



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA
MATRİLİN-3 (*MATN3*) GEN EKSPRESYONU VE
POLİMORFİZMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice LÜY

KAYSERİ-2016



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA
MATRİLİN-3 (*MATN3*) GEN EKSPRESYONU VE
POLİMORFİZMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice LÜY

Danışman
Prof. Dr. Hüseyin DEMİR

Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TTU-2014-4959 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.

KAYSERİ-2016

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca ve tezimin her aşamasında bana her zaman yol gösteren, yardımcı olan, güler yüzlü ve sabırlı davranışları ile her türlü kolaylığı sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız ve danışman hocam sayın Prof. Dr. Hüseyin Demir’e,

İhtisasım süresince yakın ilgi ve desteklerini ve engin bilgilerini esirgemeyen değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Mehmet Kırnap’a, Prof. Dr. Mustafa Çalış’a ve Romatoloji Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Salih Özgöçmen’e,

Her zaman birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan, hemşire, sekreter, fizyoterapist ve diğer klinik çalışanlarına,

Uzmanlık tezim boyunca özverili çalışmalarından ve yardımlarından ötürü başta Prof. Dr. Yusuf Özkul, Yard. Doç. Dr. Elif Funda Şener olmak üzere Arş. Gör. Fatma Şahin, Arş. Gör. Keziban Korkmaz ve Erciyes Üniversitesi Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi’nin diğer çalışanlarına ve tezimin istatistiği konusunda yardımını ve bilgisini esirgemeyen Arş. Gör. Meryem Çavuşoğlu’na,

Tezimin tamamlanması için en az benim kadar dertlenen ve yardımcı olan kayınvalideme ve kayınpederime,

Her an varlıklarını ve desteklerini arkamda hissettiğim anneme, babama ve kardeşlerime,

Ve tezimin sıkıntılı anlarında rahat ve huzurlu bir nefes alabilmeme vesile olan canımdan çok sevdiğim eşime ve oğluma teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Hatice LÜY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. DİZİN ANATOMİSİ	4
2.1.1. Eklem Kapsülü.....	4
2.1.2. Ligamentler.....	4
2.1.3. Menisküsler.....	5
2.1.4. Bursalar.....	5
2.1.5. Kaslar.....	5
2.1.6. Sinoviyal Zar	6
2.1.7. Kemikler	6
2.1.8. Eklem Kıkırdığı.....	6
2.2. OSTEOARTRİT	7
2.2.1. Tanım.....	7
2.2.2. Epidemiyoloji.....	8
2.2.3. Sınıflandırma	8
2.2.4. Risk Faktörleri	9
2.2.4.1. Yaş	10
2.2.4.2. Cinsiyet	10
2.2.4.3. Obezite	10

2.2.4.4. Eklem Dizilim Bozukluğu ve Travma:	11
2.2.4.5. Kas Güçsüzlüğü	12
2.2.4.6. Diyet	12
2.2.4.7. Sigara	12
2.2.4.8. Kemik Mineral Yoğunluğu	13
2.2.4.9. Genetik	13
2.2.5. Patogenez	13
2.2.5.1. Kıkırdak	14
2.2.5.2. Subkondral Kemik	15
2.2.5.3. Sinovyal Membran	16
2.2.6. Klinik özellikler	17
2.2.6.1. Semptomlar	17
2.2.6.2. Fonksiyonel Bozukluk	18
2.2.6.3. Bulgular	18
2.2.6.4. Diz Osteoartritinde Klinik Özellikler	19
2.2.7. Osteoartritin Tanısı	19
2.2.7.1. Radyoloji	20
2.2.7.2. Laboratuvar	22
2.2.8. Osteoartritin Tedavisi	22
2.2.8.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri	23
2.2.8.2. Farmakolojik Tedavi Ajanları	23
2.2.8.3. Cerrahi Tedavi	23
2.3. GENETİK VARYASYON	25
2.4. OSTEOARTRİTİN GENETİK YÖNÜ	26
2.4.1. Aile Çalışmaları	26
2.4.2. İkiz Çalışmaları	27
2.4.3. Aday Gen Çalışmaları	27
2.4.4. Genom Çalışmaları	30

2.4.5. Gen Ekspresyon Çalışmaları.....	31
2.4.6. MikroRNA ve Osteoartrit.....	31
2.4.7. Dizin Yapısal Komponentlerine Genetiğin Katkısı	32
2.5. MATRİLİN	33
2.5.1. Matrilin Ailesinin Üyeleri	33
2.5.2. Matrilinlerin Dokulardaki Dağılımı ve Ekspresyonu:.....	34
2.5.3. Ekstrasellüler Matriks Yapısında Matrilinlerin Rolü:.....	35
2.5.4. Matrilin-3'ün Kondrosit Sinyal Mekanizmasında ve Hücre-Matriks Etkileşiminde Fonksiyonu.....	35
2.5.5. Matrilin-3'ün İskelet Hastalıklarındaki Rolü:	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Çalışma Grubu.....	39
3.1.1. Hasta Grubu	39
3.1.2. Kontrol Grubu	40
3.2. Değerlendirme Parametreleri	40
3.2.1. Diz Ağrısının Değerlendirilmesi	40
3.2.2. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi	40
3.2.3. Fiziksel Fonksiyonun Değerlendirilmesi.....	41
3.2.4. Radyografik Değerlendirme	42
3.3. Katılımcılardan Örnek Alımı	42
3.4. Çalışmada Kullanılan Gereçler	42
3.4.1. Demirbaş Malzemeler	42
3.4.2. Sarf Malzemeleri.....	43
3.5. Genetik ve Biyokimyasal Ölçümler	43
3.5.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu.	43
3.5.2. Örneklerin PCR İçin Hazırlanışı	45
3.5.3. Periferik Kandan RNA İzolasyonu.	46
3.5.4. cDNA Sentezi	46

3.5.5. PZR Programı	47
3.5.6. Ekspresyon Çalışması	47
3.6. İstatistiksel Analiz	49
4. BULGULAR.....	50
4.1. Demografik Veriler.....	50
4.2. <i>MATN3</i> rs62109425 G>A Polimorfizmi.....	52
4.3. <i>MATN3</i> Gen Ekspresyonu.....	55
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇLAR.....	65
KAYNAKLAR.....	66
EKLER.....	77
EK 1. ETİK KURUL ONAYI	77
EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	79
EK-3: HAQ, WOMAC Osteoartrit İndeksi, Lequesne indeksi, VAS	85
TEZ ONAY SAYFASI.....	91

KISALTMALAR

AACT	: Alpha-1 antitriproteinase antitrypsin
ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
ACR	: American Collage of Rheumatology (Amerika Romatizma Cemiyeti)
ACTB	: Beta-aktin
ADAM12	: A disintegrin and metalloproteinase domain 12
ADAMTS	: A Distintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs
BMP	: Bone morphogenetic protein
BSP	: Bone Sialoprotein (Kemik sialoprotein)
BTNL2	: Butyrophilin-Like 2
CALM	: Calmodulin
cDNA	: Complementary deoksiribonükleik asit
CILP	: Cartilage intermediate-layer protein
COL	: Kollajen
CMP	: Cartilage Matrix Protein
COMP	: Cartilage Oligomeric Matrix Protein
COX	: Siklooksijenaz
CPDD	: Kalsiyum pirofosfat dihidrat depo hastalığı
CRP	: C-reaktif protein
DIO2	: Iodothyronine-Deiodinase enzyme type-2
DİF	: Distal interfalangial
DISH	: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (Diffüz idiyopatik iskelet hiperosteozu)
DTDST	: Distrofik displazi sülfat transporter
DVWA	: Double von Willebrand factor domain A
DZ	: Dizigotik
ECM	: Ekstrasellüler matriks

EGF	: Epidermal Growth factor
ERT	: Östrojen replasman tedavisi
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
ESR	: Östrojen reseptörü
EULAR	: The European Laegue Against Rheumatism (Avrupa Romatizma Birliği)
FGF	: Fibroblast Growth Factor
FRZB	: Frizzled motif associated with bone development
FTR	: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
GARP	: Genetics, Arthrosis and Progression
GDF	: Growth Differentiation Factor
GWAS	: Genom Wide Assosication Studies (Geniş genom ilişki çalışmaları)
HA	: Hyaluronik asit
HAQ	: Health Assesment Questionnaire (Sağlık değerlendirme anketi)
HLA	: Human Leucocyte Antigen (İnsan lökosit antijeni)
IGF	: Insulin-like Growth Factor
IL	: İnterlökin
IL-1R	: İnterlökin-1 reseptörü
IL-1Ra	: İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
KMF	: Karpometakarpofalangiel
LCT	: Laktaz
LRCH	: Leucine-rich repeats and calponin homology containing
MAPK	: Mitogen activated protein kinase
MATN	: Matrilin
MED	: Multipl Epifizyal Displazi
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MTHFR	: Metiltetrahidrofolat redüktaz

MZ	: Monozigotik
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflatuar ilaç
OA	: Osteoartrit
OPG	: Osteoprotegerin
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PSACH	: Psödoakandroplazi
RNA	: Ribonükleik asit
mRNA	: Messenger RNA (Mesajcı RNA)
miRNA	: Mikro RNA
NF-kβ	: Nükleer faktör-kappa beta
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SAMe	: S-Adenozil Metionin
SEMD	: Spondiloepimetafizyal displazi
SNP	: Single Nucleotide Polymorphism (Tek nüleotid polimorfizmi)
SOX-9	: SRY (Sex Determining Region Y)-Box 9
SPSS	: Statistical Pecage for Social Sciences
TENS	: Transkutanöz elektriksel sinir stimölasyonu
TGF-β	: Transforming Growth Factor-Beta
TIMP	: Doku metalloproteinaz inhibitörü
TNA	: Tetranektin
TNF	: Tumor nekrozis factor
VAS	: Vizüel Analog Skala
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VWA	: Von Willebrand-A
Wnt	: Wingless
WOMAC	: Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Osteoartrit Sınıflaması	9
Tablo 2.	Diz Osteoartriti Sınıflama kriterleri.....	20
Tablo 3.	Kellgren-Lawrence Evreleme Sistemi	21
Tablo 4.	Diz OA’ında ACR 2012 nonfarmakolojik tedavi önerileri.....	24
Tablo 5.	Diz OA’ında ACR 2012 farmakolojik tedavi önerileri.....	24
Tablo 6.	Osteoartritle ilişkili kromozomlar ve fenotipleri.....	29
Tablo 7.	PZR mix hazırlamak için eklenenler ve miktarları.....	45
Tablo 8.	cDNA sentez için hazırlanan reaksiyon karışımı	46
Tablo 9.	cDNA sentezi için reaksiyona eklenen karışımlar.....	47
Tablo 10.	PZR programı	47
Tablo 11.	Ekspresyon çalışması için hazırlanan karışım.....	47
Tablo 12.	Ekspresyonu araştırılan genlere ait bilgiler.....	48
Tablo 13.	Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim düzeyi, meslek ve sigara öyküsü durumları.....	51
Tablo 14.	Hasta grubunun hastalık süresi ve radyografik evre durumları.....	52
Tablo 15.	Gruplar arası <i>MATN3</i> rs62109425 G>A polimorfizmi genotip sıklığı.....	52
Tablo 16.	Gruplar arası <i>MATN3</i> rs62109425 G>A polimorfizmi alel sıklığı.....	53
Tablo 17.	Hasta grubu <i>MATN3</i> rs62109425 G>A polimorfizmi genotipleri ile VAS, HAQ, WOMAC ve Lequesne indeksi skorları arasındaki ilişki	54
Tablo 18.	Hasta grubunda <i>MATN3</i> rs62109425 G>A polimorfizmi genotipleri ile radyografik evre durumları arasındaki ilişki	54
Tablo 19.	Grupların <i>MATN3</i> gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	55
Tablo 20.	Grup içi <i>MATN3</i> gen ekspresyon düzeyleri ile <i>MATN3</i> rs62109425 G>A polimorfizmi genotipleri arasındaki ilişki.....	55
Tablo 21.	Gruplar arası <i>MATN3</i> gen ekspresyon düzeyleri ile <i>MATN3</i> rs62109425 G>A polimorfizmi genotipleri arasındaki ilişki	56

Tablo 22. Hasta grubu <i>MATN3</i> gen ekspresyon düzeyleri ile radyografik evre durumları arasındaki ilişki	56
Tablo 23. Hasta grubu <i>MATN3</i> gen ekspresyon düzeyleri ile VAS, HAQ, WOMAC ve Lequesne indeksi skorları arasındaki ilişki	57

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Diz ekleminin anterior ve posterior görünümü	7
Şekil 2.	Sağlıklı ve osteoartritli diz eklemi.....	17
Şekil 3.	Osteoartrit için aday genlerden bazıları	30
Şekil 4.	Osteoartritte genlerin rolü	32
Şekil 5.	Matrilinlerin domain yapısı.....	34
Şekil 6.	Matrilinlerin kırıldak matriks yapısında adaptör rolü.....	37
Şekil 7.	Rs62109425 A>G değişimi PZR görüntüsü	45
Şekil 8:	Gen ekspresyonu PZR görüntüsü	49

DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA MATRİLİN-3 (*MATN3*) GEN EKSPRESYONU VE POLİMORFİZMİ

ÖZET

Açıklama: Osteoartrit, sıklıkla yaşlılarda görülen eklem kıkırdağında erozyon, eklem marjınlarında kemik hipertrofisi, subkondral skleroz ve sinovyal membran ve eklem kapsülünün bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişiklikleri ile karakterize dejeneratif eklem hastalığıdır. Osteoartrit gelişiminde rol oynayan major risk faktörleri arasında yaş, obezite, genetik yatkınlık, eklem dizilim bozukluğu, travma ve cinsiyet yer alır. Polimorfizmler en yaygın genetik varyasyon tipidir ve en sık tek nükleotid değişiklikleri şeklinde görülmektedir. Matrilinler, nonkollajenöz ekstrasellüler matriks protein ailesidir. Matrilin-3, bu ailenin en küçük üyesidir ve primer olarak kıkırdakta ekprese edilir. Matrilin-3 proinflatuar sitokinlerin, MMPs'ın, COX-2'nin ve iNOs'un ekspresyonunu indükler. Bizim çalışmamızın amacı diz osteoartritli hastalarda Matrilin-3 (*MATN3*) gen polimorfizm sıklığı ve ekspresyon düzeyinin belirlenmesi ve elde edilen bu verilerle klinik bulgular, hastalık şiddeti ve riski arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: ACR sınıflama kriterlerine göre primer diz osteoartriti tanısı alan 100 hasta ile osteoartriti veya başka eklem hastalıklarını düşündürecek herhangi bir semptom veya bulgusu olmayan 50 sağlıklı çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcıların demografik bilgileri kaydedildi. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların diz ağrısı, yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyonu sırasıyla VAS, HAQ, WOMAC ve Lequesne indeksi ile değerlendirildi ve radyografileri Kellgren-Lawrence evrelemesi ile skorlandı. Tüm katılımcılardan alınan periferik venöz kandan genomik DNA ve RNA elde edildi. Gen ekspresyon çalışması kantitatif real-time PZR yöntemi ile yapıldı. Genotipler polimorfizm için dizayn edilen probler kullanılarak real-time PZR ile belirlendi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, meslek, sigara öyküsü ve eğitim düzeyi açısından anlamlı fark mevcut iken cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında *MATN3* rs62109425 G>A polimorfizmi genotip dağılımı ve alel sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Ayrıca cinsiyete göre de gruplar arasında genotip dağılım ve alel sıklığı açısından anlamlı fark yoktu. Hasta grubu *MATN3* gen ekspresyon düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Grup içi

MATN3 gen ekspresyon düzeyleri ile *MATN3* rs62109425 G>A polimorfizm genotipleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arası *MATN3* gen ekspresyon düzeyleri ise GG ve GA genotipe sahip olan hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmasına rağmen AA genotipe sahip olanlar arasında anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda *MATN3* gen ekspresyon düzeyleri ya da rs62109425 G>A polimorfizm genotipleri ile VAS, HAQ, WOMAC ve Lequesne indeksi skorları ve radyografik evreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Bizim çalışmamız Türk populasyonunda *MATN3* rs62109425 G>A polimorfizminin diz osteoartriti için artmış riske neden olmadığını öne sürmektedir. Diz osteoartritli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptanan *MATN3* gen ekspresyon düzeyi, *MATN3*'ün kanıtlanmış anti-anabolik ve pro-katabolik etkisini desteklemektedir. *MATN3* geni promotor bölge tek nükleotid polimorfizminin (rs62109425 G>A) aynı genin ekspresyon düzeyini etkilemediği görülmüştür. Ayrıca diz osteoartritli hastalarda *MATN3* gen ekspresyonu ya da rs62109425 G>A polimorfizmi ile klinik bulgular ve hastalık şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır. Fakat bu sonuçların daha büyük örneklem sayısına sahip farklı etnik gruplarda tekrarlanmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: diz osteoartriti, matrilin-3, gen ekspresyonu, polimorfizm

THE MATRILIN-3 (*MATN3*) GENE EXPRESSION AND POLYMORPHISM IN THE PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

ABSTRACT

Introduction: Osteoarthritis is a degenerative joint disease, occurring primarily in older individuals, characterized by erosion of the articular cartilage, hypertrophy of bone at the margins, subchondral sclerosis, and a range of biochemical and morphologic alterations of the synovial membrane and joint capsule. Risk factors for developing osteoarthritis include age, joint location, obesity, genetic predisposition, joint malalignment, trauma, and gender. Polymorphism is the most common type of genetic variation and mostly seen as single nucleotide changes. The matrilins are a family of noncollagenous extracellular matrix proteins. Matrilin-3 is the smallest family member and primarily expressed in cartilage. Matrilin-3 induces the expression of the pro-inflammatory cytokines, MMPs, iNOS, and COX2. The aim of our study is to determine the frequency of *MATN3* rs62109425 G>A polymorphism and the levels of *MATN3* gene expression and to investigate associations between these obtained findings and clinic signs, severity and risk of the disease in the patients with knee osteoarthritis.

Material and Method: 100 patients with primary knee osteoarthritis according to ACR classification criteria and 50 healthy participants without any symptoms and/or signs of osteoarthritis and/or other joint diseases were enrolled in the study. The demographic data of all participants were recorded. Also the knee pain, physical function and quality of life of all patients were evaluated respectively with VAS, HAQ, WOMAC and Lequesne index and their radiographs were scored with the Kellgren-Lawrence staging system. Genomic DNA and RNA were obtained from peripheral venous blood samples of all participants. The study of gene expression were made with quantitative real-time PCR. The genotypes were determined with real-time PCR by the designed probe for polymorphism.

Results: There were significant differences in terms of age, occupation, smoking history and education levels but no difference in term of gender and BMI between the patient ve control groups. Within the groups, no statistically significant differences were found with respect to genotype distribution and allele frequency of *MATN3* rs62109425

G>A polymorphism. Also, there were not significant differences with respect to genotype distribution and allele frequency between groups according to gender, too. The levels of *MATN3* gene expression were statistically significant higher in the patient group than the control group. In the intragroup evaluation, no significant difference was between the levels of *MATN3* gene expression and genotypes of rs62109425 G>A polymorphism. Although the significant difference in the levels of *MATN3* gene expression was found between the patient and control groups with GG and GA genotypes, no significant difference was obtained between the patients and controls with AA genotypes. Also, no significant relationship was obtained between the levels of *MATN3* gene expression or genotypes of rs62109425 G>A polymorphism and clinic signs or radiographic stages in the patient group.

Conclusions: Our study suggested that *MATN3* rs62109425 G>A polymorphism did not lead to an increased risk for knee osteoarthritis in Turkish population. The higher levels of *MATN3* gene expression in patients with knee osteoarthritis than control group supported the proven anti-anabolic and pro-catabolic effects of *MATN3*. It was seen that the examined single nucleotide polymorphism in promoter region of *MATN3* gene did not affect to the expression levels of the same gene. In addition, no association was observed between *MATN3* gene expression or rs62109425 G>A polymorphism and the clinic signs and severity of disease in knee osteoarthritis. These findings require replication in different ethnic populations with larger sample size.

Key Words: knee osteoarthritis, matrilin-3, gene expression, polymorphism

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA), sıklıkla yaşlılarda görülen eklem kıkırdağında erozyon, eklem marjinlerinde osteofit, subkondral skleroz ve sinovyal membran ve eklem kapsülünün bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişiklikleri ile karakterize dejeneratif eklem hastalığıdır. Predispozan faktörlere bağlı olarak primer (idiyopatik) ve sekonder olarak sınıflandırılabilir (1). Primer osteoartrit en yaygın tipi olup etiyoloji saptanamamaktadır. OA tipik olarak diz, 1. metakarpofalangeal eklem, elin distal ve interfalangeal eklemleri, kalça ve omurgayı etkilemektedir (2). OA gelişiminde rol oynayan major risk faktörleri arasında yaş, obezite, genetik yatkınlık, eklem dizilim bozukluğu, travma ve cinsiyet yer alır (3).

Osteoartritin genetik yönü ilk olarak 1940'lı yıllarda araştırılmış, ancak 1990'lardan sonra Avrupa ve Kuzey Amerika'daki ikiz, kardeş çalışmaları ve aile temelli yaklaşımlar ile daha net olarak ortaya konmuştur. Geçtiğimiz son 6 yılda Avrupa ve Asya populasyonlarında aday gen yaklaşımı ve geniş-genom ilişki çalışmaları (Genom-Wide Association Studies- GWAS) yapılmıştır (4, 5). Genetik eğilimin el ve diz osteoartritli hastaların % 65'inde olabileceği hesaplanmıştır (6). Kollajen genleri (*COL1A1*, *COL2A1*, *COL9A1* ve *COL11A1*), kıkırdak matriks proteini (*COMP1*), vitamin D reseptörü (*VDR*), insülin-like growth faktörü (*IGF1*), transforming growth faktör-β1 (*TGFβ1*), doku metalloproteinaz inhibitörü (*TIMP3*), interleukin-1 reseptörü (*IL1R*), östrojen reseptörü (*ESR*) ve siklooksijenaz-2 (*COX-2*) genleri içeren bir dizi aday genlerin osteoartrit için risk olabileceği ileri sürülmüştür (7).

Polimorfizmler, en yaygın genetik varyasyon tipidir ve en sık tek nükleotid değişiklikleri (Single Nucleotide Polymorphism- SNP) olarak görülmektedir. Fenotipik etkilere yol açarlar ve hastalıklara yatkınlık ve ilaçlara direnç gelişiminden sorumlu tutulmaktadırlar. (8). Promotor bölgesi, genin 5' ucunda lokalize olan, transkripsiyon faktörlerinin bağlanarak genin ekspresyonunu düzenleyen bölgelerdir (9). Bu bölgelerde bulunan polimorfizmler bu açıdan önem taşırlar.

Türkiye'de osteoartritli hastalarda *Fas* ve *FasL* gen polimorfizmleri, *MTHFR* C677T, *ACE* I/D, *PAI-1* 4G/5G, *COX2*, *MMP-1* 1G/2G, *TNF-α* -308G>A, *IL-1* gen ailesi polimorfizmleri çalışılmıştır. Bu çalışmalardan bazıları anlamlı ilişki olduğunu belirtirken bazılarında farklılık rapor edilmemiştir (10-17).

Matrilinler (MATNs) nonkollajenöz ekstrasellüler matriks proteindir ve von Willebrand A-like (VWA), epidermal growth factor-like (EGF) domainleri ve C-terminal helikal zincirlerden meydana gelen 4 alt tipten oluşmaktadır. Hem kıkırdakta hem de diğer birçok ekstrasellüler matrikste eksprese edilmektedir. Matrilin-3 (MATN3) ise bu ailenin en küçük üyesidir ve primer olarak kıkırdaktan eksprese edilir. MATN3 kıkırdak homeostazında önemli rolü olan matriks metalloproteinazların (MMPs), proinflamatuvar sitokinleri ve inflamatuvar mediatörleri sentezleyen siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklenebilir nitrik oksit sentetazın (iNOs) ekspresyonunu indükler. Tüm bu gen ve gen ürünlerinin osteoartrit patogenezinde yer aldığı ve up-regüle oldukları gösterilmiştir. Multipl epifizyal displazi, pseudoakondroplazi ve spondiloepimetafizyal displazi gibi kondrodisplazilerde ve el osteoartritinde *MATN3* geninde mutasyonlar rapor edilmiştir (7, 18, 19).

Matrilin-3 (*MATN3*) geni 2. kromozomda lokalize, 8 ekzonludur ve 20643 baz çifti uzunluğundadır. Çin'de yapılan bir araştırmada *MATN3* geni SNP6'nın Çin popülasyonu için osteoartritli hastalarda risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (20). Başka çalışmalarda aynı SNP, Kafkas toplumu için de risk faktörü olarak bildirilmiştir (21, 22). Fakat Avrupa popülasyonunda ise zıt bir sonuç elde edilmiştir (23).

Bizim çalışmamızın amacı diz osteoartritli hastalarda Matrilin-3 (*MATN3*) gen polimorfizm sıklığı ve ekspresyon düzeyinin belirlenmesi ve elde edilen bu verilerle klinik bulgular, hastalık şiddeti ve riski arasındaki ilişkinin incelenmesidir. Osteoartrit

ile *MATN3* gen tek nükleotid polimorfizmi ya da herhangi bir genin ekspresyon düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran bir  alışma Türkiye’de řu ana kadar yapılmamıştır. Çalışmamız tüm bu yönleriyle ilk olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİZİN ANATOMİSİ

Diz eklemi, vücudun en büyük ve en çok yaralanmaya maruz kalan eklemi olarak, femurun distal kondilleri ile tibia kondilleri arasında yer alan ve ön taraftan patella ile desteklenen, bikondilar tipte bir eklemdir. Kısmen bir artrodial eklem sayılsa da, eklem yüzeyleri birbirleri ile uyumsuz olduğu için, basit bir kaymadan daha kompleks bir hareketi vardır (24).

2.1.1. Eklem Kapsülü

Femur distal ucu ve tibia proksimal ucuna tutunan, önde patellayı çevreleyen bir kapsüldür. Bazı tendon ve bağların yapısına katılmasıyla daha da güçlenmiştir. Bu liflerin kapsülün her tarafına eşit dağılmamasından dolayı kapsülün her tarafı aynı kalınlıkta değildir ve bazı kısımları güçsüzdür (25).

2.1.2. Ligamentler

Patellar ligament kuadriseps tendonu santral kısmından oluşur ve patelladan başlayarak, tüberositas tibiaya kadar devam eder. Yaklaşık 8 cm boyunda, güçlü bir ligamenttir (24).

Oblik popliteal ligament, yukarıda interkondiler fossanın üst kenarına ve aşağıda tibia başının arka kenarına yapışır. Tibial kollateral ligament, yukarıda femur medial kondiline ve aşağıda tibia medial kondiline yapışır. Fibular kollateral ligament ise, femur lateral kondilinden fibula başının lateral yüzeyine kadar uzanır (25, 26).

Çapraz bağlar iki güçlü bağdan oluşurlar. Ön çapraz bağ, tibianın interkondiloid eminansından başlar ve yukarı, arkaya ve laterale doğru seyrederek femur lateral

kondiline yapışır. Arka çapraz bağ ise, daha güçlü ve daha kısadır ve tibiada arka interkondiler fossadan başlayarak yukarıya, öne ve mediale doğru seyreder ve femur medial kondiline yapışır. Ön çapraz bağ, diz fleksiyondayken gevşektir. Diz tam ekstansiyona geldiğinde ise, femurun tibia üzerinde arkaya kaymasını önler. Arka çapraz bağ ise diz fleksiyonu ile gerilir ve femurun tibia üzerinde öne kaymasını önler (24).

2.1.3. Menisküsler

Medial ve lateral olmak üzere iki tane bulunur. Tibianın artiküler yüzeyinde bulunan hilal şeklinde fibrokartilaj oluşumlardır. Artiküler yüzeyi derinleştirir ve şok emici olarak görev yaparlar. Dış kenarlarında daha kalındırlar ve eklem içlerine doğru inceliyorlar. Tibianın interkondiler alanına sıkı bir şekilde yapıştırlar. Dış kenarları diz eklemine fibröz kapsüle yapıştırlar. Dizin transvers ligamanı menisküslerin anterior kenarlarını birleştirir (27).

2.1.4. Bursalar

Bursalar; kemik ve tendonların arasında bulunan sürtünmeyi önlerler, aynı zamanda eklemi travmalara karşı koruma fonksiyonları da mevcuttur. Diz eklemi çevresinde, eklem aralığı ile ilişkili olan ve olmayan çok sayıda bursa vardır (25).

2.1.5. Kaslar

Kuadriseps femoris kası diz eklemine ana ekstansör kasıdır. Rektus femoris, vastus medialis, vastus lateralis ve vastus intermedius kaslarından oluşur. Tendonu patellanın birkaç cm üstünde oluşur ve patellayı sesamoid kemik şeklinde kavrayarak alt kısmına kadar uzanır ve patellar tendon şeklinde tüberositas tibiaya yapışır (26).

Hamstring grubu kaslarında, semitendinosus ve semimembranosus kasları medialde yer alırlar ve diz fleksiyondayken iç rotasyon fonksiyonu yaptırırlar. Biseps femoris ise, lateralde yer alır ve diz fleksiyonu ile birlikte dış rotasyon yaptırır. Semitendinosus, sartorius ve gracilis tendonları birlikte pes anserinus oluştururlar ve tibianın anteromedial yüzünde medial kondilin altında yer alırlar. Gastrocnemius kasının ana fonksiyonu ayak bileğinin plantar fleksiyonu olsa da başlangıç lifleri diz üzerinde olduğu için diz fleksiyonunda rol alır (24, 26).

2.1.6. Sinoviyal Zar

Diz eklemi vücuttaki en geniş sinovyal membrana sahiptir. Patellanın üst kenarından başlar. Kuadriseps kası ile femur ön yüzü arasındaki bölümü diz hareketleri sırasında artikularis genu kası vasıtasıyla korunur. Patellanın alt kısmında, patellar tendondan, infrapatellar yağ yastıkçığı ile ayrılır (24).

2.1.7. Kemikler

Femur: Femurun alt yüzeyinde tibia ile eklemleşen ve interkondiler fossa ile ayrılan medial ve lateral femoral kondiller yer alır. Kondiller büyüklük ve şekil açısından asimetriklerdir. Medial femoral kondil, antero-posteriorda lateral femoral kondilden daha kısadır ve lateral kondil transvers planda daha geniştir (25).

Tibia: Tibial eklem yüzü, lateral ve medial kondiller ile bunları birbirinden ayıran interkondiler fossadan oluşur. Medial eklem yüzü oval, daha büyük ve daha konkavdır. Lateral eklem yüzü ise daha küçük, yuvarlak ve hafif konvektir (25).

Patella: Patella kuadriseps ve patellar tendon arasında yer alan vücudun en büyük sesamoid kemiğidir. Diz ekstansiyonda iken patellar yüze binen yük en azdır. Fleksiyonun artması ile bu yük artar. Diz fleksiyonda iken patellofemoral eklem binen yük vücut ağırlığının 7-8 katına çıkabilir (28).

2.1.8. Eklem Kıkırdağı

Kıkırdak eklem fonksiyonu açısından anahtar rollere sahiptir. Önemli bir rolü alttaki kemiğin başa çıkabileceği yükün fazlasını dağıtmak ve kaldırabilmektir. Diğer rolü ise az bir sürtünme hareketi sağlamaktır (29).

Normal eklem kıkırdağı hyalin kıkırdaktır ve avasküler özelleşmiş bir dokudur. Subkondral kemiğin damar yatağından ve sinovyal sıvıdan difüzyon ile beslenir. Kıkırdağın % 70'inden fazlasını su oluşturmaktadır ve diğer dokulara göre hiposellülerdir. Toplam hacmin ancak %1-2'sini kondrositler oluşturmaktadır. Kıkırdağın kuru ağırlığının çoğu Tip II kollajen ve aggregandan oluşmaktadır. Tip II kollojen kıkırdağa spesifiktir ve kıkırdak kollajeninin % 90-98' i tip II kollajendir (14). Eklem kıkırdağı tip II, IX, XI şeklinde üç ana kollojen yapı ve daha az miktarda tip III, VI, XII ve XIV kollajen içerir (30). İnce (7mm) ve homojen görünümde olmasına rağmen matür eklem kıkırdağı dört farklı tabakadan oluşan heterojen bir yapıdadır:

-

olması şeklinde açıklanabilir (31).

2.2.2. Epidemiyoloji

Semptomatik diz osteoartriti prevalansı 60 yaş ve üzerinde % 12 olduğu tahmin edilmiştir (31). Radyografik diz osteoartriti prevalansı ise Amerika’da kadınlarda daha sık olmak üzere yetişkinlerde % 14-37 bulunmuştur (2). Ülkemizde 25 yaş ve üzerindeki popülasyonda osteoartrit sıklığı kalça için %12, 50 yaş ve üzeri popülasyonda diz için %14.5 (kadınlarda %22.5, erkeklerde %8); el osteoartriti (distal interfalangial eklemlerde) için %10.5 (kadınlarda %17.6, erkeklerde %4.3) olarak bulunmuştur (32). Ayrıca osteoartritin insidansı ve progresyonu eklem bölgesine ve bireysel radyografik özelliklere göre değişebilir (31).

2.2.3. Sınıflandırma

Osteoartrit tipik olarak diz, kalça, el, omurga ve ayakları tutar. Lokalize ya da çok sayıda eklemi tutmasına göre jeneralize osteoartrit olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca hipertrofik veya atrofik ya da primer veya metabolik hastalıklar, anatomik anormallikler, vs nedenlere bağlı sekonder osteoartrit şeklinde de sınıflandırılabilir. Bu tip sınıflandırma klinik çalışmalar için daha kullanışlıdır (31).

Tablo 1. Osteoartrit Sınıflaması

ACR OSTEOARTRİT SINIFLAMA KRİTERLERİ	
1. İdiopatik (Primer)	
A. Lokalize:	1. El: Heberdan ve Bouchard nodülleri [nodal, eroziv interfalangial artrit [non-nodal], skafometakarpal, skafotrapezial 2. Ayak: halluks valgus, halluks rijidus, kontrakte ayak baş parmağı, talonavikular 3. Diz: Medial kompartman, lateral kompartman, patellafemoral kompartman 4. Kalça: Ekzantrik (superior), konsantrik (aksiyel, medial), diffüz (senil koksa) 5. Omurga (özellikle servikal ve lomber): Apofizyal, intervertebral (disk), spondiloz (osteofit), ligamentöz (Forestier Hastalığı ya da DISH [Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis]) 6. Diğer tek bölgeler: (omuz, temporamandibular, sakroiliak, ayak bileği, el bileği, akromiyoklavikular)
B. Jeneralize: Aşağıdaki 3 veya daha fazla alanı içerir:	1. Küçük (periferel) ve omurga 2. Büyük (santral) ve omurga 3. Miks (periferel ve santral) ve omurga
2. Sekonder	
A. Posttravmatik	
B. Konjenital ya da gelişimsel hastalıklar	1. Lokalize: a. Kalça hastalıkları (Legg-Calve-Perthes, konjenital kalça dislokasyonu, femur başı epifiz kayması, sığ asetabulum) b. Mekanik ve lokal faktörler: (alt ekstremitte bacak uzunluk farkı, valgus/ varus deformitesi, hipermobilitate sendromları, skolyoz) 2. Jeneralize: a. Kemik displazileri: (epifizyal displazi, spondiloapofizyal displazi) b. Metabolik hastalıklar: (hemokromatozis, okronozis, Gaucher hastalığı, hemoglobinopati, Ehler-Danlos hastalığı)
C. Kalsiyum depo hastalığı:	CPDD (Kalsiyum pirofosfat dihidrat depo hastalığı), apatit artropati, destrüktif artropati (omuz, diz)
D. Diğer kemik ve eklem hastalıkları:	Avasküler nekroz, romatoid artrit, gut, septik artrit, Paget hastalığı, osteopetrozis, osteokondrit
E. Diğer hastalıklar:	1. Endokrin hastalıklar: diabetes mellitus, akromegali, hipotiroidizm, hipertiroidizm 2. Nöropatik artropati (Charcot eklemi) 3. Çeşitli nedenler: Donma, Kashin-Beck hastalığı

2.2.4. Risk Faktörleri

Eklem hasarını etkileyen çeşitli risk faktörleri hastalık yaygınlığını ve şiddetini etkileyen lokal mekanik faktörler ve hastalık gelişimine neden olan predispozan sistemik faktörler olarak gruplandırılabilir (33).

2.2.4.1. Yaş

Osteoartritle ilişkili en güçlü risk faktörüdür. 75 yaş üzeri insanların %80 'inden fazlası etkilenmiştir. Osteoartrit tüm eklem bölgelerinde yaşla birlikte progresif seyreder. Eklem kıkırdığında yaşla ilişkili olarak birtakım değişiklikler meydana gelir. Bunlar eklem kıkırdığında yıpranma, yumuşama ve incelme ile birlikte matriks proteoglikanlarının sayısının ve agregasyonun ve matriksin gerilme kuvveti ve sertliğinin azalmasıdır (1). Ayrıca yaşla birlikte lokal eklem çevresindeki değişiklikler eklemi yaralanmaya hazır hale getirir. Yaşla kaslar zayıflar ve reaksiyon zamanları kısalır. Eklem şok absorbe etme özelliği gençlerdeki kadar olmayabilir (34).

2.2.4.2. Cinsiyet

Kadınlar osteoartritten daha fazla yakınırlar ve özellikle 50 yaşından sonra erkeklere göre daha agresif radyolojik değişiklik gösterirler. Bu durum menapoz sonrası meydana gelen hormonal değişikliklerle ilişkili olabilir (35). Artiküler kondrositler östrojen tarafından regüle edilen fonksiyonel östrojen reseptörlerine sahiptir. Yeni epidemiyolojik çalışmalar postmenapozal kadınlarda östrojen replasman tedavisi (ERT) ile diz ve kalça osteoartriti için düşük risk tanımlamıştır (1). Östrojen belki de matriks metalloproteinazlar ile doku metalloproteinaz inhibitörleri arasındaki dengeyi etkilemektedir (36).

2.2.4.3. Obezite

Fazla kilolu olmak diz osteoartriti için kişisel bir risk faktörüdür ve bu risk erkeklere nazaran kadınlarda daha yüksektir (34). Obez 65-74 yaş arası kadınların % 50'si aynı yaştaki obez olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında osteoartritin radyografik kanıtları elde edilmiştir (36). Kalça osteoartriti ile obezite arasındaki ilişki diz kadar güçlü ve net değildir. Bunun nedeni kalça osteoartritinin sıklıkla kalça şekil bozukluklarıyla ilişkili olması olabilir (34). El osteoartriti ve obezite arasındaki ilişki hala tartışma konusudur. Ama prospektif çalışmaları kapsayan kanıtlar ışığında obezitenin semptomatik el osteoartriti için anlamlı risk faktörü olduğu söylenmektedir. Bu da osteoartritin patogenezinin mekanik komponentinden ziyade metabolik yönünü desteklemektedir (36). Obezite iki mekanizmayla osteoartrite neden olabilir. İlki ve en açık olanı obezite

kaynaklı aşırı yük eklem bozulmasına neden olur. Kilodaki her 0,45 kg'lık artış dizlere 3-6 kat olarak yansır. Diğerleri ise obezitenin eklem üzerindeki etkisi metabolik olabilir. Çünkü daha önce de belirttiğimiz gibi yüklenme olmayan el eklemi ve osteoartrit arasında güçlü ilişki olduğu bulunmuştur (34). Ayrıca kilo vermek hem osteoartritin radyografik progresyonunu hem de klinik semptomlarını azaltabilir. Güncel çalışmalar gösteriyor ki osteoartritli obez hastalarda kayda değer kilo verme fonksiyonel durumu eklem replasmanı yapılmış hastaların kısa dönem sonuçlarıyla eşit olacak derecede dramatik olarak iyileştirmektedir (1).

2.2.4.4. Eklem Dizilim Bozukluğu ve Travma

Eklem dizilim bozukluğu ve travma osteoartritin hızlı gelişimine neden olabilir ya da yıllar sonra semptomatik osteoartritle sonuçlanacak yavaş bir süreci başlatabilir (1).

Aşırı eklem yüklenmesine neden olan tekrarlayıcı hareketler içeren meslekler osteoartrit ile ilişkilidir. Madenciler, rıhtım işçileri, çiftçiler, itfaiyeciler, postacılar ve temizlik işi ile uğraşan kadınlarda diz ve kalça osteoartriti için yüksek risk taşıdıkları raporlanmıştır. El osteoartriti üzerine meslek etkisi net değildir. Bazı çalışmalar dominant elde OA prevalansını yüksek saptamıştır (36).

Düzenli ve yoğun spor aktiviteleri ve önceden geçirilmiş eklem yaralanmaları (transartiküler kırık, meniskeal yırtık, anterior ligament yaralanması gibi) OA için risk faktörüdür (35).

Gelişimsel kalça displazisi, patellanın rekürren dislokasyonu ve dizin varus ve valgus deformiteleri gibi eklem dizilim bozuklukları da erken başlangıçlı osteoartrite neden olabilir (1, 36).

Eklem kıkırdağı makaslama kuvvetine dikkat çekici bir şekilde dirençliyen tekrarlayıcı darbelere karşı savunmasızdır. Kıkırdak üzerindeki major kuvvetler yük taşımaya ek olarak eklemi stabilize eden ve hareket ettiren kasların kontraksiyonuyla da ilişkilidir. Örneğin, normal yürüme esnasında dizlere vücut ağırlığının 4-5 katı iletilir ve çömelme esnasında bu 10 kata kadar çıkmaktadır (1).

2.2.4.5. Kas Güçsüzlüğü

Osteoartrit ile kas gerginliği arasındaki ilişkiye dair bilgiler çelişkili olsa da osteoartritli hastalarda kuadriseps kasının güçsüzlüğü yaygındır. Bazı hastalarda osteoartritin başlamasında ve/veya progresyonunda etiyolojik açıdan ilişkili olabilir (37).

2.2.4.6. Diyet

Vitamin C veya askorbik asitin kıkırdak üzerine birçok etkisi vardır. Bunlardan bazıları reaktif oksijen madde hasarından koruması ve tip II kollajen sentezinde görevli enzimler için kofaktör görevi görmesidir Framingham temelli bir çalışmada diyetle düşük vitamin C alımının OA'da artmış radyografik progresyon riski ile ilişkili olduğu saptanmış fakat hastalıkla doğrudan ilişkili bulunmamıştır (38).

Vitamin D'nin kemik ve kıkırdak üzerine etkisinden dolayı OA gidişatını etkilediğini destekleyen kanıtlar mevcut olmakla birlikte son çalışmalarda vitamin D'nin diz osteoartrinde ağrı düzeyiyle yakından ilişkili olduğu fakat radyografik değişikliklerle ilişkili olmadığı bulunmuştur (35).

Vitamin E eksikliğinin osteoartritte progresyon riski ile ilişkili olabileceğini savunan bir çalışma olmasına rağmen başka çalışmalar da vitamin E takviyesinin OA üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir (34).

Vitamin K eksikliği turpgillerden sebzelerin yetersiz tüketilmesinden dolayı yaşlılarda yaygındır ve hem kemik hem de kıkırdak metabolizmasında aktif enzimler için önemli bir kofaktördür. Büyük bir çalışmada vitamin K eksikliğinin el osteoartriti ve daha az oranda da diz osteoartriti ile ilişkili olduğu bulunmuş ve vitamin K takviyesinin eklem aralığı azalmasından koruduğu gösterilmiştir (34).

2.2.4.7. Sigara

Osteoartrit ve sigara arasındaki ilişki şüpheli kalmıştır. Prospektif Framingham çalışmalarında sigara içmenin daha az diz osteoartriti prevalansı ile ilişkili olduğu ve diz osteoartriti gelişimine karşı koruduğu bulunmuştur. Bununla birlikte diğer prospektif kohort çalışmalarda sigara ile diz ve el osteoartriti gelişimi arasında ilişki

saptanmamıştır. Ayrıca kalça osteoartriti olmaksızın asemptomatik popülasyonda sigara ile kalçanın radyografik eklem aralığı genişliği arasında ilişki de gösterilmemiştir (36).

2.2.4.8. Kemik Mineral Yoğunluğu

Yüksek kemik yoğunluğu obezite gibi faktörlerden bağımsız olarak diz ve kalça OA riskini artırır (34). Ayrıca lomber vertebrada yüksek kemik mineral yoğunluğu diz OA progresyonu riskini artırır. Prospektif bir çalışmada yüksek kemik mineral yoğunluğunun dizde osteofit gelişiminin habercisi olduğu gösterilmiştir. OA ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki muhtemelen çok karışıktır. OA varlığı osteoporozu önlemediği gibi OA'lı kadınlar osteoporotik kırıklara karşı korunmuş da değildir (36).

Obez OA'lı hastalarda artmış kemik kütlesi obezitenin osteoporozu karşı korumasıyla açıklanabilir. Ayrıca kırıldak kaybı olmaksızın osteofit formasyonu yüksek kemik kütlesi ile ilişkili olabilir. Kemik büyüme faktörleri osteofit ve entezofit oluşumunu artırabilir. Lokal faktörler ile sistemik kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki hala bilinmemektedir (38).

2.2.4.9. Genetik

İkiz ve ikiz olmayan kardeş, popülasyon ve modern moleküler çalışmalar OA gelişiminde genetik faktörlerin etkisini göstermiştir. Bazı OA alt gruplarında diğerlerine göre genetik faktörler daha etkilidir. OA'da kalıtım diz için % 40, kalça için % 60, el için % 65 ve omurga için yaklaşık % 70 olarak rapor edilmiştir (39).

2.2.5. Patogenez

OA tüm artiküler ve periartiküler yapılarda patolojik değişiklikleri içeren bir süreçtir. Bazı OA alt gruplarında (örneğin, ligament laksitesine bağlı gelişen) periartiküler değişiklikler kemik ve kırıldaktan önce başlayabilir. Diğerlerinde ise patolojik değişiklikler ilk olarak maksimal mekanik strese maruz kalan artiküler kırıldak ve subkondral kemikte gerçekleşir (40). Kırıldak, subkondral kemik ve sinovyum belki de hastalık patogenezinde anahtar rollere sahiptir ve sistemik inflamasyonla da ilişkisi olabilir (41).

2.2.5.1. Kıkırdak

Osteoartrit, ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentez ve yıkımı arasındaki homestazı sağlayan kondrositlerin hasarından kaynaklanır. Kıkırdak yıkımı ve tamiri arasındaki dengesizliği başlatan neden bilinmemektedir. Travma ya da inflamasyon, makrofajlarda üretilen ve aşınmaya neden olan partiküllerin oluşumuna izin verebilir. Bu partiküllerin üretimi tamamiyle elimine edilemeyecek kadar fazladır ve bu aşınma partikülleri yıkıcı enzimleri salması için kondrositleri stimüle eder. Kollajen ve proteoglikan yıkımı ile açığa çıkan moleküller TNF- α (Tumor nekrozis factor-alfa), IL-1 (İnterlökin-1) ve IL-6 (İnterlökin-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Bu sitokinler kondrosit reseptörlerine bağlanarak Tip II kollajen inhibisyonuna ve metalloproteinaz üretimine neden olur ve böylece kıkırdak yıkımı artmaya başlar. Homestazdaki bu bozulma ekstrasellüler matrikste su içeriğinin azalmasına, proteoglikan içeriğinin artmasına ve tip II kollajen sentezinin azalmasına bağlı olarak da kollajen ağının zayıflamasına neden olur. Bununla birlikte kondrosit apoptozisi de artar (42).

Farklı metalloproteinazlar arasında kollajenaz-3 (MMP-13) kıkırdak yıkımında büyük role sahiptir. Bu proteaz tip II kollajen üzerinde yüksek derecede aktiviteye sahiptir ve OA'da dominant olarak kıkırdağın orta ve derin tabakasında lokalizedir. Bu tabakalar tip II kollajenin en fazla sayıda ve kondrositlerin de en etkili olduğu yerlerdir. Bu nedenle bu enzim kıkırdak remodellinginde yer almaktadır. MMP-13 ayrıca aggrecan ve bazı proteoglikan ailesinden diğer kıkırdak ekstrasellüler matriksine karşı da aktivite gösterir (43).

OA'da en belirgin katabolik sitokinlerden biri IL-1 'dir. IL-1, önemli kıkırdak matriks komponentlerinin, aggrecanın ve tip II kollajenin ekspresyonunu down-regüle eder. Ek olarak, kıkırdak matriks bileşenlerinin yıkımında önemli rol oynayan MMP-1, MMP-3, MMP-13 ve ADAMTS-4 (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs-4) ekspresyonunu artırır ve ayrıca IL-6 gibi diğer sitokinleri indükleyerek sinerjik etki gösterir (44).

2.2.5.2. Subkondral Kemik

OA'da subkondral kemik tabakası incelir ve değişir. Kemik sklerotik ve kırılğan hale gelir. Subkondral kemikteki değişikliklerin kıkırdaktaki değişikliklerle aynı zamanda başlayıp başlamadığı hala tartışma konusudur. Aslında erken OA'da kıkırdak oligomeric matriks proteini (COMP) ve kemik sialoproteininin (BSP) aynı anda yükselmesi bu iki sürecin birbiriyle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (42). Bazı araştırmacılar kemik sklerozunun kıkırdak yıkımından önce başladığını ve anormal OA osteoblastları tarafından artırılan kemik remodellinginin kıkırdak hasarını tetikleyen başlatıcı hadise olduğunu savunmuşlardır (45).

OA'da subkondral kemik tabakasının kalınlığında progresif bir artış, subkondral trabeküler kemik yapısında modifikasyon ve eklem marjinlerinde yeni kemik formasyonu (osteofit) vardır. Osteoartritli bazı hasta alt gruplarında artış gösteren kemik yıkım belirteçlerinden N-telopeptid ve C-telopeptid subkondral kemikten ziyade trabeküler kemikteki progresif kaybı göstermektedir (42).

Osteoblastlardan salınan hangi faktörlerin kondrositler üzerinde rol oynadığı hala net değildir. Mikrohasar ya da mikrofraktür vasküler invazyonu başlatabilir. Fakat sağlıklı eklem kıkırdağı antianjiojenik faktörleri içermektedir ve subkondral kemikten gelebilecek herhangi bir invazyonu püskürtecek yeteneğe sahiptir. OA'da kıkırdak, antianjiojenik faktörleri ve vasküler invazyona direnci kaybetmiştir (45).

Kemik iliği lezyonları ödem, kemik iliği nekrozu, fibrozisi ve trabeküler anormallikleri içine alan dejeneratif lezyonlardır. Bu lezyonlar artmış kemik metabolik aktivite işaretidir ve kalıcı olmaları da lokal kıkırdak hasarı ile ilişkilidir. Kemik iliği lezyonlarının varlığı, insidansı ve progresyonu kıkırdak kaybının gelişimi ve kötüleşmesi ile ilişkilidir (42).

Subkondral kist benzeri lezyonların tam orjini hala açıklanmamış olmakla birlikte yüksek intraartiküler basınca bağlı olarak sinovyal sıvının içeri girmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (42).

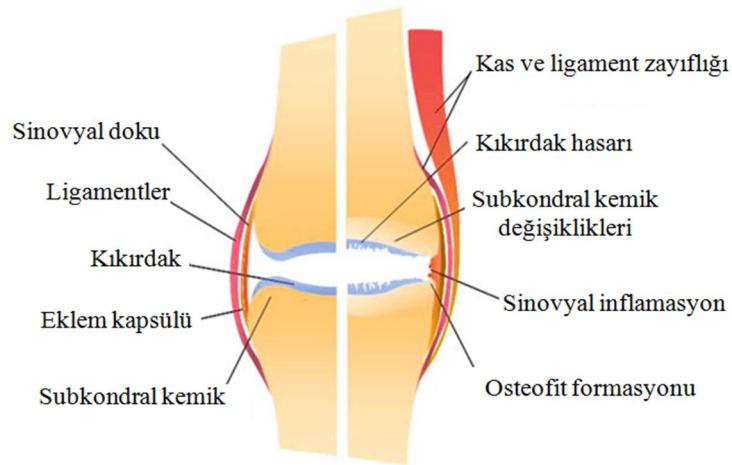
2.2.5.3. Sinovyal Membran

Sağlıklı bireylerde eklem aralığı bol miktarda lubrikan özellikte olan hyaluronik asit (HA) içeren sinovyal sıvı ile doludur. OA'lı hastalarda HA'nın miktarı ve konsantrasyonu azalır ve daha az etkili lubrikasyon sağlar (46).

Sinovyal hücreler ve osteoartritik kondrositler büyük miktarlarda MMP-1, MMP-3, MMP-9 ve MMP-13 gibi matriks metalloproteinazlar üretirler. Sinovyalitler sadece proteolitik enzimleri salgılamakla kalmaz ayrıca bu hastalıkla ilişkili ağrı ve progresyona aracılık ettiği düşünülen proinflatuar sitokinleri de (IL-1 β , IL-6, TNF- α) salgılar. Resistin gibi adipokinler OA'da sinovyumdan eksprese edilir. Hastalık şiddeti ile korele düzeyde bulunan bir sitokin olan osteopontin de OA'da sinovyal dokuda yüksek düzeyde eksprese edilir (42).

OA'nın iki temel klinik semptomu olan ağrı ve eklem kısıtlılığı önemli ölçüde sinovyal inflamasyon ve kapsüler fibrozis ile ilişkilidir. OA'da görülen sinovyal inflammatuar reaksiyonun daha çok hasarlı eklem kıkırdağından kaynaklanan ikincil bir etki olduğu düşünülmüştür. Ayrıca tüm OA'lı eklemlerde sinovyal membrandaki inflamasyon bir dereceye kadar vardır. Serum C-reaktif protein (CRP) düzeylerindeki hafif yükselme bu hastalıkta inflammatuar bileşenin rolünün az olduğunu göstermektedir (44).

Sinovyal neovaskülarizasyon büyük oranda sinovyalitler tarafından yürütülür. Sinovyalitler makrofajlar gibi proanjiojenik faktörleri salgılayabilirler. Ayrıca endotelial hücreler ve fibroblast hücreleri sitümule edecek vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve diğer anjiogenezisi başlatacak faktörleri üretebilirler. Sinovyumdaki anjiogenezis kronik sinovyalit ile yakından ilişkilidir ve OA'nın tüm evrelerinde meydana gelebilir (42).



Şekil 2. Sağlıklı ve osteoartritli diz eklemi [(35)'ten alınarak adapte edilmiştir]

2.2.6. Klinik özellikler

OA farklı yapısal ve çevresel faktörler tarafından tetiklenebilen kompleks ve heterojen bir süreçtir. Bu yüzden OA'nın klinik prezentasyonunun başlangıç zamanı, tutulum şekli ve şiddeti açısından bu kadar farklılık göstermesi şaşırtıcı bir durum değildir. Aynı şekilde farklı hastalarda ve farklı eklem bölgelerinde sonuçlar ve prognoz farklı olabilmektedir. OA'nın temel klinik özellikleri semptomlar, fonksiyonel bozukluk ve bulgulardır (47).

2.2.6.1. Semptomlar

Ağrı: OA'lı hastaları doktora götüren en yaygın sebeptir. OA'nın ağrısı hafta içinde ve haftadan haftaya %20 değişkenlik gösterebilir. Ayrıca uyku azlığına, iştahsızlığa, duyu durum değişikliklerine ve yaşam kalitesinde bozulmaya sebep olabilir. OA'da ağrı uyarısı bir çok mekanizmaya sahiptir. Ağrının niteliği patolojik orjini açısından ipucu verebilir. Mesela, egzersiz sonrası gelişen ağrı sıklıkla subkondral iskemi kaynaklıdır. Ayrıca OA'da ağrının genellikle nosiseptif olduğu düşünülmesine rağmen nosiseptif ağrı, nörojenik ağrı ve santral sensitizasyonu da içine alan kronik bir ağrı sendromuna dönüşebilir (48).

Eklem tutukluluğu: Eklem hareketinde yavaşlık anlamına gelen tutukluluk hastalar için değişkenlik gösterebilse daha çok sandalyeden kalkma gibi başlatıcı hareketlerde ağrı ile karakterizedir. Sabah tutukluluğu daha çok inflamasyon düzeyi ile ilişkilidir fakat

çoğu hasta günün ilerleyen vakitlerinde ortaya çıkan inaktivite tutukluğundan yakınır. Tutukluluk genellikle 30 dakikadan daha az sürer (47).

2.2.6.2. Fonksiyonel bozukluk

Osteoartrit özellikle de diz OA'sı toplumda büyük oranda genel özürllülüğe neden olmaktadır. Özürllülük hareket azlığı, günlük yaşam aktivitelerinde zorluk, sosyal izolasyon ve iş gücü kaybını içermektedir. Ağrı, özürllülükte önemli bir nedendir. Diz OA'sı için kas güçsüzlüğü özürllülük ile korele görünmektedir. Ayrıca azalmış eklem hareket açıklığı genel özürllülükte temel özellik olabilir (47).

2.2.6.3. Bulgular

Yürüme biçimi: Yük taşıyan eklemlerin OA'sı yürüme paterninde değişikliğe neden olur. Kalça, diz, ayak bileği ve ayak artritlerinin kendine spesifik yürüme paternleri vardır. Yürüme paternindeki değişiklikler diğer yük taşıyan eklemlerde ve belde ağrıyı agreve etmektedir (48).

Krepitasyon: Kaba krepitasyon düzensiz eklem yüzeyine eşlik eder ve tipik olarak eklem üzerinde hareket boyunca hissedilir. Ağır olgularda rahatlıkla duyulabilir. Tanı kriterlerinde anahtar özellik olsa bile kaba krepitasyon eklem hasarının nonspesifik bulgusudur (47).

Hassasiyet: Sinovyum, kapsül, bursa, periartiküler kaslar gibi yumuşak doku ya da ligament ve kapsülün insersiyosundaki periosttan kaynaklı olabilir (48).

Azalmış eklem hareket açıklığı: OA'lı eklemlerde oldukça yaygındır ve fonksiyon kaybına neden olur. Azalmış hareket esas olarak osteofit ve kapsüller kalınlaşmadan kaynaklansa da efüzyon ve yumuşak doku şişliği de neden olabilmektedir (47).

Deformite ve instabilite: Deformite, OA'lı herhangi bir periferel eklemdede olabilir fakat elin interfalangial eklemlerinde (genişleme ve subluksasyon), dizde (varus/valgus) ya da kalçada (kısalımış ekstremite) daha belirgindir. Ayrıca eklemler kendi hareket arkları boyunca farklı düzlemlerde instabilite de gösterebilir. Örneğın, diz instabilitesi

anteroposterior düzlemde (krusiat ligament laksisitesi ya da yetersizliği) ya da mediolateral düzlemde (menisküs yırtığı, kollateral ligaman laksisitesi) görülebilir (48).

Isı artışı ve efüzyon: Stres ağrısı, efüzyon ve ısı artışıyla desteklenen sinoviyitin farklı dereceleri eklem hasarı bulgularına eşlik edebilir ya da önceden oluşabilir. Dizde efüzyon progresyon için risk faktörüdür. OA'da büyük ve sıcak efüzyonlar yaygın değildir. Bu yüzden alternatif patolojilerle ve CPDD ile ilişkisi düşünülmelidir (47).

2.2.6.4. Diz Osteoartritinde Klinik Özellikler

Diz OA'lı hastalar daha çok yürüme, transfer esnasında (oturduğu yerden kalkarken) ve merdiven çıkarken ağrı ve kısıtlılık tariflerler. Bu şikayetler sıklıkla instabiliteyle ilişkilidir. Semptomatik diz OA'sının en yaygın formu medial tibiofemoral kompartman tutulumudur. Bu durumda ağrı sıklıkla medial eklem marjini boyunca hassasiyet ile beraberdir ve bacağın üst medialine yansıyabilir. Dizde kilitlenme hissi meniskeal lezyon, eklem aralığındaki 'loose body' ve tutukluğun bir sonucu olabilir. Krepitasyon ve kemik genişlemesi diz OA'sında belirleyicidir. Efüzyon olduğunda sıklıkla ılıktır ve kızarıklık eşlik etmez. Efüzyon büyükse popliteal bursa genişlemesiyle (Baker kisti) ilişkili olabilir. Dizilim bozukluğu daha çok ileri vakalarda görülür. Lateral eklem aralığı daralması valgus deformitesine neden olduğu gibi medial eklem aralığı daralması da varus deformitesine neden olabilir. Varus deformitesi ayrıca diz OA'sında progresyon için risk faktörüdür. Kuadriseps zayıflığı özellikle kadınlarda diz OA progresyonu için modifiye edilebilir risk faktörüdür ve ileri evrelerde kas atrofisi olarak görülebilir. Patellofemoral eklem OA, genellikle semptomatik olmamakla birlikte merdiven çıkarken ve inerken dizin anteriorunda ağrı ile karakterizedir. Tek başına ya da tibiofemoral OA ile birlikte bulunabilir. Meniskeal yırtıkları diz OA'lı hastalarda fizik muayene ile belirlemek zor olabilir. Pozitif McMurray testi unstabil meniskeal yırtık için tek doğru prediktördür. Krusiat ligaman yetmezliği de ön ve arka çekmece testleriyle belirlenebilir (2, 48).

2.2.7. Osteoartritin Tanısı

OA patolojik, radyografik ya da klinik olarak tanımlanabilir. El, kalça ve diz için Amerika Romatizma Cemiyeti (American Collage of Rheumatology - ACR) tarafından

sınıflama kriterleri geliştirilmiştir. Diz OA için bu kriterlerin sensitivitesi % 91 ve spesifitesi % 86 ‘dır (Tablo 2) (2).

Tablo 2. Diz Osteoartriti Sınıflama kriterleri (2)

DİZ OSTEOARTRİTİ İÇİN ACR KRİTERLERİ
KLİNİK
1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı 2. Aktif eklem hareketi sırasında krepitasyon 3. Sabah tutukluluğu süresi: ≤ 30 dakika 4. Yaş: ≥ 38 5. Muayenede kemik büyümesinin saptanması
Klinik olarak diz OA varlığı için 1,2,3,4 ya da 1,2,5 ya da 1,4,5 gerekli
KLİNİK VE RADYOGRAFİK
1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı 2. Radyografi: Eklem marjinlerinde osteofitler 3. Laboratuvar: OA’ya özgü tipik sinovyal sıvı bulguları 4. Yaş: ≥ 40 5. Sabah tutukluluğu süresi: ≤ 30 dakika 6. Aktif eklem hareketi sırasında krepitasyon
Klinik ve radyografik olarak diz OA varlığı için 1,2 ya da 1,3,5,6 ya da 1,4,5,6 gerekli

2.2.7.1. Radyoloji

Düz radyografiler, hastalık progresyonunu değerlendirmede, şiddetini evrelemede ve tanı için klinik pratikte en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Bununla birlikte radyografik değişiklikler ve klinik semptomlar arasında uyumsuzluk olabilmektedir. OA’da eklem aralığında daralma, subkondral skleroz, osteofitler ve subkondral kistler olmak üzere 4 temel radyografik özellik vardır (49).

OA’nın radyografik değerlendirilmesinde skala olarak en yaygın Kellgren-Lawrence evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu evreleme sistemiyle radyografiler 0-4 arasında toplam 5 evrede değerlendirilir (Tablo 3) (50).

Tablo 3. Kellgren-Lawrence Evreleme Sistemi

Evre 0	Normal
Evre 1	Şüpheli osteofitler, eklem aralığı normal
Evre 2	Kesin osteofit, eklem aralığında şüpheli daralma
Evre 3	Orta derecede osteofitler, eklem aralığında kesin daralma, hafif skleroz
Evre 4	Büyük osteofitler, eklem aralığında ileri derecede daralma, belirgin subkondral kemik sklerozu, kistler, deformite

Ultrasonografi, eklemlerin dinamik değerlendirilmesine izin verir ve yumuşak doku değişiklikleri ile beraber erozyonlar, sinovyal hipertrofi ve efüzyonlar değerlendirilebilir. Magnetik rezonans görüntüleme, eklemi tam bir organ gibi değerlendirmekte ve OA’da ağrının kaynağını bulmaya ve patolojiyi anlamaya yardımcı olabilmektedir. Diğer görüntüleme yöntemleri (bilgisayarlı tomografi, sintigrafi, pozitron emisyon tomografisi) vaka bazında bir olgu için kullanılabilir fakat OA araştırma ve yönetiminde henüz rutin bir rolleri yoktur (49).

Diz Osteoartritinde Radyografik Değişiklikler

Diz, osteoartritte en sık etkilenen ve mekanik streslere karşı dayanıklı kompleks bir eklemdir. Tibiofemoral kompartman medial ve lateral eklem aralıklarından oluşur. OA’da öncelikli olarak medial kompartman etkilenir. Osteofitler, OA’nın en erken radyolojik bulgusudur. Eklem aralığında daralma şiddetli olabilir ve femoral ve tibial eklem yüzeylerinin direk ilişkisini gösterir. Subkondral skleroz ve hiyalin kırık kayıbu aynı zamanda oluşabilir ve skleroz eklem tibial tarafında daha belirgindir. Subkondral kistler ise kalçaya göre dizde daha azdır ve femurdan ziyade tibia da sıklıkla oluşur. Patellofemoral kompartman medial tibiofemoral kompartman kadar olmasa da sıklıkla etkilenir. Patellanın laterale subluksasyonu sıktır. Eklem deformitesi ve osteokondral cisim formasyonu gibi OA’nın ek özellikleri de dizde görülür. Kalsifikasyon sıklıkla ileri yaşta olmakla birlikte daha çok menisküs bölgesinde lineer tarzda izlenir. Ayrıca kalsifikasyon daha az sıklıkla sinovyum ve ligament yapışma yerlerinde de izlenebilir (49, 51).

2.2.7.2. Laboratuvar

Kan ve idrar tahlillerinin OA tanısında yeri yoktur. Kullanım amaçları OA veya kondrokalsinozise yatkınlığa sebep olabilecek metabolik hastalıkları dışlamak ya da doğrulamaktır. OA'nın tanısında ve şiddetinin, progresyonunun ya da prognozunun değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal belirteçler yoktur. İnflamatuvar belirteçler ve otoimmün profil, inflamatuvar artropatiyi dışlamak için kullanılmasına rağmen bu konuda yetersizdir. OA akut faz reaktanlarının yükselmesini tetiklemez. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP yükselmesi OA'lı hastalarda diğer sistem hastalıklarına bağlı olarak özellikle de ileri yaşlarda görülebilir ve OA'nın klinik tanısını dışlamaz. OA'da sinovyal sıvı genellikle noninflamatuvar ve viskozite korunmuştur. Mononükleer hücre hakim olmakla birlikte hücre sayısı ve bulanıklık azdır. Ama bu özellikler geniş bir varyasyon gösterir ve tanısız özgüllüğü yoktur. Sinovyal sıvı analizinin temel klinik değeri akut şiş OA eklemünde sepsisi dışlamak ve CPDD kristallerinin varlığını veya eşlik edebilecek gut hastalığını göstermektir (47, 48).

2.2.8. Osteoartrit Tedavisi

Osteoartrit tedavisinde amaç:

- OA hakkında hastayı bilgilendirmek,
- Ağrıyı azaltmak,
- Fiziksel fonksiyonu korumak ve iyi duruma getirmek,
- Kıkırdak, kemik, ligament ve kas gibi eklem bölgelerinde gelişmiş yapısal hasarın progresyonunu önlemek veya geciktirmektir (52).

EULAR veya ACR tarafından oluşturulan tedavi rehberlerine göre tedavi; risk faktörleri (obezite, yaş, komorbidite, polifarmasi gibi), ağrı ve dizabilitenin düzeyi, yapısal hasarın yerleşimi ve derecesi dikkate alınarak kişiye özgü yapılmalıdır (53, 54).

Günümüzde geçerli tedaviler nonfarmakolojik, farmakolojik ve cerrahi modaliteleri içermektedir (55):

2.2.8.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri

1. Eğitim
2. Zorlayıcı aktivitelerden kaçınma ve eklemi koruma
3. Uygun ayakkabı, baston, ortez ve breys kullanımı
4. Kilo verme
5. Fizik tedavi (Sıcak veya soğuk uygulama, elektroterapi, lazer, manipulasyon, masaj, traksiyon)
6. Diğer yöntemler (Pulse magnetik alan tedavisi, balneoterapi, akupunktur, ozon terapi, mezoterapi, Yoga, Tai chi)
7. Egzersiz

2.2.8.2. Farmakolojik Tedavi Ajanları

1. Topikal ajanlar (Kapsaisin, NSAİİ'ler)
2. Analjezikler (Asetaminofen, narkotik analjezikler)
3. Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar
4. Spesifik anti-osteoartritik ilaçlar
 - Şu anda kullanılanlar: Diaserein, Glukozamin, Kondroitin sülfat, Avakado / Soya fasülyesi
 - Değerlendirilen ancak halen önerilmeyenler: Matriks Metalloproteinaz İnhibitörleri (Doksisiklin), Bifosfanatlar (Risedronat), Stronsiyum Ranelat, Likofelon
5. İntraartiküler enjeksiyonlar (Kortikosteroidler, Hyaluronik asit)
6. Diğer Nutrasötik Ajanlar: S-Adenozil Metionin (SAME), Resveratrol, Polifenoller, Zencefil (Ginger), Vitamin / Mineraller

2.2.8.3. Cerrahi Tedavi

1. Eklem lavajı
2. Artroskopik debridman
3. Osteotomi
4. Total eklem replasmanı
5. Diz füzyonu

Tablo 4. Diz OA’ sında ACR 2012 nonfarmakolojik tedavi önerileri (53)

Nonfarmakolojik tedavi önerileri
Güçlü şekilde önerilenler:
Kardiyovasküler ve dirençli egzersiz
Akuatik egzersizler
Kilo verme (eğer hastanın kilo fazlası varsa)
Koşullu önerilenler:
Öz-yönetim programları
Gözetim altında egzersiz ile manuel terapi kombinasyon tedavisi
Psikososyal destek
Medial patellar bantlama
Medial kamalı tabanlık (Lateral kompartman OA olanlarda)
Subtalar bağcıklı lateral kamalı tabanlık (Medial kompartman OA olanlarda)
Termal ajanlar
Yürüme yardımcıları
Tai chi programları
Geleneksel Çin akupunkturu
Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
Kullanımına ait hiçbir öneri olmayanlar:
Tek başına veya güçlendirme egzersizleri ile birlikte denge egzersizleri
Lateral kama tabanlık
Tek başına manuel terapi
Dizlik
Lateral patellar bantlama

Tablo 5. Diz OA’ sında ACR 2012 farmakolojik tedavi önerileri (53)

Farmakolojik tedavi önerileri
Koşullu kullanılması önerilenler:
Asetaminofen
Oral NSAİİ
Topikal NSAİİ
Tramadol
İntraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu
Koşullu olarak kullanılmaması önerilenler:
Kondroitin sülfat
Glukozamin
Topikal kapsaisin
Kullanımına ait hiçbir öneri olmayanlar:
İntraartiküler hyaluronat
Duloksetin
Opioid analjezikler

2.3. GENETİK VARYASYON

Genetik varyasyon, popülasyonlar içinde ve arasında göz ve deri rengi ve hatta hastalığa yatkınlık gibi özelliklerde çeşitliliğe neden olan genetik farklılıklardır. Genetik varyasyonlar şu şekilde gruplandırılabilir (8):

- 1) Tek nükleotid yer değişiklikleri (Mutasyonlar ve tek nükleotid polimorfizmleri)
- 2) İnsersiyonlar ve delesyonlar
- 3) Kopya sayısı varyantları
- 4) Kısa tandem tekrarları

Tek Nükleotid Polimorfizmi (Single Nükleotid Polymorphism-SNP):

Bugüne kadar en yaygın genetik varyasyon tipi tek nükleotid polimorfizmleridir ve fenotipik etkilere yol açarlar. Hastalıklara yatkınlık ve ilaçlara direnç gelişiminden sorumlu tutulmaktadırlar. Genlerin hastalıklarla ilişkilendirilmesi çalışmalarında sıklıkla kullanılan değişimlerdir (8). Bu nükleotid değişiklikleri pürinden (adenin ya da guanin) diğer pürine ya da primidinden (timin ya da urasil) diğer primidine şeklinde olursa transisyon, pürinden primidine ya da primidinden pürine şeklinde olursa transversiyon olarak adlandırılır. Toplum frekansı en az % 1 olan tek nükleotid değişiklikleri ancak SNP olarak adlandırılır. İnsan genomunda frekans yüksekliği % 1'den fazla olan 3-10 milyon SNP olduğu tahmin edilmektedir. Genin fonksiyonunu engelleyen ya da klinik sonuçları olan daha az (%1'den az) frekansa sahip değişiklikler mutasyon olarak adlandırılır. SNP ve mutasyon arasındaki ayırım büyük ölçüde anlamlıdır (56).

SNP'ler genlerin kodlanan veya kodlanmayan bölgelerinde olabilir. Kodlanan dizilerdeki SNP'ler üretilen proteinin aminoasit diziliminde her zaman değişiklik yapmazlar. Protein kodlamayan bölgelerdeki SNP'ler genlerin birleştirilmesini, transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasını, mRNA yıkımını ya da kodlanmayan RNA'ların dizilimini etkileyebilir (8).

Promotor bölgesi, genin 5' ucunda lokalize olan ve transkripsiyon faktörlerinin bağlanarak gen ekspresyonunu düzenleyen bölgeleridir. Bu bölgelerde bulunan polimorfizmler bu açıdan önem taşırlar (9).

2.4. OSTEOARTRİTİN GENETİK YÖNÜ

OA'nın patogeneğinde hem çevresel hem de genetik faktörlerin katkısı tanımlanmıştır. Genetik faktörlerin önemi, yapılan ikiz ve aile çalışmalarında gösterilmiştir ve özellikle de el OA'sında kalça ve diz OA'sında da geçerli olmakla birlikte daha belirgin saptanmıştır (57).

OA'da genetiğin rolünü araştırmak için ikiz ve aile temelli çalışmaları ve aday gen ilişkili çalışmaları da içine alan bir çok strateji kullanılabilir (58).

2.4.1. Aile Çalışmaları

OA'nın belli formlarının güçlü genetik komponenti 60 yıldan uzun süredir tanımlanmaktadır. 1941'de Stecher, Heberdan nodüllerinin 64 etkilenmiş kız kardeşlerde genel popülasyona göre 3 kat daha fazla görüldüğünü tespit etmiştir. 1952'de Kellgren, Lawrence ve Moore tarafından jeneralize OA ve diğer OA alt tipleri üzerine yapılan ilk çalışmalar, ailelerde OA'nın spesifik formlarının kümelendiğini göstermiştir (59).

Yapılan bir kardeş çalışmasında total kalça protezi gerektirecek kadar şiddetli kalça OA'sı olan hastaların kardeşlerinde radyografik kalça OA riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (60).

Neame ve arkadaşlarının yaptığı başka bir kardeş çalışmasında diz OA için kalıtımın % 62 olduğu tahmin edilmiştir. Hirsch ve arkadaşları, kardeşlerde OA için hastalığın şiddeti ile birlikte etkilenmiş eklem sayısı ve lokalizasyonuna bağlı olarak anlamlı korelasyon bulmuştur (59).

Ayrıca the Genetics, Arthrosis, and Progression (GARP) çalışmasında OA'nın radyografik progresyonunun ailesel kümelenmesi araştırılmıştır ve eklem aralığı daralmasındaki artış miktarı ve progresyonu açısından aileler ve kardeşler arasında ilişki saptanmıştır (61).

Aile içinde OA kümelenmesi ortak OA'ya genetik katkıyı düşündürmekle birlikte kesin kanıt sağlamamaktadır. Açıkçası, hastalığın ailesel kümelenmesi önemli çevresel faktörleri paylaşan kardeşlerin sahip olduğu non-genetik faktörlerle de açıklanabilir. Bu nedenle, bir ailenin veya bir etnik grubun üyeleri benzer çevresel faktörleri paylaşır denilerek ailesel kümelenmenin alternatif açıklaması yapılabilir (62).

2.4.2. İkiz Çalışmaları

İkiz çalışmaları monozigotik (MZ) ve dizigotik (DZ) ikizlerde hastalık oluşumunu karşılaştırır. Böylece paylaşılan çevresel ve genetik faktörlerin etkileri ayırtdılır. Çünkü MZ ikizler arasındaki varyasyonlar çevreye, DZ ikizler arasındaki varyasyonlar ise hem çevresel hem de genetik faktörlere bağlanabilir (63).

1956'da Spector ve arkadaşlarının yaptığı ilk büyük ölçekli ikiz çalışması, ailesel kümelenmenin OA'ya genetik katkısının büyük olduğunu göstermiştir. 130 MZ ve 120 DZ kadın ikiz çiftlerinden oluşan bu kohort çalışmasında el ve diz OA'sında birçok klinik ve radyografik özellikler açısından MZ ikizler arasında DZ ikizlere göre daha yüksek korelasyon olduğu saptanmıştır (6).

Hem erkek (577 MZ ve 1180 DZ) hem de kadın (836 MZ ve 1502 DZ) ikiz çiftlerinden oluşan anket temelli bir ikiz çalışmasında da ilginç olarak erkek hastalarda genetik komponent saptanmamıştır ve bu sonuç kadınlarda OA gelişiminde genetiğin daha önemli rol oynadığını düşündürmektedir (64).

114 MZ ve 195 DZ kadın ikiz çiftlerinden oluşan ortalama 7,2 yıllık başka bir kohort çalışmasında diz OA progresyonu araştırılmıştır. Hem osteofit hem de eklem aralığı daralmasında progresyon MZ ikizlerde DZ ikizlere göre daha yüksek korelasyon bulunmuş ve kalıtım osteofit progresyonu için % 62, eklem aralığı daralması progresyonu için % 72 olarak tahmin edilmiştir. Ayrıca diz OA progresyonu üzerine genetik etki, medial kompartmanda daha fazla görülmüştür (65).

2.4.3. Aday Gen Çalışmaları

Aday gen çalışmalarıyla kıkırdak ekstraselüler matriks (ECM) yapısal genleri (*COL2A1*, *COL9A3*, *COL11A1*), kemik dansitesi ile ilişkili genler (*VDR*, *ESR1*), kondrosit hücre sinyal iletimi ile ilişkili genler (*BMP5*, *FRZB*, *IL-4Ra*) ve inflamatuvar sitokin genleri (*IL-1*, *IL-10*, *TGFβ1*, *IL-6*, *TNFα*) gibi birçok gen grupları üzerine odaklanılmıştır (39).

İlk aday gen çalışmaları *COL2A1* (12q13.11) gibi kıkırdak ECM yapısal genleri üzerine yapılmıştır. *COL2A1* eklem kıkırdağının ve intervertebral diskin major komponentidir ve kaslara ve eklemlere destek sağlayan bağ dokunun yapısında ve gerginliğinde önemli rol oynar (47).

Östrojenler, kondrositlerdeki reseptörleri ile eklem kıkırdak metabolizmasını direkt olarak etkiler ve kemik ve kıkırdak ile ilişkili hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynar (66). *ESR1* genindeki (6q25.1) bir polimorfizm Japon kadınlarda jeneralize OA ile ve Rotterdam çalışmasında da diz OA ile ilişkili bulunmuştur (67, 68). Başka bir çalışma da *ESR1* genindeki dört tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNPs) kadınlarda diz OA için artmış risk olduğunu saptamıştır (69).

VDR haplotipinin kadın ve erkeklerde diz OA için yüksek risk ve eklem aralığı daralmasından ziyade artmış osteofit riski ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. İlginç bir nokta vardır ki, *VDR* gen lokusu, 12. kromozomda bulunan *COL2A1* geni ile yakın lokalizasyondadır. Bu nedenle *VDR* geninin hastalığa sebep olan lokus olmayacağı da düşünülmektedir (70).

Farklı populasyonlarda Wnt, TGF- β ve tiroid sinyal yollarında OA'ya yatkınlık genleri tanımlanmıştır. Bu yollarındaki genler iskelet morfogenezinde yer almaktadır. FRZB (frizzled motif associated with bone development), Wnt sinyalini antagonize eden bir glikoproteindir ve kondrosit maturasyonu ve kemik gelişiminde rol oynar. *FRZB* geninin R324G SNP Rotterdam ve GARP çalışmalarında jeneralize OA ile, rs7775 ve rs2888326 SNPs diz ve kalça OA ile ilişkili bulunmuştur (39).

GDF-5 (growth differentiation factor- 5) sinyal yollarından TGF- β ailesinin üyesidir ve iskelet gelişiminde, bakım ve onarımında yer alır. Bir metaanalizde diz OA ile *GDF-5* geni rs143383 SNP arasında ilişki olduğu açıklanmıştır (39).

Tiroid sinyal yolağında yer alan *DIO2* (iodothyronine-deiodinase enzyme type 2) geni yeni tanımlanmış OA'ya yatkınlık genlerindendir. Kondrosit farklılaşmasını uyarır ve kemik büyüme plağının formasyonunu başlatır. *DIO2* geninin rs225014 ve rs12885300 SNPs kadın olgularda ileri kalça OA ile ilişkili bulunmuştur (71).

OA inflamatuvar bir artrit olmasa da kondrositler tarafından çok sayıda sitokin sentezlenmektedir. IL-1 OA'lı eklemden ana katabolik sitokindir ve proteinazların sentezini stimüle eder. Bu da araştırmacıları katabolik sitokin; IL-1 β (2q13), onun inhibitörü; IL-1Ra (2q13) ve anabolik sitokin TGF- β 1'i incelemeye yöneltmiştir (63). Diş hekimleri ve öğretmenlerle yapılan bir çalışmada IL-1 β geninin 2 SNPs (rs1143634 ve rs1143633) ile distal interfalangeal eklem OA'sı arasında ilişki saptanmıştır (72). Ayrıca yapılan yeni bir çalışmada da *IL-1R* geninin rs2287047 SNPs'nin ileri el OA'sından koruduğu tespit edilmiştir (73).

AACT (alpha 1 antitriproteinase antitrypsin), *ADAM12* (disintegrin and metalloproteinase domain 12), *BMP5* (bone morphogenetic protein 5), *CALM1* (calmodulin1), *CILP* (cartilage intermediate-layer protein), *COMP* (cartilage oligomeric matrix protein), *COX2* (prostaglandin), *IL-4R*, *IL-6*, *IL-10*, *LRCH1* (leucine-rich repeats and calponin homology containing 1), *MATN3* (matrilin3), *OPG* (osteoprotegerin), *TNA* (tetranection) diğer öne çıkan OA aday genlerdir (58).

Tablo 6. Osteoartritle ilişkili kromozomlar ve fenotipleri (70)

Kromozom	Etkilenmiş eklem bölgesi	Fenotip
8q	Jeneralize OA	Erken başlangıçlı OA- CPDD
2q23-35	El	Nodal OA
11q	Kalça ve diz	Kadınlarda kalça OA
2q	Kalça ve diz	Kadınlarda kalça OA
4q	Kalça ve diz	Kadınlarda kalça OA
6p/6q	Kalça	Kalça OA
11q	Kalça	Kalça OA
16p/16q	Kalça	Kadınlarda kalça OA
2q12-13	El	DIP OA
4q26-27	El	DIP OA
7p15-21	El	DIP OA
X-cen	El	DIP OA
4q35	Kalça	Kalçanın prematür OA
6q12-13	Kalça ve diz	Kadınlarda kalça OA
6p21.3	Kalça	Kadınlarda kalça OA
2q31	Kalça ve diz	Ailesel kalça OA
16q	Kalça	Ailesel kalça OA

A2BP1	COL1A1	HMGA2	KIR3DL3	SCN9A
ACAN	COL1A2	HOXB9	KIR3DS1	SELS
ACE	COL2A1	HTRA1	KL	SEPP1
ADAM12	COL3A1	ICAM1	LECT1	SERPINE1
ADAMTS14	COL5A1	IBSP	LEP	SERPINA3
ADAMTS3	COL5A2	IFNG	LEPR	SLC26A2
ADAMTS5	COL6A1	IGF1	LOC344875	SLC6A4
AIF1	COL9A1	IGFBP7	LPAR1/EDG2	SMAD3
ANP32A	COL9A2	IHH	LRCH1	SOCS1
APOE	COL9A3	IL10	LRP5	SOST
APOM	COMP	IL12A	LRP6	SPP1
ASPN	COMT	IL13	LTA	STAT4
B2M	CRP	IL18	LY6G5C	TBX4
BAT2	CSNK1D	IL18R1	MATN1	TGFB1
BAT3	CSNK2B	IL18RAP	MATN3	THBS2
BAT4	CYP19A1	IL1A	MMP1	THRA
BAT5	CYP2D6	IL1B	MMP13	TIMP2
BDNF	DCT	IL1R1	MMP2	TIMP4
BMP2	DIO2	IL1R2	MMP3	TLR2
BMP5	DIO3	IL1RL1	MMP8	TLR3
BTNL2	ENG	IL1RL2	MMP9	TLR4
C5	ENPP1	IL1RN	MTHFR	TLR9
C6orf10	EPAS1	IL2	NCOR2	TNF
C6orf47	ESR1	IL4	NFKB1	TNFAIP3
CALCA	ESR2	IL4R	NOS2	TNFAIP6
CALCRL	FRZB	IL6	NOS3	TNFRSF11B
CALM1	GHR	IL8	OLIG3	TNFRSF1A
CALM2	GNB3	KIAA1217	OPRM1	TNFRSF1B
CAT	GPX1	KIR2DL1	PAPPA2	TNFSF11
CASP9	GSTM1	KIR2DL2	PAPSS2	TP53
CCL2	GSTP1	KIR2DL3	PCSK6	TRAF1
CCR5	GSTT1	KIR2DL4	PITX1	TRPV1
CD36	HAPLN1	KIR2DL5A	PLA2G4A	TXNDC3
CILP	HFE	KIR2DP1	PPARG	TXNRD2
CLEC3B	HIF1A	KIR2DS1	PTGS2	USP33
CNR1	HLA-B	KIR2DS2	PTH	VDR
CNTF	HLA-DQA1	KIR2DS3	PTPN22	VEGF
COL10A1	HLA-DQB1	KIR2DS4	RAMP2	WISP1
COL11A1	HLA-DRB1	KIR3DL1	RHOB	WRN
COL11A2	HLA-DRB5	KIR3DL2	ROR2	

Şekil 3. Osteoartrit için aday genlerden bazıları (74)

2.4.4. Genom Çalışmaları

Son yıllarda hastalığa yatkınlığa neden olacak genleri tanımlamak amacıyla çok sayıda aday gen çalışmaları yayınlanmıştır. Diğer kompleks hastalıklarda olduğu gibi OA'da da yüzlerce SNP test edilmiştir. Şimdiye kadar Avrupa ve Asya toplumunda diz veya kalça OA için 15 ortak varyant tanımlanmıştır. Kromozom 13q34, 7q229q33, 6q14, 12p11 ve 12q23 üzerindeki lokuslar ve *GDF5*, *DVWA* (double von Willebrand factor

domain A), *HLA klas II/III* ve *BTNL2* (Butyrophilin-Like 2) genleri ile diz veya kalça OA arasında güçlü ilişki saptanmıştır (75). Ayrıca kromozom 6 ve 16'nın da kalça ve el OA ile ilişkili lokuslar olduğu kanıtlanmıştır (39).

Avrupa'da yapılan 9 GWAS'nin metaanalizinin yapıldığı bir çalışmada *COL11A1* ve *VEGF* olmak üzere 2 aday gen ile OA arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (74).

2.4.5. Gen Ekspresyon Çalışmaları

Birçok çalışma OA patogeneğinde farklı genlerin ekspresyon paternlerini mikroarray teknoloji kullanarak analiz etmiştir.

Mikroarray temelli gen ekspresyon profili çalışmalarının çoğu OA'lı eklemin farklı dokuları yani aynı hastanın normal ve inflame sinovyal membranı üzerinde yapılmıştır ve bu çalışmalarda inflamasyon, kırıkta metabolizması, Wnt sinyali ve anjiyogeneze ait yollarla ilgili genlerin ekspresyonlarında farklılık saptanmıştır (76). Chou ve arkadaşları 20 OA'lı ve 5 non-OA'lı diz ekleminin medial ve lateral tibial platolarındaki kondrositleri üzerine yaptıkları bir çalışmada farklı eksprese edilmiş 972 gen tanımlamışlardır (77).

Ayrıca OA'lı ve non-OA'lı bireylerden alınan kanlardan yapılan gen ekspresyon profil çalışmasında farklı eksprese edilmiş 694 gen ortaya çıkarılmıştır. Fakat bu genleri OA'nın erken belirteçleri olarak kabul etmeden önce toplum temelli çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir (75).

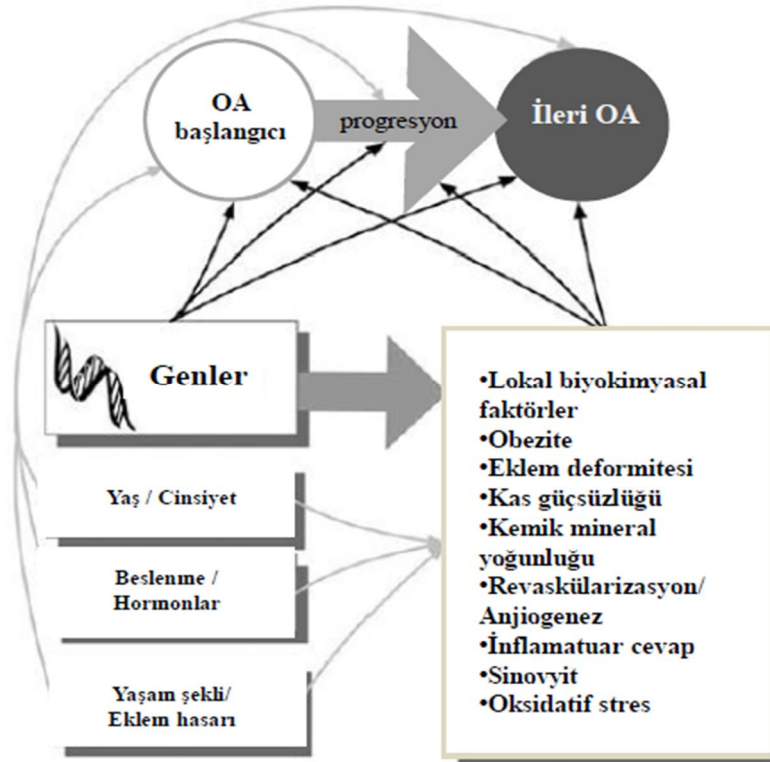
2.4.6. MikroRNA ve Osteoartrit

Şimdiye kadar kırıkta biyolojisi ve OA'da kodlanmayan RNA'ların rolü üzerine yapılan çalışmaların neredeyse tamamı mikroRNA'lar (miRNAs) üzerine yoğunlaşmıştır. MiRNAs küçük, 18-24 nükleotid uzunluğunda, kodlanmayan RNA molekülleridir ve posttranskripsiyon aşamasında mesajcı RNA'nın (mRNA) spesifik sekanslarına bağlanarak hedef genlerin ekspresyonunu negatif olacak şekilde regüle eder. Çok sayıda miRNA'ların kondrogeniz, kırıkta hemostazı ve OA patogeneğinde rol oynadığı açığa çıkarılmış olsa da OA patogenezi ve progresyonunu fonksiyonel

olarak etkileyen miRNA'ların regülasyon mekanizmalarının tanımlanması gerekmektedir (75).

2.4.7. Dizin Yapısal Komponentlerine Genetiğin Katkısı

Kıkırdak volümüne genetik ve çevresel faktörlerin katkısının değerlendirildiği bir ikiz çalışmasında MZ ikizler arasındaki korelasyon DZ ikizler arasındakine göre daha yüksek saptanmış ve kalıtım femoral yüzeyde % 61, tibial yüzeyde %76, patellar yüzeyde % 66 ve toplam kıkırdak volümü için de % 73 olarak tahmin edilmiştir. Ayrıca subkondral kemik iliği lezyonları da anlamlı bir genetik bileşene sahiptir ve kalıtım % 53-65 olarak tahmin edilmiştir. Yeni bir ikiz çalışmasında serum COMP düzeylerinde kalıtım % 40 olarak bildirmiştir (59).



Şekil 4. Osteoartritte genlerin rolü [(58)'den alınarak adapte edilmiştir]

2.5. MATRİLİN

Matrilinler, nonkollajenöz matriks proteinleri ailesi arasında son yıllarda yaygın bir şekilde tanımlanmaya başlanmıştır. Matrilinler kıkırdakta ve diğer birçok ekstrasellüler matrikste eksprese edilmektedir. Fibriler ve filamentöz yapıların oluşumuna katılırlar ve kollajen fibrilleri ve diğer matriks bileşenleri arasındaki etkileşime aracılık ederler (18).

2.5.1. Matrilin Ailesinin Üyeleri

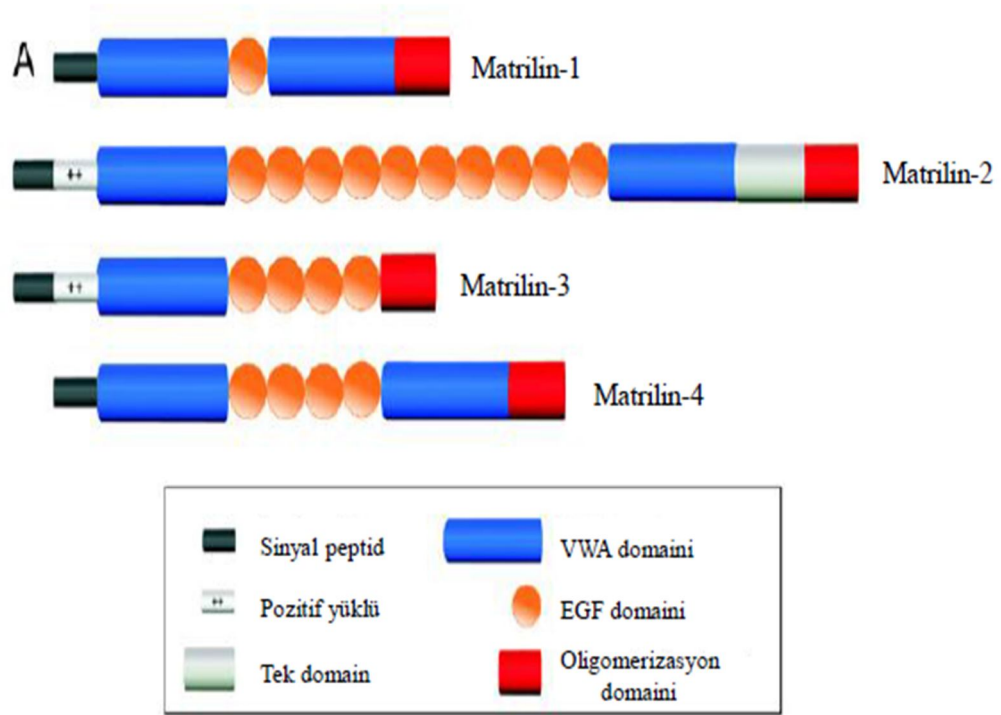
Matrilin ailesi hemen hemen aynı domain yapısına sahip dört üyeden oluşmaktadır. 2 VWA domainleri değişen sayıda EGF domainlerine bağlanır. Bunları da her alt birimin buket tarzında oligomerizasyonu sağlayan C-terminal helikal zincirleri takip eder. VWA domainleri yaklaşık 200 aminoasit rezidülerinden oluşur. Tüm matrilin VWA domainleri diğer VWA domainlerine göre daha yüksek özdeşliğe sahiptir. Matrilinlerin hepsi en az bir tane EGF domaini içerir ve EGF domainleri de 40-50 aminoasitten oluşur (19).

Matrilin-1: İlk olarak sığır kıkırdagından saflaştırılmıştır. Matrilin ailesinin prototip üyesidir ve orijinal olarak kıkırdak matriks proteini (CMP) olarak adlandırılmıştır (78). Birçok kıkırdak formunda bol miktarda bulunur. Moleküler ağırlığı 52000 daltondur ve % 3,9 karbonhidrat içerir. Elektron mikroskopunda tipik buket tarzı yapı göstermektedir (19). Matrilin-1 (*MATN1*) geni 1. kromozomda lokalize, 8 ekzonludur ve 12311 baz çifti uzunluğundadır (79).

Matrilin-2: Moleküler ağırlığı 104300 daltondur ve en büyük matrilindir. Matrilin-1'e benzer elektron mikroskop görüntüsü vardır. Daha çok proteolitik süreçlerle ilişkilidir (27). Matrilin-2 (*MATN2*) geni 8. kromozomda lokalize, 19 ekzonludur ve 167881 baz çifti uzunluğundadır (79).

Matrilin-3: Moleküler ağırlığı 49300 daltondur ve matrilin ailesinin en küçük üyesidir. Primer olarak kıkırdakta ve çoğunlukla da matrilin-1 ile birlikte eksprese edilmektedir. İkinci VWA domain yokluğuna bağlı olarak alt birimler arasında etkileşim yoktur. Elektron mikroskopunda tetramerik ve genişletilmiş esnek kollar gibi görünür (18). Matrilin-3 (*MATN3*) geni 2. kromozomda lokalize, 8 ekzonludur ve 20643 baz çifti uzunluğundadır (79).

Matrilin-4: Moleküler ağırlığı 72900 daltondur ve 2 VWA domaini arasında 4 EGF domaini içerir. 2 VWA domaini içermesine rağmen elektron mikroskopunda bir etkileşim görülmez. Matrilin-4'ün yapısı matrilin-3'ü anımsatır (19). Matrilin-4 (*MATN4*) geni 20. kromozomda lokalize, 10 ekzonludur ve 15122 baz çifti uzunluğundadır (79).



Şekil 5. Matrilinlerin domain yapısı [(18)'den alınarak adapte edilmiştir]

2.5.2. Matrilinlerin Dokulardaki Dağılımı ve Ekspresyonu

Matrilinlerin dokulardaki dağılımı aile üyeleri arasında belirgin farklılık gösterir. Matrilin-2 ve matrilin-4 daha yaygın olarak ekprese edilmelerine rağmen matrilin-1 ve matrilin-3 ağırlıklı olarak kıkırdakta bulunur (18).

Matrilin-1 ve matrilin-3'ün daha uzun süreli ekspresyonu koitustan 12,5 gün sonra mezenşimde görülmüştür. İskelet gelişimi devam ederken matrilin-1 ve matrilin-3'ün ekspresyon domainleri tip II kollajene benzerdir ve gelişimin geç dönemlerinde bu

matrilinlerin depolanması eklem yüzeylerinde daha belirgin hale gelir. Matrilin biyosentezinin en fazla olduğu dönem yaşamın ilk yıllarıdır (19).

Matrilin-2 ve matrilin-4'ün ekspresyon paternleri matrilin-1 ve matrilin-3'e göre daha benzerdir ve kıkırdakta da bulunmalarına rağmen gevşek bağ dokusunda belirgin yer almaktadırlar. Matrilin-2 proteini bağ doku hücrelerinde yaygın bir şekilde üretilmekle birlikte düz kas hücreleri ve bazı epitelyum tarafından da sentezlenmektedir. Genelde matrilin-2, matrilin-1 ve matrilin-3'ü tamamlayıcı ekspresyon paternine sahiptir fakat matrilin-2 kıkırdakta az miktarda bulunmaktadır. Matrilin-4 matrilinler içinde en yaygın bulunanıdır ve diğer matrilinlerin olduğu her yerde görülmektedir (18, 19).

2.5.3. Ekstrasellüler Matriks Yapısında Matrilinlerin Rolü

Matrilinlerin ECM yapısında adaptör rol oynadığı düşünülse de bu rolü özellikle kıkırdak matriks bağlamında çalışılmıştır. Matrilinlerin hem agrekan molekülleri hem de kıkırdak kollajen fibrilleri ile sıkı ilişkisi nettir. Matrilinler bu büyük makromoleküler sistemleri bağlamak için gerekli özelliklere sahiptir (18).

Matrilin-1 agrekanın kondroitin sülfat tutunma bölgesi boyunca uzanan protein yapılarına tutunur. Matrilin-1 ve agrekan etkileşimi yüksek derecede spesifiktir. Çeşitli kollajenlerin matrilinlere bağlandığı bulunmuştur. Bazı nonkollajenöz moleküller özellikle de COMP ve dekorin matrilinlere daha yüksek affiniteyle bağlanır. COMP ve dekorinin kollajenlerle etkileşimi bilinmekle beraber matrilinler de sandiviçin bir parçası gibi kollajen fibrillerine tutunur. Dekorin ve biglikan tip VI kollajenin N-terminal bölgesinde VWA bölgesine tutunur ve matrilin-1, -3 ve -4 de bu küçük ve lösinden zengin tekrarlayıcı proteoglikanlara sırasıyla bağlanır. Bu yapıların çevresinde matrilinlerin; tip VI kollajen içeren mikrofibrilleri, agrekan çekirdek proteinlerine ya da tip II kollajen içeren fibrillere bağladığı görülebilir (18, 19).

2.5.4. Matrilin-3'ün Kondrosit Sinyal Mekanizmasında ve Hücre-Matriks Etkileşiminde Fonksiyonu

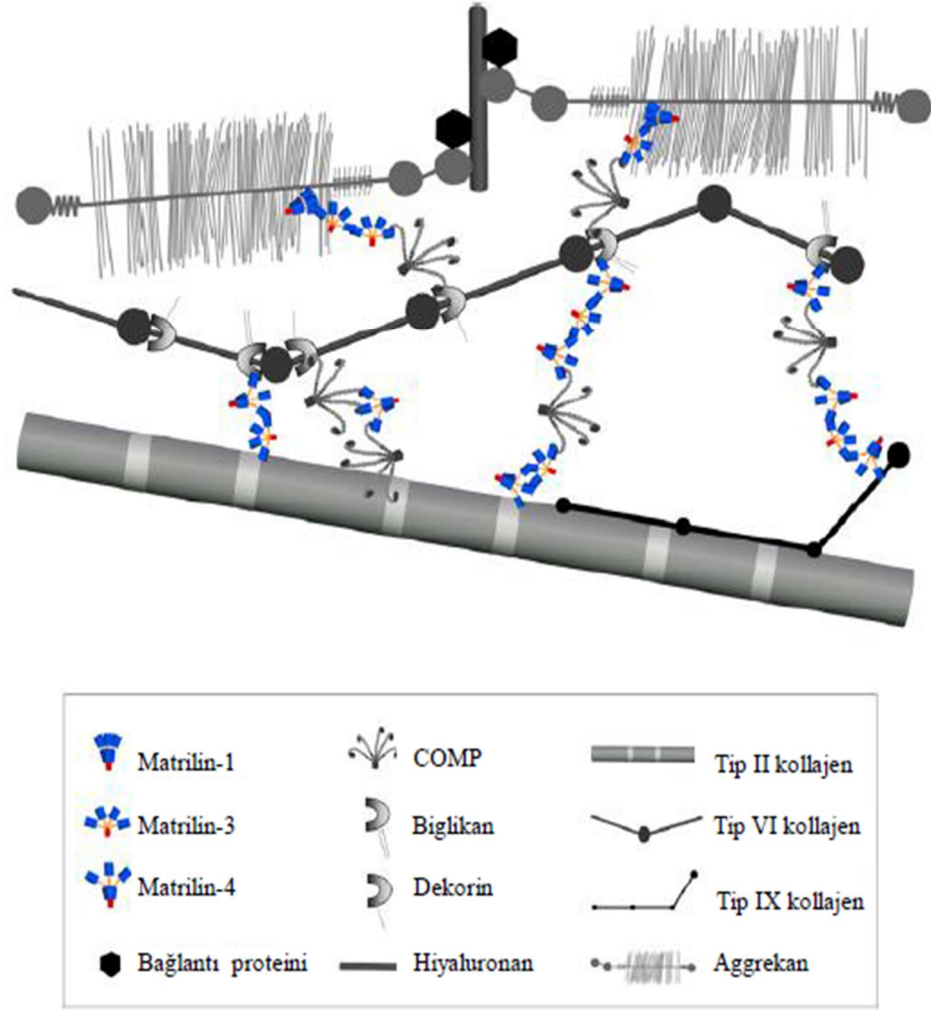
Son yapılan çalışmalarda kıkırdak homestazında ve kıkırdaktaki mekanik iletimde matrilinlerin fonksiyonları rapor edilmiştir. Kondrositlerin perisellüler matriksinden matrilin-1 ve -3'ün fonksiyonel eliminasyonunun kondrosit proliferasyonunu,

farklılaşmasını ve mekanik stimülasyonunu yok ettiği gösterilmiştir. Benzer olarak aşırı matrilin ekspresyonu kondrositlerin mekanik cevabını azaltmaktadır. Böylece kondrositlerin mekanik duyarlılığının perisellüler matriksteki matrilin içeriğinin değişimi ile düzenlendiği savunulmuştur. Matrilin-1 gen ekspresyonunun mekanik strese cevaben up-regüle olduğu da gösterilmiştir (80, 81).

Son zamanlarda primer insan kondrositlerinin gen ekspresyon profilinin düzenlenmesinde matrilin-3'ün rolü araştırılmıştır. Matrilin-3 ekstrasellüler matrikse entegre olmasına rağmen matrilin-3'ün proteolitik salınımı kondrosit gen ekspresyonunun farklı regülasyonuna neden olmaktadır. Primer insan kondrositlerine matrilin-3 inkubasyonu MMP-1, -3 ve -13'te anlamlı indüksiyona sebep olmuştur. Ayrıca matrilin-3 proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8) ve inflamatuvar mediatörleri sentezleyen iNOS ve COX2'nin ekspresyonunu indüklemektedir (82). Tüm bu gen ve gen ürünlerinin OA'da up-regüle oldukları ve OA patogeneğinde yer aldıkları gösterilmiştir. MMPs, proinflamatuvar sitokinler ve diğer inflamatuvar mediatörler, matrilin-3'ün ekstrasellüler matriks yıkımına aracılık ettiğini işaret etmektedir.

Matrilin-3 sinyal mekanizmasındaki gerçek reseptör henüz tanımlanmamıştır. Primer insan kondrositlerinin gen ekspresyonu üzerine benzer etkiler tip II kollajende de raporlanmıştır. Tip II kollajenin mitojen aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) kaskadını ve NF- κ B (Nükleer faktör-kappa beta) sinyal mekanizmasını aktive ettiği bilinmektedir ve matrilin-3'ün de aynı yollarla etki edebileceği düşünülmektedir (83).

Matrilinler ile integrinlerin etkileşimi de araştırılmıştır. Etkileşim karşılıklı olarak zayıftır ve bu zayıf etkileşimin sinyal iletimini aktive edip etmediği ve gen ekspresyonunu indükleyip indüklemediği net değildir (84).



Şekil 6. Matrilinlerin kıkırdak matriks yapısında adaptör rolü [(18)'den alınarak adapte edilmiştir]

2.5.5. Matrilin-3'ün İskelet Hastalıklarındaki Rolü

Matrilin-3 mutasyonlarının kondrodisplaziler ile nedensel ilişkisi diğer matrilinlere göre daha belirgindir. Radyografik benzerlikleri, kalıtım paterni ve moleküler temellerine göre kondrodisplaziler farklı gruplarla sınıflandırılmaktadır (85, 86). Psödoakandroplazi (PSACH) ve multipl epifizyal displazi (MED) orta ve ileri şiddette orantısız cücelik ile karakterizedirler ve tek klinik antitenin ileri (PSACH) ve orta (MED) şiddette formları olarak düşünülmektedirler. İnsan genetik çalışmaları göstermiştir ki; PSACH'a *COMP* genindeki mutasyonlar neden olurken MED'e distrofik displazi sülfat transporter (*DTDST*), *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3* ve *MATN3* genlerindeki mutasyonlar neden

olabilmektedir. Bu nadir görülen kondrodisplazilerin en belirgin ortak sonucu osteoartritir (7, 87).

Matrilin-3'te hastalığa sebep olan 17 tane aminoasit değişiklikleri saptanmıştır. Bu mutasyonların çoğu VWA domainini etkilemektedir ve MED için farklı formlara sebep olmaktadır. MED'in bir varyantı olan bilateral herediter mikroepifizyal displazide de VWA domaini etkilenmiştir. Matrilin-3'te birinci EGF domainindeki otozomal resesif bir mutasyon da MED'e birkaç benzerliği olan spondiloepimetafizyal displaziye (SEMD) neden olmaktadır (18).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma Mart 2014 – Kasım 2015 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) Anabilim Dalı’nda yapıldı. Çalışma hasta ve kontrol grubundan oluşmaktadır. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan onay alındı (EK-1). Katılımcılar çalışma hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi. Etik kurul tarafından belirlenen standartlara uygun ‘Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu’ hasta ve sağlıklı tüm katılımcılara imzalatıldı (EK-2). Katılımcıların onayı alındı.

3.1.1. Hasta Grubu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR polikliniğine başvuran ACR sınıflama kriterlerine göre primer diz osteoartriti tanısı alan 40-70 yaş arası kadın ve erkek toplam 100 hasta bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzaladıktan sonra hasta grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Aşağıdaki kriterleri taşıyan hastalar ise çalışma dışı bırakıldı:

- Eşlik eden inflamatuvar romatizmal hastalıkları olanlar
- Son 1 ay içerisinde eklem içi glukokortikoid veya HA enjeksiyon öyküsü olanlar
- Osteoartrit tespit edilen eklemeye yönelik cerrahi öyküsü olanlar

- Osteoartrit tespit edilen eklemlerde travma öyküsü olanlar
- Yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olanlar
- Tüm sekonder nedenlere bağlı diz OA'sı olanlar
- Malignite öyküsü olanlar
- Gebeler

3.1.2. Kontrol Grubu

Osteoartriti veya başka eklem hastalıklarını düşündürecek herhangi bir semptom (eklem ağrısı, tutukluluk, hareket kısıtlılığı, günlük iş ve uğraşılarda kısıtlanma) veya bulgusu (hassasiyet, şişlik, ısı artışı, deformite, hareket kısıtlılığı, krepitasyon, işlev kaybı) olmayan 40-70 yaş arası kadın ve erkek 50 sağlıklı, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzaladıktan sonra kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

3.2. Değerlendirme Parametreleri

Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim durumu, meslek ve sigara öyküsü ayrıntılı olarak sorgulanarak demografik bilgileri kaydedildi. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastalar diz ağrısı, yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon yönünden ve radyografik olarak değerlendirildi.

3.2.1. Diz Ağrısının Değerlendirilmesi

Hastaların diz ağrısı 0-10 nokta Vizüel Analog Skalaya (VAS) göre belirlendi (88). VAS, sol ucunda 0'dan (hiç ağrı yok) başlayıp sağ ucunda 10 (olabilecek en şiddetli ağrı) olacak şekilde işaretlenmiş, ağrının şiddetini gösteren 10 cm (100 mm) uzunluğunda yatay yerleşimli bir ölçektir. Skorun 1-3 olması hafif, 4-6 olması orta ve 7-10 olması şiddetli ağrı olarak düşünülebilir. VAS örneği EK-3'te sunulmuştur.

3.2.2. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Hastaların yaşam kalitesi Sağlık Değerlendirme Anketi (The Stanford Health Assessment Questionnaire- HAQ) ile değerlendirildi.

Sağlık Değerlendirme Anketi (The Stanford Health Assessment Questionnaire-HAQ):

Sağlık Değerlendirme Anketi, günlük yaşam aktiviteleri ile ilişkili 20 sorudan oluşan bir anket formudur. Giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve günlük işleri içeren 8 alt gruptan oluşmuştur. Her alt grup en az iki spesifik soru içerir. Her cevap 0-3 (0: hiç zorluk çekmeden, 3: yapamıyor) arasında değerlendirilir. Sekiz kategorinin her bir soru bileşenine hasta tarafından verilen en yüksek skor o kategorinin skorunu belirler. Toplam puan 8'e bölünerek HAQ puanı belirlenir. HAQ puanı 0-3 arasındadır. Skorun yüksek çıkması hastanın dizabil olduğunu gösterir. Yani 0-1 arası skor hafif-orta , 1-2 arası skor şiddetli ve 2-3 arası skor ise ileri derecede şiddetli dizabilite olarak düşünülmektedir (89). HAQ'nın Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Küçükdeveci ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (90). HAQ örneği EK-3'te sunulmuştur.

3.2.3. Fiziksel Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Hastaların fiziksel fonksiyonunu değerlendirmek için Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC) ve Lequesne indeksi kullanılmıştır.

Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC):

Hastalığa spesifik sağlık durum ölçütü olan WOMAC diz ya da kalça osteoartritli hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Form üç bölümden (ağrı, sertlik, fiziksel fonksiyon) ve 24 sorudan oluşmaktadır. Yüksek WOMAC değerleri ağrı ve sertlikte artışı, fiziksel fonksiyonda bozulmayı gösterir. Ağrı alt başlığı değerlendirilirken son 24 saat içinde hissettiği ağrı şiddeti sorgulanır. Sertlik alt parametresi için öncelikle sertlik hissi tanımlanır ve değerlendirilen eklem ya da eklemlerde son 24 saat içinde hissedilen eklem sertliği iki soru ile sorgulanır. Fiziksel fonksiyon puanı için son 24 saat içinde eklem ya da eklemlerde artrit nedeniyle yerine getirmekte zorluk çekilen 17 aktivite sorgulanır (91). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Tüzün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (92). WOMAC örneği EK-3'te sunulmuştur.

Lequesne İndeksi:

Lequesne İndeksi osteoartritli hastalarda ağrı, maksimum yürüme mesafesi ve günlük yaşam aktivitelerini değerlendiren hastalığa spesifik bir değerlendirme ölçütüdür. Maksimum puan 24 üzerinden değerlendirme yapılır. Yedi ve altındaki değerler hafif-orta, 8-13 arasındaki değerler ciddi, 14 ve üzerindeki değerler ise ileri derecede ağrı artışı ve fonksiyonel durum bozukluğunu göstermektedir (93). Lequesne İndeksi örneği EK-3'te sunulmuştur.

3.2.4. Radyografik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen her hastanın ayakta yük vererek ön-arka ve lateral pozisyonda karşılaştırmalı diz grafileri çekildi. Grafiler Kellgren - Lawrence (K-L) evrelemesine göre değerlendirildi (50).

3.3. Katılımcılardan Örnek Alımı

Katılımcılardan 8 ml periferik venöz kan örnekleri alındı. Kan örneklerinin değerlendirilmesi Erciyes Üniversitesi Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi'nde yapıldı. Bu örneklerin kalite ve miktar kontrolleri aynı laboratuarda yapıldı. Çalışma yapılana kadar alınan örnekler -80°C' de saklandı.

3.4. Çalışmada Kullanılan Gereçler

3.4.1. Demirbaş Malzemeler

- Termal Cyclus PZR Cihazı (SensoQuest)
- Soğutmalı Santrifüj Cihazı (Sigma)
- Vortex Cihazı (Heidolph)
- Isıtıcı Blok TH2 (HLC Biotech)
- Mikropipet (Gilson)
- Shaker (Eppendorf)

- BioSpec Nano (Shimadzu)
- LightCycler 480 II (Roche)
- Buzdolabı (+4 ve -20)

3.4.2. Sarf Malzemeleri:

- High Pure PCR Template Preparation Kit
- LightCycler FastStart DNA Master HybProbe
- Light SNP MATN3 Rs 62109425 (Tıbbi Molbiol)
- LightCycler 480 Probe Master
- Real Time Ready Catalog Assay (Actb)
- Real Time Ready Catalog Assay (Matn3)
- 0,2 ml Tüp
- 1,5 ml Tüp
- Pipet Uçları

3.5. Genetik ve Biyokimyasal Ölçümler

3.5.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu

- Kandan genomik DNA eldesi için High Pure PZR Template Preparation Kit kullanıldı.
- Hasta ve kontrol grubundan 3 ml periferik kan alındı ve DNA eldesi için aşağıda sıralanan aşamalar uygulandı.
- Liyofilize haldeki Proteinaz K'ya 5 ml distile su ilave edildi. Inhibitör Removal Buffer 20 ml etanol eklenerek, yıkama solüsyonu (wash buffer) 80 ml etanol eklenerek hazırlandı. Ön hazırlık aşamasından sonra aşağıdaki işlem sıralaması uygulandı;
- 1,5 ml lik ependorf tüplere 200 µl kan örneği alındı.

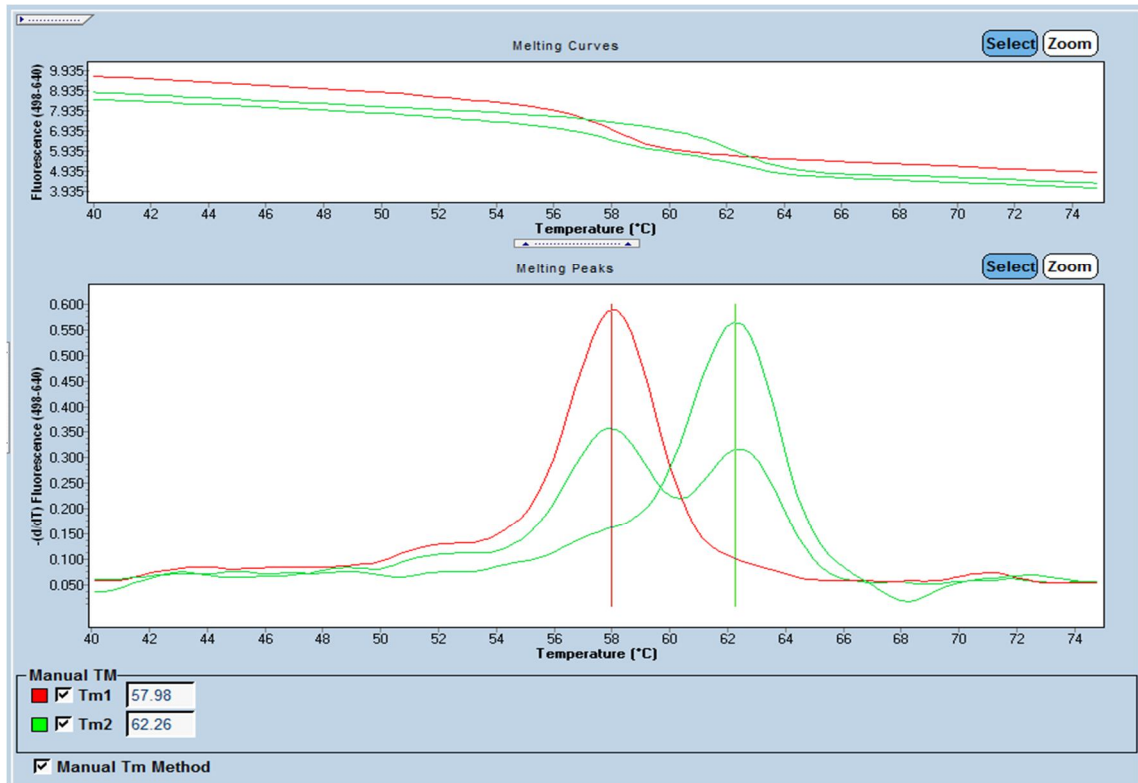
- Üzerlerine 200 µl Binding Buffer ve 40 µl Proteinaz K eklenerek iyice karıştırıldı.
- Karışım 10 dakika 70 °C’de inkübasyona bırakıldı.
- DNA’ ların çökmesini sağlamak için, daha sonra her tüpe 100 µl isopropanol eklendi ve pipetle karıştırıldı.
- Hasta sayısı kadar toplama tüpü çıkartıldı ve her birine filtreli tüp yerleştirildi. Hazırlanan bu karışım toplama tüplerine aktarıldı.
- Tüplerdeki karışım 8000x g’ de 1 dk. santrifüj edildi.
- Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler yeni toplama tüplerine alındı.
- Her tüpe 500 µl inhibitör removal buffer eklendi ve 8000x g’ de 1 dk. santrifüj edildi.
- Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler yeni toplama tüplerine alındı.
- Her tüpe 500 µl yıkama solüsyonu (wash buffer) eklendi ve 8000x g’ de 1 dk. santrifüj edildi.
- Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler yeni toplama tüplerine alındı.
- Her tüpe 500 µl yıkama solüsyonu (wash buffer) eklendi ve 8000x g’ de 1 dk santrifüj edildi.
- Toplama tüplerindeki sıvı döküldü ve tekrar 13000x g’ de 10 saniye santrifüj edildi.
- Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler 1,5ml’ lik ependorf tüplerine alındı.
- Her tüpe önceden ependorflara bölünerek hazırlanmış ve 70 °C’de bekleyen elution buffer dan 200 µl eklendi.
- Ependorf tüplerindeki karışım 8000x g’ de 1 dk. santrifüj edildi.
- Elde edilen DNA örneklerinin konsantrasyonu Biospec Nano (Shimadzu) ile ölçüldü.
- DNA örnekleri sonra çalışılmak üzere -20°C’de saklandı.

3.5.2. Örneklerin PZR İçin Hazırlanışı

Tablo 7. PZR mix hazırlamak için eklenenler ve miktarları

LightCycler Fast-Start DNA Master Hyprobe	2 µl
MgCl2 stok solüsyonu (Mavi Kapak)	1,6 µl
SNP Primer/Probe	1 µl
PCR-grade su (renksiz kapak)	10,4 µl

- LightCycler Fast-Start Enzim (1a) ve LightCycler Fast-Start Reaksiyon Karışımı Hyprobe (1b) karıştırıldı ve karışıma LightCycler Fast-Start DNA Master Hyprobe yeni ismi etiketlendi.
- 15 µl mix plate üzerine dağıtıldı ve 5 µl DNA eklendi.
- Plateler'in üzeri LightCycler480 sealing foil ile sıkıca kapatıldı. Plateler 1000 rpm de 10 sn santrifüj edildikten sonra LightCycler480 cihazına yüklendi.



Şekil 7. Rs62109425 A>G değişimi PZR Görüntüsü:

Tm=57,98°C allel G, Tm= 62,26°C allel A

3.5.3. Periferik Kandan RNA İzolasyonu:

- 500 µl kana 500 µl trizol eklenip vortekslendi ve buza alındı.
- 200 µl kloroform eklenip vortekslendi ve tekrar buza alındı.
- 12000 rpm'de 30dk santrifüj edildi. Aköz faz yeni tüpe alındı.
- 1:1 oranında izopropanol eklendi, alt-üst edilip yaklaşık 3 saat -20'de bekletildi. (bu süre over night olabilir)
- 14000 rpm 30dk +4 ya da oda ısısında santrifüj edildi.
- Supernatant atıldı, pellet çok az ya da görünmüyor olabilir.
- %70'lik ethanol tüpe full dolduruldu.
- 14000 rpm 5 dk santrifüj edildi.
- Supernatant atıldı. 500 µl dH₂O eklenip vortekslendi ve 25 µl 5M NaCl eklendi.
- 1ml absolute ethanol eklenip alt-üst edildi. -20 'de overnight bekletildi.
- 14000 rpm 30 dk santrifüj edildi. Supernatant döküldü.
- %70'lik ethanol tüpe full dolduruldu. 14000 rpm 5dk santrifüj edildi. Supernatant atıldı ethanol uzaklaşsın diye 5-10 dk beklendi.
- 50 µl Nuclease free Water ile pellet resüspanse edildi, vortex yapıp buza alındı.
- Biospec Nano (Shimadzu) ile konsantrasyon ölçümü yapıldı.

3.5.4. cDNA Sentezi

Roche High Fidelity cDNA Synthesis Kit kullanıldı.

Tablo 8.cDNA sentez için hazırlanan reaksiyon karışımı

Random Primer	1 µl
Oliga Primer	1 µl
dH ₂ O	4,4 µl
RNA	5 µl

6,4 µl mix dağıtıldı. 5 µl RNA eklendi. 65 °C'de 10 dk inkübe edildi.

Tablo 9. cDNA sentezi için reaksiyona eklenen karışımlar

Reaction Buffer	4 µl
Protector RNase İnhibitör	0,5 µl
Deoxynucleotide Mix	2 µl
DTT	1 µl
Reverse Transcriptase	1,1 µl
Toplam Mix	8,6 µl

8,6 µl mix dağıtıldı.

3.5.5. PZR Programı

Tablo 10. PZR programı

29 °C	10 dk
48 °C	60 dk
85 °C	5 dk

Sentezlenen cDNA -20'de saklandı.

3.5.6. Ekspresyon Çalışması

Tablo 11. Ekspresyon çalışması için hazırlanan karışım

2X Probe Master Mix	10µl
Primer/Probe	1µl
Nuclease Free Water	2µl
cDNA	7µl

- cDNA örnekleri 1/5 oranında Nuclease Free Water ile seyreltilti.
- Aşağıdaki miktarlarda reaksiyon plate (Roche) üzerine dağıtıldı.
- LightCycler 480 II (Roche) Real-Time PCR cihazında aşağıdaki programa koyuldu.

95° C 10 dk

95° C 10 saniye

60° C 30 saniye

72 ° C 1dk

40° C 30 saniye

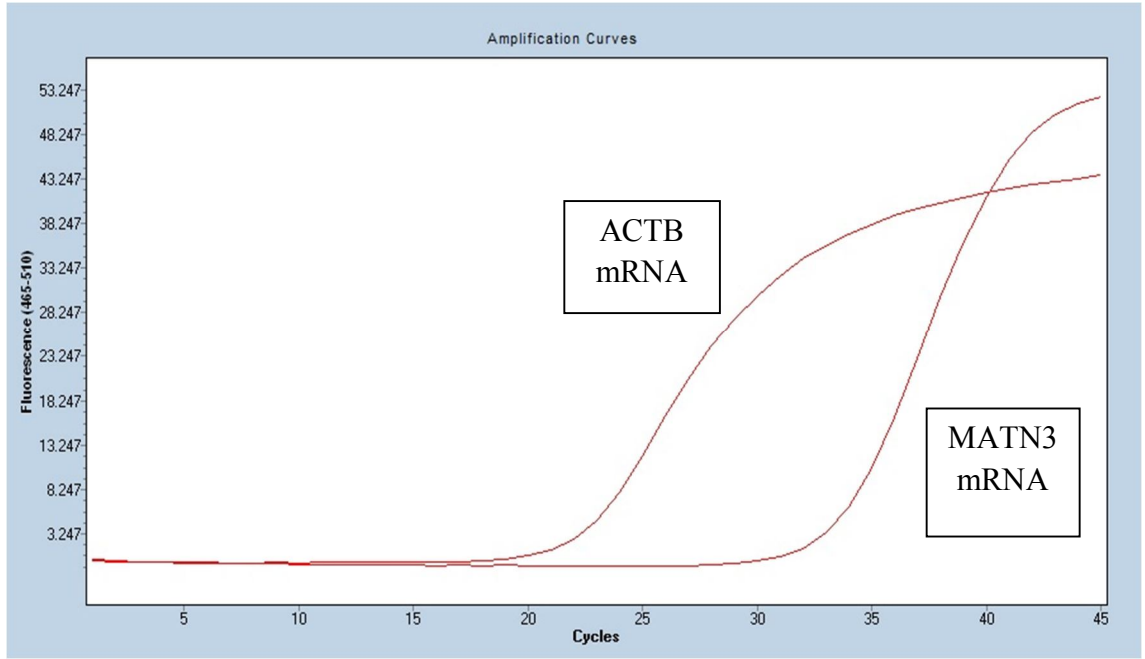
} 45 döngü

- Her bir örnek çift çalışıldı.
- Housekeeping gen olarak beta-actin kullanıldı.

Tablo 12. Ekspresyonu araştırılan genlere ait bilgiler

Gen Adı	NCBI link	Assay ID
Actb	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/81822	143636
Matn3	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4148	145887

- Veriler delta delta ct metodu kullanılarak hesaplandı.
- Veriler normalize edildi.



Şekil 8: Gen ekspresyonu PZR Görüntüsü

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmamız vaka-kontrol şeklindeydi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerine bakıldı ve ortalama $\pm$ standart sapma ya da n (%) olarak ifade edildi. Gruplar arası genotip ve alel sıklığındaki farklılıklar lojistik regresyon modeli kullanılarak odds ratio (OR) ve % 95 güven aralığı (CI) hesaplanmıştır. Çalışmadan elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi, histogram ve q-q grafikleriyle değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmada parametrik veriler için independent t testi ve One Way ANOVA testi, nonparametrik veriler için Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için ise ki-kare analizi uygulanmıştır. Araştırmada anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics 22.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma Mart 2014 – Kasım 2015 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi FTR Anabilim Dalı'nda yapıldı. Bu vaka- kontrol çalışması, hasta grubu primer diz OA tanısı alan 100 gönüllü ve kontrol grubu sağlıklı 50 gönüllü olmak üzere toplam 150 katılımcıdan oluşmaktaydı.

4.1. Demografik Veriler

Hasta grubunun yaş ortalaması $56,9 \pm 7,39$ iken kontrol grubunun yaş ortalaması $44,7 \pm 4,72$ idi. Her iki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,001$).

Hasta grubunun % 79'u kadın, %21'i erkek iken kontrol grubunun %66'sı kadın, % 34'ü erkekti ve gruplar arasında cinsiyet oranları açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,127$).

Hasta grubunun vücut kitle indeksi (VKİ) $30,44 \pm 4,21$ iken kontrol grubunun VKİ $29,41 \pm 2,45$ 'ti ve gruplar arasında VKİ açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,062$).

Gruplar arasında eğitim düzeyi, meslek ve sigara öyküsü açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,001$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim düzeyi, meslek ve sigara öyküsü durumları

	Hasta grubu n: 100	Kontrol grubu n: 50	p değeri
Yaş (yıl)	56,9 ± 7,39	44,7 ± 4,72	<0,001
Cinsiyet			
Kadın	79 (%79)	33 (%66)	0,127
Erkek	21 (%21)	17 (%34)	
VKİ (kg/m²)	30,44 ± 4,21	29,41 ± 2,45	0,062
Eğitim durumu			
Okur-yazar değil	17 (%17)	0 (%0)	
Okur-yazar	16 (%16)	1 (%2)	
İlkokul mezunu	54 (%54)	16 (%32)	<0,001
Ortaokul mezunu	4 (%4)	8 (%16)	
Lise mezunu	7 (%7)	6 (%12)	
Üniversite mezunu	2 (%2)	19 (%38)	
Meslek (n)			
Çalışmıyor	81 (81)	18 (36)	<0,001
Hafif iş	13 (13)	31 (62)	
Ağır iş	6 (6)	1 (2)	
Sigara öyküsü (n)			
Hiç içmemiş	77 (77)	33 (66)	0,001
İçmiş bırakmış	16 (16)	3 (6)	
Hala içiyor	7 (7)	14 (28)	

Veriler $\bar{X} \pm SS$ ve n (%) değerleri kullanılarak hesaplanmıştır.

Hasta grubunun hastalık süresi ortalaması 7,34±3,03 idi. Hasta grubunun radyografik evre durumları 29'u (%29) evre 1, 19'u (%19) evre 2, 23'ü (%23) evre 3 ve 29'u (%29) evre 4 şeklindeydi (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta grubunun hastalık süresi ve radyolojik evre durumları

Hasta grubu (n:100)	
Hastalık süresi (yıl)	7,34 ±3,03
Radyografik evre	
Evre 1	29 (%29)
Evre 2	19 (%19)
Evre 3	23 (%23)
Evre 4	29 (%29)

Veriler $\bar{X} \pm SS$ ve n (%) değerleri kullanılarak hesaplanmıştır.

4.2. *MATN3* rs62109425 G>A polimorfizmi

MATN3 rs62109425 G>A polimorfizmi genotip dağılımı hasta grubunda GG, GA, AA genotip dağılım sıklığı sırasıyla %53, %38 ve %9 iken kontrol grubunda ise sırasıyla %50, %34 ve %16 idi. Gruplar arasında genotip dağılım sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Ayrıca gruplar cinsiyete göre ayrıldığında kadın hastalarda GG, GA, AA genotip dağılım sıklığı sırasıyla %54, %23,7 ve %18,2 iken kadın kontrol grubunda ise sırasıyla %53,6, %33,9 ve %12,5 idi. Erkek hastalarda GG, GA, AA genotip dağılım sıklığı sırasıyla %52,4, %42,9 ve %4,8 iken erkek kontrol grubunda ise sırasıyla %41,2, %47,1 ve %11,8 idi. Cinsiyete göre gruplar arasında genotip dağılım sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 15).

Tablo 15. Gruplar arası *MATN3* rs62109425 G>A polimorfizmi genotip sıklığı

Genotip	Hasta (n, %)	Kontrol (n, %)	p değeri	OR (% 95 CI)
GG*	53 (53)	25 (50)	0,448	—
GA	38 (38)	17 (34)	0,889	1,054 (0,501-2,218)
AA	9 (9)	8 (16)	0,243	0,531 (0,183-1,539)
Genotip	Kadın hasta (n,%)	Kadın kontrol (n,%)	p değeri	OR (% 95 CI)
GG*	42 (54)	18 (53,6)	0,410	-
GA	29 (23,7)	9 (33,9)	0,496	1,381(0,545-3,499)
AA	8 (18,2)	6 (12,5)	0,358	0,571 (0,173-1,886)
Genotip	Erkek hasta (n,%)	Erkek kontrol (n,%)	p değeri	OR (% 95 CI)
GG*	11 (52,4)	7 (41,2)	0,660	-
GA	9 (42,9)	8 (47,1)	0,626	0,716 (0,187-2,744)
AA	1 (4,8)	2 (11,8)	0,384	0,318 (0,024-4,202)

*Referans genotip; OR: Odds ratio; %95 CI: %95 Confidence interval (Güven aralığı)

MATN3 rs62109425 G>A polimorfizminin G ve A alel sıklığı hasta grubunda sırasıyla %72 ve %38 iken kontrol grubunda sırasıyla %77 ve %33 idi. Gruplar arasında alel sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Ayrıca gruplar cinsiyete göre ayrıldığında kadın hastalarda G ve A alel sıklığı kadın hasta grubunda sırasıyla %28,5 ve %71,5 iken kadın kontrol grubunda ise sırasıyla %31,8 ve %68,2 idi. Erkek hastalarda G ve A alel sıklığı sırasıyla %73,8 ve %26,2 iken erkek kontrol grubunda ise sırasıyla %64,7 ve %35,3 idi. Cinsiyete göre gruplar arasında alel sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 16).

Tablo 16. Gruplar arası *MATN3* rs62109425 G>A polimorfizmi alel sıklığı

Aleller	Hasta (n,%)	Kontrol (n, %)	p değeri	OR (% 95 CI)
G*	144 (72)	67 (67)	0,371	-
A	56 (28)	33 (33)	0,371	0,911 (0,399-2,082)
Aleller	Kadın hasta (n,%)	Kadın kontrol (n,%)	p değeri	OR (% 95 CI)
G*	45 (28,5)	21 (31,8)	0,618	-
A	113 (71,5)	45 (68,2)	0,618	0,853 (0,458-1,590)
Aleller	Erkek hasta (n,%)	Erkek kontrol (n,%)	p değeri	OR (% 95 CI)
G*	31 (73,8)	22 (64,7)	0,392	-
A	11 (26,2)	12 (35,3)	0,392	0,651 (0,243-1,740)

*Referans alel; OR: Odds ratio; %95 CI: %95 Confidence interval (Güven aralığı)

Hasta grubu *MATN3* rs62109425 G>A polimorfizmi genotipleri ile ağrı, yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla *MATN3* rs62109425 G>A polimorfizmi genotipleri ile VAS, HAQ, WOMAC ve Lequesne indeksi skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta grubu *MATN3* rs62109425 G>A polimorfizmi genotipleri ile VAS, HAQ, WOMAC ve Lequesne indeksi skorları arasındaki ilişki

Skorlar	GG	GA	AA	p değeri
VAS	8,30±1,79	7,73±2,27	7,11±2,66	0,189
HAQ	1,62±0,62	1,64±0,73	1,38±0,67	0,568
Ağrı	6,35±2,25	6,18±2,45	5,22±2,10	0,402
WOMAC Sabah tutukluluğu	2,03±0,97	1,78±0,87	1,66±1,22	0,355
Fiziksel fonksiyon	23,43±7,07	23,78±8,12	21,88±7,25	0,792
WOMAC-Toplam	31,75±9,53	31,76±10,9	28,77±9,48	0,700
Lequesne indeksi	11,45±2,92	10,92±3,35	11±2,23	0,699

Veriler $\bar{X} \pm SS$ değerleri kullanılarak hesaplanmıştır.

Hasta grubu *MATN3* rs62109425 G>A polimorfizmi genotipleri ile radyografik evre arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla genotipler ile radyografik evre durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta grubunda *MATN3* rs62109425 G>A polimorfizmi genotipleri ile radyografik evre durumları arasındaki ilişki

Radyografik evre	GG	GA	AA	p değeri
Evre 1	14 (26,4)	10 (26,3)	5 (55,6)	0,550
Evre 2	10 (18,9)	7 (18,4)	2 (22,2)	0,550
Evre 3	14 (26,4)	9 (23,7)	0 (0)	0,550
Evre 4	15 (28,3)	12 (31,6)	2 (22,2)	0,550

Veriler n (%) değerleri kullanılarak hesaplanmıştır.

4.3. *MATN3* Gen Ekspresyonu

Hasta ve kontrol gruplarının periferik kanından elde edilen *MATN3* gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldı ve *MATN3* gen ekspresyon düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,001$) (Tablo 19).

Tablo 19. Grupların *MATN3* gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	<i>MATN3</i> Gen Ekspresyonu	p değeri
Hasta	0,3447 (0,0000-6646)	0,001
Kontrol	0,0000 (0,0000-24,81)	

Veriler ortanca (25p-75p) değerleri kullanılarak ifade edilmiştir.

Grup içi *MATN3* rs62109425 G>A polimorfizmi genotiplerine göre *MATN3* gen ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 20).

Tablo 20. Grup içi *MATN3* gen ekspresyon düzeyleri ile *MATN3* rs62109425 G>A polimorfizmi genotipleri arasındaki ilişki

Grup Genotipleri	<i>MATN3</i> Gen Ekspresyonu	p değeri
Hasta	GG	0,1261 (0,0000-3,0355)
	GA	0,5639 (0,0383-4,4878)
	AA	0,6571 (0,0000-1,5240)
Kontrol	GG	0,0000 (0,0000-0,2945)
	GA	0,0000 (0,0000-0,5020)
	AA	0,1880 (0,0000-4,7223)

Veriler ortanca (25p-75p) değerleri kullanılarak ifade edilmiştir.

Gruplar *MATN3* rs62109425 G>A polimorfizmi genotiplerine göre *MATN3* gen ekspresyon düzeyleri açısından karşılaştırıldığında GG ve GA genotipe sahip olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasına rağmen AA genotipe sahip olanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Gruplar arası *MATN3* gen ekspresyon düzeyleri ile *MATN3* rs62109425 G>A polimorfizmi genotipleri arasındaki ilişki

GENOTİP	<i>MATN3</i> Gen Ekspresyonu		p değeri
	HASTA	KONTROL	
GG	0,1261(0,0000-3,0355)	0,0000 (0,0000-0,2945)	0,037
GA	0,5639 (0,0383-4,4878)	0,0000 (0,0000-0,5020)	0,001
AA	0,6571 (0,0000-1,5240)	0,1880 (0,0000-4,7223)	0,815

Veriler ortanca (25p-75p) değerleri kullanılarak ifade edilmiştir.

Hasta grubunun *MATN3* gen ekspresyon düzeyleri ile radyografik evre durumları arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla *MATN3* gen ekspresyon düzeyleri ile radyografik evre durumları karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,220) (Tablo 22).

Tablo 22. Hasta grubu *MATN3* gen ekspresyon düzeyleri ile radyografik evre durumları arasındaki ilişki

Radyografik evre	<i>MATN3</i> Gen Ekspresyonu	p değeri
Evre 1	0,0000 (0,0000-1)	0,220
Evre 2	0,8426 (0,0000-9,3090)	
Evre 3	0,5200 (0,0000-455,80)	
Evre 4	0,8316 (0,0000-2,9510)	

Veriler ortanca (25p-75p) değerleri kullanılarak ifade edilmiştir.

MATN3 gen ekspresyon düzeyleri ile ağrı parametresi arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla hasta grubunda VAS skoru ile *MATN3* gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldı. 0-10 puan arasında değişen VAS skoru 1-3, 4-6 ve 7-10 şeklinde kategorize edilerek karşılaştırma yapıldı ve karşılaştırma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,401) (Tablo 23).

MATN3 gen ekspresyon düzeyleri ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla hasta grubunda HAQ skoru ile *MATN3* gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldı. 0-3 puan arasında değişen HAQ skoru 0-1, 1,1-2 ve 2,1-3 şeklinde

kategorize edilerek karşılaştırma yapıldı ve karşılaştırma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,633$) (Tablo 23).

MATN3 gen ekspresyon düzeyleri ile fiziksel fonksiyon arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla hasta grubunda WOMAC-toplam ve Lequesne İndeksi ile *MATN3* gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldı. 0-96 puan arasında değişen WOMAC-toplam skoru bu çalışmanın hasta grubunun ortalaması 31,49 olduğundan 0-31 ve 31,1-96 şeklinde kategorize edilerek karşılaştırma yapıldı ve karşılaştırma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,687$). 0-24 puan arasında değişen Lequesne İndeksi ise 0-7, 8-13 ve 14-24 şeklinde kategorize edilerek karşılaştırma yapıldı ve karşılaştırma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,968$) (Tablo 23).

Tablo 23. Hasta grubu *MATN3* gen ekspresyon düzeyleri ile VAS, HAQ, WOMAC ve Lequesne İndeksi skorları arasındaki ilişki

Skorlar		<i>MATN3</i> Gen Ekspresyonu	p değeri
VAS	1-3	0,0631 (0,0000-0,7815)	0,401
	4-6	0,2606 (0,0000-0,8708)	
	7-10	0,4192 (0,0000-4,8013)	
HAQ	0-1	0,1963 (0,0000-1,3398)	0,633
	1,1-2	0,2310 (0,0000-1,8410)	
	2,1-3	0,6758 (0,0000-5,2900)	
WOMAC-Toplam	0-31	0,4827 (0,0000-3,1863)	0,687
	31,1-96	0,0000 (0,0000-1,6433)	
Lequesne İndeksi	0-7	0,2664 (0,0000-2,1000)	0,968
	8-13	0,2406 (0,0000-3,5320)	
	14-24	0,5639 (0,0000-0,9849)	

Veriler ortanca (25p-75p) değerleri kullanılarak ifade edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Osteoartrit (OA), sıklıkla yaşlılarda görülen, eklem kıkırdağında erozyon, eklem marjinlerinde kemik hipertrofisi, subkondral skleroz ve sinovyal membran ve eklem kapsülünün bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişiklikleri ile karakterize dejeneratif eklem hastalığıdır (1). OA'nın patogenezinde hem çevresel hem de genetik faktörlerin katkısı tanımlanmıştır (57). OA'da kalıtım diz için % 40, kalça için % 60, el için % 65 ve omurga için yaklaşık % 70 olarak rapor edilmiştir (39).

Son yıllarda osteoartrite yatkınlığa neden olacak genleri tanımlamak amacıyla çok sayıda aday gen çalışmaları yapılmıştır (75). Bu aday gen çalışmalarında kıkırdak ekstrasellüler matriks yapısal genleri (*COL2A1*, *COL9A3*, *COL11A1*), inflamatuvar sitokin genleri (*IL-1*, *IL-10*, *TGFβ1*, *IL-6*, *TNFα*), kondrosit hücre sinyal iletimi ile ilişkili genler (*BMP5*, *FRZB*, *IL-4Ra*) ve kemik dansitesi ile ilişkili genler (*VDR*, *ESR1*) gibi birçok gen grupları üzerine odaklanılmıştır (39). Ayrıca birçok çalışma OA patogenezinde farklı genlerin ekspresyon paternlerini de analiz etmiştir.

Osteoartrit, ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentez ve yıkımı arasındaki dengeyi sağlayan kondrositlerin hasarından kaynaklanır. Kollajen ve proteoglikan yıkımı ile açığa çıkan moleküller, TNF-α, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Bu sitokinler kıkırdak matriks bileşenlerinin yıkımında önemli rol oynayan MMP-1, MMP-3, MMP-13 gibi metalloproteinazların ve ADAMTS-4'ün ekspresyonunu artırır ve böylece kıkırdak yıkımı artmaya başlar (42-44).

Matrilinler, nonkollajenöz matriks protein ailesi arasında son yıllarda yaygın bir şekilde tanımlanmaya başlanmıştır. Matrilinler, kıkırdakta ve diğer birçok ekstrasellüler matrikste eksprese edilmektedir. Matrilin-3 ise çoğunlukla matrilin-1 ile birlikte ve primer olarak kıkırdakta eksprese edilmektedir (18). Matrilin-3 (*MATN3*) geni 2. kromozomda lokalize, 8 ekzonludur ve 20643 baz çifti uzunluğundadır (79). Ekstrasellüler matrikse entegre olmasına rağmen matrilin-3'ün proteolitik salınımı kondrosit gen ekspresyonunda farklı regülasyona neden olmaktadır. Primer insan kondrositlerine matrilin-3 inkübasyonu MMP-1, -3 ve -13'te anlamlı indüksiyona sebep olmuştur. Ayrıca matrilin-3, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8) ve inflamatuvar mediatörleri sentezleyen iNOS ve COX2'nin ekspresyonunu indüklemektedir (82).

Bizim çalışmamızın amacı diz osteoartritli hastalarda *MATN3* geni promotor bölgesindeki tek nükleotid polimorfizm (rs62109425 G>A) sıklığı ile gen ekspresyon düzeylerinin belirlenmesi ve elde edilen bu verilerle klinik bulgular, hastalık şiddeti ve riski arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Çalışmamızın sonucunda Türk populasyonunda diz osteoartritli hastalarda *MATN3* gen ekspresyon düzeyini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Ancak mutant tip olan AA genotipine sahip diz osteoartritli hastalarda *MATN3* gen ekspresyon düzeyinin anlamlı farklı olmasını beklerken aksine yaban tip GG ve heterozigot mutant tip GA genotiplerine sahip diz osteoartritli hastalarda *MATN3* gen ekspresyon düzeyini anlamlı olarak yüksek saptadık. Diz osteoartriti ile *MATN3* rs62109425 G>A polimorfizmi arasında ilişki bulmadık. Ayrıca klinik bulgular ve radyografik evre düzeyleri ile *MATN3* gen ekspresyonu ve rs62109425 G>A polimorfizmi arasında ilişki saptamadık.

Türk populasyonunda diz osteoartriti ile gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak diz osteoartriti ile gen ekspresyonunun ilişkisine dair çalışma bulunmamaktadır (10-17, 94). Bu nedenle çalışmamız Türk populasyonunda diz osteoartriti ile gen ekspresyon düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Ayrıca şu ana kadar Türk populasyonunda osteoartrit de dahil olmak üzere herhangi bir hastalık ile *MATN3* gen ilişkisini araştıran başka bir çalışma da yapılmamıştır. Biz ise çalışmamızda hem ekspresyon düzeyi hem de ekspresyon

düzeyini etkileyebilecek promotor bölge tek nükleotid polimorfizmi üzerine araştırma yaptık. Bu nedenle çalışmamız Türk populasyonunda diz osteoartriti ile *MATN3* gen ekspresyonu ve polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

Türk populasyonunda matrilin ile ilgili tek bir çalışma mevcuttur ve matrilin-1 (*MATN-1*) ile ilgilidir. Yılmaz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada adeloan idiopatik skolyozlu hastalarda *MATN-1*, *LCT C/T-13910* ve *VDR BsmI* genleri tek nükleotid polimorfizm sıklığı ve bu polimorfizmlerin skolyoz progresyonu ile ilişkisi araştırılmıştır fakat ilişki bulunamamıştır (95).

Osteoartritin farklı alt grupları ile farklı genlerin tek nükleotid polimorfizm ve ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki üzerine farklı toplumlarda birçok araştırma yapılmıştır. Fakat primer osteoartrit ile *MATN3* gen ekspresyonu ve polimorfizmleri arasındaki ilişkiye dair az sayıda çalışma mevcuttur. *MATN3* ile ilgili çalışmalar daha çok MED, PSACH ve SEMD gibi kondrodizplazilerdeki yeni mutasyonları tanımlamaya yöneliktir. Ayrıca insanlarda ve hayvanlarda biyokimyasal ve histolojik olarak birçok çalışma da yapılmıştır (96-104).

Primer osteoartrit ile gen ilişkisini araştıran çalışmaların çoğu bizim çalışmamızda olduğu gibi genellikle diz osteoartritli hasta grupları üzerinde yapılmıştır. Bunun nedeni diz ağrısından yakınan hastaların daha çok hastaneye başvurmasından ve diz OA tanısının radyografiye bile gerek kalmadan anamnez ve fizik muayene ile kolaylıkla konulmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamıza ACR kriterlerine göre klinik ve radyografik olarak diz OA tanısı almış hastaları dahil ettik. Fakat kontrol grubuna radyografi çektilmedik. Çünkü sağlıklı gruba dahil edeceğimiz katılımcılara anamnezinde diz ile ilgili yakınma ve fizik muayenede diz osteoartritini düşündürecek bulgu yokken radyografi çektilmenin boşuna radyasyona maruz kalma ihtimaline karşı etik olmayacağını düşündük.

Gu ve arkadaşları tarafından Çin’de yapılan bir çalışmada kontrol grubu da dahil olmak üzere 732 katılımcıya radyografi çekilmiş. 420 hasta ve 312 sağlıklı kontrol grubundan oluşan bu çalışmada *MATN3* rs8176070 (SNP6) polimorfizmi ile primer servikal, lomber, diz ve el osteoartriti arasındaki ilişki araştırılmış. Her iki grup arasında *MATN3*

rs8176070 (SNP6) polimorfizmi genotip ve alel sıklığı açısından anlamlı fark saptanmış. Mutant BB genotipi taşıyanlarda özellikle diz ve bel osteoartriti için artmış OA riski, heterozigot mutant Bb genotipi taşıyanlarda ise artmış el OA riski olduğu ve B alelinin artmış diz OA riskine etkisinin olabileceği öne sürülmüştür (20). Ancak bu çalışmada *MATN3* gen ekspresyon düzeyine bakılmamıştır. Ayrıca hastaların fiziksel fonksiyonu sadece Lequesne İndeksi ile değerlendirilmiş fakat bu indeks ile *MATN3* rs8176070 polimorfizmi arasındaki ilişkiden bahsedilmemiştir.

Pullig ve arkadaşları tarafından Almanya’da yapılan bir çalışmada ise el ve diz osteoartriti ile *MATN3* SNP5 ve SNP6 arasındaki ilişki araştırılmış (23). Bu çalışma 1. karpometakarpal (KMK) eklemi tutan el OA tanısı almış 150 ve diz OA tanısı almış 176 olmak üzere 326 kişilik hasta ve 356 kişilik kontrol grubundan oluşmaktadır. *MATN3* SNP5 ile 1. KMK eklemi tutan el OA arasında artmış risk saptanırken diz OA için risk saptanmamış. Ayrıca T aleli taşıyanlarda artmış el OA riski olduğu belirtilmiştir. Ancak *MATN3* SNP6 ile el ya da diz OA arasında artmış risk saptanmamış. Yine bu çalışmada da *MATN3* gen ekspresyon düzeyine bakılmadığı gibi hastaların klinik bulguları ya da hastalık şiddeti ile ilgili bilgilere yer verilmemiştir.

Osteoartrit ile *MATN3* geni ilişkisine yönelik yapılan başka bir araştırmada GARP çalışması ile kontrol grubu olarak Rotterdam çalışması karşılaştırılmıştır. *MATN3* SNP6 için A aleli taşıyanlarda 1. KMK eklem OA riskinin artmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca T303M için T aleli taşıyanlarda spinal disk dejenerasyonu riskinin artmış olduğu bildirilmiştir (21).

Biz çalışmamızda *MATN3* geni mRNA ekspresyon düzeylerini periferik kanda inceledik. Diz osteoartritli hastalarda *MATN3* geni mRNA ekspresyon düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Fakat hastaların VAS, HAQ, WOMAC ve Lequesne İndeksi skorlarını içeren klinik bulguları ve radyografik evre durumları ile *MATN3* geni mRNA ekspresyon düzeyleri arasında ilişki saptamadık. Vincourt ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada *MATN3* düzeyi hem serumda hem de sinovyal sıvıda incelenmiş. Çalışma son evre diz osteoartriti nedeniyle total diz replasmanı yapılacak 25 hasta üzerinde yapılmış ve diz OA’lı hastaların serum ve sinovyal sıvı *MATN3* düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş. Tüm hastalarda sinovyal sıvı düzeyleri serumdakinden yüksek saptanmakla birlikte en

yüksek sinovyal sıvı düzeyi olan hastaların serum düzeyleri de en yüksek bulunmuş. Buna dayanarak MATN3 serum düzeylerinin sinovyal sıvı düzeyi konusunda fikir verebileceği savunulmuştur. Ancak olgu sayısının yeterli sayıda olmadığı da belirtilmiştir. Hastaların klinik bulgu ya da radyografik evre düzeyleri ile serum ya da sinovyal sıvı MATN3 düzeyleri arasındaki ilişki ise incelenmemiştir (105).

Yine Vincourt ve arkadaşlarının yaptığı başka bir immünohistokimyasal çalışmada kondrosarkomlu ve osteoartritli hastalardan elde edilen eklem kıkırdağı ile yapılan bir çalışmada MATN3'ün anormal ekspresyonu ve işleyişinin kartilajinöz neoplazmlarda ayırt edici bir özellik olduğu belirtilmiştir. MATN3'ün SOX9 (SRY (Sex Determining Region Y)-Box 9) mRNA ve protein düzeylerinde down-regülasyona neden olduğu ve MATN3'ün birinci EGF domaininin SOX9 regülasyonunda kritik rol oynadığı rapor edilmiştir. Bu özelliklerinden yola çıkarak MATN3'ün artmış ekspresyonunun OA'da eklem kıkırdağı dejenerasyonuna katkı sağlayabileceği öne sürülmüştür (106). Bu çalışmadan elde edilen sonuç, bizim diz osteoartritli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulduğumuz MATN3 ekspresyon düzeylerini desteklemektedir. Fakat biz çalışmamızda SOX-9 düzeyi üzerine bir inceleme yapmadık.

Chen ve arkadaşları tarafından intraartiküler HA enjeksiyonu sonrası MATN3 düzeyinin değerlendirildiği bir çalışma diz osteoartriti ya da inflamatuvar artrit nedeni suprapatellar bursiti olan 20 hasta üzerinde yapılmıştır. 3 hafta boyunca haftada 1 kez olacak şekilde 10 hastaya yüksek molekül ağırlıklı (HMW) HA diğer 10 hastaya da düşük molekül ağırlıklı (LMW) HA intraartiküler enjeksiyonu yapılmış. Enjeksiyondan 1 hafta sonra sinovyal sıvıda apolipoprotein A-1, IL-1 β , alfa-1-antitripsin, MMP-1, transtiretin, kompleman-5 (C5) ve MATN3 düzeylerinin analizi yapılmış. Apolipoprotein A-1, IL-1 β , alfa-1-antitripsin ve MMP-1 düzeyleri HA enjeksiyonu sonrası azalmış fakat apolipoprotein A-1 ve IL-1 β düzeylerindeki azalma sadece HMW HA grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptanmış. Transtiretin, C5 ve MATN3 düzeyleri ise enjeksiyon sonrası artmış ancak sadece transtiretin düzeyi hem LMW HA hem HMW HA grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiş. MATN3 düzeyindeki artış LMW ve HMW HA grubunda sırasıyla % 10 ve % 16 olarak saptanmıştır (107). Bu çalışmadaki gibi biz de çalışmamızda farmakolojik ya da non-farmakolojik herhangi bir tedavi öncesi ve sonrası MATN3 düzeylerine bakabilirdik. Hem de hasta sayımızın bu çalışmaya göre fazla olması nedeniyle daha aydınlatıcı bir

çalışma olabilirdi. Ayrıca bu çalışmada hasta grupları hem diz osteoartriti hem diğer inflamatuvar artriti olan katılımcılardan oluştuğundan homojen değildir. Sözü edilen hastalıkların patogenezindeki farklılıklardan dolayı tedavi sonrası sinovyal sıvı analizleri için yanlış değerlendirme yapılmış olabileceğini söyleyebiliriz.

Zhao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise postmenapozal kadınlarda *MATN3* ile kemik mineral dansitesi (KMD), vertebral kırık, kemik döngüsü ve 25-hidroksivitamin-D3 arasındaki ilişki araştırılmıştır. *MATN3* geni intron bölgesindeki rs10178256, rs6734005, rs11096633 ve rs10856792 SNP'leri ile serum β -CTX (C-terminal telopeptid), P1NP (N-terminal procollagen of type 1 collagen), 25-hidroksivitamin-D3 düzeyleri ve KMD arasında anlamlı ilişki saptanmamış. Ancak *MATN3* geni haplotip-4'ün Çinli postmenapozal kadınlarda KMD'den bağımsız olarak vertebral kırık riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (108). Bu çalışmadan yola çıkarak biz de çalışmamızda osteoartritte risk faktörleri arasında yer alan KMD skorlarına ve 25-hidroksivitamin-D3 düzeylerine bakarak bu faktörlerin *MATN3* gen ekspresyonu ve tek nükleotid polimorfizmi (rs62109425 G>A) ile ilişkisi olup olmadığını araştırabilirdik.

Çalışmamızın bazı eksik yönleri de bulunmaktadır. Birinci olarak, hasta ve kontrol gruplarının sayıları eşit değildi ve polimorfizm en az %1 olarak görülen genetik bir varyasyon olduğundan kontrol grubundaki katılımcı sayısı da 100 olsaydı sonuçlar daha aydınlatıcı olabilirdi. İkinci olarak, osteoartrit için önemli risk faktörlerinden olan yaş, meslek ve sigara öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu. Ancak hasta grubunun yaş ortalamasının kontrol grubuna göre fazla olması literatürdeki bilgilerle uyumaktadır. Çünkü osteoartritte yaş önemli bir risk faktörüdür (1, 34). Ayrıca eğitim düzeyleri açısından da gruplar arasında anlamlı fark vardı. Hasta grubunun eğitim düzeyinin daha düşük oluşu nedeniyle VAS, HAQ, WOMAC ve Lequesne İndeksini değerlendirmede yanlışlık yapmış olabiliriz. Üçüncü olarak, hastaların radyografileri tek bir gözlemci tarafından değerlendirilmişti. En az iki gözlemci tarafından değerlendirilip ona göre analizler yapılabilirdi. Fakat Kellgren-Lawrence evrelemesi kolaylıkla uygulanan bir skora sistemi olduğundan böyle bir analize gerek duymadık. Dördüncü olarak, kontrol grubuna diz eklemi ile ilgili yakınması olmasa bile radyografi çektilerinde radyografik diz OA tanısı ekarte edilebilirdi. Fakat yukarıda da belirttiğimiz gibi diz ağrısı olmayan katılımcılara radyografi çektilerinin etik olmayacağını

düşündük. Beşinci olarak da, biz *MATN3* geninde birçok polimorfizm olmasına rağmen sadece bir tek nükleotid polimorfizmini inceleyebildik. Zaten incelediğimiz bu SNP'i (rs62109425 G>A), ekspresyon düzeyini etkileyen promotor bölge polimorfizmi olduğu için tercih etmiştik.

6. SONUÇLAR

Bizim çalışmamız Türk populasyonunda *MATN3* rs62109425 G>A polimorfizminin diz osteoartriti için artmış riske neden olmadığını öne sürmektedir. Diz osteoartritli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptanan *MATN3* gen ekspresyon düzeyi, *MATN3*'ün kanıtlanmış anti-anabolik ve pro-katabolik etkisini desteklemektedir. *MATN3* geni promotor bölge tek nükleotid polimorfizminin (rs62109425 G>A) aynı genin ekspresyon düzeyini etkilemediği görülmüştür. Ayrıca diz osteoartritli hastalarda *MATN3* gen ekspresyonu ya da rs62109425 G>A polimorfizmi ile klinik bulgular ve hastalık şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır. Fakat bu sonuçların daha büyük örneklem sayısına sahip farklı etnik gruplarda tekrarlanmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Di Cesare PE, Haudenschild DR, Samuels J. Pathogenesis of Osteoarthritis. In: Firestein GBRG, SE, McInnes IB, O'dell, JR., ed. Kelley's Textbook of Rheumatology. 9th editon ed: Saunders; 2013:1617-35.
2. Nelson AE, Jordan JM. Clinical Features of Osteoarthritis. In: Firestein GBRG, SE, McInnes IB, O'dell, JR., ed. Kelley's Textbook of Rheumatology. 9th ed: Saunders; 2013:1636-45.
3. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2013;39(1):1-19.
4. Loughlin J. The genetic epidemiology of human primary osteoarthritis: current status. Expert Rev Mol Med. 2005;7(9):1-12.
5. Panoutsopoulou K, Zeggini E. Advances in osteoarthritis genetics. J Med Genet. 2013;50(11):715-24.
6. Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. BMJ. 1996;312(7036):940-3.
7. Reginato AM, Olsen BR. The role of structural genes in the pathogenesis of osteoarthritic disorders. Arthritis Res. 2002;4(6):337-45.
8. Murphy K, Cooper A, Tobias ES. The Human Genome, Gene Regulation and Genomic Variation. In: Padmanabhan S, ed. Handbook of Farmacogenomics and Stratified Medicine: Elsevier; 2014:41-56.
9. Hoogendoorn B, Coleman SL, Guy CA, Smith K, Bowen T, Buckland PR, et al. Functional analysis of human promoter polymorphisms. Hum Mol Genet. 2003;12(18):2249-54.
10. Barlas IO, Sezgin M, Erdal ME, Sahin G, Ankarali HC, Altintas ZM, et al. Association of (-1,607) 1G/2G polymorphism of matrix metalloproteinase-1 gene with knee osteoarthritis in the Turkish population (knee osteoarthritis and MMPs gene polymorphisms). Rheumatol Int. 2009;29(4):383-8.

11. Bayram B, Sayin E, Erkasap N, Onlu H, Ozkurt M, Sahin F, et al. Lack of association between plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) gene 4G/5G polymorphism and osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32(1):259-62.
12. Bayram B, Sayin E, Gunes HV, Degirmenci I, Turkoglu Z, Doganer F, et al. DD genotype of ace gene I/D polymorphism is associated in a Turkish study population with osteoarthritis. *Mol Biol Rep.* 2011;38(3):1713-6.
13. Guler VG, Yalin S, Berkoz M, Cimen OB, Yalin E, Eroglu P, et al. The association between cyclooxygenase-2 (COX-2/PTGS2) gene polymorphism and osteoarthritis. *Ekleml Hastalik Cerrahisi.* 2011;22(1):22-7.
14. Inanir A, Yigit S, Tural S, Cecen O, Yildirim E. MTHFR gene C677T mutation and ACE gene I/D polymorphism in Turkish patients with osteoarthritis. *Dis Markers.* 2013;34(1):17-22.
15. Sezgin M, Barlas IO, Ankarali HC, Altintas ZM, Turkmen E, Gokdogan T, et al. Tumour necrosis factor alpha -308G/A gene polymorphism: lack of association with knee osteoarthritis in a Turkish population. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(5):763-8.
16. Sezgin M, Barlas IO, Yildir S, Turkoz G, Ankarali HC, Sahin G, et al. Apoptosis-related Fas and FasL gene polymorphisms' associations with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2013;33(8):2039-43.
17. Sezgin M, Erdal ME, Altintas ZM, Ankarali HC, Barlas IO, Turkmen E, et al. Lack of association polymorphisms of the IL1RN, IL1A, and IL1B genes with knee osteoarthritis in Turkish patients. *Clin Invest Med.* 2007;30(2):E86-92.
18. Klatt AR, Becker AK, Neacsu CD, Paulsson M, Wagener R. The matrilins: modulators of extracellular matrix assembly. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43(3):320-30.
19. Wagener R, Ehlen HW, Ko YP, Kobbe B, Mann HH, Sengle G, et al. The matrilins--adaptor proteins in the extracellular matrix. *FEBS Lett.* 2005;579(15):3323-9.

20. Gu J, Rong J, Guan F, Jiang L, Tao S, Guan G, et al. MATN3 gene polymorphism is associated with osteoarthritis in Chinese Han population: a community-based case-control study. *Scientific World Journal*. 2012;2012:656084.
21. Min JL, Meulenbelt I, Riyazi N, Kloppenburg M, Houwing-Duistermaat JJ, Seymour AB, et al. Association of matrilin-3 polymorphisms with spinal disc degeneration and osteoarthritis of the first carpometacarpal joint of the hand. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8):1060-6.
22. Pullig O, Weseloh G, Klatt AR, Wagener R, Swoboda B. Matrilin-3 in human articular cartilage: increased expression in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10(4):253-63.
23. Pullig O, Tagariello A, Schweizer A, Swoboda B, Schaller P, Winterpacht A. MATN3 (matrilin-3) sequence variation (pT303M) is a risk factor for osteoarthritis of the CMC1 joint of the hand, but not for knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):279-80.
24. Şahinoğlu K. Kliniğe yönelik anatomi: Nobel tıp kitabevleri; 2007.
25. Çimen A. Anatomi. Bursa, Türkiye: Uludağ Üniversitesi Basımevi; 1996.
26. Erhan A. Temel Klinik Anatomi: Güneş Kitabevi; 2006.
27. Moore KL DA. Clinically Oriented Anatomy. Canada: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
28. Englund M. The role of biomechanics in the initiation and progression of OA of the knee. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(1):39-46.
29. Heinegard D, Lorenzo P, Saxne T. The articular cartilage. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 5th ed: Mosby; 2011:57-66.
30. Goldring MB. Cartilage and Chondrocytes. In: Firestein GBRG, SE, McInnes IB, O'dell, JR., ed. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th ed: Saunders; 2013:33-60.
31. Nelson AE, Jordan JM. Osteoarthritis: epidemiology and classification. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 5th ed: Mosby; 2011:1709-16.

32. Akkoç N. Türkiye’de Romatizmal Hastalıkların Epidemiyolojisi ve Diğer Ülkelerle Karşılaştırılması. RAED Dergisi. 2010;2(2):1-8.
33. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. Lancet. 2005;365(9463):965-73.
34. Felson DT, Zhang Y. Local and systemic risk factors for incidence and progression of osteoarthritis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. 5th ed: Mosby; 2011:1717-22.
35. Sanchez-Ramirez DC, Dekker J, Lems WF. Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Aspects of Knee and Hip Osteoarthritis. In: Dekker J, ed. Exercise and Physical Functioning in Osteoarthritis: Springer; 2014:13-25.
36. Mandl LA. Epidemiology of Osteoarthritis. In: Sharma L, ed. Osteoarthritis. 1st ed: Mosby; 2007:1-14.
37. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazucca S, Braunstein EM, Katz BP, et al. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. Ann Intern Med. 1997;127(2):97-104.
38. Felson DT. Epidemiology of osteoarthritis. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, eds. Osteoarthritis. 2nd ed: Oxford University Press; 2003:9-16.
39. Yucesoy B, Charles LE, Baker B, Burchfiel CM. Occupational and genetic risk factors for osteoarthritis: a review. Work. 2015;50(2):261-73.
40. Pritzker KPH. Pathology of osteoarthritis. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, eds. Osteoarthritis. 2nd ed: Oxford University Press; 2003:49-58.
41. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. Lancet. 2015;386(9991):376-87.
42. Man GS, Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis - a complex process that involves the entire joint. J Med Life. 2014;7(1):37-41.
43. Pelletier JM, Lajeunesse D, Reboul P, Pelletier JP. The Role of Subchondral Bone in Osteoarthritis. In: Sharma L, ed. Osteoarthritis. 1st ed: Mosby; 2007:15-32.

44. Aigner T, Schmitz N. Pathogenesis and pathology of osteoarthritis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 5th ed: Mosby; 2011:1742-59.
45. Lajeunesse D, Reboul P. The Role of Bone in the Development of Osteoarthritis. In: Bronner F, Farach-Carson MC, eds. *Bone and Osteoarthritis*: Springer; 2007:19-39.
46. Blom AB, van den Berg WB. The Synovium and Its Role in Osteoarthritis. In: Bronner F, Farach-Carson MC, eds. *Bone and Osteoarthritis*: Springer; 2007:65-79.
47. O'Reilly S, Doherty M. Signs, symptoms, and laboratory tests. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, eds. *Osteoarthritis*. 2nd ed: Oxford University Press; 2003:197-210.
48. Altman RD. Clinical features of osteoarthritis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 5th ed: Mosby; 2011:1723-30.
49. Wenham CYJ, Grainger AJ, Conaghan PG. Imaging of osteoarthritis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 5th ed: Mosby; 2011:1769-78.
50. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502.
51. Watt I, Doherty M. Plain radiographic features of osteoarthritis. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, eds. *Osteoarthritis*. 2nd ed: Oxford University Press; 2003:211-25.
52. Dougados M, Hochberg MC. Management of osteoarthritis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 5th ed: Mosby; 2011:1793-99.
53. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465-74.

54. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, 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):1145-55.
55. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, 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):137-62.
56. Wright AF. *Genetic Variation: Polymorphisms and Mutations*. eLS: John Wiley & Sons, Ltd; 2001.
57. Loughlin J. Genetic epidemiology of primary osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(2):111-6.
58. Valdes AM, Spector TD. The contribution of genes to osteoarthritis. *Med Clin North Am*. 2009;93(1):45-66, x.
59. Williams FMK, Zhai G, Spector TD. Genetics of osteoarthritis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 5th ed: Mosby; 2011:1761-68.
60. Lanyon P, Muir K, Doherty S, Doherty M. Assessment of a genetic contribution to osteoarthritis of the hip: sibling study. *BMJ*. 2000;321(7270):1179-83.
61. Botha-Scheepers SA, Watt I, Slagboom E, Meulenbelt I, Rosendaal FR, Breedveld FC, et al. Influence of familial factors on radiologic disease progression over two years in siblings with osteoarthritis at multiple sites: a prospective longitudinal cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;57(4):626-32.
62. Manek NJ, Spector TD. Evidence for the inheritance of osteoarthritis. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, eds. *Osteoarthritis*. 2nd ed: Oxford University Press; 2003:25-31.
63. Chapman KE, Roach HI. Genetic and Epigenetic Aspects of Osteoarthritis. In: Bronner F, Farach-Carson MC, eds. *Bone and Osteoarthritis*: Springer; 2007:131-48.

64. Kaprio J, Kujala UM, Peltonen L, Koskenvuo M. Genetic liability to osteoarthritis may be greater in women than men. *BMJ*. 1996;313(7051):232.
65. Zhai G, Hart DJ, Kato BS, MacGregor A, Spector TD. Genetic influence on the progression of radiographic knee osteoarthritis: a longitudinal twin study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(2):222-5.
66. Ushiyama T, Ueyama H, Inoue K, Ohkubo I, Hukuda S. Expression of genes for estrogen receptors alpha and beta in human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7(6):560-6.
67. Bergink AP, van Meurs JB, Loughlin J, Arp PP, Fang Y, Hofman A, et al. Estrogen receptor alpha gene haplotype is associated with radiographic osteoarthritis of the knee in elderly men and women. *Arthritis Rheum*. 2003;48(7):1913-22.
68. Ushiyama T, Ueyama H, Inoue K, Nishioka J, Ohkubo I, Hukuda S. Estrogen receptor gene polymorphism and generalized osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1998;25(1):134-7.
69. Valdes AM, Van Oene M, Hart DJ, Surdulescu GL, Loughlin J, Doherty M, et al. Reproducible genetic associations between candidate genes and clinical knee osteoarthritis in men and women. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):533-9.
70. Ingvarsson T, Stefansson SE. Specific gene defects associated with osteoarthritis. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, eds. *Osteoarthritis*. 2nd ed: Oxford University Press; 2003.
71. Meulenbelt I, Min JL, Bos S, Riyazi N, Houwing-Duistermaat JJ, van der Wijk HJ, et al. Identification of DIO2 as a new susceptibility locus for symptomatic osteoarthritis. *Hum Mol Genet*. 2008;17(12):1867-75.
72. Solovieva S, Kamarainen OP, Hirvonen A, Hamalainen S, Laitala M, Vehmas T, et al. Association between interleukin 1 gene cluster polymorphisms and bilateral distal interphalangeal osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(9):1977-86.
73. Nakki A, Kouhia ST, Saarela J, Harilainen A, Tallroth K, Videman T, et al. Allelic variants of IL1R1 gene associate with severe hand osteoarthritis. *BMC Med Genet*. 2010;11:50.

74. Rodriguez-Fontenla C, Calaza M, Evangelou E, Valdes AM, Arden N, Blanco FJ, et al. Assessment of osteoarthritis candidate genes in a meta-analysis of nine genome-wide association studies. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(4):940-9.
75. Tsezou A. Osteoarthritis year in review 2014: genetics and genomics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(12):2017-24.
76. Lambert C, Dubuc JE, Montell E, Verges J, Munaut C, Noel A, et al. Gene expression pattern of cells from inflamed and normal areas of osteoarthritis synovial membrane. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(4):960-8.
77. Chou CH, Wu CC, Song IW, Chuang HP, Lu LS, Chang JH, et al. Genome-wide expression profiles of subchondral bone in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):R190.
78. Paulsson M, Heinegard D. Purification and structural characterization of a cartilage matrix protein. *Biochem J.* 1981;197(2):367-75.
79. www.genecards.org
80. Wu QQ, Chen Q. Mechanoregulation of chondrocyte proliferation, maturation, and hypertrophy: ion-channel dependent transduction of matrix deformation signals. *Exp Cell Res.* 2000;256(2):383-91.
81. Kanbe K, Yang X, Wei L, Sun C, Chen Q. Pericellular matrilins regulate activation of chondrocytes by cyclic load-induced matrix deformation. *J Bone Miner Res.* 2007;22(2):318-28.
82. Klatt AR, Klinger G, Paul-Klausch B, Kuhn G, Renno JH, Wagener R, et al. Matrilin-3 activates the expression of osteoarthritis-associated genes in primary human chondrocytes. *FEBS Lett.* 2009;583(22):3611-7.
83. Klatt AR, Zech D, Kuhn G, Paul-Klausch B, Klinger G, Renno JH, et al. Discoidin domain receptor 2 mediates the collagen II-dependent release of interleukin-6 in primary human chondrocytes. *J Pathol.* 2009;218(2):241-7.
84. Mann HH, Sengle G, Gebauer JM, Eble JA, Paulsson M, Wagener R. Matrilins mediate weak cell attachment without promoting focal adhesion formation. *Matrix Biol.* 2007;26(3):167-74.

85. Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A*. 2007;143a(1):1-18.
86. Kannu P, Bateman JF, Belluoccio D, Fosang AJ, Savarirayan R. Employing molecular genetics of chondrodysplasias to inform the study of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):325-34.
87. Briggs MD, Chapman KL. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia: mutation review, molecular interactions, and genotype to phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2002;19(5):465-78.
88. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med*. 2001;38(6):633-8.
89. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol*. 2003;30(1):167-78.
90. Kucukdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*. 2004;51(1):14-9.
91. Wolfe F, Kong SX. Rasch analysis of the Western Ontario MacMaster questionnaire (WOMAC) in 2205 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(9):563-8.
92. Tuzun EH, Eker L, Aytar A, Daskapan A, Bayramoglu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(1):28-33.
93. Lequesne MG, Dang N, Lane NE. Sport practice and osteoarthritis of the limbs. *Osteoarthritis Cartilage*. 1997;5(2):75-86.
94. Tasligil C, Cogalgil S, Tug E, Tonuk B, Sahin O, Dogruer D. Relationship between primary nodal generalized osteoarthritis with tissue antigens HLA-A and HLA-B in the western Black Sea region of Turkey. *Intern Med*. 2011;50(6):545-50.

95. Yilmaz H, Zateri C, Uludag A, Bakar C, Kosar S, Ozdemir O. Single-nucleotide polymorphism in Turkish patients with adolescent idiopathic scoliosis: curve progression is not related with MATN-1, LCT C/T-13910, and VDR BsmI. *J Orthop Res.* 2012;30(9):1459-63.
96. Yang X, Trehan SK, Guan Y, Sun C, Moore DC, Jayasuriya CT, et al. Matrilin-3 inhibits chondrocyte hypertrophy as a bone morphogenetic protein-2 antagonist. *J Biol Chem.* 2014;289(50):34768-79.
97. Hills R, Mazzeella R, Fok K, Liu M, Nemirovskiy O, Leone J, et al. Identification of an ADAMTS-4 cleavage motif using phage display leads to the development of fluorogenic peptide substrates and reveals matrilin-3 as a novel substrate. *J Biol Chem.* 2007;282(15):11101-9.
98. Brachvogel B, Zaucke F, Dave K, Norris EL, Stermann J, Dayakli M, et al. Comparative proteomic analysis of normal and collagen IX null mouse cartilage reveals altered extracellular matrix composition and novel components of the collagen IX interactome. *J Biol Chem.* 2013;288(19):13481-92.
99. Budde B, Blumbach K, Ylostalo J, Zaucke F, Ehlen HW, Wagener R, et al. Altered integration of matrilin-3 into cartilage extracellular matrix in the absence of collagen IX. *Mol Cell Biol.* 2005;25(23):10465-78.
100. Vincourt JB, Etienne S, Grossin L, Cottet J, Bantsimba-Malanda C, Netter P, et al. Matrilin-3 switches from anti- to pro-anabolic upon integration to the extracellular matrix. *Matrix Biol.* 2012;31(5):290-8.
101. Klatt AR, Paul-Klaus B, Klinger G, Hillebrand U, Kuhn G, Kobbe B, et al. The matrilin-3 VWA1 domain modulates interleukin-6 release from primary human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21(6):869-73.
102. Nicolae C, Ko YP, Miosge N, Niehoff A, Studer D, Enggist L, et al. Abnormal collagen fibrils in cartilage of matrilin-1/matrilin-3-deficient mice. *J Biol Chem.* 2007;282(30):22163-75.
103. Otten C, Hansen U, Talke A, Wagener R, Paulsson M, Zaucke F. A matrilin-3 mutation associated with osteoarthritis does not affect collagen affinity but promotes the formation of wider cartilage collagen fibrils. *Hum Mutat.* 2010;31(3):254-63.

104. Pei M, Luo J, Chen Q. Enhancing and maintaining chondrogenesis of synovial fibroblasts by cartilage extracellular matrix protein matrilins. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(9):1110-7.
105. Vincourt JB, Gillet P, Rat AC, Guillemain F, Netter P, Mainard D, et al. Measurement of matrilin-3 levels in human serum and synovial fluid using a competitive enzyme-linked immunosorbent assay. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(7):783-6.
106. Vincourt JB, Vignaud JM, Lionneton F, Sirveaux F, Kawaki H, Marchal S, et al. Increased expression of matrilin-3 not only in osteoarthritic articular cartilage but also in cartilage-forming tumors, and down-regulation of SOX9 via epidermal growth factor domain 1-dependent signaling. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2798-808.
107. Chen CP, Hsu CC, Pei YC, Chen RL, Zhou S, Shen HC, et al. Changes of synovial fluid protein concentrations in supra-patellar bursitis patients after the injection of different molecular weights of hyaluronic acid. *Exp Gerontol*. 2014;52:30-5.
108. Zhao J, Xia W, Nie M, Zheng X, Wang Q, Wang X, et al. A haplotype of MATN3 is associated with vertebral fracture in Chinese postmenopausal women: Peking Vertebral Fracture (PK-VF) study. *Bone*. 2012;50(4):917-24.

EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI

ASLI GİBİDİR

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	☐	 Bahattin KANCAR Fakülte Şefi
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2013/691	Karar Tarihi : 06.12.2013
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
----------------------	--

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI : Prof. Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Ünvanı / Adı Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Prof.Dr. Sami AYDOĞAN	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Prof. Dr. Karamahmet YILDIZ	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Prof. Dr. Salih KUK	Tıbbi Parazitoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Doç.Dr. Kemal DENİZ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Doç. Dr.Musa KARAKÜKÇÜ	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Doç.Dr. Hüseyin ARINÇ	Kardiyoloji	Kayseri Eğitim Hastanesi	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Doç.Dr. Erdem KILIÇ	Ağız , Diş ve Çene Cerrahisi	E.Ü. Diş Hek. Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☐ H ☒ X	
Doç.Dr. Aydın ÜNAL	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Yard.Doç. Dr. Afra YILDIRIM	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Yard.Doç. Dr. Zafer SEZER	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Yard. Doç. Dr. Ferhan ELMALI	Biyoistatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Av. Zafer Tuğrul SARIASLAN	Avukat	Hukuk Müşaviri	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☐ H ☒ X	
Ecz. Şükran TERZİ	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Serkan KARACA	Sivil Üye	Öğretmen	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULUN ADI		: ERCİYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
AÇIK ADRES		: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı/Melikgazi/KAYSERİ	
TELEFON		: 0 352 437 49 10 - 11	
FAKS		: 0 352 437 52 85	
E-POSTA		: byancar@erciyes.edu.tr	

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Diz osteoartritli hastalarda matrilin-3 (MATN3) gen ekspresyonu ve polimorfizmi			
	ARIŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr. Hüseyin Demir			
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI		FTR			
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr. Hüseyin Demir			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ		Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı/Kayseri			
	DESTEKLEYİCİ					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMCİLCİSİ					
	ARAŞTIRMA FAZİ		FAZ 1			
			FAZ 2			
		FAZ 3				
		FAZ 4				
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ		Yeni Bir Endikasyon				
		Yüksek Doz Araştırması				
		Diğer İse Belirtiniz	X			
		Uzmanlık Tezi				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEKMERKEZ	ÇOKMERKEZ	ULUSAL	X	ULUSLARARASI

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	
	SİGORTA	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFERFORMU	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	
	İLAN	
	YILLIK BİLDİRİM	
SONUÇ RAPORU		



EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)/ HASTA GRUBU İÇİN

Gönüllünün Adı-Soyadı ve Adresi:

Varsa protokol ve Tel. No :

Proje Adı: Diz Osteoartritli Hastalarda Matrilin-3 (MATN3) Gen Ekspresyonu ve Polimorfizmi

BİLGİLENDİRME:

Osteoartrit (OA), sıklıkla yaşlılarda görülen eklem kıkırdağında aşınma ve sertleşme, eklem kenarlarında kemik büyümesi ve eklemi oluşturan diğer yapılarda bir takım iltihabi olayların eşlik ettiği eklem kireçlenmesidir.

Klinik çalışmalarda matrilin-3 (MATN3) geninin ifade edilmesi ve bu genin dizilimindeki değişikliklerle bazı eklem hastalıklarının görülme sıklığı, hastalık şiddeti ve klinik bulguları arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni sizde diz osteoartriti hastalığının olmasıdır. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nın ortak katılımı ile bu hastalıkla ilişkisi olabilecek *MATN3* geninin ifade edilmesi ve bu genin dizilimindeki değişiklikler araştırılacaktır. Bu çalışmanın amacı; diz osteoartriti tanısı almış hastalarda *MATN3* geninin ifade edilmesi ve bu genin dizilimindeki değişikliklerin sıklığının belirlenmesi ve bu verilerle klinik bulgular, hastalık şiddeti ve riski arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Eğer araştırmayı kabul ederseniz, izniniz doğrultusunda kas iskelet sistemi muayeneniz yapılacak, poliklinik/klinik izlem parametreleri ve demografik özelliklerinize yönelik sorgu formu doldurulacak ve genetik inceleme için kan örneği alınacaktır. Bu kayıtlar ilerde tekrar incelenerek hastalığınızın takibinde yardımcı olacaktır. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikteki yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 8 ml kan almamız gerekmektedir. Bu kandan genetik materyal olarak DNA ve RNA elde edilecektir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir.

-Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2) Düşük ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

-Yapılacak genetik testin getirebileceği olası riskler: Genetik bilginin kullanılmasına bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Size ait genetik bilginin gizli kalacağına dair elimizden geleni yapacağız. Ancak hemen belirtmemiz gerekir ki; yaptığımız testler sizin veya ailenizin bir ferdinin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötü yönde kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de etkileyebilir. Sizin anormal bir gen taşıdığınızı saptadığımızda bulgularımızı herhangi bir ücret talep etmeden size bildireceğiz. Ancak böylesi bir bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkınızdır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır. Genetik testlerin önemli bir riski de bu testler sonucunda anne ya da babanın biyolojik kimliğinin de saptanmasıdır. Bu durumlarda gizlilik ilkesine bağlı kalınacaktır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmeyi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ya da riskler katılımcıların kendisine iletilecektir.

Fakültemiz Etik Kurulu bu çalışmanın Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğunu onaylamış olup çalışma denetime açıktır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Çalışma öncesinde bu tıbbi uygulamayı kabul ettiğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Başlangıçta kabul edip daha sonra fikir değiştirip hiçbir gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

“Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine

inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. ‘Diz Osteoartritli Hastalarda Matrilin-3 (*MATN3*) Gen Ekspresyonu ve Polimorfizmi ’ adlı proje kapsamında alınan kan örneklerimin yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.”

“Söz konusu araştırmaya, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.”

Tarih:

Gönüllü Adı-Soyadı ve İmza:

Kuruluş Görevlisi Tanık Adı-Soyadı ve İmza:

Bilgilendirmeyi Yapan Adı-Soyadı ve İmza:

Araştırma süresince 24 saat ulaşılabilir kişi adı/soyadı/telefonu: Arş. Gör. Dr. Hatice LÜY / 0 507 610 38 13

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)/ SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İÇİN

Gönüllünün Adı-Soyadı ve Adresi:

Varsa Protokol ve Tel. No :

Proje Adı: : Diz Osteoartritli Hastalarda Matrilin-3 (MATN3) Gen Ekspresyonu ve Polimorfizmi

BİLGİLENDİRME:

Osteoartrit (OA), sıklıkla yaşlılarda görülen eklem kıkırdağında aşınma ve sertleşme, eklem kenarlarında kemik büyümesi ve eklemi oluşturan diğer yapılarda bir takım iltihabi olayların eşlik ettiği eklem kireçlenmesidir.

Klinik çalışmalarda matrilin-3 (MATN3) geninin ifade edilmesi ve bu genin dizilimindeki değişiklikler ile bazı eklem hastalıklarının görülme sıklığı, hastalık şiddeti ve klinik bulguları arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir.

Sizi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nın ortak katılımı ile yürütülen 'Diz Osteoartritli Hastalarda Matrilin-3 (MATN3) Gen Ekspresyonu ve Polimorfizmi' başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu çalışmanın amacı; diz osteoarriti tanısı almış hastalarda *MATN3* geninin ifade edilmesi ve bu genin dizilimindeki değişikliklerin sıklığının belirlenmesi ve bu verilerle klinik bulgular, hastalık şiddeti ve riski arasındaki ilişkinin incelenmesidir. Siz bu araştırmanın sağlıklı kontrol grubunda yer alacaksınız. Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmanın hasta grubundan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılabacaktır.

Eğer araştırmayı kabul ederseniz, izniniz doğrultusunda kas iskelet sistemi muayenesi yapılacak, poliklinik/klinik izlem parametreleri ve demografik özelliklerinize yönelik sorgu formu doldurulacaktır ve genetik inceleme için kan örneği alınacaktır. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 8 ml kan almamız gerekmektedir. Bu kandan genetik materyal, DNA ve RNA elde edilecektir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir.

-Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2) Düşük ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

-Yapılacak genetik testin getirebileceği olası riskler: Genetik bilginin kullanılmasına bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Size ait genetik bilginin gizli kalacağına dair elimizden geleni yapacağız. Ancak hemen belirtmemiz gerekir ki; yaptığımız testler sizin veya ailenizin bir ferдинin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötü yönde kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de etkileyebilir. Sizin anormal bir gen taşıdığınızı saptadığımızda bulgularımızı herhangi bir ücret talep etmeden size bildireceğiz. Ancak böylesi bir bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkınızdır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır. Genetik testlerin önemli bir riskide bu testler sonucunda anne ya da babanın biyolojik kimliğinin de saptanmasıdır. Bu durumlarda gizlilik ilkesine bağlı kalınacaktır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmeyi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ya da riskler katılımcıların kendisine ya da ebeveynine iletilecektir.

Fakültemiz Etik Kurulu bu çalışmanın Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğunu onaylamış olup çalışma denetime açıktır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödemede yapılmayacaktır. Çalışma öncesinde bu tıbbi uygulamayı kabul ettiğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Başlangıçta kabul edip daha sonra fikir değiştirip hiçbir gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

“Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. ‘Diz Osteoartritli Hastalarda Matrilin-3 (MATN3) Gen Ekspresyonu ve Polimorfizmi’ adlı

proje kapsamında alınan kan örneklerimin yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.”

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.”

Tarih:

Gönüllü Adı-Soyadı ve İmza:

Kuruluş Görevlisi Tanık Adı-Soyadı ve İmza:

Bilgilendirmeyi Yapan Adı-Soyadı ve İmza:

Araştırma süresince 24 saat ulaşılabilir kişi adı/soyadı/telefonu: Arş. Gör. Dr. Hatice LÜY / 0 507 610 38 13

EK-3: HAQ, WOMAC Osteoartrit indeksi, Lequesne indeksi, VAS

HAQ-STANFORD SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ				
Hastalığınızın günlük yaşam işlevlerini başarma yeteneğinizi nasıl etkilediğini öğrenmekle ilgileniyoruz. Lütfen bu sayfanın arkasına herhangi bir yorum ekleme konusunda kendinizi özgür hissedin.				
GEÇEN HAFTAKİ AKTİVİTELERİNİZİ EN İYİ TANIMLAYAN SEÇENEĞİ İŞARETLEYİNİZ.				
	Hiç zorlanmadan	Biraz zorlanarak	Çok zorlanarak	Yapamıyorum
1. <u>Giyinme ve kuşanma:</u> Giyinebiliyor musunuz (düğme ilikleme ve ayakkabı bağlamak dahil)? Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐
2. <u>Ayağa kalkma:</u> Kolsuz bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz? Yatağa yatıp kalkabiliyor musunuz?	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐
3. <u>Yemek yeme:</u> Etinizi kesebiliyor musunuz? Dolu bir bardağı veya fincanı ağızınıza götürebiliyor musunuz? Karton süt/meyve suyu kutusu açabiliyor musunuz?	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
4. <u>Yürüme:</u> Evin dışında düz alanda yürüyebiliyor musunuz? Beş basamak çıkabiliyor musunuz?	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐
Aşağıda bu aktiviteler için kullandığınız herhangi bir YARDIMCI CİHAZ varsa işaretleyiniz: _____ Baston _____ Elbise giyinmek için cihazlar (kancalı sopa, _____ fermuar kopçası, uzun ayakkabı çekeceği vs) _____ Yürüteç _____ Özel imalat mutfak eşyaları _____ Koltuk değneği _____ Özel imalat koltuk _____ Tekerlekli sandalye _____ Diğer (_____) BAŞKA KİŞİLERDEN GENELLİKLE YARDIM ALDIĞINIZ kategorileri işaretleyiniz _____ Giyinme ve kuşanma _____ Yemek yeme _____ Ayağa kalkma _____ Yürüme				

	Hiç zorlanmadan	Biraz zorlanarak	Çok zorlanarak	Yapamıyorum
5. Hijyen: Tüm vücudunuzu yıkayıp kurulayabiliyor musunuz? Küvete girebiliyor musunuz? Tuvalete girip çıkabiliyor musunuz?	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
6. Uzanma: Başınız hizasındaki 2,5 kiloluk bir nesneyi (örn. bir torba şeker) alabiliyor musunuz? Eğilip yerden elbise veya eşya alabiliyor musunuz?	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐
7. Kavrama: Araba kapısını açabiliyor musunuz? Daha önce açılmış kavanozları açabiliyor musunuz? Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
8. Aktiviteler: Getir-götür işleri veya alışverişe gidebiliyor musunuz? Arabaya binip inebiliyor musunuz? Evi süpürmek gibi ev işleri yapabiliyor musunuz?	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
Aşağıda bu aktiviteler için kullandığınız herhangi bir YARDIMCI CİHAZ varsa işaretleyiniz: _____Yükseltilmiş tuvalet koltuğu _____Küvet tutamağı _____Küvet koltuğu _____Uzanmak için uzun aplikatör _____Kavanoz açacağı (daha önce açılmış kavanozlar için) _____Banyoda uzun saplı lif, kese, fırça _____Diğer (_____) BAŞKA KİŞİLERDEN GENELLİKLE YARDIM ALDIĞINIZ kategorileri işaretleyiniz _____Hijyen _____Kavrama ve açma _____Uzanma _____Getir-götür işleri veya ev işleri				

WOMAC OSTEOARTRİT İNDEKSİ

Bölüm A

HASTA İÇİN AÇIKLAMALAR

Aşağıdaki sorular incelenen eklem veya eklemlerde artrite (kireçlenmeye) bağlı olarak hissettiğiniz ağrı ile ilgilidir. Her durum için son 48 saat içinde hissettiğiniz ağrı şiddetini belirtiniz (Lütfen tercih ettiğiniz seçeneğe bir çarpı koyunuz)

SORU:Ne kadar ağrınız var

1- Düzgün bir zeminde yürüme	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
2- Merdiven inip çıkma	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
3- Gece yatağınızda iken uykunuzu bozan	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
4-Otururken veya yatarken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
5-Ayakta dururken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı

Bölüm B

HASTA İÇİN AÇIKLAMALAR

Aşağıdaki sorular incelenen eklem veya eklemlerde son 48 saat içinde hissettiğiniz eklem sertliğinin (ağrının değil) miktarı ile ilgilidir. Sertlik;eklemlerinizi hareket ettirirken hissettiğiniz kısıtlanma veya yavaşlamadır (Lütfen tercih ettiğiniz seçeneğe bir çarpı koyunuz)

6- Sabah uyandıktan hemen sonra hissettiğiniz tutukluğun şiddeti belirtiniz

☐Yok ☐Hafif ☐Orta ☐Şiddetli ☐Aşırı

7- Günün ilerleyen saatlerinde oturduktan, yattıktan veya dinlendikten sonra hissettiğiniz tutukluğun şiddetini belirtiniz. ☐Yok ☐Hafif ☐Orta ☐Şiddetli ☐Aşırı

Bölüm C

HASTA İÇİN AÇIKLAMALAR

Aşağıdaki sorular fiziksel durumunuzla ilgilidir. Bu deyimle hareket etme ve günlük yaşamdaki ihtiyaçlarınızı yerine getirebilme yeteneğinizi kastediyoruz. Aşağıdaki her aktivite için eklem veya eklemlerinizi ilgili son 48 saat içinde artrite (eklem kireçlenmesine) bağlı olarak ne kadar zorlandığınızı işaretleyiniz. (Lütfen tercih ettiğiniz seçeneğe bir çarpı koyunuz)

SORU:Ne kadar zorluk çekiyorsunuz?					
8-Merdiven inerken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
9-Merdiven çıkarken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
10-Oturduğunuz yerden kalkarken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
11-Ayakta dururken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
12-Yere eğilirken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
13-Düzgün zeminde yürürken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
14-Arabaya veya otobüse binip inerken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
15-Alış verişe giderken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
16-Çoraplarınızı/ dizaltı çoraplarınızı/ külotlu çorabınızı giyerken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
17-Yataktan kalkarken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
18-Çoraplarınızı/dizaltı çoraplarınızı/ külotlu çorabınızı çıkarırken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
19-Yatakta yatarken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
20-Banyo küvetine girip çıkarken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
21-Otururken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
22-Tuvalete oturup kalkarken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
23-Ağır ev işleri yaparken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı
24-Hafif ev işleri yaparken	☐ Yok	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Aşırı

LEQUESNE İNDEKSİ

1. GECE AĞRISI:

_____ Yok (0)

_____ Sadece hareketle (1)

_____ Hareket olmadan (2)

2. SABAH TUTUKLUĞU:

_____ 1 dakika ve altında (0)

_____ 15 dakika (1)

_____ 15 dakikanın üzerinde (2)

3. 30 DAKİKA KADAR AYAKTA DURMA SONRASI AĞRI:

_____ Yok (0)

_____ Var (1)

4. YÜRÜMEKLE AĞRI:

_____ Yok (0)

_____ Belirli bir mesafe yürüyünce (1)

_____ Başlangıçtan beri (2)

5. KOLLARIN YARDIMI OLMADAN SANDALYEDEN KALKARKEN AĞRI:

_____ Yok (0)

_____ Var (1)

6. MAKSİMUM YÜRÜME MESAFESİ:

_____ Sınırsız (0)

_____ 1km'den fazla (1)

_____ 15 dakikada 1 km kadar (2)

_____ 500-900m (3)

_____ 300-500m (4)

_____ 100-300m (5)

_____ 100m'den az (6)

7. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ:

0 puan→Rahat

1 puan→Zorlukla

2 puan→İmkansız

_____ Çorap giyme _____ Yerden bir nesneyi kaldırmak _____ Merdiven çıkma

_____ Arabaya binmek ve inmek

VAS (Visuel Analog Skala)

Ağrı yok

Dayanılmaz ağrı var



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Hatice LÜY'e ait "Diz Osteoartritli Hastalarda Matrilin-3 (MATN3) Gen Ekspresyonu ve Polimorfizmi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 20/04/2016

Başkan : Huseyin Demir

Üye : Serap Tomruk Sultbeyaz

Üye : Mehmet ÇALIS