem kıkırdağı, kemik korteks ve dokunun minimal anormalliklerini bile gösterebilmektedir. Ultrasonografi sinoviyal hipertrofi ve efüzyonlar gibi sinoviyal değişiklikleri ayırt edebilir ve Doppler sinyali geniş eklemlerin OA'sında histolojik sinoviyal damarlanmanın dolaylı ölçümünü ve kantitatif değerlendirmesini sağlayabilir [105]. Kesitsel, çok merkezli bir Avrupa çalışmasında ağırlı 600 diz OA'lı hasta değerlendirilmiş ve ultrason tarafından tespit edilen sinovitin ileri radyografik OA ile ilişkili olduğu bulunmuştur [107].

2.2.6.2.4 Nükleer Tıp Yöntemleri

Nükleer tıp yöntemleri radyofarmastötik ajanlar kullanarak osteofit formasyonu, subkondral skleroz, subkondral kist formasyonu ve kemik iliği lezyonları gibi kemik dönüşüm değişikliklerinin aktif metabolizmasının görüntülenebilmesine olanak sağlar. Tc-metilen difosfanat ve Tc-hidroksimetan difosfanat sintigrafisi ya da florodeoksiglukozlu pozitron emisyon tomografisi (FDG-

PET) OA'yı değerlendirmek için kullanılmaktadır. FDG-PET OA ile ilişkili sinovit ve kemik iliği lezyonlarını gösterebilir. Radyoizotop yöntemlerinin en önemli kısıtlılığı anatomik rezolzyonun düşük olmasıdır. Anatomik rezolüsyonu geliştirmek amacıyla PET-BT ve PET-MRG gibi yöntemler geliştirilmiştir; fakat nükleer tıp grntleme rutin olarak klinik pratikte yaygın biçimde kullanılmamaktadır [104].

2.2.6.2.5 Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT), ilerlemiş radyolojik teknolojiye dayanan, kesit alabilen bir dijital grntleme yöntemidir. BT kortikal kemik ve yumuşak doku kalsifikasyonlarını MRG'den üstün şekilde tanımlayabilir. BT OA tanısı için çok değerli bir metoddur ve özellikle kemik değişikliklerinin görüntülenmesinde ve detaylı cerrahi öncesi planlama yapılmasında gereklidir. BT'nin dezavantajları düşük yumuşak doku kontrastı ve hastanın iyonizan radyasyona maruz kalmasıdır [105].

2.2.7 Diz Osteoartritinde Tedavi

2.2.7.1 Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri

2.2.7.1.1 Eğitim

Eğitim OA tedavisinde başarıyı arttıran önemli unsurlardan biridir. ACR, EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan tedavi rehberlerinde eğitimin önemi açıkça vurgulanmıştır [108-111]. Hastalara OA'nın seyri tedavi seçenekleri hakkında bilgi verilmeli, endişeleri giderilmeli ve tedavi sürecinde aktif rol almaları sağlanmalıdır.

2.2.7.1.2 Zorlayıcı Aktivitelerden Kaçınma

Eklemleri zorlayıcı aktivitelerden kaçınılmalıdır. Özellikle ağır kaldırma ve dizin sürekli bükülmesine neden olan mesleki aktiviteler azaltılmalıdır. Çalışmalarda, ağır yük kaldıran veya sürekli dizlerini büken kişilerde diz OA gelişme riski artmış (OR 2,2-2,5) olarak bulunmuştur [112, 113].

2.2.7.1.3 Kilo Verme

Kilo verme hem semptomları azaltmada hem de OA'dan kounmada faydalı bir yöntemdir. OA ile kilo verme arasındaki ters ilişki çeşitli araştırmalardan elde edilen sonuçlarla kanıtlanmıştır. Framingham alışmasında VKİ'de 10 yıl içinde 2 birim azalmanın (yaklaşık 5 kg) OA gelişme oranını %50 azalttığı tespit edilmiştir

[114]. Aynı çalışmada, kilo vermenin kadınlarda semptomatik OA riskini azalttığı gösterilmiştir. EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan diz OA tedavi rehberlerinde kilo verme önerilmektedir [108, 110, 111, 115].

2.2.7.1.4 Uygun Ayakkabı, Ortez, Tabanlık, Yardımcı Cihaz Kullanımı

Diz OA'sı olan hastalarda hareket sırasında sürekli ağrı olması halinde ağırlı eklem karşı tarafında baston kullanılması önerilir. ACR, EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan tedavi rehberlerinde, kalça ve diz osteoartriti tedavisinde baston kullanımı tavsiye edilmiştir [108-111]. Diz OA'lı hastalarda eklem dizilimini korumak ve medial kompartmana binen yükü azaltmak amacıyla ortez ve patellar teypleme kullanılabilir [116]. Femorotibial OA'lı hastalarda lateral kamanın etkilerini inceleyen bir çalışmada semptomatik veya yapısal bir iyileşme gösterilememiştir [117].

2.2.7.1.5 Egzersiz

Osteoartritli hastalar eklem ağrısı, ileri yaş vb. nedenlere bağlı olarak genellikle daha az aktiftir ve kardiyovasküler açıdan kondüsyonları düşüktür. Sıklıkla hastaların aşırı kilo sorunu vardır. Bu nedenle hastalara düşük düzeyde aerobik egzersiz programı önerilebilir. Bu kapsamda yürüme, bisiklete binme ve yüzme gibi aktiviteler yer almaktadır. ACR, EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan tedavi rehberlerinde OA'lı hastalarda eklem hareket açıklığı ve kas güçlendirme egzersizlerinin faydalı olduğu belirtilmektedir [108-111].

2.2.7.1.6 Fizik Tedavi Modaliteleri

TRASD tedavi rehberinde TENS, interferansiyel akım ve diyadinamik akımın ağrı, eklem fonksiyonu ve yaşam kalitesi üzerine yararlı etkileri olabileceği, yüzeysel ve derin ısıtıcı (ultrason, kısa dalga diyatermi) uygulamalarının aktif sinoviti olmayan diz OA hastalarında yararlı olabileceği belirtilmektedir [111]. OARSI tedavi rehberinde TENS'in diz OA'lı bazı hastalarda kısa süreli ağrı kontrolüne yardımcı olabileceği belirtilmektedir [110].

2.2.7.1.7 Balneoterapi

TRASD tedavi rehberinde balneoterapinin ternal olan ve ternal olmayan etkileri sebebiyle diz OA'lı hastalarda en az 2 hafta süreyle kullanımı önerilmektedir [111].

2.2.7.2 Farmakolojik Tedavi Yöntemleri

2.2.7.2.1 Asetaminofen

Asetaminofen etkin, güvenli ve ucuz olduğundan dolayı hafif/orta derecede OA'lı hastalarda günlük 4000 mg dozu aşmamak kaydıyla kullanılabilir. EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan tedavi rehberlerine göre diz OA'lı hastalarda hafif/orta dereceli eklem ağrılarında birinci sırada tercih edilmesi gereken oral analjeziktir [110, 111].

2.2.7.2.2 Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar (SOAİİ)

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar etkin analjezik ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir [118]. EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan tedavi rehberlerinde hafif/orta derecede OA'lı hastalarda asetaminofene cevap alınmadığı durumlarda ve şiddetli ağrısı olan OA'lı hastalarda başlangıç tedavisi olarak SOAİİ kullanımı önerilmektedir [108, 110, 111].

2.2.7.2.3 Narkotik Analjezikler ve Tramadol

EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan tedavi rehberlerinde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların kontraendike olduğu, hastanın tolere edemediği veya yeterli düzeyde klinik cevap alınmadığı durumlarda narkotik analjeziklerin yararlı olabileceği belirtilmektedir [110, 111, 119]. EULAR tarafından oluşturulan diz OA tedavi rehberinde narkotik analjeziklerin tek başına veya asetaminofen ile birlikte kullanımı önerilmektedir [108, 120].

2.2.7.2.4 İntraartiküler Kortikosteroid

Diz OA'lı hastalarda eklem inflamasyonuna bağlı olarak efüzyon ve akut ağrı gelişmesi halinde tedavi amacıyla intraartiküler kortikosteroidler kullanılabilir. ACR, EULAR, OARSI ve TRASD tedavi rehberlerinde özellikle efüzyonun eşlik ettiği inflamasyonda kısa süreli rahatlama amacıyla intraartiküler kortikosteroid kullanımı önerilmektedir [109-111, 118].

2.2.7.2.5 Viskosuplementasyon

İntraartiküler hyalüronik asit, diz OA'lı hastalarda farmakolojik olmayan tedavilere, basit analjeziklere, SOAİİ veya COX-2 inhibitörlerine yeterli klinik cevap alınmayan veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir. EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan diz OA tedavi rehberlerinde

hyalüronik asitin hem semptomatik düzelme sağladığı belirtilmektedir [108, 110, 111].

2.2.7.2.6 Topikal İlaç Uygulamaları

EULAR, OARSI ve TRASD tedavi rehberlerinde topikal kapsaisin ve topikal steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların oral analjezik ve anti-inflamatuvar ajanlara ek olarak yararlı olabileceği belirtilmiştir [108, 110, 111]. Diz OA’da ağrı ve hassasiyeti azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir [121].

2.2.7.2.7 Glukozamin, kondroitin sülfat ve diaserein

EULAR, OARSI ve TRASD tedavi rehberlerinde glukozamin ve/veya kondroitin sülfatın diz OA’lı hastalarda semptomatik rahatlama sağlayabileceği belirtilmiştir [110, 111]. EULAR ve OARSI tedavi rehberlerinde glukozamin, kondroitin sülfat ve diaserein yapı modifiye edici etkisinin olduğu belirtilmiştir [108, 110].

2.2.7.3 Cerrahi Tedavi Yöntemleri

2.2.7.3.1 Eklem Replasman Cerrahisi

EULAR, OARSI ve TRASD tedavi rehberlerinde farmakolojik olan ve farmakolojik olmayan tedavilere rağmen ağrıda yeterli rahatlama olmayan ve fonksiyonel iyileşme olmayan hastaların eklem replasman tedavisi açısından değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir [108, 110, 111].

2.2.7.3.2 Osteotomi

OARSI ve TRASD tedavi rehberlerinde bir kompartmanda diz OA’sı bulunan, belirgin şikayeti olan genç ve fiziksel olarak aktif hastalarda yüksek tibial osteotominin eklem replasmanını geciktirebileceği belirtilmektedir [110, 111].

2.3 El Osteoartriti

2.3.1 Elin anatomisi

2.3.1.1 Elin Kemikleri

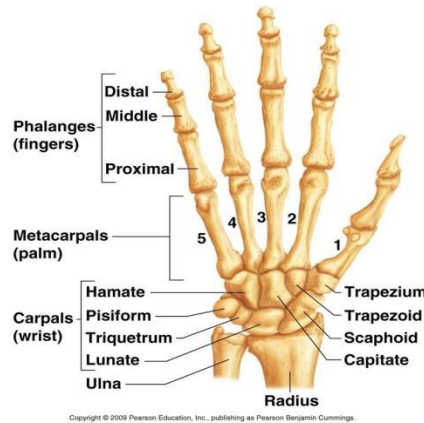
El 27 kemikten oluşur, bunlar karpal kemikler, metakarpal kemikler ve falankslar başlığı altında toplanırlar.

Karpal Kemikler: 4 tane proksimalde ve 4 tane distalde olmak üzere 8 kemikten oluşur. Proksimal sıradaki kemikler os skafoidum, os lunatum, os

triquetrum ve os pisiformedir. Bunlardan en dışta olanı skafoid kemiktir. Distal sıra kemikler ise os trapezium, os trapezoideum, os kapitatum ve os hamatum'dur. En dışta olanı os trapezium'dur. Distal sıra kemikler metakarpal kemikler ile eklem yaparlar [122, 123].

Metakarpal Kemikler: Toplam 5 tanedir. Radyal taraftan başlayarak 1, 2, 3, 4, 5 olarak numaralandırılır. Metakarpal kemiklerin distal uçları proksimal falankslarla eklem yaparlar. Birinci metakarpal kemik en kısa ve kalın olanıdır, 2. metakarpal kemik ise tabanı en kalın ve en uzun olan metakarpal kemiktir [122, 123].

Falankslar: Başparmak hariç diğer parmaklarda proksimal, orta ve distal falanks olmak üzere 3'er tane, başparmakta ise 2 adet olmak üzere toplam 14 tanedir [122, 123].



Şekil 5. Elin kemikleri

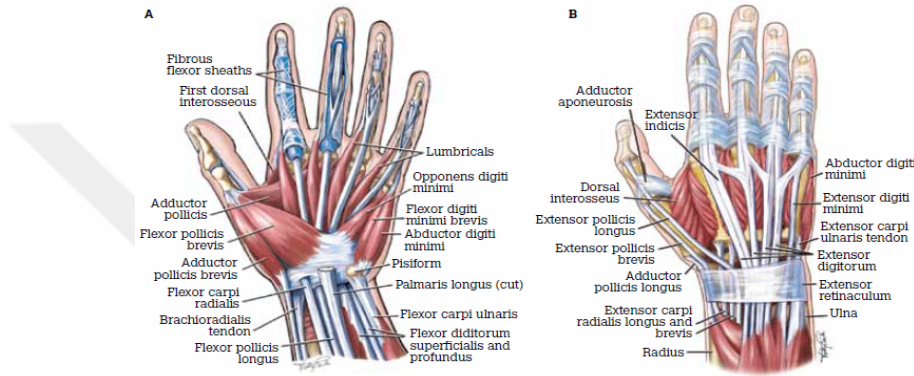
2.3.1.2 Elin Kasları

Elde ekstrinsik ve intrinsik kaslar vardır. Ekstrinsik kasların origoları ön koldadır, intrinsik kaslar ise elde başlayıp elde sonlanırlar.

Ekstrinsik kaslar, fleksör ve ekstansör olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Ekstansör grup kaslar başparmağa, diğer parmaklara ve el bileğine ekstansiyon yaptırırlar (Abdüktör pollisis longus, Ekstansör pollisis brevis, Ekstansör karpi radialis longus, Ekstansör karpi radialis brevis, Ekstansör pollisis longus, Ekstansör digitorum kommunis, Ekstansör indisis proprius, Ekstansör digiti quinti, Ekstansör karpi ulnaris. Fleksör grup kaslar ise parmaklar ve el bileğine fleksiyon yaptırırlar

(Fleksör pollisis longus, Fleksör digitorum süperfisialis, Fleksör digitorum profundus).

İntrinsik kaslar elin normal fonsiyonunu sağlamak için ekstrinsik kaslarla birlikte ortak olarak çalışır. Bunlar arasında tenar bölge kasları (Abdüktör pollisis brevis, Fleksör pollisis brevis, Opponens pollisis, Addüktör pollisis), hipotenar bölge kasları (Abdüktör dijiti minimi, Fleksör dijiti minimi, Opponens dijiti minimi), lumbrikal kaslar ve interosseöz kaslar yer alır.



Şekil 6. Elin kasları

2.3.1.3 Elin Eklemleri

- 1) İnterkarpal eklemler: Aynı sıra karpal kemikler arasındaki eklemdir.
- 2) Midkarpal eklem: Proksimal ve distal sıra karpal kemikler arasındaki eklemdir.
- 3) Karpometakarpal eklem: Metakarpal kemikler ile karpal kemikler arasındaki eklemdir.
- 4) Metakarpofalangial (MKF) eklem: Metakarpal kemikler ile proksimal falanksler arasındaki eklemdir.
- 5) İnterfalangial eklem: Proksimal ve orta falanksler ile orta ve distal falanksler arasındaki eklemdir [124].

2.3.1.4 Elin Arkları

Transvers Ark: Proksimal transvers ark karpal kemikler tarafından oluşturulur. Distal transvers ark parmakların metakarpal başları tarafından oluşturulur.

Longitudinal Ark: 5 tane digital ray'ın (her bir ray ışınsal olarak o parmakdaki MKF, DIF ve PIF eklemi içerir) kemikleri tarafından oluşturulur. Yani, 5 tane longitudinal ark vardır.

Oblik Ark: Elin küresel kavrama hareketi sırasında başparmak ve diğer dört parmağın arasında oluşan arktır. Bir ve ikinci parmak arasındaki ark ince kavramada, diğer parmaklardaki ark ise kaba kavramada önemlidir [125].

Longitudinal arkın proksimal tarafı ve proksimal transvers ark karpal kemiklerde birleşir [126].

2.3.2 El Osteoartriti Epidemiyolojisi

Radyografik el OA'nın prevalansının %27'den %80'e değişiklik gösterdiği raporlanmıştır [14]. Framingham kohortundan elde edilen veriler 70 yaş üstü kadınlarda en az bir el eklemine %26,2, erkeklerde ise %13,2 oranında semptomatik el OA olduğunu göstermiştir [127]. ACR kriterleri tarafından tanımlanan semptomatik el OA ise daha az yaygındır. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketinde (NHANES III) prevalans %8, Framingham kohortunda prevalans %7 olarak bulunmuştur. Yaşla birlikte oranlar erkeklerde %13'e, kadınlarda %26'ya çıkmaktadır. Teheran tarafından yapılmış olan bir çalışma el OA prevalansının 40-50 yaş arası %2,2 iken; >70 yaş bireylerde %22,5'e çıktığını göstermiştir [128]. Framingham kohortu dahil pek çok çalışma kadınların erkeklerden daha sık etkilendiğini göstermiştir [128].

2.3.3 El Osteoartriti Risk Faktörleri

1) Yaş: El osteoartriti için en belirgin risk etmenlerinden birisidir. 40 yaş altında görülmesi nadirdir fakat 50 yaş üzerinde hızlı bir şekilde artış gösterir [129, 130]. Yaşla birlikte insidans ve prevalansın artmasının nedeni çeşitli risk faktörlerine maruziyetin kümülatif etkisi ve yaşlanmayla kemik ve kıkırdakta oluşan biyolojik değişikliklerdir [131]. 50 yaşından sonra ve özellikle postmenopozal dönemde kadınlarda görülme sıklığı artmaktadır [132]. Saase ve ark.'nın Hollanda'da yaptıkları bir çalışmada, ciddi OA'nın 45 yaşın altında sık görülmediği, yaşlı hastalarda DIF ve kadınlarda MKF ve 1.KMK eklemi ciddi OA'sının ise % 20'leri aştığı bildirilmiştir [133].

2) Cinsiyet ve hormonal faktörler: Kadınlarda el OA daha fazla görülür. Kadınlarda ve özellikle postmenopozal dönemde el OA sıklığının artmış olması bu durumun hormonal faktörlere bağlı olabileceği fikrini doğurmuştur. Düşük östrojen seviyelerinin OA gelişiminde rol oynayacağı hipotezi ortaya atılmıştır. Buna rağmen bir sistematik derlemede bu hormonal faktörlerle OA arasındaki ilişkisinin net olmadığı vurgulanmıştır [134]. Ayrıca hormon replasman tedavisi alanlarda da el OA riskinin düşmediği bildirilmiştir. 3906 kişi ile yapılan bir çalışmada 55 yaşın üzerindeki kadınların %67'sinde, erkeklerin ise %47,3'ünde Kellegren ve Lawrence evresine göre evre 2 ve üzerinde el OA'sı tespit edilmiştir [135].

3) Heredite: Aile öyküsü el OA'sı için iyi tanımlanmış bir antitedir. Özellikle de nodal el OA'sı üzerinde durulmuştur. 1950'li yıllarda Stecher ve ark. tarafından el OA'lı kişilerin kız kardeşlerinde, genel popülasyona göre 3 kat daha fazla Heberden nodüllerinin varlığı gösterilmiştir [136]. Ishimori ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada, klinik ve radyolojik el OA'sı olan 146 hasta ve bunların 150 kardeşi değerlendirilmiş, çalışmada hastalığın genetiğinde en duyarlı biyobelirtecin osteofit varlığı olduğu saptanmıştır [137]. Kellegren ve Lawrence 1960'lı yıllarda yaptıkları çalışmada, Heberden nodüllerinin birinci derece akrabalarda kontrollere göre 2 kat daha sık görüldüğünü ve Bouchard ve Heberden nodüllerinin erkeklerde %36, kadınlarda ise %49 oranında genetik faktörlerle ilişkili olduğunu göstermişlerdir [137]. Kromozom 2'nin nodal OA üzerindeki etkisi yayınlanmıştır [138].

Elde anatomik lokalizasyon olarak en güçlü herediter etki 1.IF eklem ve KMK eklemde bulunmuştur [137].

Matrillin 3'teki; (MATN3; nonkollajenöz ekstrasellüler oligometrik matriks protein, kartilaj gelişiminden sorumlu protein) bir mutasyonun İzlanda'lı kişilerde 2 kat artmış el OA riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır [139]. MATN3'deki mutasyonun özellikle 1. KMK eklem OA'sı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde kartilaj devamlılığında sorumlu bir protein olan agrekan VNTR (variable number of tandem repeats) polimorfizmi el OA'da gösterilmiş. Agrekanın bir aleli olan alel A27'nin kadınlarda el OA'dan koruyucu etkisi, erkeklerde ise artmış el OA riski ile ilişkisi tespit edilmiştir [140].

4) Osteoporoz: Osteoartrit ve osteoporoz arasındaki ilişki uzun zamandır üzerinde çalışılan bir konudur. Çoğu yayında bu iki hastalık arasında ters bir ilişki olduğu söylene de bu konu henüz açıklığa kavuşmuş değildir. Farklı eklem bölgelerinde çeşitlilik arz eder. Kalça ve diz OA'lı hastalarda kemik mineral dansite (KMD) değerleri yüksek bulunurken, el OA'lı hastalarda bu ilişki daha az belirgindir [141].

Haara ve ark. DIF ve KMK eklemde OA varlığı ve şiddeti ile metakarpal kemik kütlesi arasında negatif bir ilişki olduğunu belirlemişlerdir [142]. Aynı şekilde, Güler ve ark. tarafından yapılan çalışmada da radyolografik olarak el OA saptanan hastalarda, OA progresyonu gösteren hastaların metakarp bölgesindeki KMD kaybının, göstermeyenlere göre daha fazla olduğu saptanmıştır [143].

5) Hipermobilité: El eklemlerindeki hipermobilité, MKF eklemlerinin hiperekstansiyonu olarak bilinir. Hipermobilité, kadınlarda ve sol elde daha sık görülür. Bu kişilerde, 1.KMK eklemde radyolografik el OA'sının daha ciddi seyrettiği bulunmuştur. Bu ilişkinin nedeni net olmamakla birlikte ligament laksitesinin 1.KMK eklem instabilitesine neden olarak OA gelişimine zemin hazırladığı öne sürülmektedir [144]. Bununla birlikte Kraus ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, 1.KMK eklem OA'sında genel hipermobilitenin etkisi bulunmazken, aksine PIF eklem OA'sında hipermobilitenin koruyucu etkisi olduğu öne sürülmüştür [145].

6) Sigara: Önceleri sigara içmenin OA için koruyucu bir faktör olduğu söyleniyordu. Ancak Davies ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, 271 sigara içicisi 2 yıl boyunca incelenmiş ve bu kişilerde kemik iliği lezyonlarının ve kırık kayının arttığı saptanmıştır [146].

7) Obezite ve metabolik durum: Obezitenin el OA'sı gibi ağırlık binmeyen eklemlerdeki rolünü mekanik etki ile açıklamak pek de mümkün değildir. Yapılan çalışmalarda, obezitenin ve obezite ile ilişkili metabolik faktörlerin (Metabolik sendrom: HT, dislipidemi, İnsülin rezistansı... gibi) ağırlık binmeyen eklemlerdeki OA patogeneğinde rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır. Bu metabolik durumların yol açtığı tabloya “metabolik osteoartrit” denilmektedir. Obezite, yağ dokusundan salınan adipositokinler aracılığıyla ve obezite ile ilişkili metabolik faktörler

aterojenik etkileri ile subkondral kemikte mikrovasküler değişiklikler meydana getirerek metabolik OA'ya yol açmaktadır [147].

6) Diğer hastalıklar: Addimanda ve ark.'nın yaptığı çalışmada, el OA'sı ile hiperkolesterolemi ve otoimmün tiroidit arasında doğrudan bir ilişki olduğu raporlanmıştır [148]. Grotle ve ark.'nın 10 yıl takipli popülasyon temelli bir çalışmasında, kardiyovasküler mortalite ile el OA arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüş ve yaşlı kadın popülasyonunda el OA'sı ile karotid ateroskleroza ve koroner ateroskleroz arasında ilişki bulunmuştur [149].

7) Meslek: Mesleki stresin el OA'sına yol açabileceği vurgulanmıştır. Bu durum, aynı eklemlere tekrarlayan yüklenmelerle ilişkilidir. Mesleki stresin olduğu kişilerde OA patogenezi açıklamak için bazı teoriler öne sürülmüştür. Teorilerden biri, mekanik stresin kademeli olarak kondrositlerin beslenmesini bozarak artiküler kartilaj harabiyetine yol açtığı şeklindedir. Örneğin, kadın daktilocular ve erkek iplik eğirenlerde 1.KMK eklem OA'sı daha sık saptanmıştır [150, 151]. Boksörlerde MKF eklem OA'sı daha sık tespit edilmiştir. Pamuk işçilerinde artmış PIF eklem OA'sı saptanmıştır [151]. Diş hekimlerinde DIF eklem OA'sı normal popülasyona göre daha fazla bulunmuştur.

Tüm bu teoriler, el OA'sının sağ elde daha fazla görülmesi, sağ elin çoğunlukla insanlarda dominant el olması ve dominant elin non-dominant ele göre daha yaygın kullanılması ile de desteklenmektedir. Ayrıca periferik eklem hasarı olan, infantil paralizi olan ve inmeli bireylerde plejik tarafta Heberden nodüllerinin olmaması da bunu destekleyici bir bulgudur [152].

2.3.4 El Osteoartriti Sınıflaması

1. Heberden, Bouchard nodülleri içeren form: DIF ve PIF eklemlerde sert, hareket etmeyen nodüller mevcuttur. Bu nodüller radyolojik bulgu vermeyebilir. Nodüllerin varlığı tanı için yeterlidir. Klinik olarak semptom vermesi şart değildir.

2. Nodal OA: Heberden ve/veya Bouchard nodüllerinin bulunmasının yanında bunun radyolojik kanıtı da gereklidir.

3. Nodal olmayan OA: Herhangi bir nodül yoktur fakat radyografik olarak osteoartrit mevcuttur.

4. Eroziv OA: Ani başlangıçlı, belirgin ağrı ve fonksiyonel özürllülük yaratan, sabah tutukluğu, ısı artışı, yumuşak doku ödemi, eritem gibi inflamatuvar bulgu ve semptomlara sahip, hafif C-reaktif protein (CRP) yüksekliğine neden olabilen, özellikle geceleri parmak uçlarında parestezi yapabilen, lateral subluksasyonlara, interfalangeal instabiliteye neden olabilen ve interfalangeal eklemleri tutan el OA'sıdır [150].

Eroziv OA (EOA), OA'nın radyografik bir alt grubudur. Grafide santral erozyon, subkondral kemik kollapsı ve subkondral skleroz mevcuttur. Santral erozyon grafide tipik olarak martı kanadı veya testere dişi şeklinde görülür.

Rotterdam çalışmasında 55 yaş üstü genel popülasyonda EOA prevalansı %2,8 olarak bulunmuştur [151]. Semptomatik el OA'lı kişiler arasında EOA prevalansı; erkeklerde %6,9, kadınlarda %14,4 olarak bulunmuştur [152]. EOA, postmenopozal kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür.

Eroziv lezyonlar, DIF eklemlerinde daha fazla olma eğilimindedir.

EOA'nın kalıtsal bir hastalık olduğu ileri sürülmüştür. Bunun sebebi; el OA'sı bulunan kardeşlerde erozyonların görülmesi ve ailesel bir yatkınlığın açığa çıkmasıdır. Bir çalışmada, IL-1B58 10 SNP içeren genomik bir bölge ile EOA arasında ilişki saptanmıştır [153]. Diğer bir çalışmada el OA'sı ve HLA-DRB1 07 aleli arasında ilişki bulunmuştur [154].

EOA'nın bir diğer risk faktörü de obezitedir. Rotterdam çalışmasında, vücut kitle indeksi 30 kg/m²'nin üzerindeki kişiler ile EOA arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.

EOA'da aynı zamanda daha fazla nodül gelişimi söz konusudur, nodül sayısı arttıkça da klinik kötü sonuçlardan bahsedilir [155].

5. Jeneralize OA: El osteoartriti ile birlikte başka eklemlerin de tutulum gösterdiği OA grubudur.

6. Başparmak tutulumlu OA: "Rizartroz" olarak da isimlendirilmektedir. Tek başına karpometakarpal eklem (KMK) tutulumu veya KMK ile skafotrapezoid eklem (STE) birlikte tutulumu görülür [115]. Sıklıkla elin diğer bölgelerindeki OA ile birlikte görülse de [156, 157] birinci KMK eklemine izole OA'sı da

tanımlanmıştır [132]. Radyografik birinci KMK ya da STE OA'sının prevalansı 55 yaş üzeri kişilerde %35,8 [132] olarak belirtilirken; semptomatik birinci KMK OA'sının 60 ya da 70 yaş üzerinde %1,9 [158] ve %4,1 [159] olduğu tahmin edilmektedir. Birinci KMK eklem OA'sının klinik etkisi önemlidir. Başparmağın radyografik OA'sı diğer el OA gruplarına göre el ağrısıyla daha yüksek ilişkilidir [132]. Radyografik baş parmak OA'sı aynı zamanda kavrama kuvvetinde azalma ile ilişkilidir [160]. Semptomatik el OA'lı kişilerde birinci KMK eklem OA'sı varlığı interfalangeal eklemlerdeki OA'ya göre ağrı ve dizabiliteye daha çok yol açar[161].

2.3.5 El Osteoartriti Kliniği

Ağrı, el OA'da en sık görülen klinik semptomdur (2). Ağrı nedenleri arasında; subkondral kemikten salınan substans P ve kalsitonin gen ilişkili peptid (cGRP), hasar görmüş kıkırdaktan sinovyal dokuya dökülen parçaların inflamatuvar sinoviyal yanıtı neden olması ve osteofitlerin eklem kapsülünü gererek nosiseptörleri uyarması sayılabilir.

OA'da tutukluk, sabah tutukluğu şeklinde veya uzun süre hareketsiz kaldıktan sonra görülebilir. Fakat bu tutukluk genelde 30 dakikayı geçmez. OA'da tanımlanan tutukluk genel bir katılık hali olmasından ziyade ilgili eklem tutukluğu ile sınırlıdır.

İnflamatuvar bulgular OA'da ataklar şeklinde görülebilir. Bu dönemde eklemden şişlik, hassasiyet, kızarıklık, ısı artışı saptanabilir.

El OA'da sık rastlanılan bulgulardan biri de nodüllerdir. DIF eklem genişlemesi (Heberden nodülleri) veya PIF eklem genişlemesi (Bouchard nodülleri) görülebilir.

El OA'da parmak uçlarında zonklayıcı tarzda parestezi de sık karşılaşılan klinik bulgulardan biridir.

Günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma, sıkma ve kavrama fonksiyonlarında azalma gelişir.

2.3.6 El Osteoartriti Tanı Kriterleri

ACR Tanı kriterleri: El OA'sı için 1990 yılında ACR tarafından tanımlanan tanı kriterleri aşağıdaki gibidir [162]:

1) Elde ağrı, sızı veya tutuklukla birlikte

4 kriterden en az 3'ünün pozitif olması gerekir;

- 2) 10 el ekleminde 2 veya daha fazlasında kemik büyümesi
- 3) 3'den daha az eklemden MKF eklem şişliği
- 4) 2 veya daha fazla DIF eklemde kemik büyümesi
- 5) 10 el ekleminin en az 1'inde deformite bulunması

Tanı için 1,2,3,4 veya 1,2,3,5 olması gerekir.

Elde belirlenmiş 10 eklem: Her iki el 2. ve 3. DIF, 2. ve 3. PIF ve 1. KMK eklemi içerir.

2009 EULAR el osteoartriti tanı önerileri: EULAR'da klinik bulgular, risk faktörleri, eşlik eden hastalıklar gibi birçok faktörleri de içeren ve kanıta dayalı tıp bazında en yüksek kanıt düzeyinde 10 kriter belirlenmiştir [115].

1. Risk faktörleri: Kadın cinsiyet, yaşın 40'ın üzerinde olması, aile öyküsü, obezite, menopozal durum, yüksek kemik mineral yoğunluğu ve ön kol ekstansör kas kuvvetlerine sahip olmak, eklem laksitesi, geçirilmiş el yaralanması ve mesleki zorlanmalar olarak tanımlanmıştır.

2. El osteoartritin tipik bulguları: Hareketle ortaya çıkan ağrı ve bir ya da birkaç eklemi etkileyen hafif şiddetli sabah tutukluğu veya istirahat sonrası ortaya çıkan tutukluktur. Hareketle artan ağrı tanı koymada yüksek güvenilirlik ve spesifiteye sahip olmasına rağmen sensitivitesi düşüktür.

El OA dağılımı belli bir sıra ve hiza şeklinde olup kümeleşme gösterir. Bir parmak eklemindeki OA'nın varlığı aynı sıra ve aynı dikey hizadaki diğer parmak eklemlerindeki OA ile ilişkilidir. El OA'sı simetri gösterme eğilimindedir. Bu simetri osteofitlerden ziyade eklem aralığında daralmayla alakalıdır. Herhangi bir el ekleminde OA ortaya çıkması ile diğer elin aynı ekleminde OA ortaya çıkması arasında güçlü bir ilişki vardır.

3. El osteoartritindeki Heberden ve Bouchard nodülleri: Heberden ve Bouchard nodülleri (sıklıkla hedef eklemlerde bulunur; DIF, PIF, başparmak, 2 veya 3. MKF eklem) genellikle altta yatan yapısal değişikliklerle ve özellikle de osteofit oluşumu ile paralellik gösterir. İnterfalangial eklemlerde lateral deviasyon, başparmak tabanında subluksasyon ya da addüksiyon gibi çeşitli deformiteler de

eşlik edebilir. Bununla birlikte, tek başına nodül varlığı tanısal açıdan çok değerli olmasa da, ileri yaş, aile hikayesi varlığı gibi diğer bulgularla birlikte değerlendirildiğinde tanısal değeri oldukça artmaktadır.

4. El osteoartritinde fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesi:

El fonksiyonlarındaki bozukluk romatoid artritteki kadar ciddi düzeyde olabilir. Bu yüzden el OA olan hastalar el fonksiyonları yönünden dikkatlice değerlendirilmeli ve geçerli ölçeklerle yakından takip edilmelidir. El OA'lı hastalar için şimdiye kadar birçok ölçek geliştirilmiştir. Bu ölçekler arasında Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ), Artritik el fonksiyon testi (AHFT), AUSCAN-Osteoartrit El İndeksi (Australian Canadian Osteoarthritis Hand Index-AUSCAN), Dreiser'in fonksiyonel indeksi, Duruöz el skoru, El Osteoartriti Fonksiyonel İndeksi (FİHOA) yer alır [163-166].

5. El OA'lı hastalarda diğer eklemlerin tutulumu: El OA'sı sadece eldeki diğer eklemleri etkilemez, aynı zamanda jeneralize OA'nın bir komponenti olarak değerlendirilmelidir. El OA'lı hastalarda diz ve kalça OA riski artar. Hedef eklemlerden (DIF, PIF, KMK, diz, kalça) herhangi biri tutulduğu zaman diğer eklemlerden 3 veya daha fazlası küme şeklinde buna eşlik eder. En güçlü ilişki DIF ve PIF eklemler arasındadır. Bunu PIF ile KMK eklemleri takip eder. Bu nedenle, poliartiküler el OA olan hastaların diğer eklemleri de mutlaka değerlendirilmelidir.

6. El OA'da subgrupların belirlenmesi: Nodal veya nodal olmayan IF eklem OA, başparmak tabanı OA ve eroziv OA olmak üzere bilinen 3 alt tipi mevcuttur. Her biri ayrı değerlendirme ve tedavi gerektiren bu alt tipler semptomatik ya da asemptomatik seyredebilir.

7. Eroziv el OA: El OA'nın bir varyantı olarak bilinmektedir. Ancak eroziv el OA'nın patogenezi ve klinik tutulum açısından farklı bir grup mu yoksa daha kötü prognoza sahip bir alt grup mu olduğu henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Bilinen şudur ki; eroziv OA esas olarak IF eklemleri tutmaktadır. Eroziv OA ve nodal OA'nın radyolojik özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada eroziv OA'nın, DIF, PIF ve başparmak IF eklemleri daha fazla etkilediği görülürken, MKF ve KMK eklemleri daha az etkilediği görülmüştür. Ayrıca eroziv OA'ya spesifik olarak radyografide subkondral erozyon, kemikte ve kıkırdakta yıpranma ve IF eklemlerde

ankiloz gözlenmektedir. Eroziv OA'da tipik olarak ani başlangıçlı, belirgin ağrının yanı sıra inflamatuvar semptom ve bulgular (tutukluk, yumuşak doku şişliği, eritem, parestezi), hafif CRP yüksekliği ve daha kötü bir fonksiyonel sonuç mevcuttur.

8. El OA'sında ayırıcı tanı: Ayırıcı tanılar arasında en sık romatoid artrit, psöriyatik artrit (PsA), gut ve hemokromatozis yer almaktadır. El OA'nın ayırıcı tanısında tek bir kriter mevcut değildir. Bu yüzden klinik semptom ve bulguların, radyografik bulguların ve laboratuvar bulguların birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. PsA; DIF eklemleri daha sık tutar. RA; MKF, PIF ve el bileğini tutar. Gut; el OA'sının üzerine süperimpoze olabilir. Hemakromatozis; MKF ve el bilek eklemlerini tutar. Romatoid faktör yüksekliği RA'yı destekler, üre artışı gutu akla getirir, non-proliferatif marjinal erozyonlar RA için, üre kristali gut için önemli özelliklerdir. Bu yüzden, el OA tanısını koymadan önce çok yönlü değerlendirme yapmak gerekmektedir.

9. El osteoartritinin radyolojik değerlendirmesi: El OA'nın morfolojik olarak değerlendirilmesinde altın standart direk grafidir. Tek elin veya her iki elin karşılaştırmalı ön-arka radyografileri tanı için yeterlidir. Klasik radyografik bulgular; eklem aralığında daralma, osteofit formasyonu, subkondral kemikte skleroz ve subkondral kist oluşumu olup, eroziv OA'da subkondral erozyon da görülür. Bu radyografik bulgular bir arada değerlendirildiklerinde tek tek değerlendirildiklerinden daha yüksek tanısal değere sahiptirler. Sadece tek bir radyografik görüntü tanı için sınırlı öneme sahipken, klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguların bir arada olması tanı kesinliğini artırır.

10. El OA tanısında laboratuvar testleri: Laboratuvar testleri el OA tanısında gerekmezken, birlikte olabilecek diğer hastalıkları dışlamada kullanılır. İnflamatuvar semptom ve bulguları olan el OA'lı hastalarda, özellikle atipik eklem tutulumu olanlarda laboratuvar testleri, inflamatuvar artrit dışlamak için kullanılır. ESR, CRP ve RF düzeyleri el OA'sında normal sınırlardadır veya eroziv OA varlığında minimal artış gözlenebilir. Psöriyatik artritte proliferatif marjinal erozyonlar, Romatoid artritte non-proliferatif marjinal erozyonlar, gut için serum ürik asit yüksekliği ve eklem aspirasyonunda ürat kristali veya gut tofusü ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

2.3.7 El Osteoartritinde Tanı

2.3.7.1 Laboratuvar Testleri

El OA'sında tanısal olarak kullanılabilecek özgül bir laboratuvar parametresi mevcut değildir. İnflamatuvar eklem patolojilerinden ayırıcı tanı için akut faz proteinlerine bakılabilir. Sinovyal sıvının incelenmesi, septik artrit ve kristal sinovitleri gibi bazı ayırıcı tanımlar için gerekebilir. Osteoartritte sinoviyal sıvı berrak, beyaz küre sayısı $<1000-2000/\text{mm}^3$ bulunur. Sinoviyal sıvıda kristal görülmesi, osteoartritin gut ve psödoguttan ayırıcı tanısını sağlar [167].

2.3.7.2 Görüntüleme

2.3.7.2.1 Konvansiyonel Radyografi

Osteoartritli eklemın görüntülenmesinde kullanılabilecek en basit, en ucuz ve en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. OA ile ilişkili osteofitler, subkondral skleroz ve subkondral kistler gibi kemiksel özellikleri görüntüleyebilir. Eklem aralığının belirlenmesini sağlar. Bu sayede kıkırdak kalınlığı açısından yol gösterici olabilir; fakat artiküler yapıların direk görüntülenmesi mümkün değildir.

El OA'daki radyografik erozyon tipik olarak parmak eklemının ortasında martı kanadı şeklinde kemik hasarı olarak görülür. Genel olarak DIF ve PIF eklemlerde görülür [152], ayrıca başparmak bazal ekleminde de görülebilir [151].

Radyografik el OA'yı değerlendirmek için en sık kullanılan skorlama yöntemi Kellgren ve Lawrence (KL) skalasıdır [168]. KL skalası OA'yı osteofitlerin varlığı-ciddiyeti, eklem aralığında darlık, skleroz, psödokistik bölgeler, kemik ucunun değişik şekilleri açısından 0-4 puan arasında derecelendirir. KL skalası osteofit konusuna çok eğilmesi sebebiyle eleştirilmiştir [169] (Tablo 1). Daralmış/sklerotik eklemler eğer osteofit yoksa OA adı altında sınıflandırılmamaktadır. Bu sebeple, pek çok çalışma modifiye edilmiş KL skalasını kullanarak bu yetersizliği aşmıştır [170].

2.3.7.2.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yüksek maliyetinden dolayı OA hastalarının değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmamaktadır; fakat OA araştırmalarında artiküler kıkırdak, sıvı birikimleri ve kemik iliği gibi radyografi ile görüntülenemeyen yapılardaki patolojileri değerlendirebilmesi nedeniyle anahtar

görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. OMERACT el osteoartriti manyetik rezonans skorlama sistemi (HOAMRIS) olarak adlandırılan el OA için semikantitatif MRG skorlama sistemi mevcuttur ve yüksek güvenilirlik sunmaktadır [104]. Skorlanan patolojik özellikler sinovit, erozyon, kist, osteofit, eklem aralığında daralma, yanlış dizilim ve kemik iliği lezyonlarını içermektedir. Hauegen ve arkadaşları MRG'nin konvansiyonel radyografide görülen erozyon ve osteofitlerin yaklaşık 2 katını saptayabildiğini göstermiştir [171].

2.3.7.2.3 Ultrasonografi

Ultrasonografi gerçek zamanlı, multipl planda, düşük maliyetle görüntüleme imkanı sağlamaktadır. Ultrason radyasyona maruz bırakmadan OA ile ilişkili inflamatuvar ve yapısal değişikliklerin görüntülenmesine imkan sağlar. Kullanıcıya bağımlı bir teknik olması ve bazı durumlarda sesin fizik özelliklerinin uygulama yöntemi ile sınırlı olması gibi limitasyonlara sahiptir. Bununla birlikte eklem kıkırdığı, kemik korteks ve sinovyal dokunun minimal anormalliklerini bile gösterebilmektedir. Ultrasonografi sinovyal hipertrofi ve efüzyonlar gibi sinovyal değişiklikleri ayırt edebilir ve Doppler sinyali geniş eklemlerin OA'sında histolojik sinovyal vaskülaritenin indirekt ölçümünü ve kantitatif değerlendirmesini sağlayabilir [105]. Ultrason el OA değerlendirmesinde artan oranda uygulamaya geçmiştir. Kortekaas ve arkadaşları US ilişkili osteofitlerin ve eklem aralığındaki daralmanın el ağrısıyla ilişkili olduğunu bulmuştur [105, 172]. Aynı grup araştırmacılar aynı zamanda inflamasyonun ultrason ile tespit edilen bulgularının el OA'da erozyon gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

2.3.8 El Osteoartritin Tedavi

El osteoartriti tedavisindeki amaç; hastayı eğitmek, osteoartriti arttıran faktörleri önlemek, ağrı, tutukluk ve inflamasyonu azaltmak, eklem hareket açıklığı ile kas gücünü sürdürmek ve arttırmak ve fonksiyonları arttırmaktır.

Tablo 2. El osteoartriti tedavisinde terapötik yaklaşımlar

NON-FARMAKOLOJİK	FARMAKOLOJİK	CERRAHİ
• Eklem koruyucu önlemler • Egzersiz • Fizik tedavi ajanları • Splint ve ortezler • İş uğraşı tedavisi	• Lokal -Topikal NSAİİ -Kapsaisin -İa hyaluronat -İa kortikosteroid enjeksiyonu • Sistemik -Basit analjezikler -NSAİİ -Glukozamin -Kondroitin sülfat -Diaserein	• İnterpozisyon artroplastisi • Osteotomi • Artrodez

EULAR'ın 2009 yılında yayınladığı el osteoartritine yaklaşım konulu makalesinde 11 öneri ortaya konmuştur [115]. Bu öneriler 21 uzmanla, 3 Delphi turu yapılarak ortaya çıkmış ve uzman görüşü şeklinde sunulmuştur. Öneriler önem sırasına göre sıralanmıştır;

1. Hastanın ihtiyaçları göz önünde bulundurularak, farmakolojik ve non-farmakolojik tedavileri kapsayan kişiye özel tedavi, el OA'sına yönelik en ideal yaklaşımdır.

2. El OA tedavisi, risk faktörleri (yaş, cinsiyet,..vs), OA'nın tipi (nodal, eroziv, travmatik), inflamasyon varlığı, yapısal değişikliğin derecesi, ağrı düzeyi, yaşam kalitesinin kısıtlanması ve yarattığı özürlülük, kullandığı diğer ilaçlar ve hastanın istekleri ve beklentileri doğrultusunda kişiye göre düzenlenmelidir.

3. El OA olan tüm hastalara eklemlerini nasıl koruması gerektiği öğretilmelidir, eklem hareket açıklığı ve güçlendirme egzersizlerini içerecek şekilde kişiye özel egzersiz programı hazırlanmalıdır.

4. Özellikle egzersiz öncesi, parafin, sıcak uygulama gibi lokal ısı uygulamaları ve ultrason faydalı tedavilerdir.

5. Başparmak lateral angulasyon ve fleksiyon deformitesi gelişimini önleyecek ve düzeltecek başparmak splint ve ortezlerinin kullanımı önerilir.

6. Sadece birkaç eklem tutulduğu ve ağrısı şiddetli olmayan hastalarda lokal tedaviler tercih edilmelidir. Topikal nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII) ve kapsaisin, el OA'da uygun ve güvenilir tedavilerdir.

7. Etkinlik ve güvenilirliği nedeniyle 4 g/gün'e kadar parasetamol ilk tercih edilecek ilaç olmalıdır. Hasta parasetamolden fayda görüyorsa uzun dönemde de parasetamol kullanması önerilmelidir.

8. Parasetamole yanıt alınamayan hastalarda, oral NSAII'lar mümkün olan etkili en düşük dozda kullanılmalıdır ve mümkün olan en kısa sürede de kesilmelidir. Hastanın bu tedaviye yanıtı periyodik olarak takip edilmelidir. Gastrointestinal kanama riski artmış olan hastalarda, selektif olmayan NSAII ve gastroprotektif ajan birlikte reçete edilmeli veya COX-2 inhibitörleri kullanılmalıdır. Kardiyovasküler riski artmış hastalarda ise COX-2 inhibitörleri kontrendike olduğundan dolayı non-selektif NSAII'lar dikkatle kullanılmalıdır.

9. Glukozamin, kondroitin sülfat, diaserein, soya proteini, intraartiküler hyaluronat gibi maddeler düşük toksisite içerirler fakat kesin etkinlikleri gösterilememiştir ve hangi hastalarda reçete edilmeli tam olarak bilinmemektedir.

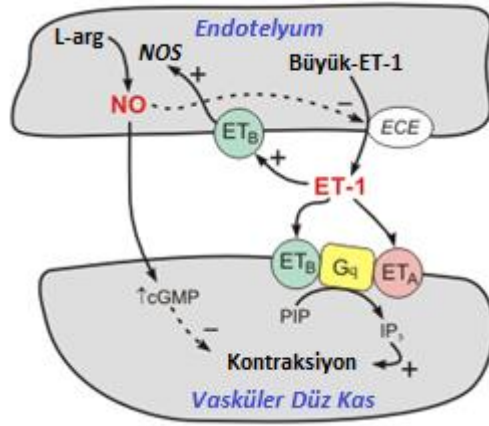
10. Uzun etki süreli kortikosteroid enjeksiyonu, özellikle trapeziometakarpal eklem olmak üzere, ağrılı OA ataklarında etkilidir.

11. İnterpozisyon artroplastisi, osteotomi veya artrodez gibi cerrahi yöntemler, ağrı veya özürölülüğe yol açan ciddi başparmak tutulumlu el OA'da, konservatif tedaviler yanıt vermediğinde düşünölmelidir.

2.4 Endotelin-1

Endotelin-1 (ET-1), vasköler endotelyum tarafından üretilen 21 aminoasitten oluşan bir peptiddir. ET-1 potent bir vazokonstriktör olup ilk olarak 1988 yılında tanımlanmıştır [173]. Birbirine yapısal olarak benzer, G proteinine bağılı Endotelin tip A (ETAR) ve Endotelin tip B (ETBR) olmak üzere 2 reseptöre sahiptir. ETAR ET-1'in çoğı biyolojik etkisini yerine getirmekle sorumluyken; ETBR primer olarak

klirens reseptörü olarak görev görmektedir [174]. ET-1, öncül büyük ET-1 ya da proET-1'i oluşturmak için ayrılan preproET-1 olarak sentezlenmektedir. Endotelin dönüştürücü enzim (ECE) büyük ET-1'i aktif ET-1 peptidine dönüştürmektedir [175]. ET-1'in ekstrasellüler dönüşümü biyolojik süreçleri başlatmak için yeterli uyarıyı sağlamaktadır [174].



Şekil 7. Vasküler dokuda endotelin sisteminin şematik gösterimi

ET-1 ve NO vasküler homeostazı ve vazokonstriksiyon ile vazodilatasyon dengesini sağlamak için birbirine zıt hareket etmektedir [176]. Hipertansiyon ET-1 ve NO arasındaki bozulmuş dengenin bir sonucu olabilir [177]. Fare modelinde, endotel hücrelerinde özel olarak *tie-1* promotörünün kullanılması ile ET-1'in fazla ekspresyonunun vasküler reaktiviteyi değiştirerek sistemik hipertansiyona yol açabileceği gösterilmiştir [178]. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ET-A reseptör antagonistleriyle sistemik kan basıncında düşme sağlanması da ET-1 sinyal yolağı ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi göstermektedir [179]. Buna ek olarak, transkripsiyonel seviyede insülinin ET-1 üretimini indüklediği gösterilmiş olması [180] ve ET-1'in diyabet patogenezinde insülin rezistansının kısır döngüsünde yer alabileceğini düşündürmektedir [181]. Sağlıklı insanlarda insülin damar duvarından hem ET-1 hem de NO üretimini uyarmaktadır. İnsülin rezistansı bulunan hastalarda NO salınımı bozulur, ET-1 üretimi ise korunmuştur. İnsülin rezistansı bulunan hastalarda dolaşımdaki ET-1 miktarlarında artış görülür. İnsülin rezistansı durumunda bozulmuş ET-1/NO sistemi vazokonstriksiyonu uyarır, NO'nun ET-1 üretimi üzerine inhibitör etkilerinin azalmasıyla vazokonstriksiyonda daha da artış olmaktadır.

ET-1, fibrotik ve inflamatuvar sinyal yollarını aktive ederek hipertansiyon veya diyabetin kalp, akciğer, böbrek ve deri fibrozisi gibi komplikasyonlarına katkıda bulunabilir [182, 183]. Lokal ET-1 seviyesiyle fibrozis şiddeti ilişki göstermektedir [184]. Artan kanıtlar pro-fibrotik faktör olarak bilinen TGF- β 1'in ET-1 ile beraber çalışarak değişik dokularda fibrozis patogeneğinde rol aldığını ileri sürmektedir [185-187]. Farmasötik ya da genetik olarak endotelin sinyal yolağının inhibisyonu fibroblastlardan TGF- β sekresyonunu azaltmaktadır [182].

2.5 Endotelin-1 ve Osteoartrit İlişkisi

2.5.1 Endotelin-1 ve Artrit

Endotelin-1'in RA ve skleroderma gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda majör inflamatuvar mediyatörlerden biri olduğu öne sürülmektedir [3, 188]. Haq ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada RA'lı hastaların sinoviyal sıvı ve serum ET-1 seviyelerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur [189]. Sinoviyal makrofaj benzeri hücreler, kültürdeki sinoviyal fibroblastlarda adezyon protein üretimini düzenlemek amacıyla TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerle etkileşime giren ET-1'i üretmektedir [190, 191]. Bu durum da, ET-1'in inflamatuvar hücrelerin inflame ekleme toplanmasını sağlayıp sinoviyumun kalınlaşmasına ve sinovite yol açtığını desteklemektedir [192]. Buna ek olarak, lokal ET-1 seviyesindeki artış RA'nın ekstaartiküler bulgularıyla ilişkilidir [193].

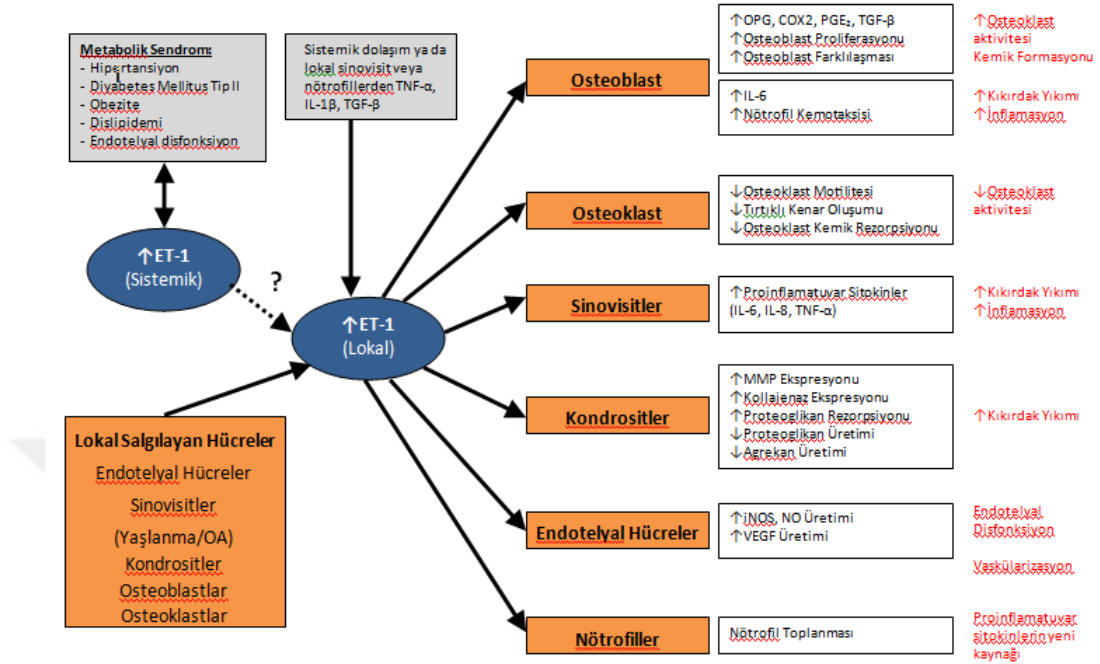
ET-1 artiküler kondrositler üzerinde de doğrudan etkilerini gösterebilir. Artiküler kondrositler doğal yaşlanma süreci ya da hastalık olmadığı takdirde nadiren ET-1 eksprese etmektedir [194-196]. Artiküler kondrositlerdeki ET reseptör ekspresyon seviyesi yaş ve platelet derive büyüme faktörü-BB (PDGF-BB), TGF- α , TNF- α , IL-1 β gibi sitokinlerden etkilenmektedir. Artiküler kondrositlerdeki ET-1 bağlanma bölgeleri dominant olarak ETAR'dır. Yaşlanmış kondrositlerdeki ET-1 bağlanma bölge sayısı genç kondrositlerdekisinin iki katıdır [197]. Artiküler kondrositlerin *in vitro* ET-1 uyarısına yanıtının PDGF-BB, TNF- α ve IL-1 β varlığında arttığı, TNF- α varlığında azaldığı gösterilmiştir [197, 198]. Nahir ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada RA'lı ve OA'lı hastaların sinoviyal sıvılarındaki ET-1 seviyesi benzer bulunmuştur [5]. ET-1'deki artış, osteoartritik kondrositlerde *in vitro* kırıldak yıkımında temel rolü oynayan enzimlerden MMP-1 ve MMP-13 ekspresyonunu uyarabilir [196]. Transgenik fare modelinde endotelial

ET-1'in fazla ekspresyonu hyalin kıkırdakta yapısal hasara sebep olan kalsifiye kıkırdak kalınlaşmasıyla artiküler kondrositlerin hipertrofik farklılaşmasını arttırmaktadır [199]. ET-1 aynı zamanda artiküler kondrositlerde proteoglikan ve kollajen üretimini doz ve zaman bağımlı uyarabilir [200, 201]. ET-1'in ilk 24 saatteki uyarıcı etkisi kademeli olarak azalır ve sonuç olarak hücre kültüründeki fare artiküler kondrositlerinin ET-1 ile birlikte daha uzun süre inkübe edildiğinde ile inhibe edilir [201].

ET-1'in inflamasyon tarafından tetiklenmiş ağrıda da rolü olabilir. Gokin ve arkadaşları tarafından fareler üzerinde yapılan araştırmada ET-1'in subkutan enjeksiyonunun ağrı cevabı oluşturabileceği ve nosiseptif C liflerini doza bağımlı olarak aktive edebildiği bulunmuştur [6]. ET-1 reseptör antagonistlerinin kullanılması ile farelerde subkutan enjeksiyon ile oluşan ağrı yanıtı ve eklem ağrısının azaldığı ve OA'lı diz morfolojisinin korunduğu gösterilmiştir [7]. Sin ve arkadaşları ET-1'in OA ağrısı ile ilişkisi konusunda bir hipotez öne sürmüşlerdir [8]. Mekanik ya da inflamatuvar uyarı artiküler kondrositler tarafından sinir büyüme faktörü (NGF) ekspresyonunu uyarmaktadır ve osteokondral bileşkedeki sinir büyümesi artritlik eklem ağrısında rol oynamaktadır [202, 203]. ET-1'in kardiyak sempatik innervasyonu NGF ekspresyonunu kontrol ederek düzenlediği bilinmektedir. Bu bilgiden yola çıkılarak, ET-1'in OA'da osteokondral bileşkede sinir büyümesinde ve ağrıya aracılık etmede rolünün olabileceği düşünülmüştür [204]. Eğer öyleyse; ET-1'in OA ağrısı ile ilişkili bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmektedir [8].

ET-1'in subkondral kemik yıkımındaki rolü büyük oranda bilinmemektedir [8]. Kemik iliği lezyonları histolojik olarak sklerotik fakat daha az mineralize kemikle karakterizedir [205]. OA'da sklerotik, kemikteki osteoblastlar tarafından aberant $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ zincir diziliminde olan kollajen 1'in aşırı üretimi olmaktadır, bu durum da mineralizasyon azlığına sebep olmaktadır [9]. İnflamatuvar sitokinlerin yüksekliği ya da TGF- $\beta 1$, IL-1 β , IL-6 ve PGE2 gibi mediyatörler defektif osteoblast oluşumunda rol oynayabilir [10]. Defektif osteoblastlar normal artiküler kondrositlerin fenotipini paratiroid hormon ilişkili protein (PTHrP) ve MMP-13 seviyesini arttırarak hipertrofik farklılaşma yolunda değiştirebilir [206]. Tip I kollajen üretimi açısından sklerotik ve fibrotik süreçler arasında benzerlik olduğu düşünülürse; fibroziste

anahtar rol oynayan TGF- β 1/ET-1 sinyal yolağının OA'da subkondral kemikteki sklerotik değişikliklerde rolü olabilir [8].



Şekil 8. Osteoartritlik eklemden ET-1'in yeni ortaya çıkan etkileri

3 GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Hastaların Seçimi

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ACR kriterlerine göre primer diz osteoartriti ve/veya el osteoartriti tanısı alan 100 hasta, kontrol grubu olarak dizle ve elle ilgili yakınması olmayan, yaş ve cins açısından hasta grubu ile eşdeğer, 50 birey alınması planlandı, polikliniğe başvurup OA tanısı alan ardışık hastalardan dahil olma kriterlerini karşılayan 100 hasta ile 50 kontrol araştırmaya dahil edildi. Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup, tüm katılımcılara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

Denek grubu için

- ACR kriterlerine göre primer diz osteoartriti ve/veya el osteoartriti tanısı almış olmak
- 40-65 arası yaş
- İmzalı bilgilendirilmiş onam alınması

Kontrol grubu için

- Diz ve el eklemleri ile ilgili yakınması olmayan ve daha önce OA tanısı almamış, eklemi etkileyebilecek mekanik, inflamatuvar, endokrin, dejeneratif, sistemik ek hastalığı olmayan, endotelin-1 düzeylerini etkileyebilecek durumu veya ilaç kullanımı (kortikosteroid vb) olmayan, denek grubu ile benzer yaş ve VKİ aralığında bulunan bireyler
- İmzalı bilgilendirilmiş onam alınması

Araştırmaya dahil olmama kriterleri:

Denek grubu için

- İnflamatuvar artrit varlığı/öyküsü
- Enfeksiyöz artrit varlığı
- Posttravmatik artrit varlığı
- Kristal depo artriti varlığı
- Diz avasküler nekrozu varlığı
- Charcot hastalığı varlığı

- Karpal tünel sendromu varlığı
- Diz ve/veya el eklemlerinde inflamasyona yol açan herhangi bir hastalık varlığı
- Son 1 ay içinde diz ve/veya el eklemlerine intraartiküler (steroid, hyaluronik asit vs) enjeksiyon yapılmış olması
- Endotelin-1 düzeylerini etkileyebilecek kortikosteroid, hastalık modifiye edici ilaç vb. kullanımı

3.2 Demografik ve Klinik Değerlendirme

Çalışmaya alınan tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksleri (VKİ), meslek, eğitim durumları, eşlik eden hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, ağrı süreleri, sigara ve alkol kullanımı kaydedildi.

Yapılan fizik muayenelerinde el eklemlerinde Heberden-Bouchard nodül varlığı ve sayısı, şişlik ve deformite varlığı; dizlerde ise eklem hareket açıklığı ölçüm sonucu, varsa patellar şok ve sıcaklık artışı kaydedildi.

3.3 Radyografik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastaların dizlerinde radyolojik olarak osteoartrit olup olmadığını tespit etmek için; tüm hastaların her iki diz posteroanterior (PA) radyografileri, Ankara Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalında, dizlere 20 derecelik açı verilerek semifleksiyon pozisyonunda, aynı cihaz kullanılarak, aynı teknisyen tarafından çekildi. Çekilen grafler Kellgren-Lawrence (KL) diz osteortriti evreleme sistemine göre Dr. Merve  R    ATAR tarafından değerlendirildi. Denek grubuna KL evre 2 ve 3 olanlar, dizle ilgili yakınması olmayan kontrol grubuna da KL evre 1 ve altı olan bireyler dahil edildi.

El OA tanısı alan bireylerin OA şiddetini radyografik olarak değerlendirmek amacıyla el PA radyografileri çekildi. Çekilen grafler Kellgren-Lawrence (KL) el osteortriti evreleme sistemine göre değerlendirildi.

3.4 Hastaların Fonksiyonellik ve Ağrılarının Değerlendirmesi

Ağrıyla değerlendirmek amacıyla 10 cm uzunluğunda yatay; 0'ın hiç ağrı olmamasını, 10'unda dayanılmaz ağrıyla yansıttığı yatay bir çizgiden oluşan VAS (vizuel analog skala – görsel analog  l  k) değerlendirme  l  ği kullanıldı. VAS, el ve diz için ayrı ayrı değerlendirildi, hastaların bu  l  k üzerinde hissettikleri ağrı

şiddetini belirlemeleri istendi. Yatay çizgi üzerinde işaretledikleri mesafe milimetre olarak kaydedildi.

Dizlerin ağrı ve fonksiyonel durum açısından değerlendirimi amacıyla WOMAC kullanıldı [207]. Bu çalışmada WOMAC ölçeğinin geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş olan Türkçe formu kullanıldı [208]. WOMAC ölçeği ağrı, tutukluk ve fiziksel fonksiyon olmak üzere üç bölümden ve 24 sorudan oluşmaktadır. Her bir soru 0 ve 4 puan arasında değerlendirilmektedir (0=yok, 4=çok şiddetli). Toplam skor 0-96 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar ağrı ve fonksiyonel durumun olumsuz yönde değiştiğini göstermektedir.

El fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla Duruöz el indeksi kullanıldı [209]. Duruöz el indeksinin el osteoartritli hastalar için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [210]. Mutfak, giyim, temizlik, iş yeri ve diğer başlıklar altında 18 sorudan oluşmaktadır. Her bir soru 0 ve 5 puan arasında değerlendirilmektedir. '0' hiç zorluk çekmeden yapıyorum, '5' imkansız yapamıyorum anlamına gelmektedir. Toplam skor ise 0-90 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar fonksiyonel yetersizliği göstermektedir.

3.5 Endotelin-1 Ölçümü

Çalışmaya katılan tüm bireylerden bir defaya mahsus olmak üzere, serumu ayırtırmakta kullanılan kırmızı kapaklı tüplere kan alındı. Alınan numuneler, santrifüj edilerek -20 derecede inceleme zamanına kadar saklandı. Bütün numuneler, Human Quantikine ELISA Endothelin-1 Immunoassay kiti (R&D Systems, USA&Canada) ile incelenerek, ölçülen ET-1 değerleri kaydedildi. Kitin duyarlılığını değerlendirmek amacıyla üretici firma tarafından Human Quantikine ELISA ET-1 Immunoassay kiti ile 34 test değerlendirilmiş olup, tespit edilebilen minimum ET-1 dozunun 0,031-0,207 pg/mL arasında değiştiği bildirilmektedir. Ortalama tespit edilebilen ET-1 doz miktarının 0,087 pg/mL olduğu görülmüştür. ET-1 düzeyi ölçümü Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Laboratuvarında ELISA yöntemiyle yapıldı.

3.6 Ultrasonografik Olarak Kıkırdak Değerlendirmesi

Çalışmaya katılan tüm bireylerin kıkırdaklarının yapısal değişikliklerini değerlendirmek amacı ile ultrason ile dizde distal femoral kıkırdak kalınlığı, elde ise metakarpofalangeal (MKF) eklem kıkırdak kalınlığı ölçüldü. Katılımcıların distal

femoral ve MKF kıkırdak kalınlıkları Ankara Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında bulunan GE Logiq P5 marka ultrasonografi cihazı ile yapıldı. Cihazın frekansı görüntü kalitesine göre 10-12 Mhz olacak şekilde ayarlandı ve lineer prob kullanıldı. US ile gerçekleştirilen ölçümler öncesinde, Kas-İskelet Sistemi Hastalıklarında US Görüntüleme alanında uzman Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Levent ÖZÇAKAR tarafından US tekniğinin uygulanması için gerekli teorik ve pratik eğitimler Dr. Merve ÖRÜCÜ ATAR'a verilmiştir. Bu tez çalışması kapsamındaki görüntüleme ve ölçümler Prof. Dr. Levent ÖZÇAKAR gözetiminde Dr. Merve ÖRÜCÜ ATAR tarafından yapılmıştır.

Distal femoral kıkırdak kalınlığı ölçümleri bilateral dizlerden hastalar supin pozisyonda ve dizler maksimum fleksiyondayken, medial femoral kondil, lateral femoral kondil ve interkodiler alanın orta noktalarından yapıldı [211]. MKF eklem kıkırdak kalınlığı ölçümleri, MKF eklemleri maksimum fleksiyondayken longitudinal planda bilateral 2. MKF eklemlerinden yapıldı [212]. Kıkırdak kalınlıkları yumuşak doku-kıkırdak yüzeyi arasını gösteren ince hiperekoik çizgi ile kıkırdak kemik yüzeyini gösteren ikinci hiperekoik çizgi arasındaki hipoekoik mesafe ölçülerek hesaplandı [211].

Kıkırdak yapısının değerlendirimi için daha önceki araştırma sonuçlarına dayanarak US derecelendirme sistemi kullanıldı [213]. US derecelendirme sistemi yüzeyel kıkırdak sınırının keskinliğini, kıkırdak şeridinin kalınlığını ve belirginliğini içermektedir:

0: Normal kıkırdak

1: Kıkırdak şeridinin kalınlığında değişim olmaksızın bulanık sınır ya da belirginlikte kısmen azama

2: Kıkırdak şeridinin kalınlığında değişim olmaksızın bulanık sınır ve belirginlikte kısmen azama

3: Kıkırdak şeridinde bulanık sınır ve şeridin belirginliğinin kaybı

4: Kıkırdak şeridinin sınırının zorlukla seçilmesi ve şeridin tamamen opak olması

5: Kıkırdak şeridinin kalınlığında belirgin değişim

6: Kıkırdak şeridi görüntülenememesi

3.7 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney testi ile araştırılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda (Alt grup analizi) gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırılmıştır.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında Spearman Korelasyon testi ile, normal olduğunda Pearson Korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Kümeli örneklemeler ile sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken kümeli örneklemeler için korelasyon katsayısı hesaplama yöntemi kullanılmıştır [214].

$p < 0,05$ olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4 BULGULAR

Osteoartrit grubuna dahil edilen 100 hastadan 4'ü çalışma dışı bırakıldı. Dışlanan hastalardan birisi detaylı incelemede ankilozan spondilit olduğu, 3'ü de kıkırdak ölçümlerinin uygun kriterleri karşılamaması nedeniyle dışlandı. Çalışmaya OA grubunda 96, kontrol grubunda ise 50 olmak üzere toplam 146 kişi dahil edildi. Osteoartrit alt gruplarına bakıldığında; diz OA grubunda 31 hasta, diz+el OA grubunda 58 hasta ve el OA grubunda 7 hasta mevcuttu. OA ve kontrol gruplarındaki katılımcıların tamamı kadındı. Çalışmaya dahil edilen kişilerin demografik özellikleri Tablo.3'te yer almaktadır.

Tablo 3. Çalışmaya alınan kişilerin demografik özellikleri

DEĞİŞKENLER	Grup 1 (OA) (n=96)		Grup 2 (Kontrol) (n=50)		p
	SAYI	%	SAYI	%	
Meslek					
Ev hanımı	75	78,1	1	2	
Çalışan	21	21,9	49	98	
Eğitim durumu					
Okur-yazar değil	16	16,7	0	0,0	
Okur-yazar	80	83,3	50	100	
Sigara					
Hayır	78	81,2	47	94,0	
Evet	18	18,8	3	6,0	
Alkol					
Hayır	96	100,0	50	100,0	
Evet	0	0,0	0	0,0	
Ek hastalık					
Hipertansiyon	42	43,8	0	0,0	
Hiperlipidemi	23	24,0	0	0,0	
Diyabetes Mellitus	16	16,7	0	0,0	
Koroner Arter Hastalığı	3	3,1	0	0,0	
Hipotiroidi	18	19,7	0	0,0	
	Ortalama ± SS		Ortalama ± SS		
Yaş (yıl)	55,83±5,57		54,32±5,95		0,131
VKİ	31,15±5,54		24,98±3,71		0,000*
Yakınma süresi (diz)	2,00±5,465 (0-35)		0,00±0,000 (0-0)		0,000*
Yakınma süresi (el)	0,00±3,556 (0-20)		0,00±0,000 (0-0)		0,000*

SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, OA: Osteoartrit
Independent samples test, p<0,05

Osteoartrit grubunda sigara içme oranı (%18,8) daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

OA grubundaki 96 hastada HT (%43,8), HL (%24,0), DM (%16,7), KAH (%3,1) ve hipotiroidi (%19,7) gibi ek hastalıklar mevcuttu. Kontrol grubundaki 50 gönüllünün hiçbirinde ek hastalık yoktu. Osteoartrit grubuna alınan bireylerin yaş ortalaması $55,83 \pm 5,57$ iken, kontrol grubunda değerlendirilen bireylerin yaş ortalaması $54,32 \pm 5,95$ idi. İki grubun yaş ortalamaları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

OA grubunda vücut kitle indeksi $31,15 \pm 5,54$ iken kontrol grubunda $24,98 \pm 3,71$ idi ($p=0,000$).

OA grubunun diz ile ilgili yakınma süresi 0 ile 35 yıl arasında değişmekte olup ortalaması $2,00 \pm 5,46$ yıl idi. OA grubunun el ile ilgili yakınma süresi ise 0 ile 20 yıl arasında değişmekte olup ortalaması $0,00 \pm 3,56$ idi. Sağlıklı grubun diz ve el ile ilgili yakınması yoktu.

VKİ açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.

Tablo 4. OA grubunda Kellgren-Lawrence (KL) derecelendirme sıklıkları

KL derecelendirmesi	Sağ diz	Sol diz	Sağ el	Sol el
0	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)
1	8 (% 8,3)	8 (% 8,3)	32 (% 33,3)	32 (% 33,3)
2	51 (% 53,1)	48 (% 50)	25 (% 26,0)	25 (% 26,0)
3	38 (% 39,6)	41 (% 42,7)	37 (% 38,5)	37 (% 38,5)
4	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)	2 (% 2,1)	2 (% 2,1)

OA grubundaki 96 hastanın 192 dizi incelendiğinde Kellgren-Lawrence (KL) evrelemesine göre 16 diz evre 1, 99 diz evre 2, 79 diz evre 3 olarak

derecelendirilmiştir. OA grubundaki 96 hastanın 192 eli incelendiğinde 64 el evre 1, 50 el evre 2, 74 el evre 3, 4 el de evre 4 olarak derecelendirilmiştir.

Tablo 5. Değerlendirme ölçekleri ile çalışma grupları arasındaki ilişki

DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ	OA grubu	Kontrol grubu	P
	Ortalama ± SS (Min.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Maks.)	
VAS (El)	5,00±2,97 (0-10)	0,00±0,00 (0-0)	0,000*
VAS (Diz)	6,00±2,08 (0-10)	0,00±0,00 (0-0)	0,000*
WOMAC (Ağrı)	10,00±5,06 (0-19)	0,00±0,00 (0-0)	0,000*
WOMAC (Tutukluk)	3,00±2,31 (0-8)	0,00±0,00 (0-0)	0,000*
WOMAC (Fiziksel fonksiyon)	31,00±15,33 (3-68)	0,00±0,00 (0-0)	0,000*
WOMAC (Total)	45,00±21,50 (3-95)	0,00±0,00 (0-0)	0,000*
Duruöz (Total)	0,00±10,62 (0-49)	0,00±0,00 (0-0)	0,000*

Mann-Whitney U, p<0,05

El OA ve diz+el OA'sı olan 65 hastanın el için VAS skoru 0 ile 10 puan arasında değişmekte olup ortalama 5,00±2,97 puan olarak saptanmıştır. Diz OA ve diz+el OA'sı olan 89 hastanın diz için VAS skoru 0 ile 10 puan arasında değişmekte olup ortalama 5,50±2,52 puan olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda hem el hem diz için kontrol grubuna dahil edilme kriteriyle uyumlu olarak VAS 0 idi.

Diz OA ve diz+el OA'sı olan 89 hastanın WOMAC ağrı skoru 0 ile 19 puan arasında değişmekte olup ortalaması 10,00±5,06 idi. WOMAC tutukluk skoru 0 ile 8 puan arasında değişmekte olup, ortalama puan 3,0±2,31 olarak saptanmıştır. WOMAC fiziksel fonksiyon skorunun ortalaması 31,0±15,33 (0-68) idi. WOMAC total skoru ise 3 ile 95 puan arasında değişmekte olup, ortalama puan 45,00±21,50

olarak saptanmıştır. OA grubu ve kontrol grubu WOMAC ağrı, tutukluk, fiziksel fonksiyon, tutukluk ve total skorlar açısından değerlendirildiğinde beklendiği üzere kontrol grubunun WOMAC skorları düşüktü.

El OA ve diz+el OA'sı olan 65 hastanın Duruöz el skoru 0 ile 49 puan arasında değişmekte olup ortalama $0,00 \pm 10,62$ puandı. OA grubu ve kontrol grubu Duruöz el skoru açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 6. OA ve kontrol gruplarında ultrasonografi ile ölçülen kıkırdak kalınlıkları

Kıkırdak kalınlıkları	Diz OA	El OA	Diz+El OA	Kontrol	p
	Ortalama $\pm$ SS (Min.-Maks.)	Ortalama $\pm$ SS (Min.-Maks.)	Ortalama $\pm$ SS (Min.-Maks.)	Ortalama $\pm$ SS (Min.-Maks.)	
RMFK	0,21 $\pm$ 0,06 (0.10-0.32)	0,19 $\pm$ 0,03 (0.11-0.23)	0,17 $\pm$ 0,04 (0.08-0.34)	0,18 $\pm$ 0,03 (0.11-0.27)	0,001*
RIKN	0,22 $\pm$ 0,07 (0.10-0.39)	0,21 $\pm$ 0,04 (0.13-0.26)	0,20 $\pm$ 0,04 (0.10-0.29)	0,20 $\pm$ 0,04 (0.12-0.33)	0,011*
RLFK	0,20 $\pm$ 0,45 (0.11-0.34)	0,18 $\pm$ 0,03 (0.13-0.23)	0,17 $\pm$ 0,04 (0.08-0.35)	0,18 $\pm$ 0,03 (0.14-0.27)	0,022*
LMFK	0,20 $\pm$ 0,06 (0.11-0.40)	0,18 $\pm$ 0,05 (0.14-0.29)	0,18 $\pm$ 0,04 (0.09-0.28)	0,18 $\pm$ 0,03 (0.11-0.26)	0,024*
LIKN	0,22 $\pm$ 0,08 (0.09-0.43)	0,20 $\pm$ 0,06 (0.11-0.31)	0,17 $\pm$ 0,04 (0.10-0.25)	0,20 $\pm$ 0,03 (0.13-0.30)	0,026*
LLFK	0,19 $\pm$ 0,05 (0.11-0.36)	0,18 $\pm$ 0,01 (0.14-0.19)	0,17 $\pm$ 0,03 (0.11-0.28)	0,18 $\pm$ 0,03 (0.11-0.27)	0,101
RMKF	0,10 $\pm$ 0,02 (0.06-0.14)	0,07 $\pm$ 0,02 (0.07-0.12)	0,08 $\pm$ 0,02 (0.06-0.14)	0,08 $\pm$ 0,02 (0.06-0.14)	0,030*
LMKF	0,09 $\pm$ 0,01 (0.06-0.13)	0,10 $\pm$ 0,02 (0.07-0.15)	0,09 $\pm$ 0,020 (0.05.-0.15)	0,08 $\pm$ 0,016 (0.06-0.14)	0,073

RMFK: Sağ medial femoral kondiler aralık, RIKA: Sağ interkondiler alan aralığı, RLFK: Sağ lateral femoral kondiler aralık, LMFK: Sol medial femoral kondiler aralık, LIKA: Sol interkondiler alan aralığı, LLFK: Sol lateral femoral kondiler aralık, RMKF: Sağ metakarpofalangeal aralık, LMFK: Sol metakarpofalangeal aralık, Kruskal-Wallis, $p < 0,05$

Kıkırdak kalınlığı açısından karşılaştırıldığında RMFK, RIKN, RLFK, LMFK, LIKN, RMKF bölgelerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.

Gruplar arasında post-hoc analiz yapıldığında, diz OA grubu ve kontrol grubu arasında, sağ diz için medial femoral kondiler aralık kıkırdak kalınlığı açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,006$, diz OA grubunda daha kalın). Diz+el OA grubu ile diz OA grubu arasında da istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$, diz OA grubunda daha kalın). Diz+el OA grubu ile diz OA grubu arasında sağ diz interkondiler ve lateral femoral kondiler aralık kıkırdak kalınlığı karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,005$ ve $p=0,012$, diz OA grubunda daha kalın).

Sol diz medial femoral kondiler aralık kıkırdak kalınlığı açısından diz OA grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,024$, diz OA grubunda daha kalın). Sol diz için interkondiler aralık kıkırdak kalınlığı açısından diz+el OA grubu ile diz OA grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,024$, diz OA grubunda daha kalın).

Metakarpofalangeal kıkırdak kalınlığı değerlendirildiğinde, el OA grubu ve diz+el OA grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 7. Diz ve diz+el OA grubunda femoral kondiler kıkırdağın ultrasonografik derecelendirme sıklıkları

Kıkırdak yapısı için US derecelendirilmesi	Femoral kondiler kıkırdak (sağ-sol diz)
1	7 (% 3,9)
2	21 (% 11,9)
3	71 (% 40,3)
4	35 (% 19,8)
5	37 (% 21,0)
6	5 (% 2,8)

Diz OA ve diz+el OA grubuna alınan 88 hastanın 176 diz femoral kondiler kırıkdağının US derecelendirme sistemine göre gruplamaları tablo 7’de yer almaktadır.

Tablo 8. OA grubu ile kontrol grubunda serum endotelin düzeyi

Serum Endotelin Düzeyi (pg/mL)	OA grubu (n=96)	Kontrol grubu (n=50)	P
	Ortalama ± SS (Min.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Maks.)	
	4,02±11,85 (0,21-53,46)	0,75±0,62 (0,36-2,57)	0,000*

Osteoartrit grubuyla kontrol grubu birbiriyle karşılaştırıldığında iki grup arasında serum endotelin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0.000).

Tablo 9. OA alt gruplarında serum endotelin düzeyleri

Serum endotelin düzeyi (pg/mL)	Diz OA (n=31)	El OA (n=7)	Diz+El OA (n=58)	Kontrol (n=50)	P
	Ortalama ± SS (Min.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Maks.)	
	1,81±10,42 (0,51-36,30)	1,55±8,46 (0,58-20,55)	5,69±12,90 (0,21-53,46)	0,75±0,62 (0,36-2,57)	0,000*

Kruskal-Wallis, p<0,05

OA alt grupları ve kontrol grubu serum endotelin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p=0,000). Gruplar arasında post-hoc analiz yapıldığında diz OA ile kontrol ve diz+el OA ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. El OA grubundaki hasta sayısının azlığı sebebiyle korelasyon analizi yapılmamıştır.

Tablo 10. Çalışma gruplarında serum endotelin düzeyi ile yaş, VKİ ve yakınma süresi arasındaki ilişki

Değişkenler		Yaş	VKİ	Ağrı süresi (diz)	Ağrı süresi (el)
Serum endotelin düzeyi					
Diz OA	r	-,058	0,384	0,316	
	p	0,755	0,033	0,083	
El OA	r	0,364	0,250		0,231
	p	0,423	0,589		0,638
Diz+El OA	r	0,067	0,146	-0,043	-0,047
	p	0,618	0,275	0,751	0,725
Kontrol	r	0,452	-0,120		
	p	0,001	0,406		

Spearman, $p < 0,05$

Çalışma gruplarında serum endotelin düzeyi ile yaş, VKİ ve yakınma süresi arasındaki ilişki incelenmiş ve sonuçlar tablo 10’da gösterilmiştir. Diz OA grubunda serum endotelin düzeyi ile yaş ve diz ağrısı süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken, VKİ ile pozitif yönde orta güçte bir ilişki saptanmıştır ($r=0,384$, $p=0,033$). El OA grubunda endotelin düzeyi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan hafif düzeyde ilişki ($r=0,364$) gözlenirken, Diz+El OA grubunda yaş, VKİ, diz ve el ağrısı süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kontrol grubunda serum endotelin düzeyi ile yaş arasında pozitif yönde orta güçte bir ilişki saptanırken ($r=0,001$, $p=0,452$), serum endotelin düzeyi ile VKİ arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

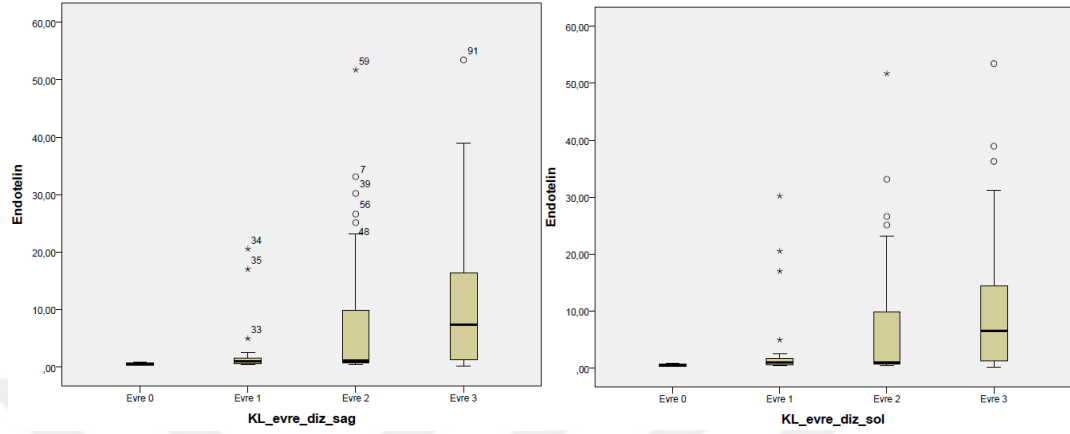
Tablo 11. Diz OA ve diz+el OA grubunda serum endotelin düzeyi ile diz için Kellgren Lawrence (KL) evrelemesi arasındaki ilişki

KL Evreleme		KL (Sağ-sol diz)
Endotelin düzeyi		
Diz OA ve diz+el OA	r	0,138
	p	0,194

Kümelı örneklemelerde korelasyon katsayısı hesaplama

Serum endotelin düzeyi ile Kellgren Lawrence evreleri karşılaştırıldığında diz OA ve diz+el OA gruplarında serum endotelin düzeyi ile diz için KL evresi arasında

istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır ($r=0,138$, $p=0,194$). Bu ilişki diz ve diz+el OA gruplarında KL evresi arttıkça serum ET-1 değerlerinde artışın görüldüğü grafikte de izlenmektedir (Şekil 9).



Şekil 9. KL evrelerine göre ET-1 dağılımı

Tablo 12. El OA ve diz+el OA grubunda serum endotelin düzeyi ile el için Kellgren Lawrence (KL) evrelemesi arasındaki ilişki

KL Evreleme		KL (Sağ-sol el)
Endotelin düzeyi		
El OA ve diz+el OA	r	-0,082
	p	0,513

Kümelı örneklemelerde korelasyon katsayısı hesaplama

Serum endotelin düzeyi ile Kellgren Lawrence evreleri karşılaştırıldığında el OA ve diz+el OA gruplarında serum endotelin düzeyi ile el için KL evresi arasında negatif yönde korelasyon saptandı; fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=-0,08$, $p=0,513$).

Tablo 13. Osteoartrit alt gruplarında serum endotelin düzeyi ile değerlendirme ölçekleri arasındaki ilişki-1

DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ		VAS (el)	VAS (diz)	WOMAC (Ağrı)	WOMAC (Tutukluk)	WOMAC (Fiziksel fonksiyon)	WOMAC (Total)
Serum endotelin düzeyi							
Diz OA	r		-0,94	-0,251	-0,413	-0,211	-0,283
	p	...	0,616	0,173	0,021	0,254	0,123
El OA	r	0,532					
	p	0,219					
Diz+El OA	r	-0,295	-0,315	-0,268	-0,166	-0,344	-0,321
	p	0,025	0,016	0,042	0,212	0,008	0,014

Spearman, $p < 0,05$

Diz OA grubunda serum endotelin düzeyi ile WOMAC tutukluk skoru arasında negatif yönde orta güçte bir ilişki saptanırken ($r = -0,413$, $p = 0,021$), VAS, WOMAC ağrı, WOMAC fiziksel fonksiyon ve WOMAC tutukluk skorları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. El OA grubunda serum endotelin düzeyi ile el ağrısı VAS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Diz+El OA grubunda serum endotelin düzeyi ile el VAS skoru arasında ve diz VAS skoru arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır ($r = -0,295$, $p = 0,025$ ile $r = -0,315$, $p = 0,016$). Diz+El OA grubunda serum endotelin düzeyi ile WOMAC ağrı skoru, fiziksel fonksiyon skoru ve total skoru arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır ($r = -0,268$, $p = 0,042$, $r = -0,344$, $p = 0,008$, $r = -0,321$, $p = 0,014$). Diz+El OA grubunda serum endotelin düzeyi ile WOMAC tutukluk skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 14. Osteoartrit alt gruplarında serum endotelin düzeyi ile değerlendirme ölçekleri arasındaki ilişki-2

DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ		Duruöz (Mutfak)	Duruöz (Giyim)	Duruöz (Temizlik)	Duruöz (İşyeri)	Duruöz (Diğer)	Duruöz (Total)
Serum endotelin düzeyi							
El OA	r	0,109	0,020	0,079	0,039	0,074	0,074
	p	0,816	0,966	0,867	0,933	0,875	0,875
Diz+El OA	r	-0,316	-0,185	-0,170	-0,081	-0,348	-0,320
	p	0,016	0,164	0,202	0,545	0,008	0,014

Spearman, $p < 0,05$

El OA grubunda serum endotelin düzeyi ile Duruöz mutfak, giyim, temizlik, işyeri, diğer ve total skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Diz+El OA grubunda Duruöz mutfak skoru ve total skoru arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır ($r = -0,316$, $p = 0,016$, $r = -0,320$, $p = 0,014$). Diz+El OA grubunda serum endotelin düzeyi ile giyim, temizlik, işyeri skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 15. Çalışma gruplarında endotelin düzeyleri ile ultrasonografik olarak kıkırdak kalınlıkları arasındaki ilişki

Kıkırdak kalınlıkları		RMFK	RIKA	RLFK	LMFK	LIKA	LLFK	RMKF	LMKF
Endotelin düzeyi									
Diz OA	r	-,075	-,130	-,158	0,44	-,042	0,000	-,220	-,234
	p	0,69	0,487	0,397	0,813	0,822	0,998	,234	,205
El OA	r	0,703	0,746	-,218	-,218	0,509	0,334	-,296	-,382
	p	0,078	0,054	0,638	0,638	0,243	0,465	0,52	,398
Diz+El OA	r	0,039	0,112	0,031	0,013	0,133	0,316	0,109	0,189
	p	0,769	0,403	0,815	0,824	0,318	0,016	0,414	0,156
Kontrol	r	-,314	-,210	-,305	-,254	-,375	-0,318	0,130	0,120
	p	0,026	0,143	0,031	0,075	0,007	0,025	0,372	0,413

RMFK: Sağ medial femoral kondiler aralık, RIKA: Sağ interkondiler alan aralığı, RLFK: Sağ lateral femoral kondiler aralık, LMFK: Sol medial femoral kondiler aralık, LIKA: Sol interkondiler alan aralığı, LLFK: Sol lateral femoral kondiler aralık, RMKF: Sağ metakarpofalangeal aralık, LMKF: Sol metakarpofalangeal aralık

Kruskal-Wallis, $p < 0,05$

Serum endotelin düzeyi ile kıkırdak kalınlık ilişkisi karşılaştırıldığında diz OA ve el OA grubunda serum endotelin düzeyi ile kıkırdak kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Diz+El OA grubunda serum endotelin düzeyi ile sol lateral femoral kondiler aralık kıkırdak kalınlığı arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır ($p=0,016$, $r=0,316$). Diz+El OA grubunda diğer bölgelerden yapılan kıkırdak kalınlık ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İlk aşamada yapılan istatistiksel analizde hastaların diz kıkırdak kalınlıklarının kontrol grubuna göre daha fazla bulunması nedeniyle, ikinci aşamada KL düzeylerine göre kıkırdak kalınlıklarıyla ET-1 düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi açısından subgrup analizi yapıldı. Subgrup analizinde KL düzeylerine göre kıkırdak kalınlıklarıyla ET-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Sağ diz KL evre 2, sağ MFK: $r=-0,026$, $p=0,857$, sağ İKA: $r=-0,007$, $p=0,961$, sağ LFK: $r=-0,101$, $p=0,480$; sağ diz evre 3: sağ MFK: $r=-0,194$, $p=0,243$, sağ İKA: $r=-0,241$, $p=0,146$, sağ LFK: $r=-0,037$, $p=0,825$; Sol diz KL evre 2, sol MFK: $r=-0,083$, $p=0,579$, sol İKA: $r=0,067$, $p=0,655$, sol LFK: $r=0,175$, $p=0,239$; sol diz evre 3, sol MFK: $r=-0,073$, $p=0,652$, sol İKA: $r=-0,118$, $p=0,462$, sol LFK: $r=-0,025$, $p=0,879$).

Kontrol grubunda serum endotelin düzeyi ile sağ medial femoral kondiler aralık, sağ lateral femoral kondiler aralık, sol lateral interkondiler aralık ve sol lateral femoral aralık arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır. (Tablo 14.) Kontrol grubunda sağ interkondiler alan, sol medial femoral kondiler aralık, sağ ve sol metakarpofalangeal aralık kıkırdak kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 16. Diz OA ve diz+el OA grubunda serum endotelin düzeyi ile femoral kondiler kıkırdığın ultrasonografik derecelendirilmesi arasındaki ilişki

Endotelin düzeyi		Kıkırdak yapısı-US derecelendirme (Sağ-sol diz)
Diz OA	r	0,11
	p	0,59
Diz+El OA	r	0,04
	p	0,72
Diz OA ve Diz+El OA	r	0,05
	p	0,59

Kümelı örneklemelerde korelasyon katsayısı hesaplama

Serum endotelin düzeyi ile femoral kondiler kıkırdığın ultrasonografik derecelendirilmesi arasındaki ilişki incelendiğinde serum endotelin düzeyi ile ultrasonografik kıkırdak derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

5 TARTIşMA

Osteoartritin moleküler patogenezi tam olarak bilinmemektedir; ancak çeşitli genetik, çevresel, metabolik ve biyomekanik faktörlerin patogeneizde katkısı olduğu düşünölmektedir. Araştırmalardan elde edilen bulgular OA'nın basit bir yıkım-onarım sürecinden ziyade inflamatuvar bir hastalık olarak ortaya çıktığını desteklemektedir [1]. Etkilenen eklemlerde kıkırdak esas hedef dokudur; fakat aynı zamanda sinoviyal dokular ve subkondral kemik de TNF, IL-1 ve bazı MMP'leri içeren değişik inflamatuvar sitokinlerin ve proteolitik enzimlerin artmış ekspresyonu gibi inflamatuvar değişiklikler göstermektedir [153, 215, 216].

OA'nın yeni tanımlanmış, "metabolik OA" olarak adlandırılan bir fenotipi metabolik sendrom ve obezite ile ilişkilendirilmiştir [217]. Hipertansiyon, dislipidemi, abdominal obezite ve bozulmuş glukoz toleransının birleşimi metabolik sendrom olarak adlandırılmaktadır. Metabolik sendrom, kronik düşük dereceli inflamasyonun bir örneği olarak kabul edilmektedir. Bu düşük dereceli sistemik inflamasyon OA patofizyolojisine katkıda bulunabileceği düşünölmektedir [218]. Meta-inflamasyon olarak da adlandırılan metabolik tetikli inflamasyon; OA patogenezinde yer alan vücut bileşimi, adipokinler, sitokinler, komplemanlar, lipidler ve vitamin D'deki anormalliklerin bir sonucu da olabilir [219, 220].

OA en yaygın artrit olduğu halde, patogenezi temeline dayanarak geliştirilen tanısal ya da prognostik biyobelirteçler veya terapötik ajanlarla ilgili çok az sonuç vardır. Standart tanı klinik ve radyografik bulgulara dayanmaktadır; fakat konvansiyonel radyografi erken hastalık için duyarlı değildir ve ağrı kaynaklarını belirlemede ve hastalık progresyonunu tahmin etmede etkili değildir. Manyetik rezonans görüntöleme; erken OA'nın tanısında çok duyarlıdır ve invaziv değildir; fakat pahalıdır ve erişimi zordur. O yüzden; erken OA tanısı ve hastalığın progresyonunu tahmin etmek için ultrason ve serum ya da sinoviyal sıvı biyobelirteçleri gibi yeni görüntöleme yöntemlerine ve biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç vardır. şu ana kadar OA ile ilişkili çeşitli ultrasonografik bulgular ile serum ya da sinoviyal sıvıdaki biyokimyasal faktörler arasında korelasyon olup olmadığı konusunu aydınlatacak yeterli araştırma yoktur [221].

İnflamatuvar sitokin mediyatörleri arasında yer alan endotelin-1 (ET-1) kuvvetli vazokonstriktör etkileri olan bir polipeptittir. ET-1'in inflamasyonla yakın ilişkisi vardır ve OA patogenezinde inflamasyonu uyararak rol oynadığı öne sürülmektedir [222].

ET-1'in insanlarda hem normal hem de OA'lı kıkırdak ve sinoviyal zarlarda üretildiği gösterilmiştir. Normal kıkırdakta ET-1 sadece birkaç hücrede ve özellikle yüzeyel zonda bulunmaktadır. OA'lı hastaların kıkırdağında ise hem yüzeyel hem de derin zonlarda bulunmaktadır. Normal sinoviyal zarda ET-1 yalnızca kan damarlarının endotel hücrelerinde bulunurken; OA'lı hastaların kan damarlarıyla birlikte sinoviyal zarı çevreleyen hücrelerinde de bulunmaktadır [196]. Khatib ve arkadaşları yaşlı kondrositlerin daha çok ET-1 ekspresyonu gösterdiğini ve ET-1 reseptörlerinin genç kondrositlere göre ET-1'e daha yüksek affinite gösterdiklerini belirtmişlerdir [194]. TNF- α kıkırdak endplate'inde ET-1 üretiminin doz bağımlı uyarılmasını sağlamaktadır [223]. Kültürdeki fare artiküler kondrositlerinin IL-1 β ile inkübasyonu ise ET-1 bağlanma bölgelerini arttırmaktadır [224].

ET-1'in kondrositlerdeki DNA ve protein sentezi üzerine etkisi bifaziktir. ET-1'in başlangıçtaki uyarıcı etkisi zamanla azalır ve inhibisyon süreci takip eder [195]. ET-1 inflamatuvar hücrelerin inflame ekleme toplanmasına; bu durum da sinoviyumun kalınlaşmasına ve sinovite yol açabilir. MMP-1 ve MMP-13 kıkırdak kollajeninin yıkımından sorumlu ana enzimlerdir. Bu enzimlerin miktarı ET-1 varlığında doz bağımlı olarak artmaktadır. ET-1 varlığında aynı zamanda OA kondrositlerindeki total kollajenaz miktarında artış olurken, TIMP-1 miktarında da azalma görülmektedir [196]. ET-1 uyarımını takiben iNOS gen ekspresyonunda indüklenme ve OA kondrositlerinde NO'nun aşırı miktarda salınımı görülmektedir. NO'nun fazla üretimi hücrelere toksiktir. NO proinflamatuvar genlerin transkripsiyonunu uyarmaktadır [195].

ET-1'in subkondral kemik yıkımındaki rolü büyük oranda bilinmemektedir [8]. OA'da sklerotik kemikteki osteoblastlar tarafından aberant α 1 ve α 2 zincir diziliminde olan kollajen 1'in aşırı üretimi olmaktadır, bu durum da mineralizasyon azlığına sebep olmaktadır [9]. İnflamatuvar sitokinlerin yüksekliği ya da TGF- β 1, IL-1 β , IL-6 ve PGE2 gibi mediyatörler defektif osteoblast oluşumunda rol oynayabilir [10]. Defektif osteoblastlar normal artiküler kondrositlerin fenotipini paratiroid

hormon ilişkili protein (PTHrP) ve MMP-13 seviyesini arttırarak hipertrofik farklılaşma yolunda değiştirebilir [206]. Tip I kollajen üretimi açısından sklerotik ve fibrotik süreçler arasında benzerlik olduğu düşünülürse; fibroziste anahtar rol oynayan TGF- β 1/ET-1 sinyal yolağının OA'da subkondral kemikteki sklerotik değişikliklerde rolü olabilir [8].

ET-1'in vazokonstriktif etkisinin de OA patofizyolojisinde rolünün olabileceği düşünülmektedir. Yakın dönem yapılan çalışmalar OA'daki kıkırdak değişikliklerinde vasküler değişikliklerin etkili olduğunu göstermiştir. Subkondral kemikteki ET-1 tarafından oluşturulmuş vazokonstriksiyonun interstisyel sıvı akımını azaltarak osteosit hipoksisini indüklediği düşünülmektedir. ET-1'in artiküler kıkırdak beslenmesini azaltarak artiküler kıkırdak yıkımını hızlandırması da olası hipotezlerdendir [225].

ET-1'in yüksekliği lokal ya da sistemik inflamasyondan kaynaklanabilir. Mekanik yüklerdeki anormallik tekrarlayan mikrotravmayı ve ET-1'in lokal üretimiyle inflamatuvar cevabı uyarabilir. Sistemik inflamasyon durumunda obezite, hipertansiyon (HT) ve diyabetes mellitus (DM) gibi ko-morbiditeler ET-1'in daha fazla yükselmesine sebep olmaktadır. Zaten, metabolik sendrom bileşenleri olan obezite, DM ve HT, OA gelişimi için de bir risk faktörüdür.

ET-1'in RA ve SSc gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda majör inflamatuvar mediyatörlerden biri olduğu öne sürülmektedir [3]. Haq ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada RA'lı hastaların sinoviyal sıvı ve serum ET-1 seviyelerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur [4]. Nahir ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada RA'lı ve OA'lı hastaların sinoviyal sıvılarındaki ET-1 seviyesi benzer bulunmuştur [5]. Bu durum OA'lı hastaların kontrollerden daha yüksek serum endotelin seviyesine sahip olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada, ET-1 ile OA ilişkisi açısından öne sürülen hipotezleri değerlendirmek açısından, diz ve/veya el osteoartritli hastalardaki ET-1 seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması ve ET-1 seviyeleri ile ultrasonografik olarak kıkırdak kalınlığı, kıkırdak morfolojisi ve klinik parametrelerin korele olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada OA grubuyla kontrol grubu birbiriyle karşılaştırıldığında OA grubunda serum endotelin seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Alt gruplar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında da diz OA ve diz+el OA gruplarında serum endotelin seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak, el OA grubuyla kontrol grubu arasında serum endotelin düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Sadece el OA olan denek sayısının azlığı nedeniyle bu durum ortaya çıkmış olabilir. Diğer bir hipotez de etyopatogenetik sürecin biraz daha farklı olduğu el OA'sında ET-1 ilişkisinin diz OA'lı olan bireydekilerden farklı olabileceğidir. Zhao Z ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada serum ET-1 seviyesi diz OA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur [222]. Bu çalışmada OA grubunda ET-1 seviyesinin yüksekliği diğer çalışmalardaki OA'lı hastalardaki ET-1 yüksekliğini destekler niteliktedir. Metabolik sendrom bileşenleri olan ve OA gelişimi için risk faktörleri arasında yer alan HT ve DM'nin ET'1'in daha da fazla yükselmesine sebep olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, OA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek ET-1 seviyesinin saptanmasında; OA grubundaki HT ve DM oranının kontrol grubuna göre yüksek olması da katkıda bulunmuş olabilir.

Yu ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada santral obezitesi bulunan kişilerde serum ET-1 seviyesi daha yüksek bulunmuş ve ET-1 seviyesi ile bel çevresi arasında pozitif ilişki saptanmıştır [226]. Bu çalışmada ise, diz OA grubunda serum endotelin düzeyi ile VKİ arasında pozitif yönde orta güçte bir ilişki saptanırken; diz+el OA grubu ve el OA grubunda anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durum yine, el-diz OA birlikteliğinde ve el OA patogenezlerindeki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

Bu çalışmada OA grubunda serum ET-1 düzeyi ile yaş ve diz-el ağrı süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kontrol grubunda serum endotelin düzeyi ile yaş arasında pozitif yönde orta güçte bir ilişki saptanmıştır. Kontrol grubunda ET-1 düzeyiyle yaş arasında ilişki saptanmasına rağmen; OA grubunda ilişkinin saptanmaması OA patogenezinde etkili olan diğer faktörler nedeniyle olabilir. Yine, OA gruplarında serum ET-1 düzeyi ile VAS, WOMAC ile değerlendirilen ağrı parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Diz+El OA grubunda serum ET-1 düzeyi ile el için VAS skoru ve WOMAC ağrı skoru arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmış olmakla birlikte ilişkinin negatif yönde olması klinik yönden anlamlı değildir. Bu çalışmada elde edilen sonuçların aksine; Gokin ve arkadaşları tarafından fareler üzerinde yapılan

araştırmada, ET-1'in subkutan enjeksiyonunun ağrı cevabı oluşturabileceği ve nosiseptif C liflerini doza bağımlı olarak aktive edebildiği bulunmuştur. ET-1 reseptör antagonistlerinin kullanılması ile farelerde subkutan enjeksiyon ile oluşan ağrı yanıtı ve eklem ağrısının azaldığı ve kıkırdak yapısının korunduğu gösterilmiştir [6]. Ancak, fare modelinde akut yanıtın değerlendirilmiş olması farklılık yaratıyor olabilir.

Çalışmada diz OA ve diz+el OA gruplarında serum endotelin düzeyi ile diz için KL evresi arasında istatistiksel olarak anlamlılık göstermese de pozitif yönde ilişki saptanmıştır. Zhao Z ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada ise diz OA'lı hastalarda serum ve sinoviyal sıvı ET-1 düzeyleriyle KL evresi arasında anlamlı ilişki saptanmış olup; KL evresi arttıkça serum ve sinoviyal sıvı ET-1 düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır [222]. Zhao Z ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada bizim çalışmamızdan farklı olarak daha fazla sayıda hasta üzerinde çalışma yürütülmüş ve KL evre 4 olan hastalar da çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmanın sonucunun farklı olması örneklem büyüklüğü ile ilgili olabilir. İstatistikçiler ve çalışma yürütücüleri olarak daha büyük örneklemle yürütülecek bir araştırmada istatistiksel olarak daha anlamlı bir ilişki çıkabilir.

Bu çalışmada el OA grubunda da ET-1 düzeyi ile KL evresi arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup literatürde el OA'lı hastalarda ET-1 düzeyiyle KL evresi ilişkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda OA grubuyla kontrol grubu arasındaki kıkırdak kalınlığı ölçümleri birbiriyle karşılaştırıldığında sağ ve sol diz için medial femoral kondiler aralık kıkırdak kalınlığı diz OA grubunda kontrol grubuna göre daha kalın olarak saptanmıştır. Önceki hayvan çalışmaları OA'nın erken evrelerinde kıkırdağın kalınlaşabileceğini göstermiştir [227, 228]. Bu durum kıkırdakta şişkinlik ya da hipertrofi olmasına bağlanmıştır [229]. Yakın dönem yapılan çalışmalarda; insan dizinde de OA'nın erken evrelerinde kıkırdağın kalınlaşabileceği gösterilmiştir. Hellio Le Gaverand ve arkadaşları KL evre 2 dize sahip olan kadınların ağırlık binen medial femorotibial alanda kalınlaşmış kıkırdağa sahip olduğunu; KL evre 3 dizlerde ise bu durumun görülmediğini göstermişlerdir [230]. Bu kesitsel çalışmanın devamı olarak Buck ve arkadaşları 2 yıllık kohort çalışmada kıkırdak kalınlaşmasının KL evre 2'de yaygın olduğunu fakat KL evre 3'te yaygın olmadığını göstermişlerdir

[231]. Frobell RB ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada sağlıklı katılımcılarla karşılaştırıldığında pre-radyografik OA ve KL evre 2 OA'da kıkırdak kalınlığı daha yüksek saptanmıştır [231]. Cotofana ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada erken radyografik diz OA'da radyografik OA'nın bulguları olmayan dizlerle karşılaştırıldığında özellikle marjinal osteofitlerin olduğu eksternal femoral alt bölgelerde daha yüksek kıkırdak kalınlığı saptanmıştır [229]. Cotofana S ve arkadaşları tarafından yapılan, bir dizinde kesin osteofitleri olup, eklem aralığında daralma olmayan ve diğer dizinde osteofitleri olmayan ve eklem aralığında daralma olmayan katılımcıların 1 yıllık süreçte kıkırdak kalınlığının değişiminin incelendiği araştırmada erken OA'da radyografik OA'sı bulunmayan dizlere göre kıkırdak kalınlaşmasının olmadığı belirtilmiştir. Bu durumun göreceli kısa geçici bir dönem kıkırdak şişkinliğinin sonrasında kademeli kıkırdak kaybının yerini almasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir [229]. Bizim çalışmamızda alınan KL evre 2 hasta sayısı, KL evre 3 hasta sayısına göre daha fazladır. Çalışmamızda sağ ve sol diz için medial femoral kondiler aralık kıkırdak kalınlığının OA grubunda daha kalın olup diğer kıkırdak ölçüm bölgelerinde kontrol grubuyla aralarında fark saptanmaması KL evre 2 hasta sayısının daha fazla olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda serum ET-1 düzeyi ile kıkırdak kalınlık ilişkisi karşılaştırıldığında diz OA ve el OA grubunda serum ET-1 düzeyi ile kıkırdak kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Diz+El OA grubunda ise serum ET-1 düzeyi ile sol lateral femoral kondiler aralık kıkırdak kalınlığı arasında pozitif yönde zayıf güçte bir ilişki saptanmıştır. ET-1'in artiküler kondrositlerde proteoglikan ve kollajen üretimini doz ve zaman bağımlı uyurabildiği ve ET-1'in ilk 24 saatteki uyarıcı etkisinin kademeli olarak azalıp sonuç olarak uzamış inkübasyonla inhibe edildiği çalışmalarda gösterilmiştir [200, 201]. Serum ET-1 düzeyi ile kıkırdak kalınlıkları arasında anlamlı ilişki saptanmaması ET-1'in göreceli kısa geçici bir dönem kıkırdak şişkinliğinin sonrasında kademeli kıkırdak kaybı oluşturmasıyla ilişkili olabilir, ya da ET-1 düzeyleriyle ultrasonografik olarak değerlendirilen kıkırdak kalınlıkları arasında bir ilişki yoktur

Çalışmada serum endotelin düzeyi ile ultrasonografik olarak kıkırdak yıpranma derecesi arasında gözlenen pozitif yöndeki bir ilişki istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Appleton ve arkadaşları dejenere kıkırdakta artiküler kondrositlerin farklı gen ekspresyonu değişikliklerini incelemiş ve artiküler

kıkırdak yıkımında endotelinin aday genlerden birisi olduğunu bulmuşlardır [232]. Dejenenere kıkırdak end-plate'i kontrollere göre daha yüksek ET-1 üretimi göstermektedir [223]. ET-1'deki artış, osteoartritik kondrositlerde *in vitro* kıkırdak yıkımında temel rolü oynayan enzimlerden MMP-1 ve MMP-13 ekspresyonunu uyarabilir [196]. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da serum endotelin düzeyi arttıkça kıkırdak yıpranma derecesinde artış olması, ET-1'in kıkırdak üzerine gösterilmiş olan etkiklerini destekler niteliktedir.

Sonuç olarak; bu çalışma OA'lı hastalarda kontrol grubuna göre ET-1 düzeylerinin daha yüksek olduğunu gösteren sınırlı sayıdaki araştırmayı destekler niteliktedir. Bu ilişkinin radyografik değerlendirme ile ilişkisini irdeleyen ikinci araştırmadır. ET-1 seviyeleri ile ultrasonografik olarak kıkırdak kalınlığı ve kıkırdak morfolojisi arasındaki ilişkiyi inceleyen tek çalışma olması nedeniyle farklılık göstermektedir. Ancak bu araştırmadan elde edilen sonuçlar, ET-1'in OA patogenezi ve kıkırdak morfolojisi ile ilişkisini aydınlatmak konusunda yeterli değildir. ET-1 ile OA arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için bu çalışmanın kısıtlılıklarını da dikkate alan daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

1. Çalışmadaki hasta sayısının, alt gruplara ayrıldığı zaman istatistiksel değerlendirme için yeterli olmaması
2. Çalışmaya yalnızca kadınların alınmış olması; bu şekilde elde edilen sonuçlar tüm OA'lı bireylere genellenemez.
3. Sadece el OA grubundaki hasta sayısının az olması
4. Kellgren-Lawrence evre 4 hastaların çalışmaya alınmaması; kıkırdağın doğal yaşlanma sürecinin sonuçları etkileyebileceği gerekçesiyle KL evre 4 hastalar çalışmaya alınmamıştır. Bu grupta ileri derecede yapısal hasar mevcuttur. Ancak, KL evre 4 hastaların çalışmaya alınmaması sonuçların genellenebilirliğine engel olmaktadır.
5. Çalışmanın kesitsel nitelikte olması izlem sürecinde ET-1 ve kıkırdak değişiklikleri ilişkisi açısından bilgi eksikliğine yol açmaktadır.
6. Araştırmada kullanılan radyolojik morfolojik değerlendirme yöntemlerinin biyobelirteç olan ET-1 ile ilişkisini göstermede histolojik bir değerlendirme olmamaları nedeniyle etkisi kısıtlıdır.

6 SONUÇLAR

1. OA grubunda kontrol grubuna göre serum ET-1 seviyesi daha yüksektir.
2. Diz OA ve diz+el OA gruplarında serum endotelin düzeyi ile diz için KL evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da da pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır.
3. El OA ve diz+el OA gruplarında ET-1 düzeyi ile el için KL evresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
4. OA grubunda serum ET-1 düzeyi ile yaş ve diz-el ağrı süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
5. Diz OA grubunda serum ET-1 düzeyi ile diz için VAS, WOMAC ağrı skorları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Diz+El OA grubunda serum endotelin düzeyi ile el için VAS skoru ve WOMAC ağrı skoru arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır, ancak klinik olarak önemi yoktur.
6. OA grubunda serum ET-1 düzeyi ile kıkırdak kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
7. Serum endotelin düzeyi ile dizdeki kıkırdağın yapısı arasındaki ilişki incelendiğinde serum endotelin düzeyi ile kıkırdak yıpranma derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

ÖZET

Amaç: Diz ve/veya el osteoartritli (OA) hastalardaki endotelin-1 (ET-1) seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması ve ET-1 seviyeleri ile kıkırdak morfolojisi ve klinik parametrelerin ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma, kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışmaya toplam 146 kişi dahil edildi. Osteoartrit grubuna 96 hasta, kontrol grubuna 50 gönüllü katıldı. Osteoartrit alt gruplarında; diz OA grubunda 31 hasta, diz+el OA grubunda 58 hasta ve el OA grubunda 7 hasta mevcuttu. Çalışmaya katılan bireylerin bilateral diz ve el eklemlerinin radyografik ve ultrasonografik (US) değerlendirimi yapıldı. Çalışmaya katılan bireylerin kıkırdaklarının yapısal değişikliklerini değerlendirmek amacı ile US ile dizde distal femoral kıkırdak kalınlığı, elde ise metakarpofalangeal (MKF) eklem kıkırdak kalınlığı ölçüldü. Distal femoral kıkırdak kalınlığı ölçümleri medial femoral kondil, lateral femoral kondil ve interkodiler alanın orta noktalarından yapıldı. MKF eklem kıkırdak kalınlığı ölçümleri, 2. MKF ekleminde yapıldı. Hastaların ağrı ve fonksiyonel açıdan değerlendirimi VAS, WOMAC ve Duruöz el indeksi kullanılarak yapıldı. Çalışmaya katılan bireylerin serum ET-1 düzeyleri ölçümü ELISA yöntemi ile yapıldı.

Bulgular: Serum ET-1 düzeyi OA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. OA'lı hastalarda serum ET-1 düzeyi ile kıkırdak kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Diz OA'lı hastalarda serum ET-1 düzeyi ile diz için KL evresi ve ultrasonografik olarak femoral kondiler kıkırdak derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmasa da pozitif yönde ilişki saptanmıştır. Diz OA'lı hastalarda serum ET-1 seviyesi ve klinik parametreler arasında ilişki saptanmamıştır. El OA'lı hastalarda serum ET-1 seviyesi ile KL evresi ve klinik parametreler arasında ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Serum ET-1 düzeyi OA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksektir. Diz ve/veya el OA'lı hastalarda serum ET-1 seviyesi ile radyografik şiddet, ultrasonografik bulgular ve ağrı parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır. OA'lı hastalarda ET-1 ile kıkırdak kalınlığı ve morfolojisi ilişkisini araştıran daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Diz osteoartriti, el osteoartriti, endotelin-1, kıkırdak

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to compare levels of endothelin-1 (ET-1) between patients with knee and/or hand osteoarthritis (OA) and control group and to investigate the correlation of ET-1 with cartilage morphology and clinical parameters.

Methods: This was a cross-sectional study. 146 people were included in the study. 96 patients participated in OA and 50 volunteers participated in control groups. There were 31 patients in knee OA group, 58 patients in knee and hand OA group and 7 patients in hand OA group. Both knee and hand joints of the participants were examined using plain radiography and ultrasonography (US). In order to assess the structural changes of cartilage of the participants, distal femoral cartilage thickness and metacarpophalangeal cartilage (MCP) thickness measured by using US. Distal femoral cartilage thickness was measured from midpoints of the right medial condyle (RMC), right lateral condyle (RLC), right intercondylar area (RIA), left medial condyle (LMC), left intercondylar area (LIA) and left lateral condyle (LLC). MCP joint cartilage thickness was measured from 2nd MCP. Subjects were evaluated for pain and functional status by using VAS, WOMAC and Duruöz hand index. Serum ET-1 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: Serum ET-1 levels were higher in the patients with OA compared to the control group. Serum ET-1 levels were not correlated with cartilage thickness in the patients with OA. Although no statistical significant correlation was determined, serum ET-1 levels were positively correlated with Kellgren-Lawrence (KL) grades for knee and ultrasonographic grading of femoral condylar cartilage in the patients with knee OA. Serum ET-1 levels were not correlated with clinical parameters in the patients with knee OA. Serum ET-1 levels were not correlated with KL grading for hand and clinical parameters in the patients with hand OA.

Conclusion: The present study showed that the patients with OA have higher serum ET-1 compared to the control group. Serum ET-1 levels were not correlated with radiographic severity, ultrasonographic findings and pain parameters in the patients with knee and/or hand OA. Further studies are necessary to investigate the correlation between serum ET-1 levels and cartilage thickness and morphology.

Key Words: Knee osteoarthritis, hand osteoarthritis, endothelin-1, cartilage

KAYNAKLAR

1. Berenbaum, F., Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage*, 2013. 21(1): p. 16-21.
2. Golightly, Y.M., et al., Biomarkers of incident radiographic knee osteoarthritis: do they vary by chronic knee symptoms? *Arthritis Rheum*, 2011. 63(8): p. 2276-83.
3. Leask, A., Signaling in fibrosis: targeting the TGF beta, endothelin-1 and CCN2 axis in scleroderma. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2009. 1: p. 115-22.
4. Haq, A., et al., Serum and synovial fluid concentrations of endothelin-1 in patients with rheumatoid arthritis. *J Med*, 1999. 30(1-2): p. 51-60.
5. Nahir, A.M., et al., Presence of immunoreactive endothelin in synovial fluid: analysis of 22 cases. *J Rheumatol*, 1991. 18(5): p. 678-80.
6. Gokin, A.P., et al., Local injection of endothelin-1 produces pain-like behavior and excitation of nociceptors in rats. *J Neurosci*, 2001. 21(14): p. 5358-66.
7. Griswold, D.E., et al., Endothelin B receptor modulates inflammatory pain and cutaneous inflammation. *Mol Pharmacol*, 1999. 56(4): p. 807-12.
8. Sin, A., et al., The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of subchondral bone disturbance and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015. 23(4): p. 516-24.
9. Altman, R.D. and G.E. Gold, Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007. 15 Suppl A: p. A1-56.
10. Bijsterbosch, J., et al., Clinical burden of erosive hand osteoarthritis and its relationship to nodes. *Ann Rheum Dis*, 2010. 69(10): p. 1784-8.
11. PE., D.C., ed. A. T. 2006, Kelley Romatoloji 1493-1507.
12. Felson, D.T., et al., Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med*, 2000. 133(8): p. 635-46.
13. Felson, D.T. and Y. Zhang, An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum*, 1998. 41(8): p. 1343-55.
14. Lawrence, R.C., et al., Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*, 2008. 58(1): p. 26-35.
15. Arden, N. and M.C. Nevitt, Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006. 20(1): p. 3-25.
16. Johnson, V.L. and D.J. Hunter, The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2014. 28(1): p. 5-15.
17. Harris, E.D., et al., Kelley's textbook of rheumatology. 6th ed. ed. 2001, Philadelphia: W.B. Saunders Co.
18. Hochberg, M.C., Rheumatology. 2003, Edinburgh ; New York: Mosby. 2 v.
19. EJ-MA, T., Structure and function of normal human adult articular cartilage, in *Osteoarthritis Clinical and Experimental Aspects*, J.-Y. Reginster, Pelletier, J.-P., Martel-Pelletier, J., Henrotin, Y. , Editor. 1999.
20. Poole, A.R., et al., Composition and structure of articular cartilage: a template for tissue repair. *Clin Orthop Relat Res*, 2001(391 Suppl): p. S26-33.
21. Heinegard D, B.M., Lorenzo P, Pathogenesis of structural changes in the osteoarthritic joint, in *Osteoarthritis*, D.M. Brandt KD, Lohmander SL, Editor., New York: Oxford University Press Inc; 2003:73-92.

22. Wu, J.J., P.E. Woods, and D.R. Eyre, Identification of cross-linking sites in bovine cartilage type IX collagen reveals an antiparallel type II-type IX molecular relationship and type IX to type IX bonding. *J Biol Chem*, 1992. 267(32): p. 23007-14.
23. Cremer, M.A., E.F. Rosloniec, and A.H. Kang, The cartilage collagens: a review of their structure, organization, and role in the pathogenesis of experimental arthritis in animals and in human rheumatic disease. *J Mol Med (Berl)*, 1998. 76(3-4): p. 275-88.
24. AR, P., Cartilage in health and disease, in *A Textbook of Rheumatology*, P. Koopman W. Lippincott Williams &Wilkins, Editor. 2000, Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia. p. 226–84.
25. Angel, M., Razzano, P. and Grande, D., Defining The Challenge : The Basic Science Of Articular Cartilage Repair And Response To Injury, in *Lippincott Williams & Wilkins, Inc.* 2003. p. 168-181.
26. Arikawa-Hirasawa, E., et al., Perlecan is essential for cartilage and cephalic development. *Nat Genet*, 1999. 23(3): p. 354-8.
27. Mansson, B., et al., Association of chondroadherin with collagen type II. *J Biol Chem*, 2001. 276(35): p. 32883-8.
28. Arai, K., et al., Analysis of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) degradation and synthesis in equine joint disease. *Equine Vet J*, 2005. 37(1): p. 31-6.
29. Mitchell, P.G., et al., Cloning, expression, and type II collagenolytic activity of matrix metalloproteinase-13 from human osteoarthritic cartilage. *J Clin Invest*, 1996. 97(3): p. 761-8.
30. Hardingham, T.E., et al., Effects of growth factors and cytokines on proteoglycan turnover in articular cartilage. *Br J Rheumatol*, 1992. 31 Suppl 1: p. 1-6.
31. Morales, T.I., Transforming growth factor-beta and insulin-like growth factor-1 restore proteoglycan metabolism of bovine articular cartilage after depletion by retinoic acid. *Arch Biochem Biophys*, 1994. 315(1): p. 190-8.
32. Thonar MA, M.K., Manicourt DH, Kuettner KE, in *Osteoarthritis Clinical and Experimental Aspects*, J.-Y. Reginster, Pelletier, J.-P., Martel-Pelletier, J., Henrotin, Y., Editor., Springer, Berlin 1999:1-19.
33. Hlavacek, M., The influence of the acetabular labrum seal, intact articular superficial zone and synovial fluid thixotropy on squeeze-film lubrication of a spherical synovial joint. *J Biomech*, 2002. 35(10): p. 1325-35.
34. Griffin, T.M. and F. Guilak, The role of mechanical loading in the onset and progression of osteoarthritis. *Exerc Sport Sci Rev*, 2005. 33(4): p. 195-200.
35. Chu, Q., et al., Elevation of a collagenase generated type II collagen neoepitope and proteoglycan epitopes in synovial fluid following induction of joint instability in the dog. *Osteoarthritis Cartilage*, 2002. 10(8): p. 662-9.
36. Mow VC, H.T., Mechanical properties of normal and osteoarticular cartilage, and the mechanobiology of chondrocytes, in *Osteoarthritis Oxford*, New York, 2003:102-12.
37. DB, B., Subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. Mechanical aspects, in *Osteoarthritis*, D.M. Brandt KD, Lohmander LS. , Editor., Oxford, New York, 2003:125-33.

38. G, N., Role of Mechanical factors in the etiology, pathogenesis and progression of osteoarthritis, in *Osteoarthritis Clinical and Experimental aspects*, P.J. Reginster YJ, Pelletier JM, Henrotin Y, Editor., Springer, Berlin 1999:101-14.
39. Hannan, M.T., et al., Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. *The Framingham Study. Arthritis Rheum*, 1993. 36(12): p. 1671-80.
40. Armstrong, S.J., R.A. Read, and R. Price, Topographical variation within the articular cartilage and subchondral bone of the normal ovine knee joint: a histological approach. *Osteoarthritis Cartilage*, 1995. 3(1): p. 25-33.
41. Hilal, G., et al., Osteoblast-like cells from human subchondral osteoarthritic bone demonstrate an altered phenotype in vitro: possible role in subchondral bone sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1998. 41(5): p. 891-9.
42. Garnero, P., et al., Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis*, 2001. 60(6): p. 619-26.
43. Kronheim, S.R., et al., Purification of interleukin-1 beta converting enzyme, the protease that cleaves the interleukin-1 beta precursor. *Arch Biochem Biophys*, 1992. 296(2): p. 698-703.
44. Martel-Pelletier, J., N. Alaaeddine, and J.P. Pelletier, Cytokines and their role in the pathophysiology of osteoarthritis. *Front Biosci*, 1999. 4: p. D694-703.
45. Pelletier, J.P., et al., Synthesis of metalloproteases and interleukin 6 (IL-6) in human osteoarthritic synovial membrane is an IL-1 mediated process. *J Rheumatol Suppl*, 1995. 43: p. 109-14.
46. Amin, A.R., Regulation of tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor converting enzyme in human osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 1999. 7(4): p. 392-4.
47. Loeser, R.F., et al., Detection of nitrotyrosine in aging and osteoarthritic cartilage: Correlation of oxidative damage with the presence of interleukin-1beta and with chondrocyte resistance to insulin-like growth factor 1. *Arthritis Rheum*, 2002. 46(9): p. 2349-57.
48. Hirai, Y., et al., Effects of nitric oxide on matrix metalloproteinase-2 production by rheumatoid synovial cells. *Life Sci*, 2001. 68(8): p. 913-20.
49. Amin, A.R. and S.B. Abramson, The role of nitric oxide in articular cartilage breakdown in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 1998. 10(3): p. 263-8.
50. Kang, E.H., et al., Adiponectin is a potential catabolic mediator in osteoarthritis cartilage. *Arthritis Res Ther*, 2010. 12(6): p. R231.
51. Seitz, M., et al., Constitutive mRNA and protein production of macrophage colony-stimulating factor but not of other cytokines by synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Br J Rheumatol*, 1994. 33(7): p. 613-9.
52. Lafeber, F.P., et al., Osteoarthritic human cartilage is more sensitive to transforming growth factor beta than is normal cartilage. *Br J Rheumatol*, 1993. 32(4): p. 281-6.
53. Dore, S., et al., Human osteoarthritic chondrocytes possess an increased number of insulin-like growth factor 1 binding sites but are unresponsive to

- its stimulation. Possible role of IGF-1-binding proteins. *Arthritis Rheum*, 1994. 37(2): p. 253-63.
54. Vilensky, J.A., Innervation of the joint and its role in osteoarthritis, in *Neuromuscular system*, D.M. Brandt KD, Lohmander L.S., Editor., Oxford, New York, 2003:161-7.
 55. Dieppe, P., Subchondral bone should be the main target for the treatment of pain and disease progression in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 1999. 7(3): p. 325-6.
 56. McDougall, J.J., W.R. Ferrell, and R.C. Bray, Neurogenic origin of articular hyperemia in early degenerative joint disease. *Am J Physiol*, 1999. 276(3 Pt 2): p. R745-52.
 57. Slemenda, C., et al., Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med*, 1997. 127(2): p. 97-104.
 58. Hurley, M.V. and D.L. Scott, Improvements in quadriceps sensorimotor function and disability of patients with knee osteoarthritis following a clinically practicable exercise regime. *Br J Rheumatol*, 1998. 37(11): p. 1181-7.
 59. Konttinen, Y.T., et al., Innervation of the joint and role of neuropeptides. *Ann N Y Acad Sci*, 2006. 1069: p. 149-54.
 60. Lattanzio, P.J., et al., Effects of fatigue on knee proprioception. *Clin J Sport Med*, 1997. 7(1): p. 22-7.
 61. Koralewicz, L.M. and G.A. Engh, Comparison of proprioception in arthritic and age-matched normal knees. *J Bone Joint Surg Am*, 2000. 82-A(11): p. 1582-8.
 62. Rosen, J.M.G.J.F.E., *Musculoskeletal Examination* 3rd edition. 3rd edition. p. 337.
 63. A., E., *Temel klinik anatomi*. 2006, Güneş kitabevi. p. 384-393.
 64. Birvar K, M.R.A. *Sermet yayınevi* 1990; 94-97.
 65. Peat, G., R. McCarney, and P. Croft, Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis*, 2001. 60(2): p. 91-7.
 66. Hunter, D.J., et al., Change in joint space width: hyaline articular cartilage loss or alteration in meniscus? *Arthritis Rheum*, 2006. 54(8): p. 2488-95.
 67. Cheung, P.P., L. Gossec, and M. Dougados, What are the best markers for disease progression in osteoarthritis (OA)? *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2010. 24(1): p. 81-92.
 68. Zhang, Y., et al., Methodologic challenges in studying risk factors for progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010. 62(11): p. 1527-32.
 69. Silverwood, V., et al., Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015. 23(4): p. 507-15.
 70. Jarvholm, B., et al., Age, bodyweight, smoking habits and the risk of severe osteoarthritis in the hip and knee in men. *Eur J Epidemiol*, 2005. 20(6): p. 537-42.
 71. von Porat, A., E.M. Roos, and H. Roos, High prevalence of osteoarthritis 14 years after an anterior cruciate ligament tear in male soccer players: a study

- of radiographic and patient relevant outcomes. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63(3): p. 269-73.
72. Boszotta, H., et al., [Long-term results of arthroscopic meniscectomy]. *Aktuelle Traumatol*, 1994. 24(1): p. 30-4.
 73. Neyret, P., S.T. Donell, and H. Dejour, Osteoarthritis of the knee following meniscectomy. *Br J Rheumatol*, 1994. 33(3): p. 267-8.
 74. Hunter, D.J., et al., The association of meniscal pathologic changes with cartilage loss in symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2006. 54(3): p. 795-801.
 75. Englund, M., The role of the meniscus in osteoarthritis genesis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2008. 34(3): p. 573-9.
 76. Felson, D.T., Clinical practice. Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*, 2006. 354(8): p. 841-8.
 77. Coggon, D., et al., Occupational physical activities and osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*, 2000. 43(7): p. 1443-9.
 78. McAlindon, T.E., et al., Level of physical activity and the risk of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham study. *Am J Med*, 1999. 106(2): p. 151-7.
 79. Hootman, J.M., et al., Influence of physical activity-related joint stress on the risk of self-reported hip/knee osteoarthritis: a new method to quantify physical activity. *Prev Med*, 2003. 36(5): p. 636-44.
 80. Cooper, C., et al., Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2000. 43(5): p. 995-1000.
 81. Verweij, L.M., et al., Physical activity and incident clinical knee osteoarthritis in older adults. *Arthritis Rheum*, 2009. 61(2): p. 152-7.
 82. Newton, P.M., et al., Winner of the 1996 Cabaud Award. The effect of lifelong exercise on canine articular cartilage. *Am J Sports Med*, 1997. 25(3): p. 282-7.
 83. Felson, D.T., et al., Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med*, 1988. 109(1): p. 18-24.
 84. Kiviranta, I., et al., Moderate running exercise augments glycosaminoglycans and thickness of articular cartilage in the knee joint of young beagle dogs. *J Orthop Res*, 1988. 6(2): p. 188-95.
 85. Kiviranta, I., et al., Articular cartilage thickness and glycosaminoglycan distribution in the young canine knee joint after remobilization of the immobilized limb. *J Orthop Res*, 1994. 12(2): p. 161-7.
 86. Arokoski, J., et al., Long-distance running causes site-dependent decrease of cartilage glycosaminoglycan content in the knee joints of beagle dogs. *Arthritis Rheum*, 1993. 36(10): p. 1451-9.
 87. Radin, E.L., et al., Effects of mechanical loading on the tissues of the rabbit knee. *J Orthop Res*, 1984. 2(3): p. 221-34.
 88. Chang, A., et al., Thrust during ambulation and the progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2004. 50(12): p. 3897-903.
 89. Seavey, W.G., J.H. Kurata, and R.D. Cohen, Risk factors for incident self-reported arthritis in a 20 year followup of the Alameda County Study Cohort. *J Rheumatol*, 2003. 30(10): p. 2103-11.

90. Ettinger, W.H., et al., Long-term physical functioning in persons with knee osteoarthritis from NHANES. I: Effects of comorbid medical conditions. *J Clin Epidemiol*, 1994. 47(7): p. 809-15.
91. Loughlin, J., et al., Association analysis of the vitamin D receptor gene, the type I collagen gene COL1A1, and the estrogen receptor gene in idiopathic osteoarthritis. *J Rheumatol*, 2000. 27(3): p. 779-84.
92. Southam, L., et al., Microsatellite association mapping of a primary osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 6p12.3-q13. *Arthritis Rheum*, 2004. 50(12): p. 3910-4.
93. Uitterlinden, A.G., et al., Vitamin D receptor genotype is associated with radiographic osteoarthritis at the knee. *J Clin Invest*, 1997. 100(2): p. 259-63.
94. Ushiyama, T., et al., Estrogen receptor gene polymorphism and generalized osteoarthritis. *J Rheumatol*, 1998. 25(1): p. 134-7.
95. Zhai, G., et al., Insulin-like growth factor I gene promoter polymorphism, collagen type II alpha1 (COL2A1) gene, and the prevalence of radiographic osteoarthritis: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63(5): p. 544-8.
96. Woolhead, G., et al., Night pain in hip and knee osteoarthritis: a focus group study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010. 62(7): p. 944-9.
97. Arendt-Nielsen, L., et al., Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, 2010. 149(3): p. 573-81.
98. Schaible, H.G., M. Schmelz, and I. Tegeder, Pathophysiology and treatment of pain in joint disease. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006. 58(2): p. 323-42.
99. McDougall, J.J., Arthritis and pain. Neurogenic origin of joint pain. *Arthritis Res Ther*, 2006. 8(6): p. 220.
100. Fraenkel L, F.D., Osteoarthritis, in *Principles and Practice Geriatric Medicine*, M.J. Sinclair AJ, Editor., Wiley 2006:961-72.
101. Woolf, C.J. and M.W. Salter, Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 2000. 288(5472): p. 1765-9.
102. S, T., Osteoartritde Klinik Tablo ve Değerlendirme, in *Romatoloji*, Y.P. Ataman Ş, Editor. 2012, Nobel.
103. Altman, R., et al., Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*, 1986. 29(8): p. 1039-49.
104. Hayashi, D., F.W. Roemer, and A. Guermazi, Imaging for osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*, 2016.
105. Guermazi, A., et al., Imaging in osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2008. 34(3): p. 645-87.
106. H., G., Osteoartritde Görüntüleme, in *Romatoloji* Y.P. Ataman S, Editor. 2012, Medikal&Nobel. p. 681-707.
107. Klauser, A.S., et al., Sonographic criteria for therapy follow-up in the course of ultrasound-guided intra-articular injections of hyaluronic acid in hand osteoarthritis. *Eur J Radiol*, 2012. 81(7): p. 1607-11.
108. Jordan, K.M., et al., EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2003. 62(12): p. 1145-55.

109. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum*, 2000. 43(9): p. 1905-15.
110. Zhang, W., et al., OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008. 16(2): p. 137-62.
111. Tuncer T., C.H.F., Kacar C. et al., Evidence-Based Recommendations for the Management of Knee Osteoarthritis: A Consensus Report of the Turkish League Against Rheumatism. *Archives of Rheumatology*, 2012. Volume 27(Issue 1): p. 001-017.
112. Felson, D.T., et al., Occupational physical demands, knee bending, and knee osteoarthritis: results from the Framingham Study. *J Rheumatol*, 1991. 18(10): p. 1587-92.
113. Manninen, P., et al., Physical workload and the risk of severe knee osteoarthritis. *Scand J Work Environ Health*, 2002. 28(1): p. 25-32.
114. Felson, D.T., et al., Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med*, 1992. 116(7): p. 535-9.
115. Zhang, W., et al., EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(1): p. 8-17.
116. Kirkley, A., et al., The effect of bracing on varus gonarthrosis. *J Bone Joint Surg Am*, 1999. 81(4): p. 539-48.
117. Pham, T., et al., Laterally elevated wedged insoles in the treatment of medial knee osteoarthritis. A two-year prospective randomized controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004. 12(1): p. 46-55.
118. Pendleton, A., et al., EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2000. 59(12): p. 936-44.
119. Schnitzer, T.J., M. Kamin, and W.H. Olson, Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, 1999. 42(7): p. 1370-7.
120. Zhang, W., 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). *Ann Rheum Dis*, 2007. 66(3): p. 377-88.
121. Deal, C.L., et al., Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double-blind trial. *Clin Ther*, 1991. 13(3): p. 383-95.
122. Arıncı K, E.A., *Anatomi*. 2001, Güneş kitapevi, 3. Baskı, Ankara.
123. M, Y., *Lokomotor Sistem Anatomisi*. 2003, Nobel tıp kitapevi.
124. Beren M, Y., Üst ekstremit eklemleri, in *Lokomotor Sistem Anatomisi*. 2003; 158-69, Nobel tıp kitapevi.
125. B., K., *El Rehabilitasyonu*, in *Tıbbi Rehabilitasyon*. 1995; 575-78, Nobel Tıp Kitabevleri.
126. Duncan, S.F., C.E. Saracevic, and R. Kakinoki, Biomechanics of the hand. *Hand Clin*, 2013. 29(4): p. 483-92.

127. Zhang, Y., et al., Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am J Epidemiol*, 2002. 156(11): p. 1021-7.
128. Jamshidi, A.R., et al., Clinical hand osteoarthritis in Tehran: prevalence, signs, symptoms, and pattern - COPCORD stage I, Iran study. *J Rheumatol*, 2008. 35(7): p. 1467-8.
129. Andrianakos, A.A., et al., Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study. *J Rheumatol*, 2006. 33(12): p. 2507-13.
130. Carmona, L., et al., The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*, 2001. 60(11): p. 1040-5.
131. Zhang, Y. and J.M. Jordan, Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2008. 34(3): p. 515-29.
132. Dahaghin, S., et al., Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann Rheum Dis*, 2005. 64(5): p. 682-7.
133. van Saase, J.L., et al., Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis*, 1989. 48(4): p. 271-80.
134. de Klerk, B.M., et al., No clear association between female hormonal aspects and osteoarthritis of the hand, hip and knee: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*, 2009. 48(9): p. 1160-5.
135. Dahaghin, S., et al., Prevalence and determinants of one month hand pain and hand related disability in the elderly (Rotterdam study). *Ann Rheum Dis*, 2005. 64(1): p. 99-104.
136. Stecher, R.M., A.H. Hersh, and H. Hauser, Heberden's nodes; the family history and radiographic appearance of a large family. *Am J Hum Genet*, 1953. 5(1): p. 46-60.
137. Ishimori, M.L., et al., Heritability patterns in hand osteoarthritis: the role of osteophytes. *Arthritis Res Ther*, 2010. 12(5): p. R180.
138. Stefansson, S.E., et al., Genomewide scan for hand osteoarthritis: a novel mutation in matrilin-3. *Am J Hum Genet*, 2003. 72(6): p. 1448-59.
139. Kamarainen, O.P., et al., Aggrecan core protein of a certain length is protective against hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006. 14(10): p. 1075-80.
140. El-Sherif, H.E., R. Kamal, and O. Moawyah, Hand osteoarthritis and bone mineral density in postmenopausal women; clinical relevance to hand function, pain and disability. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008. 16(1): p. 12-7.
141. Haara, M.M., et al., Association of radiological hand osteoarthritis with bone mineral mass: a population study. *Rheumatology (Oxford)*, 2005. 44(12): p. 1549-54.
142. Lubrano, E., et al., The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br J Rheumatol*, 1996. 35(12): p. 1314-8.
143. Kraus, V.B., et al., Articular hypermobility is a protective factor for hand osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2004. 50(7): p. 2178-83.

144. Davies-Tuck, M.L., et al., Smoking is associated with increased cartilage loss and persistence of bone marrow lesions over 2 years in community-based individuals. *Rheumatology (Oxford)*, 2009. 48(10): p. 1227-31.
145. Addimanda, O., et al., Clinical associations in patients with hand osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*, 2012. 41(4): p. 310-3.
146. Grotle, M., et al., Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord*, 2008. 9: p. 132.
147. Nakamura, R., et al., The aetiological significance of work-load in the development of osteoarthritis of the distal interphalangeal joint. *J Hand Surg Br*, 1993. 18(4): p. 540-2.
148. Lawrence, J.S., Rheumatism in cotton operatives. *Br J Ind Med*, 1961. 18: p. 270-6.
149. Jensen, V., H. Boggild, and J.P. Johansen, Occupational use of precision grip and forceful gripping, and arthrosis of finger joints: a literature review. *Occup Med (Lond)*, 1999. 49(6): p. 383-8.
150. Anandarajah, A., Erosive osteoarthritis. *Discov Med*, 2010. 9(48): p. 468-77.
151. Kwok, W.Y., et al., Erosive hand osteoarthritis: its prevalence and clinical impact in the general population and symptomatic hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011. 70(7): p. 1238-42.
152. Haugen, I.K., et al., Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis*, 2011. 70(9): p. 1581-6.
153. Stern, A.G., et al., Association of erosive hand osteoarthritis with a single nucleotide polymorphism on the gene encoding interleukin-1 beta. *Osteoarthritis Cartilage*, 2003. 11(6): p. 394-402.
154. Ramonda, R., et al., Immunogenetic aspects of erosive osteoarthritis of the hand in patients from northern Italy. *Scand J Rheumatol*, 2011. 40(2): p. 139-44.
155. Kloppenburg, M. and W.Y. Kwok, Hand osteoarthritis--a heterogeneous disorder. *Nat Rev Rheumatol*, 2012. 8(1): p. 22-31.
156. Cooper, C., et al., Generalized osteoarthritis in women: pattern of joint involvement and approaches to definition for epidemiological studies. *J Rheumatol*, 1996. 23(11): p. 1938-42.
157. Marshall, M., et al., Radiographic hand osteoarthritis: patterns and associations with hand pain and function in a community-dwelling sample. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009. 17(11): p. 1440-7.
158. Dillon, C.F., et al., Symptomatic hand osteoarthritis in the United States: prevalence and functional impairment estimates from the third U.S. National Health and Nutrition Examination Survey, 1991-1994. *Am J Phys Med Rehabil*, 2007. 86(1): p. 12-21.
159. Niu, J., et al., Symmetry and clustering of symptomatic hand osteoarthritis in elderly men and women: the Framingham Study. *Rheumatology (Oxford)*, 2003. 42(2): p. 343-8.
160. Dominick, K.L., et al., Relationship of radiographic and clinical variables to pinch and grip strength among individuals with osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2005. 52(5): p. 1424-30.

161. Bijsterbosch, J., et al., Thumb base involvement in symptomatic hand osteoarthritis is associated with more pain and functional disability. *Ann Rheum Dis*, 2010. 69(3): p. 585-7.
162. Altman, R., et al., The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum*, 1990. 33(11): p. 1601-10.
163. Bellamy, N., et al., Clinimetric properties of the AUSCAN Osteoarthritis Hand Index: an evaluation of reliability, validity and responsiveness. *Osteoarthritis Cartilage*, 2002. 10(11): p. 863-9.
164. Dreiser, R.L., et al., Validation of an algofunctional index for osteoarthritis of the hand. *Rev Rhum Engl Ed*, 1995. 62(6 Suppl 1): p. 43S-53S.
165. Ziebland, S., et al., Comparison of two approaches to measuring change in health status in rheumatoid arthritis: the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and modified HAQ. *Ann Rheum Dis*, 1992. 51(11): p. 1202-5.
166. Backman, C. and H. Mackie, Arthritis hand function test: inter-rater reliability among self-trained raters. *Arthritis Care Res*, 1995. 8(1): p. 10-5.
167. S., T., Osteoartritte Klinik Tablo ve Değerlendirme, in *Romatoloji* Y.P. Ataman S, Editor. 2012, Medikal & Nobel. p. 667-679.
168. Silver, P.H., A grey squirrel spectral sensitivity by heterochromatic flicker and its implications. *Vision Res*, 1976. 16(11): p. 1235-9.
169. Spector, T.D. and C. Cooper, Radiographic assessment of osteoarthritis in population studies: whither Kellgren and Lawrence? *Osteoarthritis Cartilage*, 1993. 1(4): p. 203-6.
170. Haugen, I.K. and P. Boyesen, Imaging modalities in hand osteoarthritis--and perspectives of conventional radiography, magnetic resonance imaging, and ultrasonography. *Arthritis Res Ther*, 2011. 13(6): p. 248.
171. Haugen, I.K., et al., Comparison of features by MRI and radiographs of the interphalangeal finger joints in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2012. 71(3): p. 345-50.
172. Kortekaas, M.C., et al., Osteophytes and joint space narrowing are independently associated with pain in finger joints in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011. 70(10): p. 1835-7.
173. Yanagisawa, M., et al., Primary structure, synthesis, and biological activity of rat endothelin, an endothelium-derived vasoconstrictor peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1988. 85(18): p. 6964-7.
174. Levin, E.R., Endothelins. *N Engl J Med*, 1995. 333(6): p. 356-63.
175. Simonson, M.S. and M.J. Dunn, Cellular signaling by peptides of the endothelin gene family. *FASEB J*, 1990. 4(12): p. 2989-3000.
176. Vanhoutte, P.M., Endothelin-1. A matter of life and breath. *Nature*, 1994. 368(6473): p. 693-4.
177. Vanhoutte, P.M., Is endothelin involved in the pathogenesis of hypertension? *Hypertension*, 1993. 21(6 Pt 1): p. 747-51.
178. Leung, J.W., et al., Transgenic mice over-expressing ET-1 in the endothelial cells develop systemic hypertension with altered vascular reactivity. *PLoS One*, 2011. 6(11): p. e26994.
179. Krum, H., et al., The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *Bosentan Hypertension Investigators. N Engl J Med*, 1998. 338(12): p. 784-90.

180. Oliver, F.J., et al., Stimulation of endothelin-1 gene expression by insulin in endothelial cells. *J Biol Chem*, 1991. 266(34): p. 23251-6.
181. Ottosson-Seeberger, A., et al., Exogenous endothelin-1 causes peripheral insulin resistance in healthy humans. *Acta Physiol Scand*, 1997. 161(2): p. 211-20.
182. Alvarez, D., et al., A novel role of endothelin-1 in linking Toll-like receptor 7-mediated inflammation to fibrosis in congenital heart block. *J Biol Chem*, 2011. 286(35): p. 30444-54.
183. Zhang, W., et al., Interleukin 6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage. *Hypertension*, 2012. 59(1): p. 136-44.
184. Mayyas, F., et al., Association of left atrial endothelin-1 with atrial rhythm, size, and fibrosis in patients with structural heart disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010. 3(4): p. 369-79.
185. Lagares, D., et al., Endothelin 1 contributes to the effect of transforming growth factor beta1 on wound repair and skin fibrosis. *Arthritis Rheum*, 2010. 62(3): p. 878-89.
186. Shi-Wen, X., et al., Constitutive ALK5-independent c-Jun N-terminal kinase activation contributes to endothelin-1 overexpression in pulmonary fibrosis: evidence of an autocrine endothelin loop operating through the endothelin A and B receptors. *Mol Cell Biol*, 2006. 26(14): p. 5518-27.
187. Kambas, K., et al., Endothelin-1 signaling promotes fibrosis in vitro in a bronchopulmonary dysplasia model by activating the extrinsic coagulation cascade. *J Immunol*, 2011. 186(11): p. 6568-75.
188. Pache, M., et al., Elevated plasma endothelin-1 levels and vascular dysregulation in patients with rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit*, 2002. 8(9): p. CR616-9.
189. Leung, J.W., S.S. Chung, and S.K. Chung, Endothelial endothelin-1 overexpression using receptor tyrosine kinase tie-1 promoter leads to more severe vascular permeability and blood brain barrier breakdown after transient middle cerebral artery occlusion. *Brain Res*, 2009. 1266: p. 121-9.
190. Iwabuchi, H., et al., Downregulation of intercellular adhesion molecule-1 expression on human synovial fibroblasts by endothelin-1. *J Rheumatol*, 1999. 26(3): p. 522-31.
191. Schwarting, A., et al., Endothelin-1 modulates the expression of adhesion molecules on fibroblast-like synovial cells (FLS). *Scand J Rheumatol*, 1996. 25(4): p. 246-56.
192. Conte Fde, P., et al., Endothelins modulate inflammatory reaction in zymosan-induced arthritis: participation of LTB4, TNF-alpha, and CXCL-1. *J Leukoc Biol*, 2008. 84(3): p. 652-60.
193. Kuryliszyn-Moskal, A., et al., A study on vascular endothelial growth factor and endothelin-1 in patients with extra-articular involvement of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2006. 25(3): p. 314-9.
194. Khatib, A.M., et al., Articular chondrocyte aging and endothelin-1. *Cytokine*, 2007. 37(1): p. 6-13.
195. Manacu, C.A., et al., Endothelin-1 in osteoarthritic chondrocytes triggers nitric oxide production and upregulates collagenase production. *Arthritis Res Ther*, 2005. 7(2): p. R324-32.

196. Roy-Beaudry, M., et al., Endothelin 1 promotes osteoarthritic cartilage degradation via matrix metalloprotease 1 and matrix metalloprotease 13 induction. *Arthritis Rheum*, 2003. 48(10): p. 2855-64.
197. Messai, H., et al., Endothelin-1 in monolayer cultures of articular chondrocytes from young and old rats: regulation by growth factors and cytokines. *Mech Ageing Dev*, 2000. 114(1): p. 37-48.
198. Usmani, S.E., C.T. Appleton, and F. Beier, Transforming growth factor-alpha induces endothelin receptor A expression in osteoarthritis. *J Orthop Res*, 2012. 30(9): p. 1391-7.
199. Wen CY, Y.C., Chung SK, Chiu KY, Development of osteoarthritis-like changes in transgenic endothelin-1 overexpressed mice, in *The Thirteen International Conference on Endothelin2013: Tokyo, Japan*
200. Khatib, A.M., et al., Endothelin 1 receptors, signal transduction and effects on DNA and proteoglycan synthesis in rat articular chondrocytes. *Cytokine*, 1998. 10(9): p. 669-79.
201. Khatib, A.M., et al., Mechanism of inhibition of endothelin-1-stimulated proteoglycan and collagen synthesis in rat articular chondrocytes. *Cytokine*, 2002. 17(5): p. 254-61.
202. Suri, S., et al., Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2007. 66(11): p. 1423-8.
203. Pecchi, E., et al., Induction of nerve growth factor expression and release by mechanical and inflammatory stimuli in chondrocytes: possible involvement in osteoarthritis pain. *Arthritis Res Ther*, 2014. 16(1): p. R16.
204. Ieda, M., et al., Endothelin-1 regulates cardiac sympathetic innervation in the rodent heart by controlling nerve growth factor expression. *J Clin Invest*, 2004. 113(6): p. 876-84.
205. Hunter, D.J., et al., Bone marrow lesions from osteoarthritis knees are characterized by sclerotic bone that is less well mineralized. *Arthritis Res Ther*, 2009. 11(1): p. R11.
206. Sanchez, C., et al., Subchondral bone osteoblasts induce phenotypic changes in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005. 13(11): p. 988-97.
207. Bellamy, N., et al., Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*, 1988. 15(12): p. 1833-40.
208. Tuzun, E.H., et al., Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005. 13(1): p. 28-33.
209. Duruoz, M.T., et al., Development and validation of a rheumatoid hand functional disability scale that assesses functional handicap. *J Rheumatol*, 1996. 23(7): p. 1167-72.
210. Poiraudau, S., et al., Reliability, validity, and sensitivity to change of the Cochin hand functional disability scale in hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2001. 9(6): p. 570-7.
211. Mathiesen, O., et al., Ultrasonography and articular cartilage defects in the knee: an in vitro evaluation of the accuracy of cartilage thickness and defect size assessment. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2004. 12(5): p. 440-3.

212. Iagnocco, A., et al., The reliability of musculoskeletal ultrasound in the detection of cartilage abnormalities at the metacarpo-phalangeal joints. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012. 20(10): p. 1142-6.
213. Lee, C.L., et al., The validity of in vivo ultrasonographic grading of osteoarthritic femoral condylar cartilage: a comparison with in vitro ultrasonographic and histologic gradings. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008. 16(3): p. 352-8.
214. Bland, J.M. and D.G. Altman, Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 2--Correlation between subjects. *BMJ*, 1995. 310(6980): p. 633.
215. Kammermann, J.R., et al., Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in canine osteoarthritis: Immunolocalization of TNF-alpha, stromelysin and TNF receptors in canine osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*, 1996. 4(1): p. 23-34.
216. Tetlow, L.C., D.J. Adlam, and D.E. Woolley, Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes. *Arthritis Rheum*, 2001. 44(3): p. 585-94.
217. Zhuo, Q., et al., Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2012. 8(12): p. 729-37.
218. Eymard, F., et al., Diabetes is a risk factor for knee osteoarthritis progression. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015. 23(6): p. 851-9.
219. Gregor, M.F. and G.S. Hotamisligil, Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*, 2011. 29: p. 415-45.
220. Wang, X., et al., Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015. 23(1): p. 22-30.
221. Kim, H.R., et al., The relationship between synovial fluid VEGF and serum leptin with ultrasonographic findings in knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis*, 2016. 19(3): p. 233-40.
222. Zhao, Z., et al., Endothelin-1 concentrations are correlated with the severity of knee osteoarthritis. *J Investig Med*, 2016. 64(4): p. 872-4.
223. Yuan, W., et al., Association of endothelin-1 expression and cartilaginous endplate degeneration in humans. *PLoS One*, 2013. 8(4): p. e60062.
224. Messai, H., et al., Endothelin-1 receptors on cultured rat articular chondrocytes: regulation by age, growth factors, and cytokines, and effect on cAMP production. *Mech Ageing Dev*, 2001. 122(6): p. 519-31.
225. Vukelic, L., et al., Correlation of endothelin-1 mRNA expression and bone structure in advanced osteoarthritis. *Med Hypotheses*, 2011. 77(5): p. 927-9.
226. Yu, A.P., et al., Association of endothelin-1 and matrix metalloproteinase-9 with metabolic syndrome in middle-aged and older adults. *Diabetol Metab Syndr*, 2015. 7: p. 111.
227. Vignon, E., et al., Hypertrophic repair of articular cartilage in experimental osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*, 1983. 42(1): p. 82-8.
228. Brandt, K.D., et al., Osteoarthritic changes in canine articular cartilage, subchondral bone, and synovium fifty-four months after transection of the anterior cruciate ligament. *Arthritis Rheum*, 1991. 34(12): p. 1560-70.

- 229. Cotozana, S., et al., Cartilage thickening in early radiographic knee osteoarthritis: a within-person, between-knee comparison. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012. 64(11): p. 1681-90.
- 230. Jorgensen, D.R., et al., On Subregional Analysis of Cartilage Loss from Knee MRI. *Cartilage*, 2013. 4(2): p. 121-30.
- 231. Frobell, R.B., et al., Femorotibial subchondral bone area and regional cartilage thickness: a cross-sectional description in healthy reference cases and various radiographic stages of osteoarthritis in 1,003 knees from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010. 62(11): p. 1612-23.
- 232. Appleton, C.T., et al., Molecular and histological analysis of a new rat model of experimental knee osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci*, 2007. 1117: p. 165-74.



EKLER

EK-1. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Indeks ölçeği (WOMAC)

Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC)

İsim: _____ Tarih: _____

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

Her aktivite için tek bir numarayı işaretleyin.

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

Toplam puan: _____ / 96 = _____ %

Yorumlar (hekim / araştırmacı tarafından doldurulacak):

EK-2. Duruöz El İndeksi

Duruöz El İndeksi

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki günlük etkinlikleri hiçbir yardımcı alet kullanmadan (bir veya iki elinizle) gerçekleştirdiğinizde karşılaştığınız zorluk derecesini belirten cevabı lütfen işaretleyiniz.

		Hiç zorluk çekmeden	Çok az zorlukla	Biraz Zorlukla	Oldukça Zor	Hemen Hemen İmkânsız	İmkânsız
Mutfakta	1-Dolu bir kâseyi tutabiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
	2-Dolu bir şişeyi tutup kaldırabiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
	3-Dolu bir tabağı tutabiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
	4-Şişedeki suyu bardağa boşaltabiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
	5-Daha önce açılıp kapatılmış kavanozun kapağını açabiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
	6-Bıçakla et kesebiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
	7-Çatalı yiyeceklere etkili olarak batırabiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
	8-Meyve soyabiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
Giyim	9-Gömleğinizin düğmelerini ilikleyebiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
	10-Fermuar açıp kapatabiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
Temizlik	11-Yeni diş macunu tüpünü sıkabiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
	12-Diş fırçasınızı etkili olarak tutabiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
İş Yerinde	13-Normal kurşun veya tükenmez kalemle kısa bir cümle yazabiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
	14-Normal kurşun veya tükenmez kalemle mektup yazabiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
Diğer	15-Yuvarlak kapı veya pencere tokmağını çevirebiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
	16-Makasla bir parça kağıt kesebiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
	17-Masanın üzerindeki bozuk parayı alabiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
	18-Anahtar kilitte çevirebiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5

Toplam Skor (0-90):

EK-3. Kıkırdak yapısının değerlendirimi için ultrason derecelendirme sistemi

0: Normal kıkırdak

1: Kıkırdak şeridinin kalınlığında değişim olmaksızın bulanık sınır ya da belirginlikte kısmen azama

2: Kıkırdak şeridinin kalınlığında değişim olmaksızın bulanık sınır ve belirginlikte kısmen azama

3: Kıkırdak şeridinde bulanık sınır ve şeridin belirginliğinin kaybı

4: Kıkırdak şeridinin sınırının zorlukla seçilmesi ve şeridin tamamen opak olması

5: Kıkırdak şeridinin kalınlığında belirgin değişim

6: Kıkırdak şeridi görüntülenememesi

