



T.C.

**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**DİZ OSTEOARTRİTİNDE KLİNİK VE RADYOLOJİK
BULGULAR İLE ADAMTS9 GENİNİN PROMOTOR
BÖLGESİNDEKİ CA TEKRAR POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. KEVSER GÖK**

**ANKARA
2013**



T.C.

**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**DİZ OSTEOARTRİTİNDE KLİNİK VE RADYOLOJİK
BULGULAR İLE ADAMTS9 GENİNİN PROMOTOR
BÖLGESİNDEKİ CA TEKRAR POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. KEVSER GÖK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. HAŞİM ÇAKIRBAY**

**ANKARA
2013**

ÖNSÖZ

İhtisasım süresince yetişmemde emekleri olan, bana bilgi ve tecrübelerini aktaran başta tez danışmanın Prof. Dr. Haşim ÇAKIRBAY olmak üzere, Doç. Dr. Burcu YANIK ve Yrd. Doç. Dr. Özlem CEMEROĞLU' na,

Tezimin her aşamasındaki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Esra GÜNDÜZ, Doç. Dr. Kadir DEMİRCAN ve Yrd. Doç. Dr. Muradiye ACAR' a

Birlikte çalışmaktan daima mutluluk duyduğum, Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde görev yapan bütün hocalarımıza, uzman, asistan arkadaşlarıma, fizyoterapistlerimize, hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeline,

Benim bugünlere gelmemde en büyük emek sahibi olan, her türlü desteklerini hiç eksik etmeyen canım aileme,

Varlıkları ile güç bulduğum eşim Bahri GÖK' e ve yaşama sevincim oğlum Salih GÖK' e en içten teşekkürlerimi sunarım

Dr. Kevser Gök

ÖZET

Osteoartrit sıklığı yaşla birlikte artan ve toplumda en sık görülen dejeneratif eklem hastalığıdır. Ortalama yaşam süresinin uzaması ve obezite insidansının artması gibi nedenlerle toplumdaki sıklığı giderek artmaktadır. Bu nedenle osteoartrit etyolojisinin aydınlatılması, hastalığın erken tanı ve tedavisi amacıyla çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Etyopatogeneizde birçok faktörün rol oynadığı bilinmekle birlikte, son çalışmalarla genetik faktörlerin önemi gösterilmeye başlanmıştır.

2012-2013 yılları arasında Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı kliniğine başvuran, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tanı kriterlerine göre primer diz osteoartritli hasta ve kontrol grubunu içeren toplam 110 kişi bu çalışmaya dahil edildi. Hastaların ağrı ve özürlülük durumları WOMAC ve Lequesne skalalarıyla değerlendirildi. Ayakta yük vererek ön-arka ve 30 derece fleksiyonda lateral pozisyonlarda karşılaştırmalı diz grafileri çekildi. Hastalar K-L radyolojik evresine göre 4 gruba ayrıldı. Tüm katılımcılardan kan örnekleri alındı. Kontrol grubundan ve diz osteoartritli olgulardan alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldı. Sonrasında DNA dizi analizi yöntemiyle A Disintegrin and Metalloproteinaz with Trombospondin motifs 9 (ADAMTS9) geninin promotor bölgesindeki Sitozin-Adenin (CA) baz çifti tekrar sayıları belirlendi. Osteoartritli hastalarda CA tekrar polimorfizminin radyolojik ve klinik bulgularla ilişkisini değerlendirmek amacıyla; Kellgren - Lawrence (K-L) evresi, VAS, WOMAC ve Lequesne düzeyleri ile CA tekrar sayısının korelasyonuna bakıldı.

Sonuçta, VAS, WOMAC ve Lequesne düzeyleri ile CA tekrar sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı. Tek değişkenli analizlerde K-L evresi

0-1-2 olan grup ile evre 3-4 olan grubu ayırt etmede, CA tekrar sayısı için en iyi kesim noktası 20 olarak belirlendiğinde istatistiksel anlamlı fark saptandı. Multivariate analizlerde olası tüm faktörler birlikte değerlendirildiğinde ileri yaş, CA tekrar sayısının 20 ve üzerine çıkması, düşük öğrenim düzeyi ve artmış vücut kitle indeksi; evre 3-4 OA ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur. ADAMTS9 geni CA polimorfizmi gelecekte osteoartritte radyolojik progresyonu belirlemede bir belirteç olarak kullanılabilir. Bu daha fazla hasta sayısını içeren geniş serilerle desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, ADAMTS9, polimorfizm, dinükleotit (CA) tekrar, WOMAC

ABSTRACT

Osteoarthritis is the most common degenerative joint disease and its prevalence increases with age. Prevalence of osteoarthritis increases in society because of increasing of obesity incidence and average life expectancy. Thus research about etiology, early diagnosis and treatment is going on intensively. Etiopathogenesis of OA is multifactorial, but the genetic role of disease come into prominence.

A total of 110 participants including patients with primary knee osteoarthritis according to American College of Rheumatology (ACR) diagnostic criteria and healthy controls were enrolled from outpatient clinics of physical medicine and rehabilitation of Turgut Ozal University in the year of between 2012-2013 in the study. Pain and impairments of the participants were scored with WOMAC and Lequesne scale. Anteroposterior X-ray weight on foot and lateral X-ray 30 degree flexion were performed. Participants were radiologically scored according to Kellgren - Lawrence (K-L) radiological staging as stages 0, 1, 2, 3 and 4. Laboratory was performed from each participant. DNA isolation was performed from blood samples of both osteoarthritis and control groups. After that repetition number of Cytosine-Adenine (CA) base pairs were calculated at the promotor part of the A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs 9 (ADAMTS9) gene. In order to see whether an association exists between CA polymorphism and clinical and radiological findings of osteoarthritis; we evaluated K-L stage, VAS, WOMAC and Lequesne levels and correlation of CA repetition number.

No, statistically significant correlation was found between VAS, WOMAC and Lequesne levels and CA repetition number. When the best cut off point for CA was

accepted as 20, we found statistically significant difference between early (0-1-2 K-L stage) and late (3-4 K-L stage) groups at univariate analysis. Statistical significant difference was found between stage 3-4 and old age, low education level, increased body-mass index, CA repetition number more than 20 at multivariate analysis. CA polymorphism of ADAMTS9 gene would be used as a marker for the purpose of identifying radiological progression. This research needs further support with more extensive series including more participants.

Key Words: Osteoarthritis, ADAMTS9, polymorphism, dinucleotide (CA) repeat, WOMAC

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	<i>i</i>
ÖZET	<i>ii</i>
ABSTRACT	<i>iv</i>
İÇİNDEKİLER	<i>vi</i>
KISALTMALAR	<i>viii</i>
ŞEKİL DİZİNİ	<i>ix</i>
TABLO DİZİNİ	<i>x</i>
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	
2.1.Diz Eklemi Anatomisi	3
2.2.Osteoartrit	11
2.2.1.Sınıflandırma	12
2.2.2. Risk faktörleri	14
2.2.3. Osteoartritin kalıtsal kanıtı	22
2.2.4. Patogenez	28
2.2.5. Klinik özellikler	34
2.2.6. Tanı	37
2.2.7. Tedavi	42
2.3. ADAMTS gen ailesi	45
2.3.1. ADAMTS domain yapısı	46
2.3.2. ADAMTS proteinlerinin subgrupları	47

3.GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1. Çalışma Grubu	53
3.2. Klinik ve Radyolojik Değerlendirme	53
3.3. Genetiksel ve Biyokimyasal Ölçümler	54
3.4. İstatistiksel Analiz	61
4.BULGULAR	63
5.TARTIŞMA	79
6.SONUÇLAR	87
7.KAYNAKLAR	88
8.EKLER	111

KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology
ADAM	: A Distintegrin and Metalloproteinase
ADAMTS	: A Distintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs
(CA)n	: Sitozin-adenin baz çifti tekrar sayısı
COX	: Siklooksijenaz
CPDD	: Kalsiyum Pirofosfat Dihidrat
EULAR	: The European League Against Rheumatism
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
IGF	: İnsulin-like Growth Faktör
IL 1	: İnterlökin 1
Lig	: Ligament
K-L	: Kellgren ve Lawrence
M	: Musculus
MMP	: Matriks Metalloproteaz
N	: Nervus
NO	: Nitrik Oksit
NSAİİ	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
OA	: Osteoartrit
PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PGE2	: Prostoglandin E2
TENS	: Transkutan Elektriksel Nöral Stimülasyon
TGF	: Transforming Growth Faktör.
TIMP	: Metalloproteinaz Doku İnhibitörü
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörleri
üPA	: Ürokinaz Plazminojen Aktivatörleri
WOMAC	: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index
VAS	: Vizüel Analog Skala
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŐEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Diz eklemindeki bağların önden ve arkadan görünümü

Şekil 2.2: İ ve dış menisküsün temel yapıları ve bağlar ile ilişkisi

Şekil 2.3: ADAMTS9 domain yapısının Şematik olarak gösterilişi

Şekil 3.1. PCR ürünlerinin agaroz jel görüntüsü

Şekil 3.2. ADAMTS9 geni için (CA)n sekans sonuçları kromatogram görüntüleri.

Şekil 4.1. Hastaların K-L evrelerine göre dağılım oranları

Şekil 4.2. Sağ K-L evresine göre Evre 0-1-2 ve Evre 3-4 grubunu ayırt etmede CA tekrar sayısına ilişkin ROC eğrisi

Şekil 4.3. Sağ K-L Evre 0-1-2 ve Evre 3-4 gruplarına göre CA tekrar sayısının dağılımı

Şekil 4.4. Sağ K-L evre gruplarına göre CA tekrar sayısının dağılımı

Şekil 4.5. Sol K-L evre gruplarına göre CA tekrar sayısının dağılımı

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Osteoartrit in sınıflandırması

Tablo 2.2. Kromozomlar üzerinde osteoartritle ilişkili aday bölgeler

Tablo 2.3. Kellgren ve Lawrence derecelendirme sistemi

Tablo 2.4. Diz OA' sında ACR 2012 nonfarmakolojik tedavi önerileri

Tablo 2.5. Diz OA' sında ACR 2012 farmakolojik tedavi önerileri

Tablo 3.1. PCR reaksiyon karışımı

Tablo 3.2. İzlenen PCR programı

Tablo 3.3. Sekans PCR reaksiyon karışımı

Tablo 4.1. Sağ ve sol K-L evrelerinin gözlemciler içindeki uyum (güvenirlilik) düzeyleri

Tablo 4.2. Sağ ve sol K-L evrelerinin gözlemciler arasındaki uyum (güvenirlilik) düzeyleri

Tablo 4.3. Sağ ve sol K-L evrelerine göre grupların ayırt edilmesinde CA tekrar sayısına ait ROC eğrisi altında kalan alan (EAKA) ve % 95 güven aralıkları

Tablo 4.4. Sağ K-L evresine göre Evre 0-1-2 grubu ile Evre 3-4 grubunu ayırt etmede CA tekrar sayısının tanısal performans düzeyleri

Tablo 4.5. VAS, WOMAC ve Laquesne düzeyleri ile CA tekrar sayısı arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Tablo 4.6. VAS, WOMAC ve Laquesne düzeyleri ile K-L evre arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Tablo 4.7. Sağ K-L Evre 0-1-2 ile Evre 3-4 gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 4.8. Sağ K-L Evre 0-1-2 ile Evre 3-4 gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri – devamı

Tablo 4.9. Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analizine göre sağ K-L Evre 0-1-2 ile Evre 3-4 gruplarını ayırt etmede olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkilerinin incelenmesi

Tablo 4.10. Sağ K-L Evre 0-1-2 ile Evre 3-4 gruplarına göre diğer klinik özelliklere ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Tablo 4.11. Sağ K-L Evre 0-1-2 ile Evre 3-4 gruplarına göre diğer klinik özelliklere ilişkin tanımlayıcı istatistikler – devamı

Tablo 4.12. Sağ ve sol K-L evre gruplarına göre CA tekrar sayıları

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA) sıklığı yaşla birlikte artan, eklem kıkırdağında erozyon, eklem kenarlarında osteofit, subkondral skleroz, sinoviyal membran ve eklem kapsülünde biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle karakterize, en sık görülen dejeneratif eklem hastalığıdır (1). Diz ve kalça, OA' da en sık tutulan eklemlerdir. OA' nın etyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik, metabolik, biyokimyasal ve biyomekanik faktörlerin yıkım zincirini başlattığı ve kartilaj hasarına neden olarak OA' ya neden olabileceği bilinmektedir. Toplumdaki sıklığı, ortalama yaşam süresinin uzaması ve obezitenin insidansının artması gibi nedenlerle giderek artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde OA, fiziksel özür lülüğün önemli nedenlerindendir. Sağlık harcamalarının artmasına ve hayat kalitesinin düşmesine neden olmaktadır (1).

OA' da eklem hasarını değerlendirmek için en çok kullanılan yöntem, direkt grafilerde eklem aralığını değerlendirmektir. Ancak direkt grafilerde bulgular geç ortaya çıktığından, OA' da erken tanı amacıyla direkt grafilerden daha duyarlı araçlara ihtiyaç vardır. Günümüzde bu amaçla magnetik rezonans görüntüleme kullanılabilmele birlikte; bazı biyokimyasal belirleyicilerinde OA tanısında yararlı olabileceği düşünülmektedir (2). Aynı zamanda hastalığa yatkınlık yapan genetik faktörlerin belirlenmesiyle, bu genetik testler erken tanıda kullanılabilir. Bu durum, risk faktörü olan kişide erken tedavi yapılabilmesi açısından önemlidir. Ciddi sosyoekonomik kayıplara yol açan bu hastalığın etyopatogenezinin araştırılması, hastalığa neden olan genetik faktörlerin ve diğer risk faktörlerinin belirlenmesi, erken tanı ve tedavide önem kazanmaktadır.

ADAMTS (A Distintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motif) genleri birçok fizyolojik ve patolojik fonksiyonlara katılmaktadırlar (3). ADAMTS genlerinin; artrit, bazı kanser türleri ve anjiyogenez çalışmalarında etkili oldukları kanıtlanmıştır. Klinik olarak OA' da, erken tanıda ve tedavide biyomarker olarak kullanılması yönünde ADAMTS genleri ile OA arasındaki ilişkinin ortaya çıkarılması son derece önemlidir.

Çalışmamızda, son yıllarda artrit patogenezindeki etkisi araştırılan ADAMTS gen ailesinin bir üyesi olan ADAMTS9 geni esas alınmış ve diz OA' sının radyolojik, klinik ve fonksiyonel derecesi ile ilişkisi araştırılmıştır. ADAMTS9 geni, promotor bölgesinde sitozin ve adenin (CA) tekrarlarından oluşan bir mikrosatellit bölgesi içermektedir (4). Bu CA tekrar bölgesi uzunluğunun, OA gelişmemiş hastalarda tarama amaçlı veya hastalığın henüz ilerlemediği olgularda doktora öngörü sağlayabilecek bir belirteç olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada hastanemiz Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve diz OA' lı hastalarda ağrı, fonksiyonel durum ve radyolojik bulgular ile ADAMTS9 gen polimorfizmi (CA tekrar bölgesi uzunluğu) arasındaki ilişki değerlendirildi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Dizin Anatomisi

Diz eklemi insan vücudunun en büyük eklemidir. Diz eklemi üç eklem birleşiminden oluşur. Bunlar femur ve tibia kondilleri arasındaki medial tibiofemoral ve lateral tibiofemoral eklemler ile patella ve femur arasındaki patello-femoral eklemlerdir (5). Eklem yüzeylerinin şekline göre menteşe (ginglimus) tipi bir eklemdir. Menteşe tipli eklemlerde eklem yüzleri tek bir eksen etrafında sadece fleksiyon ve ekstansiyon yapabilirken diz ekleminde bacak fleksiyon durumuna getirilirse bacağına bir miktar rotasyon hareketi de yaptırılabilir. Bu yönüyle diz eklemi diğer menteşe tipli eklemlerden farklıdır (5).

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 (5).

2.1.2. Diz eklemının ligamentleri

2.1.2.1. Eklemının ekstrakapsüler ligamentleri (dış bağları)

Diz eklemının beş adet ekstra kapsüler ligamenti bulunur. Bunlar ligamentum patella, ligamentum kollaterale fibulare, ligamentum kollaterale tibiale, ligamentum popliteum oblikum ve ligamentum popliteum arkuatumdur.

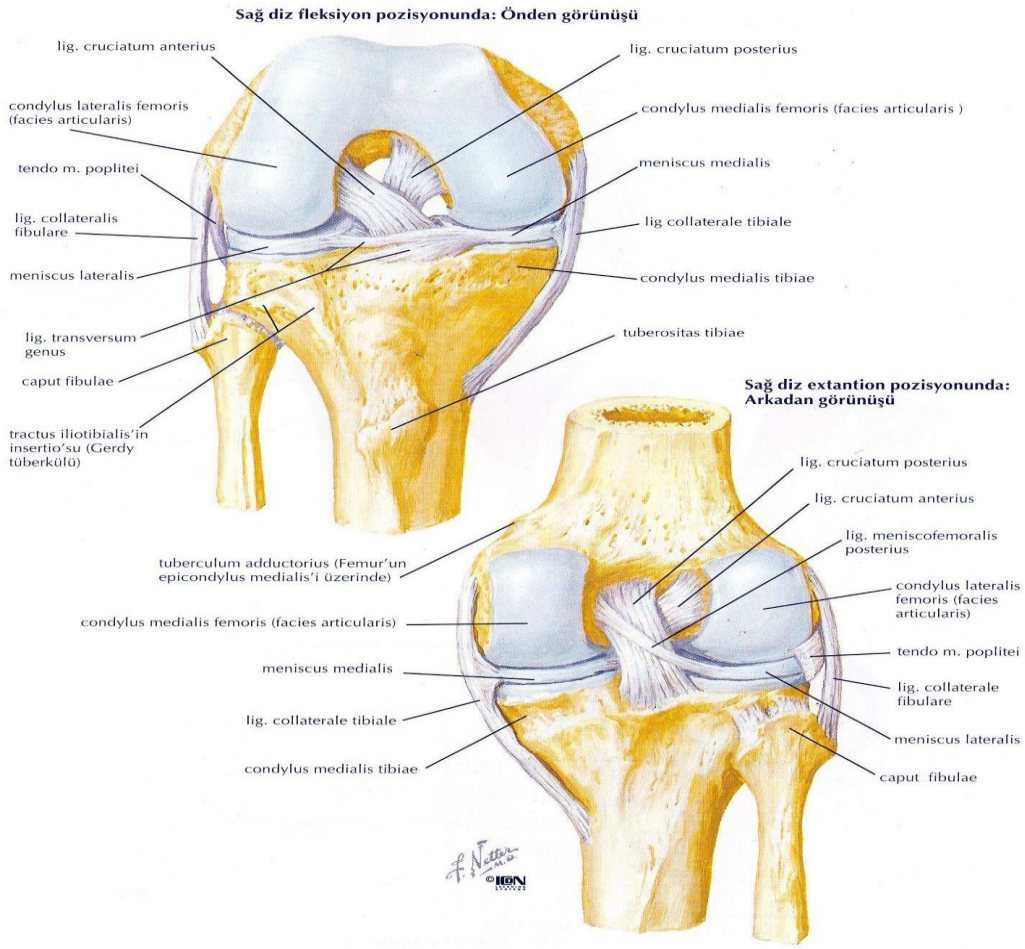
Ligamentum patella (patellar ligaman); m. quadriseps femoris'in orta bölümünün tendonunun patelladan tuberositas tibiaya kadar olan devamıdır. Bu ligaman ile membrana synovialis arasında corpus adiposum infrapatellare denilen yağ dokusu vardır. Eklem stabilitesindeki rolü çok önemlidir.

Ligamentum kollaterale tibiale (medial kollateral ligaman); femurun medial epikondili ile tibianın medial kondili arasında uzanır (Şekil 2.1). Medial menisküs ile bağlantısı klinik açıdan önemlidir. Diz ekleminde, özellikle dış taraftan gelen direkt travmalar sonucunda aşırı gerilmeye bağlı olarak en sık zedelenen bağ ligamentum kollaterale tibiale dir.

Ligamentum kollaterale fibulare (lateral kollateral ligaman); yuvarlak bir şerit halinde sağlam bir bağıdır. Femurun lateral epikondili ile kaput fibula arasında uzanır (Şekil 2.1). Lateral kollateral ligaman, tüm fleksiyon derecelerinde varus zorlanmalarına karşı stabilizeyi sağlayan en önemli yapıdır. Lateral menisküs ile direkt bağlantısı bulunmaz (5).

Ligamentum popliteum oblikum; m.semimembranosus' un tendonunun devamı olup, tibianın lateral kondili ile linea interkondilaris ve femurun lateral epikondili arasında uzanır.

Ligamentum popliteum arkuatum; Y harfi şeklinde olan bu bağ kaput fibula, tibianın area interkondilaris posterioru ve femurun epikondilis lateralis arasında uzanır. Fibröz kapsülü arkadan destekler (6).



Şekil 2.1: Diz eklemindeki bağların önden ve arkadan görünümü

2.1.2.2. Eklem intrakapsüler ligamentleri (iç bağları)

Diz eklemine en önemli intrakapsüler ligamentleri ligamentum krusiyatum anterior ve ligamentum krusiyatum posteriorudur. Eklem içinde bulunan diğer bağlar ise şunlardır: Anterior ve posterior meniskofemoral ligament, koronar ligament, ligamentum transversum genus, popliteus tendonu, tibiomeniskal ligaman (Şekil 2.1).

Ligamentum krusiyatum anterior (ön çapraz bağ); tibianın area interkondilaris anterioru ile femurun lateral kondili arasında uzanır (Şekil 2.1). Primer fonksiyonu tibianın femur üzerinde öne deplasmanını engellemektir.

Ligamentum krusiyatum posterior (arka çapraz bağ); medial femoral kondilin i yüzünden başlayıp, tibia intraartiküler st yüzeyin arkasına yapışır (şekil 2.1). Primer fonksiyonu tibianın arkaya deplasmanını engellemektir. Diz eklemine hiperekstansiyondan korur.

2.1.3. Kaslar ve diz kinezyolojisi

2.1.3.1. Ekstansör kaslar

M. kuadriseps femoris; m. vastus medialis, m. vastus lateralis, m.vastus intermedius ve m.rektus femoris adlı dört kastan oluşur. Diz eklemine en önemli ekstansör kasıdır (5). N. femoralis tarafından innerve edilir. Tensor fasia lata da ekstansiyona katkıda bulunur.

2.1.3.2. Fleksör kaslar

Hamstring grubu kaslar; uyluğun arka tarafında bulunan kaslardır. M.semitendinosus, m.semimembranosus ve m. biceps femoris kaslarına “hamstring grubu kaslar” adı verilir (5). Bu kaslardan biceps femorisin kısa başı dışında tümü n. tibialis tarafından innerve edilir. M. biceps femorisin kısa başı ise n. peroneus communis tarafından innerve edilir (6).

M.sartorius; kalça ve dize fleksiyon, ayrıca kalçaya abduksiyon ve dış rotasyon yaptırır. N.femoralis tarafından innerve edilir (6).

M.gastroknemius; ayağın plantar fleksrdr. Ayrıca dize fleksiyon yaptırır (6).

2.1.3.3. Rotasyon yaptırın kaslar

Diz eklemine rotasyon hareketi, fleksiyon ve ekstansiyona göre çok daha küçük bir eklem hareket açıklığında gerçekleşir. M. popliteus, m. semimembranosus ve m. semitendinosus diz fleksiyonda iken bacağa iç rotasyon yaptırır. M. sartorius ve

m.gracilis yardım eder. M. biceps femoris, m. tensor fascia lata ve m. popliteus diz fleksiyonda iken bacağa dış rotasyonu yaptırır (7).

2.1.4. Kemik yapılar

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. Lateral kondilin konveksitesi medial kondilden daha fazladır (5).

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 konveksitir (5).

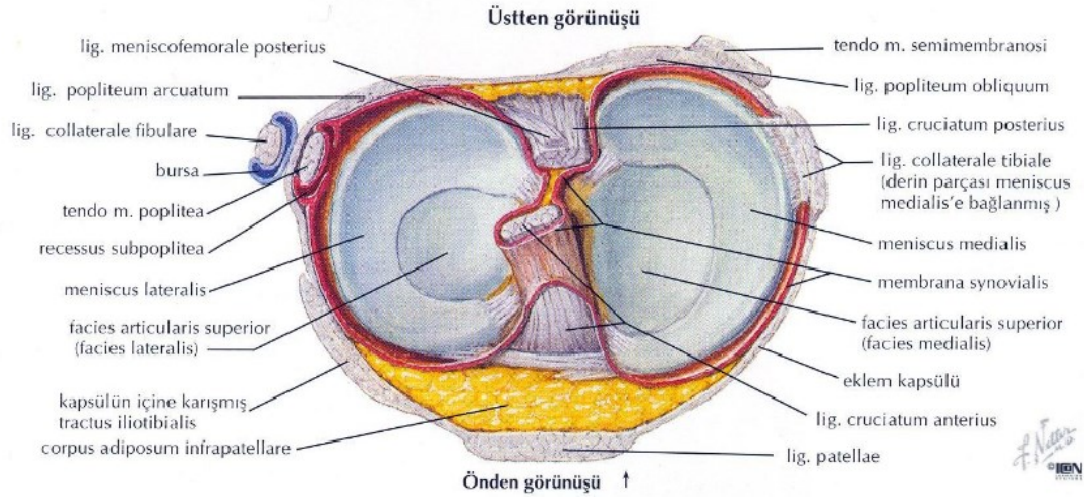
Patella; Patella kuadriseps ve patellar tendon arasında yer alan vücudun en büyük sesamoid kemiğidir. Diz ekstansiyonda iken patellar yüze binen yük en azdır. Fleksiyonun artması ile bu yük artar. Diz fleksiyonda iken patellofemoral eklem binen yük, vücut ağırlığının 7-8 katına çıkabilir (8).

2.1.5. Menisküsler

Menisküsler, medial ve lateral tibiofemoral eklem bölgelerinde, tibia ve femur eklem yüzleri arasında yer alan, yük aktarımı ve şok absorpsiyonu görevi yapan yarım daire şeklinde fibrokartilaj yapılarıdır (8). Medial ve lateral olmak üzere iki adet menisküs bulunur (Şekil 2.2). Her iki menisküsü önde birbirine bağlayan “Ligamentum Transversum Genu” bulunur. Periferik kısımları kalın ve konveksitir, içe doğru gittikçe incilir (9, 10). Her iki menisküste tibianın eklem yüzeyinin yaklaşık olarak 2/3’ ünü

kaplamaktadır. Menisküslerin ana görevi şok absorpsiyonu ve yük taşıma alanını artırarak birim alana düşen yüklenmeyi azaltmaktır (8, 11, 12). Kompresyona direnç gösterecek şekilde yoğun, sıkı örgü şeklinde kollajen lifleri bulunan elastiki yapılardır.

Medial menisküs, eklem kapsülü ile çok sıkı bağlantı göstermektedir. Sıkı yapışmadan dolayı medial menisküs daha az hareketlidir ve bu yüzden sık yaralanır. Lateral menisküs, dış yan bağ ile bağlantı göstermez. Lateral menisküs daha hareketlidir ve bu nedenle daha az yaralanır.



Şekil 2.2: İç ve dış menisküsün temel yapıları ve bağlar ile ilişkisi

2.1.6. Diz eklemine bursaları

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 (5).

2.1.7. Sinoviyal zar ve sinoviyal sıvı

Vücutta en büyük sinoviyal boşluk diz eklemindedir. Sinovyal zar kapsülün arka iç yüzeyi boyunca yayılan, kemiğin eklem iç kısmında bulunan ancak eklem kıkırdağını örtmeyen bağ dokusudur. Vasküler beslenmesi iyi olduğu için rejenerasyon kapasitesi yüksektir (13). Sinoviyal sıvı plazmanın sinoviyal dokuyu geçerek sinoviyal aralığa gelen bir filtrattır.

2.1.8. Eklem kıkırdağı

Sinoviyal eklemlerin önemli bir parçası olan kıkırdak; sinir, lenf ve kan damarı içermez. Eklem kıkırdağının beslenmesi çift difüzyon sistemi ile olur. Önce sinoviyal dokudan, sinoviyal sıvıya difüzyon olur. Ardından kıkırdak membran üzerindeki porlardan geçilerek kondrositlere ulaşacak şekilde bir difüzyon olur.

Eklem kıkırdağı hyalin kıkırdaktan oluşmaktadır. Kıkırdağın yapısında su oranı genellikle % 70'den fazladır ve kondrositler toplam hacmin sadece % 1-2 kadarını oluşturmaktadırlar. Su, kartilaj boyunca homojen dağılmayıp; yüzeyde %80, derin zonda % 65 oranındadır (14). Eklem kıkırdağı yük taşıyıcı bir temas yüzeyidir. Eklem kıkırdağı yük taşımının yanı sıra temas yüzeyi de oluşturmaktadır. Makaslama güçlerine karşı koymada özellikle yüzeyel tabakadaki kollajen liflerinin dağılımı ve çapraz bağlantıları çok önemlidir. Ekstraselüler matriks, esas olarak kollajen ve proteoglikanlardan oluşmaktadır. Kollojen ve proteoglikan ağı arasındaki etkileşim kıkırdağa esneklik ve sertlik sağlar (15).

Kıkırdağın tabakalarındaki kondrositlerin şekil, büyüklük, miktar ve metabolik aktiviteleri farklılık göstermektedir. Kıkırdak yüzeyinden derine inildikçe kondrosit

sayısı, kollojen miktarı, su oranı azalırken; kondrosit hacmi, kollojen kalınlığı ve proteoglikan miktarı artar. Kollojen lifler yüzeyde birbirine paralel, derin tabaklarda ise dik yerleşir (14).

Eklem kıkırdağı birbirinden ayırt edilebilen dört kısımdan oluşur:

1- Yüzeyel (Tanjansiyel) tabaka: 4 zondan en ince olanıdır. İnce kollojen lifleri içerir. Yüzeye paralel sıralanmış uzun kondrositler yer alır. Proteoglikan içeriği düşüktür. Yüzeye paralel seyreden kollajen lifleri, yüzeyel tabakaya derin tabakalardan daha fazla gerilme gücü verirler. Eklem kullanımı sırasında oluşan makaslama güçlerine de karşı koyarlar.

2- Orta (geçiş) tabaka: Total kıkırdak yüksekliğinin % 40-60'ını bu zon oluşturur. Kalın kollojen lifleri içerir. Kondrositler bu zonda yuvarlak şekilde ve düşük yoğunlukta bulunurlar.

3- Derin (Radyal) tabaka: En kalın kollojen liflerini içerir. Agrekan konsantrasyonu en fazla bu zonda bulunur. Kondrositler orta zondakine benzer şekildedirler ve eklem yüzeyine dik olarak yerleşim gösterirler ama düşük yoğunlukta bulunurlar.

4- Kalsifiye tabaka: Bu ince kalsifiye tabaka radyal tabakayı subkondral kemikten ayırır. Bu zonda hücre popülasyonu çok seyrek ve kondrositler hipertroftiktir. Bu tabakanın esas görevinin kıkırdak ile kemik dokunun birbirine bağlamak olduğu düşünülmektedir (14).

Ekstrasellüler Matriks Elemanları:

Kollojen; eklem kıkırdağının ana ekstrasellüler matriks elemanıdır. Kıkırdağın kuru ağırlığının % 50-60'ını kollojen oluşturmaktadır. Kollojen fibrillerinin şekilleri

dokunun tipini ve şekli sağlamaktadır. Tip II kollojen kıkırdağa spesifiktir ve kıkırdak kollojeninin % 90-98' i tip II kollojendir (14). Eklem kıkırdağı tip II, IX, XI şeklinde üç ana kollojen yapı ve daha az miktarda tip III, VI, XII ve XIV kollojen içerir (16).

Proteoglikan; kollajen liflerin arasında bulunur. Kıkırdağın kuru ağırlığının % 5-10'unu oluşturur. Proteoglikanlar yüksek negatif yüklü komplekslerdir. Bunlar bir ya da daha fazla glikozaminoglikandan oluşmuş kompleks makromoleküllerdir. Kıkırdakta glikozaminoglikan olarak özellikle kondroitin -6- sülfat, kondroitin-4- sülfat ve keratan sülfat vardır. Hidrofilik glikozaminoglikan (GAG) zincirlerine bağlı olarak büyük miktarda su tutarlar. Yüksek su yoğunluğu sayesinde, kompresyon ile suyu dışarı atarak direnç gösterirler. Kompresyon ortadan kalktığında suyu tekrar emerek eski boyutlarına ulaşırlar. Aşırı hidrasyon fibriler kollojen ağı tarafından önlenir. Kıkırdakta başlıca proteoglikanlar; aggrecan, decorin, biglikan ve fibromodüldür.

Kollojen ilişkili diğer moleküller; asporin, fibronektin, keratikan, lumikan, prolin, kıkırdak oligomerik matriks proteini (COMP) ve arjininden zengin uç içeren lösinden zengin tekrarlayıcı protein (PRELP)' dir. COMP, Tip IX kollojen'e bağlanarak kollojen yapısının stabilizasyonuna katkıda bulunur (17, 18).

2.2. Osteoartrit

Osteoartrit (OA); kıkırdak ve subkondral kemikte yapım ile yıkım arasındaki dengenin bozulması sonucu gelişen dinamik bir hastalık sürecidir. Eklem kıkırdağında dejenerasyon, eklem kenarlarında osteofit ve subkondral skleroz gibi morfolojik değişikliklerle karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır (1). Dünyada en sık rastlanan eklem patolojisi olmasına rağmen etyopatogenezi tam olarak

aydınlatılamamıştır (19). Bununla birlikte etyopatogeneizde genetik, metabolik, biyokimyasal ve biyomekanik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. OA' da; kıkırdak destrüksiyonu yanında, kemik ve sinoviyal doku metabolizması değişikliklerinin de görülebilmektedir (16). Yapılan bazı çalışmalarda kemik turnover ölçümünün OA' lı hastalarda hastalık progresyonunu gösterebileceği bildirilmiştir (2, 20). Yaşla birlikte hastalık prevalansının arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda 60 yaşın üzerinde semptomatik diz OA' sı görülme sıklığı % 11 ile % 50 arasında değişmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde 50 yaş üzerinde iş kaybına yol açan önemli nedenlerden biridir (21). Yaşla birlikte radyolojik değişiklikler görülür, fakat bu değişiklikler klinik belirti ve özürülükle her zaman uyumlu değildir.

2.2.1. Sınıflandırma

Osteoartritin sınıflandırılmasında; tutulan eklem ve etyolojiye göre olmak üzere iki ana sistem kullanılmaktadır. OA ayrıca spesifik özelliklerine göre de sınıflandırılabilmektedir (19). OA etyolojiye göre, radyolojik ve patolojik tanısı sonucunda primer (idiopatik) ve sekonder OA olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Bununla birlikte primer ve sekonder OA ayrımını yapmak her zaman kolay olmamaktadır (19).

Tablo 2.1. Osteoartrit sınıflandırması

A. Tutulan ekleme göre sınıflandırma

Monoartiküler, Oligoartiküler veya Poliartiküler (yaygın) tutulumlar

Eklemlerde tutulum gösteren ana bölgeler:

Kalça (superior, medial, konantrik),

Diz (medial, lateral, patellofemoral),

El (İnterfalangial eklemler, başparmak karpometakarpal eklem),

Vertebra (apofizer eklemler, intervertebral disk hastalığı),

Diğerleri

B. Etiyolojiye göre sınıflandırma

1. Primer (İdyopatik) OA

2. Sekonder OA

a. Metabolik nedenlere bağlı

1. Okronozis

2. Akromegali

3. Hemakromatozis

4. Kristal depo hastalığı

b. Anatomik nedenlere bağlı

1. Femoral epifiz kayması

2. Epifiziyal displaziler

3. Blount hastalığı

4. Legg-Calve-Perthes hastalığı

5. Kalçanın konjenital dislokasyonu

6. Bacak boyu eşitsizliği

7. Hipermobile sendromları

c. Travmatik nedenlere bağlı

1. Major eklem travması

2. Eklem fraktürü veya osteonekroz

3. Eklem operasyonu

4. Kronik hasar (iş ve uğraşıya bağlı artropatileri)

d. İnflamatuvar nedenlere bağlı

1. İnflamatuvar artritler

2. Septik artrit

C. Spesifik özelliklerine göre

a. İnflamatuvar OA

b. Eroziv OA

c. Atrofik veya destrüktif OA

d. Kondrokalsinozis ile birlikte olan OA

e. Diğerleri

2.2.2. Risk faktörleri

2.2.2.1. Yaş:

OA ile güçlü ilişkisi bulunan bir risk faktörüdür. OA insidansı, yaşla birlikte artmaktadır (22, 23). Yaşın ilerlemesiyle, kırıkdağı etkileyen birçok biyolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Eklem kırıkdağında yaşla beraber; artiküler yüzeyde yıpranma ve sertliğinde kayıp gibi yapısal değişiklikler olmaktadır. Bu değişiklikler; muhtemelen yaşın ilerlemesiyle kondrositlerin dokuyu tamir yeteneklerindeki azalmaya bağlıdır, çünkü kondrositlerin yaşın ilerlemesiyle mitotik ve sentetik aktiviteleri, anabolik büyüme hormonlarına yanıtları azalmaktadır (1, 24). Ayrıca yaş ilerledikçe; eklemlerin çevresindeki ligamanların laksitesi artmakta ve propriyosepsiyon da azalmaktadır. Bunlar da eklemleri daha kolay zedelenebilir hale getirmektedir (25, 26).

2.2.2.2. Cinsiyet:

Genel olarak kadınların erkeklere göre daha fazla OA riski taşıdığı bilinmektedir (27). 50 yaş altında OA prevalansı kadınlar ve erkeklerde benzerken, 50 yaş üstünde kadınlarda daha sık, ağır ve generalize olarak görülmektedir (28). Kadınlarda semptomatik hastalık oranları, erkeklere göre anlamlı olarak yüksek oranda görülmektedir (22). Kadınlarda kalça OA gelişme riski de, poliartiküler OA'nın bir parçası olarak daha yüksektir. Kalça OA, kadınlarda daha ciddi seyreder ve daha hızlı progresyon göstermektedir (29).

2.2.2.3. Hormonlar:

OA' nın kadınlarda daha yüksek oranda görülmesi ve sıklıkla postmenopozal dönemde artması nedeniyle, OA' da hormonal faktörlerin önemli olduğu düşünülmektedir (1). OA, kadınlarda; postmenopozal dönemde belirgin olmak üzere daha şiddetli seyretmektedir (30). Yapılan bazı çalışmalarda daha önceden histerektomi yapılan kadınlarda, klinik olarak diz ve karpometakarpal eklem OA bulguları, histerektomi olmayanlara göre daha yüksek oranda bulunmuştur (31, 32). Çok sayıda klinik çalışmada OA' nın, düşük östrojen düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (33). Ayrıca postmenapozal kadınlarda östrojen replasman tedavisi, diz ve kalça OA sıklığında azalma ile ilişki bulunmuştur (34, 35). Bununla birlikte östrojenin etkileri konusunda yapılan çalışmalar çelişkilidir (36). Postmenapozal dönemde uzun süreli östrojen replasman tedavisi alan grupta, östrojen tedavisi almayan gruba göre MRG ile daha fazla diz kartilaj volümü tesbit edilen çalışmalar bulunmaktadır (37). Bununla birlikte östrojen replasman tedavisinin kıkırdak volümünü etkilemediği, östrojen tedavisi alan ve almayan grupta kıkırdak volümünde azalmada çok farklılık olmadığını belirten (38); 50 yaştan sonra östrojen tedavisinin diz OA riskini arttırdığı, oral kontraseptiflerin ise etkilemediğini belirten yayınlar da bulunmaktadır (39). Women's Health Initiative verilerine göre; östrojen replasman tedavisi alan grupta, total diz veya kalça artroplastisine anlamlı oranda daha az olarak görülmüştür. Ancak, östrojen ve progesterin kombine tedavisini alan grupta eklem replasmanı riski ile ilişki bulunmamıştır (40). Kalp hastalığı olan, yaşlı, postmenapozal hastaların alındığı randomize kontrollü bir çalışmada da; diz ağrısı prevalansında östrojen+progesterin alan grupla plasebo grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (41). İnsan artiküler kondrositlerinde östrojen reseptörleri bulunduğundan; östrojenin bu reseptörleri kullanarak dokuları

direkt olarak veya sekonder haberci kullanarak indirekt olarak etkileyebildiği düşünülmektedir (42). Östrojenin, sitokin düzeylerine etkili olduğu gösterilmektedir. İnsan kondrositleri tarafından IL-6 üretimi, östrojen tarafından etkilenmektedir ve bu yolla kırıldak metabolizmasını etkileyebileceği öne sürülmektedir (43). Estrojen kullanımının OA üzerine koruyucu etkileri incelenirken, daha çok OA' daki radyografik değişiklikler üzerine etkileri gösterilmiştir.

2.2.2.4. Obezite:

Obezite, OA' da önemli bir değiştirilebilir risk faktörüdür. Özellikle diz OA için yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) önemli bir risk faktörüdür (36). VKİ, diz OA' sının uzun dönem progresyonunda çok etkili olduğu gösterilmiştir (44). Ancak yapılan bir çalışmada obezite diz OA oluşumunda risk faktörü olmasına rağmen, diz OA progresyonu ile obezite arasında ilişki bulunamamıştır (45). Bununla birlikte obezite ile kalça OA' sı arasındaki ilişki, diz OA' sı kadar güçlü bulunmamıştır (46). OA ile obezite arasındaki ilişkinin mekanizması halen açık değildir. Obezitede, mekanik yüklenme artışının; OA'ya neden olan temel mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte obez kişilerde yük taşımayan eklemlerde de OA gelişmesi, obezitenin mekanik etkileri dışında, metabolik etkilerin de söz konusu olduğunu düşündürmektedir (47). Metabolik etki; bazı hormonların, büyüme faktörlerinin veya metabolik ürünlerin, eklem kırıldak ve subkondral kemik dokusuna etkileriyle açıklanabilir (48). Obezitede; adipositokinlerin, glukoz ve lipid anormallikleri ve kronik inflamasyon gibi metabolik faktörlerin, OA patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Obezite ve inflamasyon önemli derecede ilişkili olduğu ve yağ dokunun burada önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bunun nedeni olarak, yağ dokusunun metabolik olarak aktif

mediatörlerin kaynağı olması öne sürülmüştür (49, 50). OA' da; yağ kütlesi kaybının, vücut ağırlığı kaybindan daha belirgin semptomatik iyileşme göstermesi nedeniyle, adipöz doku kökenli proteinlere (adipokinler) yönelik çalışmalar yoğunlaşmıştır (51). OA patogenezinde, yağ dokusunda ana mediatör olarak en çok leptin üzerinde durulmaktadır. Leptin; osteoklast ve kondrosit proliferasyonu ve kollojen sentezinde rol oynamaktadır (52). Yapılan bazı çalışmalarda obezitede, bayanlarda diz OA riskinde ve progresyonunda artışla; hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve kan glukoz ve CRP düzeylerinde artışla ilişkili bulunmuştur (53, 54). Ancak obezite ve OA ilişkisinin; kalça ve generalize OA' da, diz OA' daki kadar belirgin olmaması nedeniyle obezitenin bir risk faktörü olarak; mekanik etkilerinin, sistemik etkilerinden daha etkili olabileceğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (55).

2.2.2.5. Lokal mekanik faktörler:

Travma: Ekleme etkisiyle, OA' nın hızlı gelişmesine neden olabilir. Dizde menisküs ve çağraz bağ yırtıkları, kırıklar ve dislokasyonlar gibi travmatik faktörlerin ileride etkilenen ekleme OA gelişimini kolaylaştırdıkları bilinmektedir (19). Başka bir ekleminde OA' sı olan kişilerde; diz travması sonrasında, OA gelişme riski daha fazladır (56). Büyük travmalar ya da küçük tekrarlayan travmalar ekleme dejenerasyona yol açmaktadırlar. Tekrarlayan travmanın; kırırdağı zayıflatıp, subkondral kemiğin sertleşmesine sebep olduğu ileri sürülmektedir (1).

Mesleki aktiviteler: Ekleme tekrarlayıcı ve aşırı yüklenme OA gelişme riskini artırır. Kısaç kavrama gerektiren tekrarlanan aktivitelerde, özellikle DIP ekleminde olmakla birlikte, el OA riskini arttırmaktadır (57, 58). Uzun süreli ve tekrarlayıcı dizin bükülü olmasını gerektiren mesleklerde, radyografik diz OA'inin daha sık görülmektedir.

Özellikle patellofemoral OA olmakla beraber diz OA patogenezinde biyomekanik faktörlerin önemli rolü vardır. Ağır yük taşınmalı işler, merdiven inip çıkma da mekanik etkiyle, diz OA gelişme (59) ve kalça OA (60) gelişme riskini artırmaktadır. Aşırı kilo varlığında dizde çömelme aktivitelerinin diz OA riskini daha fazla arttırmaktadır (61).

2.2.2.6. Spor ve fiziksel aktiviteler:

Spor aktivite ile aşırı kullanım ve buna bağlı olarak eklem hasarı oluşması arasında ilişki vardır. Bazı yapılan çalışmalar sonucunda genç erişkinlerde; yüksek yoğunlukta, eklemi zorlayan sporların ileride OA gelişme riskini arttırdığı düşünülmektedir (62, 63). Bu tip sporları yapan profesyonel atletlerde, prematür OA gelişme riskinde artış olduğu belirtilmektedir (64). Bununla birlikte sağlıklı uzun mesafe koşucularında, diz ve kalça OA riskinin artmadığı görülmüştür. Uzun mesafe koşusunun, eklem dejenerasyonundan koruyucu olabileceği düşünülmektedir (65). Günlük fiziksel aktivitelerin ve ılımlı dinlenmeli spor aktivitelerinin, kalça ve diz OA riskini arttırmadığı görülmektedir (66). Ayrıca ılımlı fiziksel aktivite, diz OA'sının progresyonu ile ilişki bulunmamıştır (44). Sedanter yaşayanlara göre düzenli egzersiz yapanlarda kalça ve diz OA riskini azaltabileceği gösterilmiştir (67).

2.2.2.7. Eklem şekli:

Artiküler anormallikler anormal yük aktarımına yol açarak özellikle kalça ve diz OA'sına yatkınlık oluşturur. Örneğin dizde varus deformitesinde dizin medial tibiofemoral, valgus deformitesinde lateral tibiofemoral bölümünde yüklenme artar ve bu bölümlerdeki dejeneratif süreç hızlanır (68). Legg-Calvé-Perthes hastalığı, asetabular

displazi, epifiz başında kayma, doğumsal kalça çıkığı; kalça OA gelişme riskini arttırmaktadır (69, 70).

2.2.2.8. Kas güçsüzlüğü:

Kasların güçsüzlüğü OA' nın bir sonucu olarak görülür (71). Ancak bazı çalışmalarda kuadriceps kas güçsüzlüğünün, radyografik OA gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (72). Bu bulgu eklem çevresi kasların güçsüzlüğünün OA' nın risk faktörlerinden biri olduğunu göstermektedir. Artmış kuadriceps kas kuvvetinin eklemi koruyabileceği düşünülmekle birlikte diz OA progresyonuna etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla ilgili yapılmış bir çalışmada güçlü kuadriceps ile diz OA progresyonunda azalma bulunamamıştır (73).

2.2.2.9. Hiper mobilite:

Jeneralize eklem hiper mobilitesi olan bireylerde OA sıklığının arttığı tespit edilmiştir (74). Genel olarak erken OA' nın, hiper mobilitenin direk sonucu olduğu düşünülmektedir. Hiper mobilite, ligaman laksitesine bağlı olarak diz OA' sinin gelişmesini kolaylaştırabilir (25). Artiküler hiper mobilite ve el OA riski arasında yapılan çalışmalarda karpometakarpal (KMK) eklem OA' sı ile ilişkili bulunmuştur (75). Hiper mobilitenin, proksimal interfalangial eklem OA' sına karşı koruyucu etkisi olduğu tesbit edilmiştir (76).

2.2.2.10. Diyet:

OA' da eklemlerde kondrositler tarafından üretilen oksijen radikallerinin neden olduğu oksidatif hasar artışı sonrasında kırıkta hasarlanma oluşması hipotezi ile nutrisyonel

faktörlerin OA' da rol oynadığı düşünülmektedir (77). Diyetle vitamin C ve E gibi antioksidan alımının arttırılmasının, OA oluşumunu önleyebileceği düşünülmektedir. Diyetle yüksek doz C vitamini alan hastalarda, diz OA' sında daha düşük radyolojik progresyon ve diz ağrısı olma sıklığında azalma tesbit edilmiştir (77). Bazı çalışmalarda yetersiz D vitamini alımı ve düşük serum 25 OH vitamin D vitamini düzeylerinin metalloproteinaz enzim aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir. Bunun da eklem kıkırdağını tahrip ettiği ve diz OA progresyonunda artışa neden olduğu düşünülmektedir (78). Düşük vitamin D konsantrasyonu kalsiyum metabolizmasını ve matriks ossifikasyonunu olumsuz olarak etkilediği düşünülmektedir. Diyetle düşük vitamin D alımının; diz OA progresyon riskinde artışa neden olmaktadır (79). Düşük serum vitamin D düzeyli yaşlı bayan hastalarda, radyografik kalça OA oluşumu ve progresyon riskinde artış tesbit edilmiştir (80). Yapılan çalışmalarda, E vitamininin kondrositler üzerine özellikle antioksidan etkisi nedeniyle OA' da, olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, E vitamini ağrıyı azaltmada plasebodan üstün bulunmuştur. Beta karotenin de OA progresyon riskini azaltabileceği gösterilmiştir (81). Vitamin K eksikliği, yaşlı insanlarda sık görülmektedir. Vitamin K, kemik ve kıkırdakta metabolik olarak aktif enzimlerin önemli bir kofaktörüdür. Yapılan bir büyük çalışmada vitamin K eksikliği el ve diz OA ile ilişkili bulunmuştur (82). Vitamin K' nın OA üzerine etkisiyle ilgili daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

2.2.2.11. Sigara:

Sigaranın OA riski üzerindeki etkisi net değildir. Sigara içiminin diz OA gelişmesine karşı koruyucu etkileri olduğu düşünülmektedir (39). Sigara içenlerde bu koruyucu etkinin; nikotinin, kondrositlerde glukozaminoglikan ve kollajen sentez aktivitesini

fizyolojik düzeyde arttırmasına bağlı olabileceği belirtilmektedir (83). Yapılan bir diğer çalışmada da nikotinin; hem normal hemde OA'lı hastalarda tip II kollojen sentezini arttırdığı, ancak agrekan sentezine etkili olmadığı söylenmiştir (84).

2.2.2.12. Kemik yoğunluğu:

Osteoporoz ile OA arasında ters ilişki olduğuunda dair bulgular olmakla beraber; birinin olması, diğerinin gelişmeyeceği anlamını taşımamaktadır (85). Bazı yayınlarda osteofitleri olan bayan hastalarda, osteofitleri olmayan hastaya göre daha yüksek kemik mineral yoğunluğunun bulunduğu belirtilmektedir (86). Yapılan bir çalışmada yüksek kemik dansitesi; radyografik diz, kalça ve el OA riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (19). Osteoporoza bağlı kemik kitlesindeki azalma, subkondral kemiğin şok absorban özelliğini arttırır ve böylece eklem kıkırdağı hasarı ve dolayısıyla OA engellenir. Tersine kemiğin diffuz sklerotik olduğu osteopetrozis' te, prematür OA insidansı yüksektir. OA' lı hastalarda sıklıkla kemik yoğunluğu belirgin olarak yüksek bulunmuştur (87).

2.2.2.13. Genetik yatkınlık:

OA gelişmesindeki genetik faktörler; geleneksel ikiz ve ikiz olmayan kardeş ve popülasyon çalışmalarının sonuçları yoluyla belirlenmektedir (88). Yapılan alışmalar, OA' da belirgin genetik katkı olduğunu desteklemektedir (89). OA genetik olarak kompleks bir hastalıktır. Genetik çalışmalarda artmış OA riskinin; tekli bir gen defektinden çok, çoklu genle ilişkili olduğu gösterilmektedir (90). Genetik faktörler OA' nın bazı tiplerinde diğerlerinden fazla etkili olduğu düşünülmektedir (88). El eklemlerini tutan OA' da ve jeneralize OA' da ailesel yoğunlaşma saptanmıştır (89).

Genetik tekniklerde son zamanlarda kaydedilen ilerleme, OA' ya yatkınlık yapan çok sayıda genin tanımlanabilmesini sağlamıştır.

2.2.3. Osteoartritin kalıtımsal kanıtı

OA kalıtımsal kanıtı, ilk olarak 1941 yılında Stecher tarafından parmaklarda Heberden nodülleri bulunan ailelerde gösterilmiştir. OA' lı olguların kardeşlerinde parmaklarındaki Heberden nodülleri, topluma göre üç kat daha fazla görüldüğünü belirlenmiştir (91). Ardından 1944 yılında Stecher ve arkadaşları, bu lezyonların tekli otozomal dominant genle kalıtımsal olarak aktarıldığını göstermişlerdir (92). 1963 yılında Kellgren ve arkadaşları tarafından İngiltere' de yapılan epidemiyolojik çalışmada, birinci derece akrabalarının radyografik OA taşıma olasılığının iki kat fazla olduğu gösterilmiştir (93). Kalça ve diz OA' sı ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda, eklem replasmanı yapılmış hastanın kardeşinin, 2-3 kat daha fazla OA'ya yakalanma riski taşıdığı belirtilmiştir (94, 95).

Birçok çalışmada, primer jeneralize OA' lı bireyler genetik açıdan incelenmiştir. Heberden ve Bouchard nodülleri ile karakterize primer jeneralize nodal OA' nın genetik komponentinin yüksek olduğu görünmektedir ve HLA-A1, B8 haplotipleri ve alfa-1 antitripsin izoformları ile ilişkili bulunmuştur (96, 97) . Bununla birlikte bazı çalışmalarda bu ilişki bulanamamıştır (98, 99). Ailelerdeki kümelenme, akraba olan bireylerin aynı OA' ya yatkınlık yapan DNA allellerini taşıması ile veya benzer çevresel etkileri paylaşmaları ile açıklanabilir.

2.2.3.1. İkiz ve aile çalışmaları:

Monozigotik ve dizigotik ikizlerin karşılaştırılması ile yapılan çalışmalar, genetik ve çevresel faktörlerin etkilerini ayırmamıza olanak sağlar. Çünkü monozigotik ikizler, genetik faktörler açısından tamamen uyumludur. Yani gerçekleşen herhangi bir değişim çevresel faktörlere dayandırılmaktadır. Dizigotik ikizler ise genlerin ortalama olarak yarısını paylaşırlar. Bu nedenle monozigotik ve dizigotik ikizlerde, genetik ve çevrenin katkıları araştırılabilmektedir (100). Bu nedenle klasik ikiz çalışmaları, popülasyonda herhangi bir hastalığın kalıtsal olup olmadığının belirlenmesinde kullanılan verimli bir yoldur (101). OA' da monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha fazla görülmesi genetik yatkınlığı desteklemektedir (93).

El ve diz OA' sında genetik etki, 45-70 yaş arası 120 dizigot ve 130 monozigot bayan ikizlerde yapılan klasik ikiz çalışmasıyla araştırılmıştır. OA; monozigot ikizlerde, dizigot ikizlere göre 2 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Böylece bayanlarda radyografik el ve diz OA' sında, genetik etki olduğu açıkça gösterilmiştir. Genetik faktörlerin etkisinin, bilinen çevresel ve demografik faktörlerden bağımsız olarak % 39-65 arasında bulunmuştur (102). İkiz çalışmalarında genetik faktörlerin etkisi; servikal ve lomber disk dejenerasyonunda % 70 ve kalça OA' sında yaklaşık olarak % 60 olarak bulunmuştur (103, 104). Yapılan ikiz olmayan kardeş çalışmasında el ve lomber vertebra osteoartriti gelişmesindeki güçlü genetik etkiler tesbit edilmiştir. Kalıtımın etkisi, el OA' sı için % 56, disk dejenerasyonu için ise % 75 olarak bulunmuştur (105). 2919 el OA' lı katılımcı ile yapılan başka bir çalışmada da, el OA' sı olan bayanların kardeşinde belirgin risk artışı tesbit edilmiştir (106). Yakın zamanda, diz OA' sı gelişimi üzerine yapılan longitudinal bir çalışmada; 114 monozigotik, 195 dizigotik ikiz

bayan çiftler ortalama 7,2 yıl süreyle izlenmiştir. Hem osteofit hem de eklem aralığı daralmasının ilerlemesi açısından, monozigotik ikizler arasındaki korelasyon, dizigotik ikizlere göre önemli oranda daha yüksek bulunmuş (107). Çok sayıda ikizle yapılan bir diğer çalışmada kalçayı saran eklem boşluğunun daralmasının kalıtsal olduğu ve yaklaşık kalıtım oranının % 60 olduğu bulunmuştur (108). Bu çalışmalarda elde edilen bulgular; omurga, diz, kalça ve el osteoartritinin değişik oranlarda kalıtsal olduğunu göstermektedir.

2.2.3.2.Osteoartrit kalıtımında genom taramaları ve aday genler

Genom taramaları:

Diz OA' lı ve sağlıklı bayanlarda yapılan genom taramalarında LRCH1 geninin ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Kromozom 13 üzerindeki LRCH1 polimorfizminin, diz OA'lılarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sık olduğunu tesbit etmişlerdir (109). Bazı araştırmacılar tarafından, kromozom 11 üzerinde bayanlarda kalça OA riskiyle ilişkili bir lokus tanımlanmıştır (110). Bu bölgenin daha detaylı haritalaması ile 11q bölgesindeki iki bölge öne sürülmüştür (111). El OA' sında, 296 soy üzerinde yapılan genom taramalarında elde edilen radyografik OA ile ilişkili lokus tanımlanmaya çalışılmıştır (112). Kromozom 1, 7, 9, 13 ve 19. Kromozomda potansiyel bağlantı bölgeleri tesbit edilmiştir. El OA' sında en kuvvetli bağlantı, 1. Kromozomun kısa kolunda tesbit edilmiştir (113). OA' ya genetik yatkınlıkta; 4. kromozom, 16. kromozom (114) ve 2. kromozom (115) da incelenen diğer alanlardandır.

Aday genler:

OA' daki genetik anormalliklerin; kırıkta veya kemik metabolizmasında bir değişikliğe ya da yapısal bir defekte (örneğin kollejen) neden olabileceği düşünülmektedir (51, 88). OA' ya yatkınlık yaratan genlerin araştırılmasında özellikle ekstrasellüler matriksteki diğer yapısal proteinler ve tip II kollajeni kodlayan genler, vitamin D ve östrojen reseptör geni, kemik ve kartilaj büyüme faktörlerini kodlayan genler üzerinde durulmaktadır (116). Diz OA'sı ile COL2A, VDR reseptör ve östrojen reseptör genleri arasında ilişkide oldukça tutarlı kanıtlar elde edilmiştir (117, 118).

Yapılan çok sayıda çalışmada; yaygın OA ile 12. kromozomdaki COL2A1 geninde mutasyonlar arasında bir bağlantı gösterilmiştir (118-120). Bir hayvan çalışmasında, farelere mutant insan COL2A1 geninin yerleştirilmesi ile; vertebral disklerde erken dejenerasyon ve osteoartritik değişikliklere neden olması, OA' da rolü olduğunu göstermektedir (121). COL2A1 genini farklı mutasyonları, kalçanın prematüre OA' sı, osteonekrozis ve Legg-Calvé-Perthes hastalığı gibi çeşitli klinik sendromlarla ilişkilidir (122). COL2, COL9 veya COL11 genlerini etkileyen mutasyonların kondrodizplazi ve OA' nın hızlanması ile sonuçlanması; OA' da önemli fonksiyonlarının olduğunu gösterir (123). Kalça OA' sı olan bayan hastalar ile COL9A1' in bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (124).

Primer jeneralize OA' nın genetik yapısı heterojen olduğu ve COL2A1 dışında genlerdeki mutasyonların da sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle minör kollajen tipleri ve hücre dışı matriks proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar rolü daha fazla araştırılması gerekmektedir. OA' da son zamanlarda ekstrasellüler matriks proteini olan asporin geni polimorfizmleri üzerinde durulmaktadır (125). Diz OA' sı ile yapılan bir çalışmada asporin D14-allelere sahip olmanın; D13-allel ile

karşılaştırıldığında, OA' da iki kat risk artışına neden olduğu gösterilmiştir Kalça ve diz OA' sı ile asporin genetik polimorfizmi arasındaki ilişkinin, asporinin fiziksel olarak TGF-beta' ya bağlanarak olabileceği düşünülmüştür (125).

D vitamini reseptörü ve östrojen reseptör genlerinin polimorfizmlerin de, OA' ya yatkınlık yaptığı ile ilgili çeşitli çalışmalar vardır (126, 127). Bununla birlikte bir vaka kontrol çalışmasında, bu polimorfizmler ile OA arasında herhangi ilişki gözlenmemiştir (128). Sınırlı sayıda veride, IL-1B ve IL1RN genlerinin polimorfizmlerin, radyografik kalça OA' sı ile ilişkili olduğunu belirtilmektedir (129).

AACT, ADAM12, BMP2, CALM1 (kalmodulin 1), CILP (kıkırdak intermediate tabaka proteini), COX2, CRTL1 (kıkırdak link proteini 1) , ESR1, FRZB, LRCH 1, OPG (ostoprotegerin), TNA (tetranektin), TNFAIP6 ve ADAMTS genlerinin; OA ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (130-134).

Micro RNA' lar ise; gen ekspresyonunda önemli rol oynayan küçük kodlanmayan RNA' lardır. Son zamanlarda microRNA' ların da OA üzerinde etkili olabileceği söylenmiştir (135) .

Tablo 2.2. Kromozomlar üzerinde osteoartritle ilişkili aday bölgeler (136)

	Etkilenen Bölge	Fenotip
8q	Jeneralize OA	Erken başlangıçlı OA- CPDD
2q23-35	El	Nodal OA
11q	Kalça, Diz	Bayanlarda OA
2q	Kalça, Diz	Kalça OA' s1
4q		Bayanlarda kalça OA' s1
6p/6q		Kalça OA' s1
11q		Bayanlarda OA
16p/16q		Bayanlarda kalça OA' s1
2q12-13	El	Distal İnterfalangial eklem OA' s1
4q26-27		Distal İnterfalangial eklem OA' s1
7p15-21		Distal İnterfalangial eklem OA' s1
X-cen		Distal İnterfalangial eklem OA' s1
4q35	Kalça	Kalçanın prematür dejeneratif OA' s1
6q12-13	Kalça, Diz	Bayanlarda kalça OA' s1
6p21.3		Bayanlarda kalça OA' s1
2q31	Kalça, Diz	Ailesel kalça OA' s1

2.2.3.3. Genetiğin biyomekanik faktörlere katkısı:

Diz OA' sında, kas kuvvetinin azlığının bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (72). Kardeş çiftler üzerinde yapılan bir çalışmada, kas kuvvetinin % 42' lik oranla kalıtsal özellik taşıdığı gösterilmiştir (137). Yürüme sırasındaki kas veya biyomekanik anormalliklerin kalıtımsallığı, diz OA' sına neden olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, diz eklem replasmanı yapılan bireylerin çocuklarında, diz ağrısından bağımsız olarak alt ekstremitte kaslarının daha zayıf olduğu bulunmuştur (138). Bir diğer çalışmada da, ileri evre diz OA' lı bireylerin sağlıklı çocuklarının yürüyüş paternlerinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak farklı olduğu da gösterilmiştir (139, 140).

Sonuç olarak multifaktöriyel hastalıklarda olduğu gibi OA' nın da; multipl genle birlikte, çevresel ve hormonal faktörler tarafından etkilendiği düşünülmektedir. Genetik tanımlama zor olsa da, ileri çalışmalarla birlikte OA' nın patogenezi daha iyi anlaşılabilir (90).

Genetik tekniklerde son zamanlarda kaydedilen ilerlemeyle, OA' ya yatkınlık yapan çok sayıda genin tanımlanabilmesi sağlanmıştır. OA' nın nadir ve yaygın formlarda, aday genleri bulmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir. OA ile ilişkili genlerin açığa çıkarılması, hastalığı önlemekte ve yeni tedavi yöntemlerinin bulunmasına yol açması açısından önemlidir.

2.2.4. Patogenez

OA; sinoviyal eklemi oluşturan kıkırdak, sinoviyal membran, subkondral kemik, ligament ve periartiküler yapılar dahil olmak üzere eklemin tüm elemanlarını etkiler. OA, genetik gibi sistemik ve biyomekanik-biyokimyasal olaylar gibi lokal faktörlerin kombinasyonu sonucu oluşan; bu faktörlerin morfolojik ve klinik sonuçlarının oluşturduğu bir hastalıktır (1).

OA' da kıkırdak ve kemik metabolizmasının değiştiğini ve yıkım-onarım arasındaki dengenin yıkım yönüne kaydığını görülmektedir (141). Sitokinler, mekanik travma ve genetik yapının; kıkırdakta OA' ya özgü değişiklikler ile sonuçlanan yıkım zincirini başlattığı bilinmektedir.

Geleneksel olarak OA' nın dejeneratif ve non inflamatuvar bir durum olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle osteoartroz olarak da adlandırılmaktadır. İnflamasyonun klinik bulguları genellikle belirgin değildir, fakat OA klinik gidişi sırasında orta

derecede sinoviyal şişlik, duyarlılık ve eklem efüzyonu inflamasyonun varlığına işaret etmektedir. Ancak bu klinik bulguların doku hasarına sekonder ortaya çıkabileceği, primer bir patoloji olmadığı da düşünülmektedir (16). OA etyopatogenezi tam olarak anlaşılammamakla birlikte; eklem kıkırdağındaki eşlik eden yapısal, biyokimyasal ve metabolik değişiklikler ayrıntılı olarak gösterilmiştir (1).

Yapısal değişiklikler

Erken OA' da, eklem kıkırdağının yüzeyi düzensizleşir, doku yüzeyindeki yüzeysel çatlaklar belirgin hale gelir. Hastalık ilerledikçe çatlaklar derinleşir, sonunda eklem kıkırdağında kopmalar oluşur ve subkondral kemik açığa çıkar. Yeni kemik yapımıyla marjinal osteofitler oluşur ve bunların üzerleri düzensiz yapıdaki hiyalin kıkırdak ve fibrokartilaj ile kaplıdır (1).

Biyokimyasal değişiklikler

Eklem kıkırdağında meydana gelen biyokimyasal değişiklikler erken dönem ile geç dönemde farklılıklar göstermektedir. OA' da, ilk olarak eklem kıkırdağının su içeriğinde belirgin şekilde artma olur. Bu da dokunun şişmesine ve biyomekanik özelliklerin değişmesine neden olur. Bu durum agrekan moleküllerinin yarattığı osmotik basınca karşı kollojen ağının zayıfladığını ve direnç gösterme yeteneğini kaybettiğini göstermektedir. Başlangıçta proteoglikan konsantrasyonu artarken, hastalık ilerledikçe ekstraselüler matrikste tip I kollojen konsantrasyonu artar, proteoglikan konsantrasyonu azalır (142). Keratan sülfat konsantrasyonu azalır, kondroitin -4- sülfat/ kondroitin -6- sülfat oranı artar. Bu daha immatür kıkırdağı yansıtan bir durumdur (143). Proteoglikan kaybı ilerledikçe başlangıçta artmış olan su içeriği de azalarak, normalin altına düşer. Ardından kıkırdak fibrilasyonu ve laserasyonuna neden olan kollojen yıkımı olur.

OA' da, eklem kıkırdağındaki ana kollojen normal eklem kıkırdağındaki gibi tip II kollojendir. OA' da kollojen liflerinin boyu normale göre kısalmış, lif çapı azalır ve sıkı örgü yapıları gevşer. Bu durum kıkırdağın mekanik streslere daha dirençsiz hale gelmesine neden olur.

Osteofitlerde ise Tip I kollojen miktarının arttığı bildirilmiştir (17). Osteoartritlik kıkırdağda tip III kollojen sentezleyen kondrosit kümeleri de görülür (16). Hemokromatozis, Wilson hastalığı, okronotik artropati, gut artriti ve kalsiyum pirofosfat dihidrat (CPPD) kristal depo hastalığı gibi hastalıklarda, direkt veya indirekt olarak kondrosit hasarı oluşur ve dokunun sertliği artarak OA gelişir (1).

Metabolik Değişiklikler

Kıkırdağ yıkımında proteoglikan sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizlik önemlidir (1). Ayrıca erken OA' da artmış proteoglikan sentezi içerik ve glikoaminoglikanların dağılımı gibi özellikleri açısından normal kondrositler tarafından sentezlenene göre farklılıklar gösterir (144). Ekstrasellüler matriksi yıkan enzimler proteinazlardır ve aktiviteleri proteinaz inhibitörleri ile kontrol edilmektedir. OA' da proteinaz ve inhibitörleri arasındaki denge bozulmuştur. OA' lı eklemden kondrositler tarafından üretilen matriks parçalayıcı enzimlerin sentez ve sekresyon miktarlarında belirgin artış vardır (1).

Proteinazlar; metalloproteinazlar, aspartik proteinazlar, sistein proteinazlar ve serin proteinazlar başlıca 4 gruba ayrılırlar. Metalloproteinazlar (MMP) ise salgılanan tip ve membrana sabit tip MMP olmak üzere ikiye ayrılırlar. ADAM, ADAMTS, Tip 1 ve Tip 2 transmembran MMP' ler; membrana sabit tip MMP grubundandır.

Proteinaz inhibitörleri de, proteinaz aktivitelerini kontrol ederler. Sistein proteinaz inhibitörleri, Serin proteaz inhibitörleri, TIMP (Metalloproteinazların Doku İnhibitörleri) ve A2-makroglobulin olarak ayrılırlar. Serin proteaz inhibitörleri plazminojen aktivatör inhibitörleridir (PAI-1, PAI-2). TIMP, MMP'lerin aktivitelerini baskılar. A2-makroglobulin ise tüm proteinazları inhibe edebilir (17).

OA' nın erken kıkırdak dejenerasyonu, Matriks Metalloproteinazlar (MMP) ailesinin aktivitesi sonucu oluşmaktadır. Kollajenazlar, kollajenin üçlü sarmal yapısını bozarak diğer proteazlar tarafından yıkıma hazır hale getirirler. Agreganazlar ise diğer MMP'lerle beraber agreganları yıkıma uğratırlar. OA' da proteinazların ekspresyonu ve üretimi artmıştır. Kollajen, kollajenazlar (MMP-1, MMP- 8 ve MMP-13) tarafından parçalanmakta ve ortaya çıkan fragmanlar MMP-2 (jelatinaz A), MMP-9 (jelatinaz B, MMP-3 (stromelizin 1) ve Katepsin B gibi enzimler tarafından parçalanmaya hazır hale gelmektedir. OA' da kollajen yıkımından özellikle MMP-13' ün (kollajenaz 3) sorumlu olduğu görülmektedir; çünkü bu enzim, daha çok tip II kollajeni yıkmaktadır (145). OA' da MMP-13 ekspresyonunun büyük ölçüde arttığı gösterilmiş (146). MMP'ler diğer kıkırdak ekstrasellüler matriks moleküllerini de yıkıma uğratabilirler. MMP'ye bağlı doku yıkımı ile kollajen lifleri inceler, sıkı kollajen ağı gevşer ve kıkırdak matriks şişer (1)

OA' da MMP'ler; kondrositler tarafından proenzim olarak salgılanırlar ve IL-1 ve TNF tarafından bu sekresyon arttırılmaktadır (147). Bu proenzimler amino terminal sekansların proteolitik olarak yıkılması ile aktive olmaktadır (1).

Enzimler arasındaki dengenin sağlanmasında özellikle TIMP ve plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) olmak üzere iki enzim inhibitörü rol almaktadır. OA' da

TIMP düzeyi azalmıştır (148). Doku (tPA) ve ürokinaz (uPA) plazminojen aktivatörleri, plazminojeni plazmine çeviren serin proteazlardır. OA' lı eklemlerde seviyelerinin artması patogeneizde rol aldıklarını desteklemektedir. Plazminin, MMP' leri aktive ederek kıkırdak proteoglikanlarını yıkma potansiyeli de vardır. Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) seviyeleri de OA' lı kıkırdakta azalmaktadır (149).

OA' da sağlıklı bireylere göre, sinoviyal sıvı ve serum COMP düzeylerinde artış gösterilmiştir (150, 151). Bununla birlikte OA' da aspirin, fibromodulin ve fibronektin serum düzeyleri artarken; PRELP ve agrekan düzeylerinde ise düşme gözlenmektedir (17).

Erken OA' da tamir çabaları sonucu anabolik süreçler de artar. Bu durum OA' nın yavaş ilerlemesini açıklamaktadır. Erken OA' da artmış proteoglikan sentezi; içerik ve glikoaminoglikanların dağılımı gibi özellikleri açısından normal kondrositler tarafından sentezlenene göre farklılıklar gösterir (144). Sonuçta hastalık ilerledikçe; kondrositlerin tamir süreci yıkımı karşılayamaz, proteoglikan sentezi azalır ve sonuçta kıkırdak ekstrasellüler matriksi dejenere olur (1).

Hastalık Progresyonunda İnflamatuvar Mediyatörlerin Rolü:

OA inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmemesine rağmen, inflamasyon ile ilişkili mediyatörlerin OA patogeneizinde önemli rolleri bulunmaktadır.

Proinflamatuvar sitokinler: OA' da en temel proinflamatuvar sitokinler; IL-1 β ve TNF- α ' dır (152). Bu sitokinler; kollojen ve proteoglikan sentezini azaltır, yıkım enzimlerinin ve inflamatuvar mediyatörlerin de yapımlarını indükler (153).

İnterlökin 1 (IL-1)' in IL-1 α ve IL-1 β olarak iki şekilde bulunur. IL-1, OA patogenezinde dekstrüktif enzimlerin üretiminde rol oynayan en önemli sitokindir. IL-1; kıkırdakta pek çok yıkım enziminin sentez ve sekresyonunu stimüle eder ve TIMP sentezini azaltmaktadır. IL-1, inflamasyonu ve kemik rezorpsiyonunu arttıran PGE2 sentezini artırır. PGE2' de, IL-1' in etkilerine katkıda bulunur. Bu etkilerin sonucu olarak da, OA' nın karakteristik bulguları ortaya çıkmaktadır (17).

IL-6 ile ilgili son zamanlarda yapılan bir çalışmada; semptomatik kıkırdak hasarı olan hastaların sinoviyal sıvılarında sağlıklı gruba göre daha fazla miktarda IL-6 tesbit edilmiş. Bu sonuç, OA' da kıkırdak onarımında ve iyileşmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (154).

Kaşektin olarak da bilinen Tümör Nekroz Faktör (TNF α), IL-1 yapımının en önemli arttırıcı faktörüdür. TNF- α , OA' da kollojen ve agrekan sentezini baskılayarak doku yıkımına neden olur (17).

Nitrik oksit (NO): OA kıkırdak dokusunda yüksek miktarda NO üretildiği bilinmektedir. Kondrositler birtakım kimyasal ve mekanik streslere yanıt olarak NO üretirler. NO kıkırdak yıkımını arttırıcı yönde birçok etki gösterirler. IL-1' in salınımını indüklemesi, MMP' lerin aktivasyonu, kollojen ve proteoglikan sentezinin inhibisyonu, kondrosit apoptozisi bunlardan bazılarıdır (17, 155).

4-hidroksionealin (HNE): Lipid peroksidasyon son ürünüdür ve OA' da MMP-13 aktivasyonuna neden olarak kıkırdak hasarında önemli rol oynar (17, 156).

TGF- β : Sinoviyal hücrelerde ve kondrositlerde TIMP gibi bazı enzim inhibitörlerinin üretimini arttırarak, düzenleyici olarak görev görür. TGF- β ' nın kıkırdakta proteoglikan

sentezini stimüle ettiği gösterilmiştir. Osteoartritlik kıkırdak, normal sağlıklı kıkırdağa göre TGF- β stimülasyonuna daha duyarlıdır (17). Bu, OA' da kıkırdak tamirinde önemli rol oynadığını göstermektedir (157).

IGF I: IGF-I, ekstrasellüler matriks sentezini artırır ve matriks yıkımını azalttığı gösterilmiştir. OA' lı hastalarda IGF-1 artmış olarak bulunmaktadır (158). Ancak, kondrositlerin, yaşla birlikte ve OA' da IGF-1 yanıtlarında azalma vardır (159). Bunun IGF bağlayan protein (IGF-BP)' lerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (158).

Biyomekanik değişiklikler:

OA' daki ekstrasellüler matriks yapısındaki değişikliklerle elastikiyetin kaybı sonucu kondrositlere daha fazla mekanik yük biner, hidrolik geçirgenliği artar ve bunun sonucu kompresyon sırasında intertisyel sıvı kaybı olur. Eklemin normal likid film lubrikasyonu bozulur. Osteofitlerin, kan damarlarının dejenere olan kıkırdağın bazal tabakasına penetrasyonu veya subkondral kemikte oluşan stres kırıklarının anormal iyileşmesi sonucu oluşabilecekleri öne sürülmüştür (1).

2.2.5. Klinik özellikler

OA' nın klinik tablosu ve seyri kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. OA, hiçbir yakınma olmadan, moleküler düzeyde değişikliklerle başlayabilir. OA' da eklem radyografilerinde görülen yapısal bozukluklar hiçbir yakınmaya neden olmayabileceği gibi, yapısal bozukluk görülmeyen kişilerde de yakınmalar gelişebilir. Yani OA' daki yapısal değişikliklerin şiddetiyle, hastanın yakınma ve bulguları uyumlu olmayabilir (160). OA' da yakınmalar sinsi başlangıçlıdır ve genellikle hafif bir eklem ağrısı

şeklindedir. Hiçbir yakınması olmadan yapısal değişikliklerin geliştiği kişiler, travma gibi bir durumla semptomatik hale gelebilir.

2.2.5.1. Osteoartritte yakınma ve bulgular

Hastalar; ağrı, kısa süreli tutukluk, hareketlerinde kısıtlanma, deformite, tutulan eklemlerde kabalaşma, eklem hareketi sırasında ses çıkması, güçsüzlük ve yorgunluk olabilir. Bu yakınmaları olan hastalarda eklem dokularında hassasiyet, sinovit, efüzyon, krepitasyon, instabilite ve hareket kısıtlılığı gibi bulgular saptanabilir.

Ağrı; OA klinik tablosunun en sık rastlanan ve en önemli yakınmasıdır. Ağrı kronik seyirlidir. Ağrı, hastalığın erken dönemlerinde devamlı olmayıp, genellikle hareketle ilişkilidir. Hastalık ilerledikçe istirahat ağrısı da olmaya başlar. Ağrının şiddetinin algılanması, psikososyal etkenlerden ve uyku düzeninden etkilenmektedir. Kıkırdak dokusunun sinir ve damarsal yapılarından yoksun olduğu bilindiğinden ağrı kaynağı olmadığı düşünülmektedir (161). Bununla birlikte subkondral kemik, sinoviyal zar, periost, ligamanlar, kaslar ve eklem kapsülü gibi dokular ağrı liflerinden zengin olduğundan, ağrı kaynağı olabilecekleri kabul edilmektedir (162). OA' da, periferik nosiseptif uyarıların sürekli ve yoğun şekilde devam etmesi santral sensitizasyona yol açmaktadır. Santral sensitizasyonla; yapısal hasar ve inflamasyon olan dokuda, bu dokuya komşu ve hatta eklem dışındaki normal dokularda da, uyarılara artmış duyarlılığa neden olmaktadır (163, 164). Sonuçta, ağrılı uyarana cevabın eşik değeri düşmektedir. Bu nedenle hastalarda ağrı şiddeti artmaktadır (hiperaljezi) ve ağrısı olmaması gereken mekanik aktivitelerde bile ağrılı hale gelebilmektedir (allodini) (165, 166).

Tutukluk; OA' lı hastalar, bir süre hareketsiz kalma sonrası, harekete başlarken eklemlerinde tutukluk hissederler. OA' da tutukluk süresi 30 dakikanın altındadır. Eklem tutukluğundan, eklem kapsülünün kalınlaşmasının sorumlu olabileceği öne sürülmektedir.

Hareket kısıtlılığı; ağrı, eklem kapsülünün kalınlaşması, eklem yüzeyinin bozulması ve yumuşak doku esnekliğinin kaybolması gibi etkenler OA' da hareket kısıtlılığına neden olabilmektedir.

Eklem şişliği; OA' da sinovyal sıvı artışı ve kemik dokunun genişlemesiyle olan kabalaşmaya bağlı olabilir. OA' lı diz ekleminde popliteal bölgede gelişen şişliğe Baker kisti adı verilir.

Krepitasyon; OA' nın önemli bir palpasyon bulgusudur. Eklem yüzlerinin düzensizleşmesine bağlıdır (166).

Deformite; OA' da eklemlerde meydana gelen yapısal değişikliklere bağlı olarak, gelişebilir. Diz OA' sında, medial tibiofemoral kompartmanın tutulması daha sık görülür ve varus deformitesine neden olur. Lateral tibiofemoral kompartmanın tutulması nadirdir ve valgus deformitesine neden olur.

İnstabilite; eklem yüzeylerinin ve çevre yumuşak dokuların yapısının bozulması, ligaman laksitesi, kas gücünün azalması ve propriosepsiyon duyusunun kaybı eklemlerde instabiliteye neden olabilir (166).

Fonksiyon kaybı; OA' da ağrı, hareket kısıtlılığı, tutukluk, instabilite gibi nedenlerle olabilir. Diz ve kalça eklemlerinin tutulumunda yürüme mesafesinde azalma görülebilir. Merdiven inip çıkma gibi aktiviteleri yapmak zorlaşır (51, 167).

2.2.5.2. Osteoartritin klinik seyrinin değerlendirilmesi:

OA' nın en önemli yakınması olan ağrısı çeşitli ölçeklerle değerlendirilebilir. Ağrı kişiye özgü bir his olduğundan, değerlendirilmede en değerli yöntem, hastanın kişisel bildirimini olarak kabul edilir. Kişisel bildirim dayalı birçok ölçek vardır. Bunlar içinde en çok kullanılan ölçekler Vizuel Analog Skala (VAS) (168) ve Likert (169) skalasıdır. Ağrının niteliksel olarak değerlendirilmesinde ise McGill Ağrı sorgulaması kullanılabilir (170).

OA' nın klinik seyrinin izlenmesinde Sağlık Değerlendirme Sorgulaması (HAQ) (171) gibi genel bir ölçek veya OA' ya özgül geliştirilmiş olan WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) (172) veya Lequesne indeksi (173) gibi ölçekler kullanılabilir. Lequesne' nin 1991' de tanımladığı Lequesne indeksi (174), ağrı ve fonksiyonun değerlendirildiği bir ölçektir. WOMAC indeksi 1982 yılında geliştirilmiş; 24 madde içeren ağrı, fonksiyon ve tutukluğun değerlendirildiği çok boyutlu bir indekstir (175). WOMAC' ın diz ve kalça OA' sında kullanılmak üzere KOOS (Knee Osteoarthritis Score) (176) ve kalça OA' sında kullanılmak için HOOS (Hip Osteoarthritis Score) (177) olarak değişik şekilleri de geliştirilmiştir.

2.2.6. Osteoartritin tanısı

OA' nın heterojen bir hastalık olması nedeniyle çeşitli eklem bölgelerindeki hastalık için ayrı tanı kriterleri geliştirilmiştir. Diz OA' sı için en yaygın kullanılan Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından önerilen kriterlerdir (19, 178).

ACR Diz Osteoartriti Tanı Kriterleri

Klinik Tanı Kriterleri

1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
2. Aktif eklem hareketinde krepitasyon
3. Sabah tutukluğunun 30 dakika ve altında olması
4. 38 yaş ve üzerinde olmak (Yaş \geq 38)
5. Muayenede dizde kemik genişlemesi saptanması

OA tanısı için; 1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 5 veya 1, 4, 5 numaralı kriterlerin varlığı gereklidir.

Klinik ve Radyolojik Tanı Kriterleri

1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
2. Radyografide eklem kenarlarında osteofitler
3. OA' nın tipik sinovyal sıvı bulguları (berrak, visköz veya beyaz küre sayısı $< 2000/$ mm³ den en az ikisi olmalı)
4. 40 yaş ve üstü olmak (Yaş \geq 40)
5. Sabah tutukluğunun 30 dakika ve altında olması
6. Aktif eklem hareketinde krepitasyon alınması

OA tanısı için; 1, 2 veya 1, 3, 5, 6 veya 1, 4, 5, 6 kriterlerin varlığı gereklidir.

2.2.6.1 Osteoartrit tanısında görüntüleme yöntemleri

Direkt radyografi; OA' lı eklemde görüntülemesinde çoğunlukla ilk başvuru ve en yaygın kullanılan tetkiktir. OA' nın tanı ve takibinde yararlı bir görüntüleme yöntemidir (179). Direkt radyografilerde, eklem aralığında daralma, osteofitler, subkondral kemikte

skleroz ve subkondral kist gibi bulgular saptanabilir. Ayrıca serbest cisim ve deformiteler ileri vakalarda görülebilir (180). Ancak eklem arası mesafe sayesinde, kıkırdak kalınlığı ile ilgili sadece fikir verebilir (181). Özellikle diz eklemi değerlendirilmek için ayakta yüklenerek ön- arka grafi çekilmelidir. Patellofemoral eklem lateral, tünel veya tanjansiyel grafiyle değerlendirilir. Genellikle OA' da radyolojik bulgular ile semptomlar arasında zayıf bir ilişki vardır. OA' nın radyolojik değerlendirilmesinde en sık Kellgren-Lawrence (K-L) derecelendirme sistemi kullanılır. Bu sisteme göre OA' lı eklemler 0-4 arasında 5 derecede değerlendirilir (Tablo 2.3) (182). Kellgren-Lawrence derecelendirme yöntemi osteofit varlığı ve eklem aralığı daralmasını esas almaktadır. Bununla birlikte bu dereceleme sistemi bazı limitasyonlara da sahiptir (183).

Tablo 2.3. Kellgren-Lawrence derecelendirme 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

Bilgisayarlı Tomografi (BT); ilerlemiş radyografik teknolojiyle kesit alabilen dijital bir görüntüleme yöntemidir. BT, kortikal kemik ve yumuşak doku

kalsifikasyonlarını MRG' den üstün şekilde tanımlayabilir. Kıkırdak radyopak bir yapı olmadığı için BT ile direkt görüntülenemez. Bu nedenle BT özellikle kemiksel değişikliklerin görüntülenmesinde kullanılır. Düşük yumuşak doku kontrastı ve hastanın iyonizan radyasyona maruz kalması ise dezavantajlarıdır (181).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG); erken osteoartritik değişiklikleri saptayabilmesine rağmen rutin olarak nadiren kullanılmaktadır. Direkt radyografiye göre OA görüntülenmesinde kesitsel görüntüler sağlayabilmesi ve tüm eklem yapılarını görüntüleyebilmesi gibi birçok avantaja sahiptir (181). MRG, OA' da kıkırdağı görüntülemeye en önemli tetkiktir (184). MRG ile eklemlerdeki osteofitler, subkondral kistler, kemik iliği ödemi, eklem efüzyonu ve eklem kapsülündeki hipertrofi gibi bulgular görüntülenebildiği gibi; uygulanan tedavilerin, takiplerinde de kullanılabilen bir yöntemdir (183, 185).

Ultrasonografi; kas iskelet sistemi görüntülenmesinde kullanımını giderek artmaktadır (185). Ucuz olması, hastaların radyasyona maruz kalmaması ve kontrast gerektirmemesi avantajlarıdır (186, 187). Kullanıcıya bağlı bir teknik olması ve eklem tam görüntülenmemesi gibi limitasyonlara sahiptir. Kemik iliği lezyonları gibi subkondral kemik değişiklikleri, ses dalgalarının kemiği geçmemesi nedeniyle görüntülenemez. Bununla birlikte eklem kıkırdağı, kemik korteks ve sinoviyal dokunun anormalliklerini çok iyi gösterebilmektedir (188). Bazı yayınlarda OA' nın başlangıç evresinde, ultrasonografiyi MRG' ye alternatif olarak göstermektedirler (189).

Sintigrafi; hastalığın lokalizasyonunu belirlemek ve OA' daki patolojik değişikliklerin derecesini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. OA' da tipik radyolojik değişiklikler oluşmadan, sintigrafide subkondral bölgede aktivite artışı

saptanabilir. Sintigrafi, OA' nın değerlendirilmesinde yüksek sensitivitesi nedeniyle değerli bir metod olabilir. Düşük spesifitesi ve radyasyon maruziyeti ise bu tekniğin dezavantajlarıdır (183, 190).

Artroskopi; kemik değişiklikleri oluşmadan önce kıkırdak hasarını gösterebilir. Eklem içi yapıları görme ve sinoviyal biyopsi alma imkânı sağlar. İnvaziv bir yöntem olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır (191).

Diz Osteoartritinde Radyografik Değişiklikler:

Dizdeki radyografik değişikliklerden, diz eklemine medial femorotibial, lateral femorotibial ve patellofemoral olarak, 3 kompartman şeklinde ele alınarak bahsedilmektedir. Tüm bölgelerde patolojik anormallikler bulunabilmekle birlikte radyolojik değişiklikler genelde bir veya iki kompartmanda belirgin olmaktadır (192). Diz OA' sında eminensialarda sivrileşme, skleroz, kistler, osteofitler, eklem fareleri ve eklem aralığında daralma saptanabilmektedir. Eklemde gelişen angulasyon ve sublüksasyon ağırlık vererek çekilen grafilere iyi görüntülenebilir (183).

2.2.6.2. Laboratuvar bulguları

OA' da kullanılacak özgül bir tanısal test yoktur. Laboratuvar testleri daha çok diğer hastalıkları dışlamak amacıyla kullanılır. İnflamatuvar eklem patolojilerinden ayırıcı tanı için akut faz proteinlerine bakılabilir. Sekonder OA' da, primer hastalığa bağlı biyokimyasal değişiklikler saptanabilir. Sinoviyal sıvının incelenmesi, septik artrit ve kristal artropatiler gibi bazı ayırıcı tanımlar için gerekebilir.

2.2.7. Osteoartritin tedavisi

Günümüzde OA' lı hastanın tedavisinde özellikle ağrı ve fonksiyonel kısıtlılığın azaltılması ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak hedeflenmektedir. OA tedavisinin amaçları hastayı OA konusunda eğitmek, ağrıyı ve şişliği azaltmak, fonksiyonu korumak ve yaşam kalitesini arttırmaktır (193). Bu amaçla koruyucu yöntemler, farmakolojik olmayan tedaviler, farmakolojik tedaviler ve cerrahi tedaviler uygulanmaktadır.

Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) veya Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından oluşturulan tedavi rehberlerine göre tedavi; risk faktörleri (obezite, yaş, komorbidite, polifarmasi), ağrı ve dizabilitenin düzeyi, yapısal hasarın yerleşimi ve derecesi dikkate alınarak kişiye özgü yapılmalıdır (194, 195).

I. 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 uygulama, Soğuk uygulama, Elektroterapi, Lazer, Manipulasyon, Masaj, Traksiyon)
6. Diğer yöntemler (Pulse magnetik alan tedavisi, Balneoterapi, Akupunktur, Ozon terapi, Mezoterapi, Yoga, Tai chi)
7. Egzersiz

II. Farmakolojik Tedavi Ajanları:

1. Topikal ajanlar (Kapsaisin, NSAİİ' ler)
2. Analjezikler (Asetaminofen, Narkotik analjezikler)
3. Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar
4. Spesifik anti-osteoartritik ilaçlar

Şu anda kullanılanlar: Diaserin, Glukozamin, Kondroitin sülfat, Avakado/soya fasülyesi

Değerlendirilen ancak halen önerilmeyenler: Matriks Metalloproteinaz İnhibitörleri (Doksisiklin), Bifosfanatlar (Risedronat), Stronsiyum Ranelat, Likofelon

5. İntraartiküler enjeksiyonlar (Kortikosteroidler, Hyalüronik asit)
6. Diğer Nutrasötik Ajanlar: S-Adenozil Methionin (SAME), Resveratrol, Polifenoller, Zencefil (Ginger), Vitamin / Mineraller

III. Cerrahi Tedavi

Konservatif tedavi ile yeterli klinik cevap alınmadığı durumlarda ve anlamlı derecede ağrı ve fonksiyonel kayıp bulunan hastalarda cerrahi alternatifler düşünülmelidir. OA' daki cerrahi yaklaşımlar tedavi esaslarına göre; mevcut semptomları gidermek (örn: lavaj ve eklem debridmanı), yapısal ilerleme riskini önlemek (örn: osteotomi) ve ilerlemiş hastalıkla ilişkili semptomları iyileştirmek (örn: eklem replasmanı) olarak üç grupta toplanabilir (193).

Tablo 2.4. Diz OA' sında ACR 2012 nonfarmakolojik tedavi önerileri (195):

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

Tablo 2.5. Diz OA' sında ACR 2012 farmakolojik tedavi önerileri (195):

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

2.3. ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinaz with Trombospondin motif)

İlk olarak 1997 yılında Kuno ve arkadaşları tarafından kolon adenokarsinomunda bulunan ADAMTS proteazların, günümüzde birçok fizyolojik ve patolojik süreçte yer aldığı bilinmektedir (3, 196). ADAMTS enzimlerinin ileride çoğu hastalığın bilinmeyen kısımlarının anlaşılmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bunun için öncelikle ADAMTS genlerinin yapısının ve fonksiyonlarının anlaşılması gerekmektedir (197).

ADAMTS proteazlar, özellikle OA ve romatoid artrit gibi hastalıklarda kırıkta ekstrasellüler matriks parçalanmasından sorumlu proteolitik enzimler olarak bilinmekle beraber; anjiogenez, bağ dokusunun remodellingi, koagülasyon ve ovulasyon gibi birçok durumda görev üstlenen bir proteaz ailesidir. ADAMTS enzimlerinin; tümör gelişimi ve metastazı, artrit ve daha birçok patolojik olayda etkin rollerinin olduğu bilinmektedir (198). OA gibi hastalıkların tedavisinde ilaç geliştirme çalışmalarında kullanılmaları nedeniyle bu genlere ve gen ürünlerine ilgi artmıştır. ADAMTS düzeyleri ve aktiviteleri; gen ekspresyon kontrolü, mRNA' nın bağlanması, TIMP tarafından protein yapımı ve inhibisyonu gibi birçok basamakta kontrol edilmektedir. Son zamanlarda insan kırıkta ADAMTS ailesinin birçok üyesinin konnektif doku homeostazında ve patolojisinde rol oynadığı gösterilmektedir (134).

2.3.1. ADAMTS domain yapısı

ADAMTS' lar çinko bağımlı matriks enzimleridir. Matriks metalloproteaz (MMP) ve ADAM (a disintegrin and metalloproteinase)' lar diğer çinko bağımlı proteazlardır. ADAMTS' lar kollojen, versican ve agrekan gibi hücre dışı matriksinin yapısal proteinlerini parçalayarak etkilerini gösterirler (199). Proteinlerin aminoasit sırası, yapısı ve gelişimi açısından ADAM proteazlarına benzerler. Ama bunlardan farklı olarak ADAMTS' lar trombospodin tip 1 dizisi tekrarını (Thrombospodin type 1 Sequence Repeat: TSR) içermektedirler ve ADAM proteazları gibi epidermal büyüme faktörü bölgesi ve transmembran modülü içermezler. ADAMTS proteazların, sinyal sekans, pro-domain, katalitik domain, disintegrin-like domain, sistinden zengin bölge, spacer adı verilen bağlantı bölgesini ve Thrombospodin type 1 Sequence Repeat (TSR) bölgelerinden oluşan kompleks bir yapısı vardır (197). Bu modüllere ilave olarak bazı

ADAMTS' lar C terminal bölgesinde kendilerine özgü GON, PLAC ve CUB gibi özel motifler içerir (3, 198).



Şekil 2.3. ADAMTS9 domain yapısının şematik olarak gösterilişi

Propeptid kısım, enzimi inaktif halde tutan kısımdır (134). Propeptid sayesinde enzim substrat ile etkileşim içine giremez. Furin gibi enzimler, propeptid bölgesini kesilip uzaklaştırılmasından sorumludur. Bu aktifleşme süreci, zimojen aktivasyonu olarak bilinmektedir (200). Bundan dolayı ADAMTS proteinazların zimojen formlarının intraselüler olarak parçalandığı ve sonrasında ise matür halde salındıkları düşünülmektedir.

ADAMTS' ların içerdiği trombospondin-1 tekrarları; fibronektin, kollojen ve laminin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerine bağlanarak, ekstrasellüler matriksle etkileşimden ve anti-anjiyogenezisten sorumludur (201).

2.3.2. ADAMTS proteinlerinin subgrupları/ Sınıflandırılması ve fonksiyonları

ADAMTS genleri ilk tanımlandığında 1' den 20' ye kadar numaralandırılmıştır. Ancak daha sonra ADAMTS11 olarak tanımlanan tipin ADAMTS5 olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle ADAMTS11 mevcut değildir. Böylelikle 19 farklı insan ADAMTS gen ürünü ortaya çıkmıştır (197). ADAMTS proteazları aldıkları görevlere göre değişik şekilde sınıflandırılmaktadır.

Hyalektanazlar: ADAMTS-1,-4,-5,-8,-9,-15 ve -20

Hyalektanlar, hyaluronan bağı proteoglikanlardır. ADAMTS-1,-4,-5,-8,-9 ve -15 agrekanı kesip parçaladıkları için agrekanazlar olarak tanımlanmıştır. Agrekanazlar agrekana ek olarak, agrege olmayan brevikan ve versikan gibi birçok ekstraselüler matriks bariyer komponentini de parçalayabilir. Bu nedenle OA gibi kas iskelet sistemi hastalıklarının patogenezinde rol almaktadırlar ve OA' da agrekanaz düzeyleri artmıştır (3, 198, 202).

İlk defa 1999 yılında Tortorella ve arkadaşları tarafından ADAMTS4, agrekanaz-1 olarak isimlendirilmiştir (203). Agrekanazlar, ADAMTS 4 ve 5 artritte kırık yıkımında rol alan önemli enzimlerdir (204). ADAMTS4 uzun kemiklerin yapısında yapım ve yıkımda görevlidir (205). Bununla birlikte, ADAMTS4 knockout farelerde hiçbir iskelet anomalisi gözlenmemiştir (134, 206). Fareler üzerinde yapılan benzer çalışmalarda ADAMTS5 knockout farelerin, osteoartrite karşı direnç kazandıkları gösterilmiştir. Bu iki çalışmadan sonra ADAMTS5 (agrekanaz-2) farelerde kırık dokusundaki majör agrekanaz olarak tanımlanmıştır (207, 208). Aggrekanazlardan ADAMTS5' in yapısal olduğu, ancak IL-1 ve TNF' in ADAMTS4' ü indüklediği anlaşılmaktadır (209).

Ayrıca bu grubun bazı üyeleri anjiogenezi de düzenler. ADAMTS1 ve ADAMTS8 anti anjiogenik ajanlar olarak bilinirler. ADAMTS1 ve ADAMTS8 endotelde FGF-2, VEGF inhibe ederek anjiogenezi engellerler. Bu yüzden bu iki proteaz tümör supresyonunda hedef proteinazlardır. Benzer şekilde ADAMTS gen ailesinin diğer üyelerinde de anjiyogenez inhibisyonu üzerine potansiyel bir etki mevcuttur (202).

ADAMTS1' in VEGF ile etkileşimi gösterilmiştir fakat bu etki GF' ü parçalayarak olmaz, bu da gösterir ki inhibitör etki VEGF' ü hücredeki reseptöründen ayırarak gerçekleşir (134). ADAMTS1 null farelerde primer olarak ürogenital sistem, normal büyüme, organ morfolojisi ve fonksiyonu, kadın fertilitesi gibi çeşitli sistemlerde gelişimsel anormalliklere neden olduğu gösterilmiştir (210, 211). Yapılan çalışmalar da ADAMTS1' in ovulasyondaki rolü ortaya çıkmıştır (134). ADAMTS1 ovulasyon gibi süreçlerde görev almakla birlikte kalp krizinde güçlü bir şekilde ekspresye edilen bir proteazdır (212). İlk kez 2009 yılında, hipoksinin HIF-1 (hipoksi indüklenebilir faktör) yoluyla ADAMTS1' i indüklediği gösterilmiştir (213). Bu verilerle ADAMTS1'in akut hipoksi-indüklenebilir gen olduğu düşünülmektedir (213).

ADAMTS9 ve ADAMTS20 GON-ADAMTS proteazlar olarak adlandırılırlar (134). GON embriyonik gelişimde gonad distal tip hücrelerinde ekspresye edilen bir metalloproteazdır. ADAMTS9 ve ADAMTS20 gonadların gelişmesinde hücre migrasyonundan sorumludurlar (214, 215). Fare deneylerinde ADAMTS20' deki mutasyonların beyaz noktalı farelerin oluşumuna yol açtığı izlenmiş ve ADAMTS20'nin embriyogenezde melanoblastların migrasyonuna yardımcı olduğu gösterilmiştir (216). Son zamanlarda yapılan bir çalışma ile ADAMTS-5, -9 ve -20 proteazlarının apoptozis ile hücrelerin ortadan kaldırılması ve hücre dışı matriksinin temizlenmesinde rol aldığı bulunmuştur. Bu sürecin sekteye uğraması sonucu sindaktili oluştuğu gözlenmiştir (217).

Gen haritasında 3p14.2 bölgesinde yer alan ADAMTS9 geni, özefagial skuamöz hücreli karsinom ve nazofaingeal karsinoma ile önemli bir ilişki göstermektedir (218). ADAMTS9' un özefagial ve nazofarinfeal kanserlerde tümör supresör gen olarak rol oynadığı fonksiyonel çalışmalarla gösterilmiştir (219, 220). ADAMTS9 geninin

metastaz ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, metastatik tümörlerde ADAMTS9 mRNA ekspresyonunun düştüğü gösterilmiştir (221). ADAMTS9 hücre mekanizması üzerinden endojen anjiyogenez inhibisyonu yapar. ADAMTS9' un bu yolla tümör gelişimi ve metastazın inhibisyonunda rol oynayabileceği düşünülmektedir (222). İnsan kondrosit hücrelerinde ADAMTS9 geninin IL-1 gibi sitokinlerle indüklendiği bilinmektedir (202).

ADAMTS9, tüm fetal dokularda eksprese edilmesine karşın bazı erişkin dokularda eksprese olduğu gözlenmiştir. Erişkinlerde pankreas, kalp, böbrek ve akciğer gibi dokularda daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir (223). ADAMTS9 geni olmayan farelerin embriyonik hayatta öldükleri gösterilmiştir (224). ADAMTS9' un hücre yüzeyinde ve hücrelerin proteolitik aktivitelerinde katalitik etkileri bulunurken, içerdikleri trombospondin tekrar bölgeleri sayesinde de versikanaz, agrekanaz aktiviteleri gibi ekstraselüler bölgeye lokalize fonksiyonlarda da etkilidirler (225). Kardiyak ekstraselüler matrikste bolca bulunan versikanın ADAMTS9 eksikliğine bağlı olarak kesilememesi sonucu aortik anomalilerin ortaya çıktığı bildirilmiştir (226). Zeggini ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanaliz çalışması sonucu, ADAMTS9 geninin, tip 2 diyabete yatkınlığı olan yeni bir gen lokusu olduğu gösterilmiştir (227).

En uzun trombospondin tekrar bölgesine sahip olan ADAMTS9' un diğer bir özelliği de promoter bölgesinde uzun bir CA mikrosatellit tekrar dizisi içermesidir (4). Tez çalışmamın ana amacı da, bu farklılığın OA oluşumuna ve progresyonuna etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

Prokollojen N-propeptidazlar: ADAMTS-2, -3 ve -14:

ADAMTS-2, -3 ve -14 prokollojen kesim enzimleri olarak bilinmektedir. N bölgesini

kestiği için bu adı alır. Prokollojenin kollojen haline dönüşümünü sağlarlar. Genetik analizlerde ADAMTS2 gen mutasyonlarının tip VIIC Ehlers-Danlos sendromuna yol açtığı ve büyük baş hayvanlarda dermatosparaksis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (228, 229). ADAMTS2'nin derinin yapı ve formasyonunun düzenlenmesinde ve sperm maturasyonunda önemli görevleri vardır (230). ADAMTS3 ise deride ADAMTS2'den çok daha az, kıkırdak dokuda ise ADAMTS2' nin 5 katı kadar fazla bulunmuştur (231). ADAMTS14 ise ADAMTS2' nin homologu olarak tanımlanmıştır ve tendonlarda major tip 1 prokollojen N-propeptidaz olarak fonksiyon gösterir (134, 232, 233).

Von Willebrand faktör-kesen proteaz: ADAMTS13

ADAMTS13 büyük multimerik vWF (Von Willebrand faktör) prekürsörlerini parçalayarak ve koagülasyonu oluşturabilmesi için vWF' nin optimal büyüklükte olmasını sağlar. Böylece pıhtılaşma için gerekli olan, daha küçük boyutlu vWF meydana gelir (234-236). ADAMTS13 ile ilgili olan mutasyonlar herediter (237) ya da ADAMTS13' e karşı otoantikörlerin olduğu sporadik (238) olarak trombotik trombositopenik purpura hastalığına yol açar (134).

COMP-ADAMTS proteazlar: ADAMTS-7 ve -12

ADAMTS-7 ve -12; COMP (kıkırdak oligometrik matriks protein)' u parçalar. Trombospondin-5 olarak da bilinen, 524 kDa ağırlığında kalsiyum bağlama özelliği olan COMP, kartilajın yapısal bütünlüğünden ve diğer matriks proteinleri ile etkileşimden sorumlu bir ekstrasellüler matriks glikoproteinidir. Agresif artrit hastalarında COMP düzeyleri yüksek bulunmuştur (134, 233).

Diğer ADAMTS Proteinleri: ADAMTS-6, -10, -16 , -17, -18 ve -19

Bu gruba ait üyelerin fonksiyonu tam olarak tanımlanmamıştır. ADAMTS10 geni tam mutasyonları Weill-Marchesani Sendromunun resesif formunda tespit edilmiştir. Bu sendrom; kısa boy, brakidaktili, eklem sertliği, gözde lens anormallileri ve bazen de kalp defektleri ile karakterizedir. ADAMTS10' un göz, deri ve kalbin gelişiminde kritik roller üstlendiği düşünülmektedir (134, 239).

ADAMTS16' nın palmar fasyanın fibrotik bir hastalığı olan ve kollojen birikimi ile karakterize Dupuytren hastalığında fazla eksprese edildiği görülmüştür (240). Joe ve arkadaşları ADAMTS16' nın kan basıncı regülasyonunda etkili yeni bir gen olduğunu bildirmişlerdir (241). Yapılan bir çalışmada ADAMTS16' nın özefagial skuamöz hücreli karsinomada potansiyel bir gen olduğu bulunmuştur (242).

ADAMTS 18 proteazının çeşitli kanserlerle sıkı bir ilişki içerisinde olduğu bilinmektedir (243). Endotel hücrelerinin ADAMTS18 salgıladıkları, ADAMTS18 C-terminal fragmanının in vivo kanama zamanını düzenleyerek karotid arter trombüs oluşumunu önlediği gösterilmiştir (244).

ADAMTS Benzeri Proteinler:

Proteolitik aktiviteden yoksun ADAMTS' lara denir. ADAMTS proteazlara yapısal olarak benzemeleri ve hücre dışı matriksine bağlanma özelliklerinden dolayı ADAMTS regülasyonunda rol alabilecekleri tahmin edilmektedir. Papilin ve punctin ADAMTS-benzeri proteinlere örnektir (3). ADAMTSL2 ve ADAMTSL4 proteinleri ekstrasellüler matriks içinde lens ve TGF-beta' nın düzenlenmesinden sorumludurlar ve bu fonksiyonlarını da fibrillin molekülü üzerinden gerçekleştirmektedirler (245, 246).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Grubu

Bu çalışmaya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine Ocak 2012 – Nisan 2013 tarihleri arasında diz ağrısı nedeniyle başvuran hasta ve kontrol grubundan oluşan toplam 110 kişi alındı. Çalışmamız Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay almış olup, katılımcılar çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi. 40–75 yaş arasında, ACR diz OA tanı kriterlerine göre primer diz OA' sı tanısı konmuş olan hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edildi.

Aşağıdaki kriterleri taşıyan hastalar ise çalışma dışı bırakıldı.

- Eşlik eden inflamatuvar romatizmal hastalıkları olanlar
- Son 1 yıl içinde eklem içi glukokortikoid enjeksiyonu uygulanmış olması
- Son 1 yıl içinde eklem içi hyaluronik asit enjeksiyonu uygulanmış olması
- Total diz protezi veya diz cerrahisi geçirmiş olan hastalar
- Nörolojik ve nöromusküler sistem hastalığı olanlar
- Malignitesi olan hastalar
- Tüm sekonder nedenlere bağlı diz OA

3.2. Klinik ve Radyolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen her hastanın demografik verileri kaydedildi. Hastaların ayakta yük vererek ön-arka ve 30 derece fleksiyonda lateral pozisyonlarda karşılaştırmalı diz grafileri çekildi. Grafiler Kellgren - Lawrence (K-L) skalasına göre farklı iki gözlemci tarafından değerlendirildi (182). Hastalar K-L evrelerine göre gruplara ayrıldı. Ağrı ve fonksiyonel durumları WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis

Index) ve Lequesne soru skalalarıyla değerlendirildi. WOMAC indeksi; diz ve kalça OA' sında ağrı, özürlülük ve eklem tutukluğunu değerlendiren 24 sorudan oluşan, Türkçe validasyonu yapılmış güvenilir ve duyarlı bir ölçektir (172, 247). Ağrı ile ilgili 5 soru, tutukluk ile ilgili 2 soru ve günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili 17 soru içermektedir. Her bir soru 0 - 4 arası puanlama sistemi ile toplamda 96 puan üzerinden değerlendirilir (Bkz. EK-1). 0 sağlıklı, 96 ise çok kötü anlamına gelir. Lequesne' s Fonksiyonel İndeksi; ağrı ve fonksiyonel kapasiteyi sorgulayan 11 sorudan oluşan birleşik bir testtir (173). Skorlama 0' dan (Ağrı ve özürlülük yok) 24' e (maksimum ağrı ve özürlülük) değişir. Yedi ve altındaki değerler hafif /orta, 8-13 arasındaki değerler ciddi, 14 ve üzerindeki değerler ise aşırı ağrı ve fonksiyonel durum bozukluğunu göstermektedir (Bkz.EK-2).

3.3. Genetik ve Biyokimyasal Ölçümler

Tüm deneklerden kan örnekleri alındı. Numuneler çalışılincaya kadar -80 °C dondurularak saklandı.

3.3.1. Periferik kandan DNA izolasyonu

Periferik kandan DNA izolasyonu Fenol-Kloroform metodu kullanılarak yapıldı. Steril 15 ml' lik falkon tüpüne 9 ml RBC Lysis Buffer (1x) ve üzerine 3 ml periferik kan konuldu. 10 dakika oda sıcaklığında inkübe edilip, 2000g' de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj edildikten sonra pellet korunacak şekilde, süpernatant yavaş yavaş dökülerek uzaklaştırıldı. Pelletin üzerine 350 µl 10-10 TE konuldu, pipetaj yapılarak pellet temiz bir ependorf tüpüne aktarıldı. Üzerine 20 µl % 10 SDS ve 8 µl proteinase K(Qiagen Lot No:136259198) eklenip vorteks yapıldı. 15 dakika 70°C' de inkübe edildikten sonra örnekler 37 °C' de bir gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası pellet tamamen

Tablo 3.1. PCR reaksiyon karışımı

	ADAMTS9
Master Mix(Qiagen)	12,5 µl
Forward Primer	0,5 µl
Reverse Primer	0,5 µl
H₂O	9,5 µl
DNA	2 µl

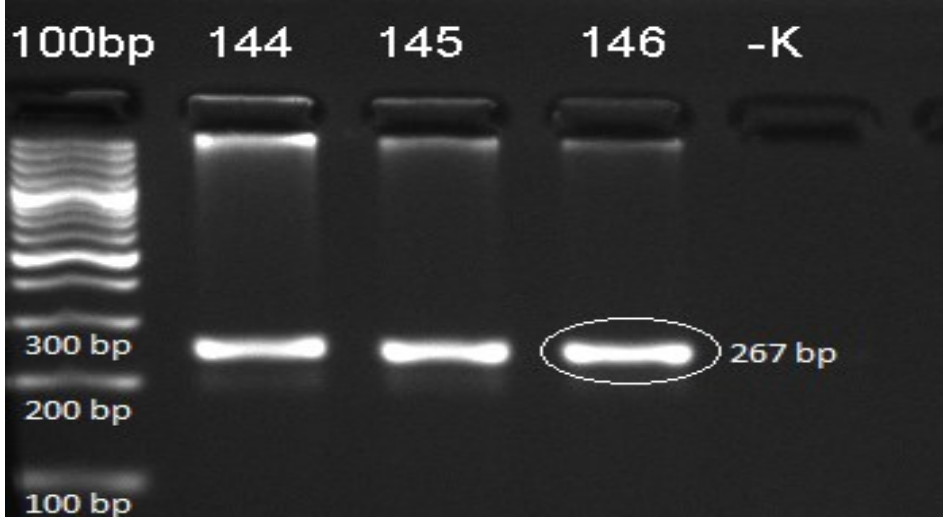
Tablo 3.2: İzlenen PCR programı

İlk Denatürasyon	95 °C	5 dakika	
Denatürasyon	94 °C	30 saniye	
Primer bağlanma	60 °C	30 saniye	
Uzama	72 °C	1 dakika	38cycles
Son uzama	72 °C	5 dakika	

3.3.3. Agaroz jel elektroforezi

Araştırdığımız gen bölgesinin PCR ürünlerinin çoğalıp çoğalmadığını kontrol etmek için %3' lük agaroz jelde PCR ürünleri yürütüldü. 100 ml 1X TBE (Tris/ Borik Asit / EDTA) tamponunun içine 3 gr agaroz (İnvitrogen kat no: 16500-100g) konuldu. Mikrodalga fırında agaroz iyice eriyinceye kadar tutuldu. 2,4 µl etidyum bromid ilave edildikten sonra jel, kalıba dökülerek 30 dakika donmaya bırakıldı. PCR ürünlerinden 5 µl alınarak 1 µl 6XLoading dye (Thermo Scientific Lot No:00116849) ile karıştırılıp kuyucuklara yüklendi. Jel, 100 V' de 30 dakika yürütüldükten sonra U.V. transliminatörde görüntülendi.

Şekil 3.1. PCR ürünlerinin agaroz jel görüntüsü



3.3.4. Sekans İşlemi

Örneklerin Exosap ile muamelesi:

PCR tüplerinin içine 2 µl Exosap(GML Lot No:130204) konuldu. Üzerine 5µl örnekten eklenir ve aşağıdaki termal cyclus programına konuldu.

- 37°C' de 30 dakika başlangıç denatürasyonu
- 80°C' de 15 dakika son uzama
- 4°C' de son sıcaklık

Sekans PCR'ın Yapılması:

Sekans PCR' da kontrol olarak PGEM kullanıldı. PGEM ve örneklere ait reaksiyon karışımı aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Tablo 3.3. Sekans PCR reaksiyon karışımı

MIX		PGEM	
BigDye	2µl	BigDye	2µl
5XBuffer	2µl	5XBuffer	2µl
Primer (Reverse veya Forward)	2µl	M13 Primer	2µl
Nuclease free su	2µl	Nuclease free su	2µl
DNA	2µl	Pgem DNA	2µl

PCR koşulları :

96°C’ de 1 dakika başlangıç denatürasyonu

96°C’ de 15 saniye denatürasyon

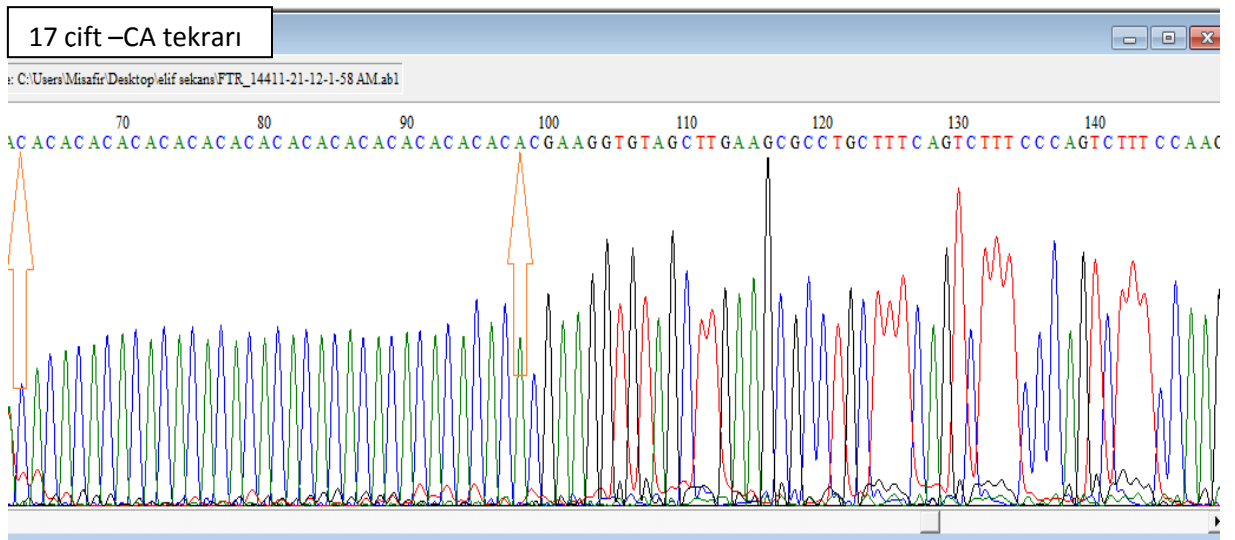
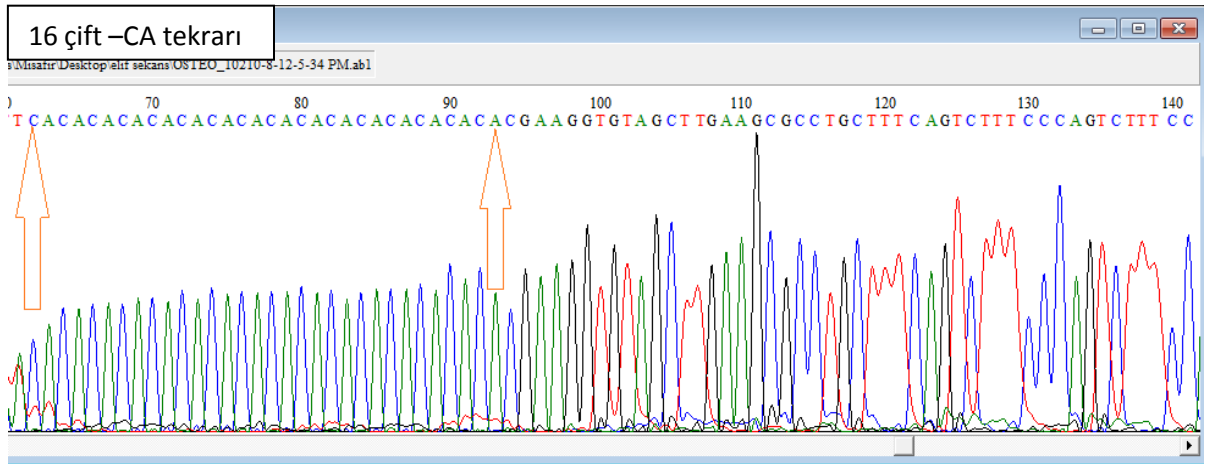
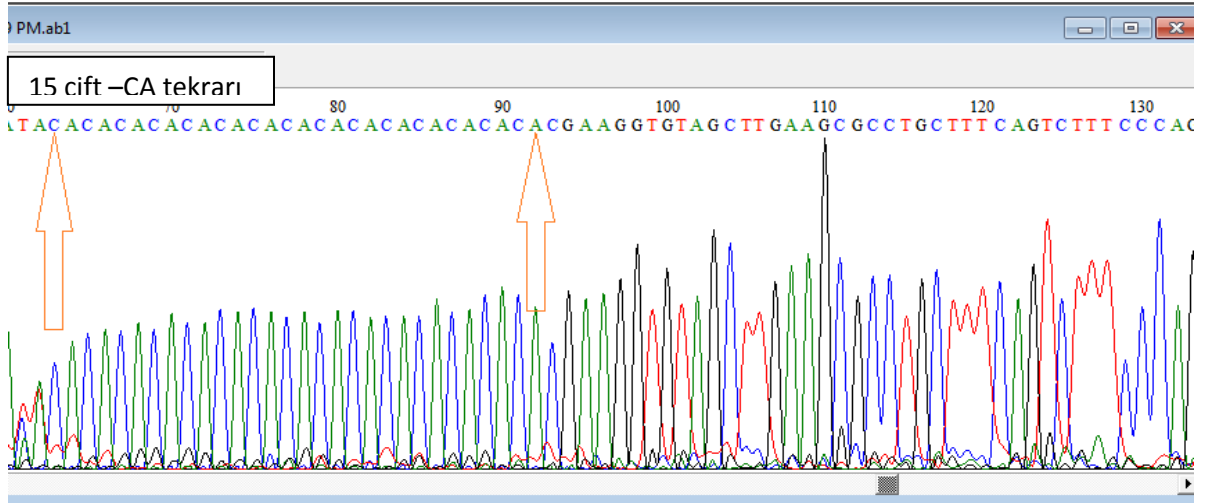
50°C’ de 15 saniye primer bağlanma

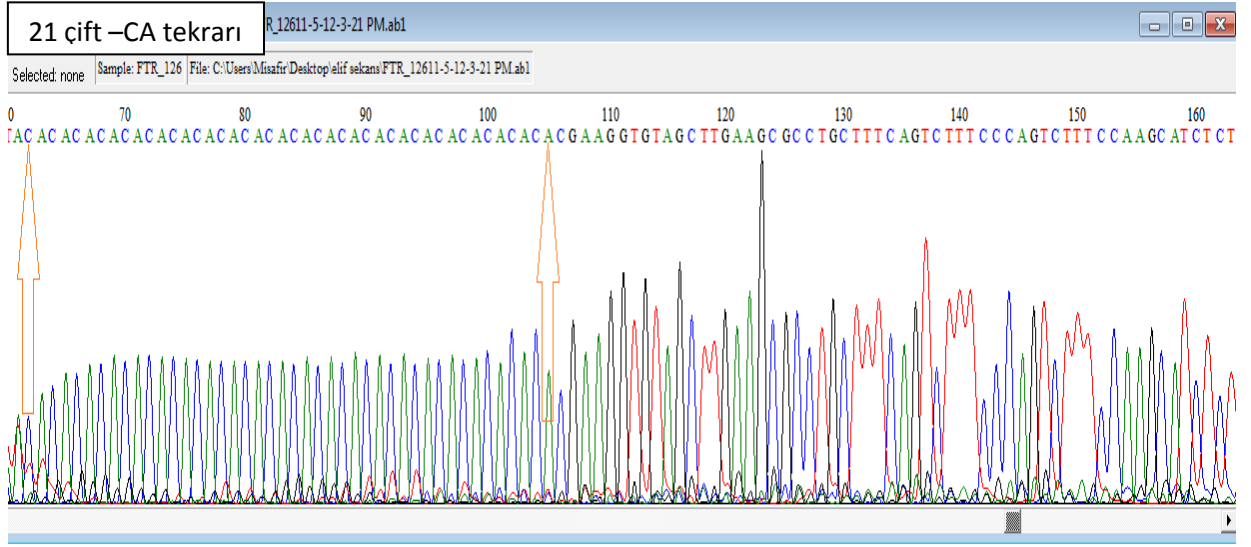
60°C’ de 4 dakika uzama

25 döngü

PCR amplikasyonundan sonra PCR ürünleri sephadex kolon pürifilasyonu ile pürifiye edildi. Örnekler ABI-310 sekans cihazına yüklendi ve sonuçlar değerlendirildi. Katılımcıların ADAMTS9 geninin promotor bölgesinde bulunan Sitozin ve Adenin (CA) tekrarlarının sayıları belirlendi.

Çalışmamızın bu bölümü Turgut Özal Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi.





Şekil 3.2. ADAMTS9 geni için (CA)_n sekans sonuçları kromatogram görüntüleri.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma ya da ortanca (en küçük – en büyük) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde biçiminde ifade edildi.

Hem gözlemciler arasında hem de gözlemciler içerisinde evrelerin değerlendirilmesinin güvenilir olup olmadığı Kappa Katsayısı hesaplanarak değerlendirildi.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student' s t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde farka neden olan

durumları tespit etmek amacıyla Conover'in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

Kategorik değişkenler Pearson' un Ki-Kare, Fisher' in Kesin Sonuçlu Ki-Kare veya Olabilirlik Oran testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman' ın korelasyon testiyle araştırıldı.

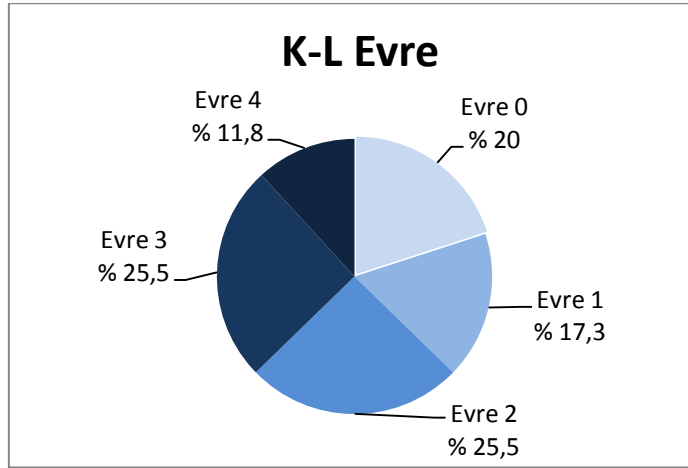
Evrelere göre grupları ayırt etmede CA tekrar sayısının belirleyici olup olmadığı ROC analizi ile eğri altında kalan alan hesaplanarak değerlendirildi. Eğri altında kalan alanın önemli bulunması halinde en iyi kesim noktası Youden İndeks kullanılarak saptandı. Ayrıca, bu noktaya ilişkin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler ile doğruluk oranları hesaplandı.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda Evre 0-1-2 ve Evre 3-4 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren veya klinik olarak etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkileri Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analiziyle incelendi. Tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak regresyon modeline dâhil edildi. Ayrıca, her bir değişkene ait odds oranı ve % 95 güven aralıkları hesaplandı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışma; yaşları 40 ile 75 arasında değişen (ortalama $56,9 \pm 8,8$), 25 erkek (% 22,7) ve 85 (% 77,3) bayan, toplam 110 katılımcı üzerinde yürütülmüştür. Evre 0 grubunda 22 (% 20), evre 1 grubunda 19 (% 17,3), evre 2 grubunda 28 (% 25,5), evre 3 grubunda 28 (%25,5) ve evre 4 grubunda 13 (% 11,8) hasta bulunmaktaydı.



Şekil 4.1. Hastaların K-L evrelerine göre dağılım oranları

Gözlemciler içindeki uyum (güvenilirlik) incelendiğinde; birinci gözlemcinin hem sağ hem de sol tarafta yapmış olduğu evreleme değerlendirmelerinin oldukça güvenilir olduğu görüldü ($\kappa=0,840$ ve $\kappa=0,867$).

İkinci gözlemcinin ise sağ tarafta yapmış olduğu evreleme değerlendirmelerinin yeterli, sol tarafta yapmış olduğu evreleme değerlendirmelerinin ise kabul edilebilir düzeyde güvenilir olduğu görüldü ($\kappa=0,703$ ve $\kappa=0,564$).

Tablo 4.1. Sağ ve sol K-L evrelerinin gözlemciler içindeki uyum (güvenirlilik) düzeyleri

Değişkenler	1.Gözlemci	2.Gözlemci
K-L Sağ		
<i>Kappa Katsayısı</i>	0,840	0,703
<i>Std. Hata</i>	0,062	0,078
<i>p-değeri</i>	<0,001	<0,001
K-L Sol		
<i>Kappa Katsayısı</i>	0,867	0,564
<i>Std. Hata</i>	0,057	0,088
<i>p-değeri</i>	<0,001	<0,001

Gözlemciler arasındaki uyum (güvenirlilik) incelendiğinde; gözlemcilerin sağ tarafta yaptığı ilk değerlendirmeler yönünden aralarında oldukça yüksek uyumluluk görülürken, sol tarafta yeterli düzeyde uyumlu oldukları görüldü ($\kappa=0,920$ ve $\kappa=0,761$).

Gözlemcilerin sağ ve sol tarafta yaptığı ikinci değerlendirmeler yönünden aralarında yeterli düzeyde uyumlu oldukları görüldü ($\kappa=0,675$ ve $\kappa=0,619$).

Tablo 4.2. Sağ ve sol K-L evrelerinin gözlemciler arasındaki uyum (güvenirlilik) düzeyleri

Değişkenler	1.Değerlendirme	2.Değerlendirme
K-L Sağ		
<i>Kappa Katsayısı</i>	0,920	0,675
<i>Std. Hata</i>	0,045	0,082
<i>p-değeri</i>	<0,001	<0,001
K-L Sol		
<i>Kappa Katsayısı</i>	0,761	0,619
<i>Std. Hata</i>	0,074	0,085
<i>p-değeri</i>	<0,001	<0,001

Sağ K-L evresi açısından Evre 0 olan grup ile Evre 1-2-3-4 olan grubu ayırt etmede CA tekrar sayısına ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,464$). Başka bir ifadeyle grupları ayırt etmede CA tekrar sayısının istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciliğinin olmadığı görüldü.

Sağ K-L evresi açısından Evre 0-1 olan grup ile Evre 2-3-4 olan grubu ayırt etmede CA tekrar sayısına ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,308$). Başka bir ifadeyle grupları ayırt etmede CA tekrar sayısının istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciliğinin olmadığı görüldü.

Sağ K-L evresi açısından Evre 0-1-2 olan grup ile Evre 3-4 olan grubu ayırt etmede CA tekrar sayısına ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,021$). Başka bir ifadeyle grupları ayırt etmede CA tekrar sayısının istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciliğinin olduğu görüldü.

Sağ K-L evresi açısından Evre 0-1-2-3 olan grup ile Evre 4 olan grubu ayırt etmede CA tekrar sayısına ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,792$). Başka bir ifadeyle grupları ayırt etmede CA tekrar sayısının istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciliğinin olmadığı görüldü.

Sol K-L evresi açısından Evre 0 olan grup ile Evre 1-2-3-4 olan grubu ayırt etmede CA tekrar sayısına ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,464$). Başka bir ifadeyle grupları ayırt etmede CA tekrar sayısının istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciliğinin olmadığı görüldü.

Sol K-L evresi açısından Evre 0-1 olan grup ile Evre 2-3-4 olan grubu ayırt etmede CA tekrar sayısına ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı

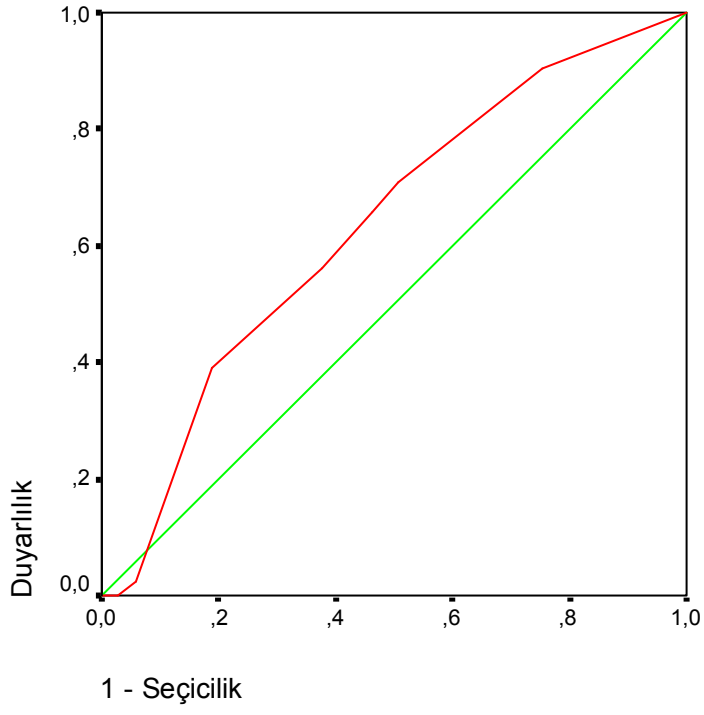
bulunmadı ($p=0,261$). Başka bir ifadeyle grupları ayırt etmede CA tekrar sayısının istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciliğinin olmadığı görüldü.

Sol K-L evresi açısından Evre 0-1-2 olan grup ile Evre 3-4 olan grubu ayırt etmede CA tekrar sayısına ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,062$). Başka bir ifadeyle grupları ayırt etmede CA tekrar sayısının istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciliğinin olmadığı görüldü.

Sol K-L evresi açısından Evre 0-1-2-3 olan grup ile Evre 4 olan grubu ayırt etmede CA tekrar sayısına ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,937$). Başka bir ifadeyle grupları ayırt etmede CA tekrar sayısının istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciliğinin olmadığı görüldü.

Tablo 4.3. Sağ ve sol K-L evrelerine göre grupların ayırt edilmesinde CA tekrar sayısına ait ROC eğrisi altında kalan alan (EAKA) ve % 95 güven aralıkları

Değişkenler	EAKA	%95 Güven Aralığı	p-değeri
K-L Sağ			
<i>Evre 0 / Evre 1-2-3-4</i>	0,551	0,408-0,694	0,464
<i>Evre 0-1 / Evre 2-3-4</i>	0,558	0,446-0,671	0,308
<i>Evre 0-1-2 / Evre 3-4</i>	0,632	0,526-0,739	0,021
<i>Evre 0-1-2-3 / Evre 4</i>	0,477	0,313-0,641	0,792
K-L Sol			
<i>Evre 0 / Evre 1-2-3-4</i>	0,551	0,408-0,694	0,464
<i>Evre 0-1 / Evre 2-3-4</i>	0,565	0,451-0,678	0,261
<i>Evre 0-1-2 / Evre 3-4</i>	0,608	0,500-0,716	0,062
<i>Evre 0-1-2-3 / Evre 4</i>	0,507	0,334-0,679	0,937



Şekil 4.2. Sağ K-L evresine göre Evre 0-1-2 ve Evre 3-4 grubunu ayırt etmede CA tekrar sayısına ilişkin ROC eğrisi

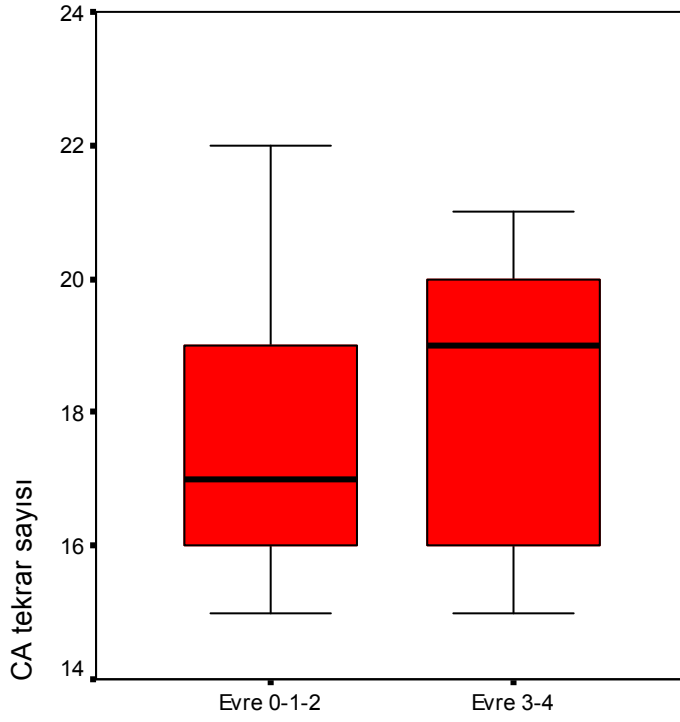
Sağ K-L evresi açısından Evre 0-1-2 olan grup ile Evre 3-4 olan grubu ayırt etmede CA tekrar sayısına ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu için bir sonraki aşamada CA tekrar sayısı için en iyi kesim noktası tespit edildi. Duyarlılık ve seçicilik düzeylerinin toplamının en yüksek olduğu CA tekrar sayısı değeri en iyi kesim noktası olarak kabul edildi. Buna göre CA tekrar sayısı için en iyi kesim noktası 20 olarak saptandı.

Bu noktadaki duyarlılık % 39,0, seçicilik % 81,2, pozitif tahmini değer % 55,2, negatif tahmini değer % 69,1, tanısal doğruluk oranı ise %65,4 olarak saptandı. Sağ K-L evresi açısından Evre 0-1-2 olan grup ile Evre 3-4 olan grubu ayırt etmede CA tekrar sayısı için 20 kesme noktasının istatistiksel olarak anlamlı bir belirteç olabileceği görüldü (p=0,020).

Tablo 4.4. Sağ K-L evresine göre Evre 0-1-2 grubu ile Evre 3-4 grubunu ayırt etmede CA tekrar sayısının tanısal performans düzeyleri

Göstergeler	Tanımlar	CA Tekrar Sayısı
En İyi Kesim Noktası		<20 / ≥20
Olgu Sayısı	N	110
Duyarlılık	GP/(GP+YN)	16/41 (%39,0)
Seçicilik	GN/(GN+YP)	56/69 (%81,2)
PTD	GP/(GP+YP)	16/29 (%55,2)
NTD	GN/(YN+GN)	56/81 (%69,1)
Doğruluk	(GP+GN)/(N)	72/110 (%65,4)
p değeri		0,020

GP: Gerçek Pozitif, YN: Yalancı Negatif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif, PTD: Pozitif Tahmini Değer, NTD: Negatif Tahmini Değer.



Şekil 4.3. Sağ K-L Evre 0-1-2 ve Evre 3-4 gruplarına göre CA tekrar sayısının dağılımı

Sağ K-L evresi ile CA tekrar sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=0,111$ ve $p=0,249$). Sol K-L evre ile CA tekrar sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=0,105$ ve $p=0,275$).

İstirahat VAS, gece VAS, hareket VAS, ortalama VAS, WOMAC A, WOMAC B, WOMAC C, WOMAC toplam ve Lequesne düzeyleri ile CA tekrar sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.5. VAS, WOMAC ve Lequesne düzeyleri ile CA tekrar sayısı arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı	p-değeri
İstirahat VAS	-0,115	0,232
Gece VAS	-0,018	0,852
Hareket VAS	-0,031	0,749
Ortalama VAS	-0,052	0,593
WOMAC A	-0,029	0,760
WOMAC B	-0,065	0,501
WOMAC C	-0,100	0,299
WOMAC Toplam	-0,089	0,354
LEQUESNE	-0,062	0,522

İstirahat VAS, gece VAS, hareket VAS, ortalama VAS, WOMAC A, WOMAC B, WOMAC C, WOMAC toplam ve Lequesne düzeyleri ile sağ ve sol K-L evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı korelasyon saptandı ($p<0,001$). Başka bir ifade ile sağ ve sol K-L evresi ilerledikçe istirahat VAS, gece VAS, hareket VAS, ortalama VAS, WOMAC A, WOMAC B, WOMAC C, WOMAC toplam ve Lequesne düzeyleri de artmaktaydı.

Tablo 4.6. VAS, WOMAC ve Lequesne düzeyleri ile K-L evre arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	K-L Sağ Evre		K-L Sol Evre	
	<i>Korelasyon Katsayısı</i>	<i>p-değeri</i>	<i>Korelasyon Katsayısı</i>	<i>p-değeri</i>
İstirahat VAS	0,547	<0,001	0,567	<0,001
Gece VAS	0,531	<0,001	0,537	<0,001
Hareket VAS	0,652	<0,001	0,669	<0,001
Ortalama VAS	0,635	<0,001	0,649	<0,001
WOMAC A	0,661	<0,001	0,674	<0,001
WOMAC B	0,745	<0,001	0,743	<0,001
WOMAC C	0,650	<0,001	0,665	<0,001
WOMAC Toplam	0,671	<0,001	0,685	<0,001
LEQUESNE	0,744	<0,001	0,762	<0,001

Evre 0-1-2 grubuna göre Evre 3-4' te yaş ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha büyüktü (p=0,002). Gruplar arasında cinsiyet, medeni durum, öğrenim durumu ve meslek dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Tablo 4.7. Sağ K-L Evre 0-1-2 ile Evre 3-4 gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Evre 0-1-2 (n:69)	Evre 3-4 (n:41)	p-değeri
Yaş (yıl)	54,9±9,0	60,3±7,5	0,002
Cinsiyet			0,535
<i>Erkek</i>	17 (%24,6)	8 (%19,5)	
<i>Kadın</i>	52 (%75,4)	33 (%80,5)	
Medeni Durum			0,356
<i>Bekar</i>	2 (%2,9)	-	
<i>Evli</i>	54 (%78,3)	32 (%78,0)	
<i>Boşanmış</i>	4 (%5,8)	1 (%2,4)	
<i>Dul</i>	9 (%13,0)	8 (%19,5)	
Öğrenim Durumu			0,102
<i>Okur Yazar Değil</i>	4 (%5,8)	5 (%12,2)	
<i>Okur Yazar</i>	3 (%4,3)	1 (%2,4)	
<i>İlkokul</i>	22 (%31,9)	22 (%53,7)	
<i>Ortaokul</i>	7 (%10,1)	2 (%4,9)	
<i>Lise</i>	13 (%18,8)	6 (%14,6)	
<i>Üniversite/Y.Okul</i>	20 (%29,0)	5 (%12,2)	
Meslek			0,201
<i>Ev Hanımı</i>	35 (%50,7)	26 (%63,4)	
<i>Hafif İş</i>	30 (%43,5)	11 (%26,8)	
<i>Ağır İş</i>	4 (%5,8)	4 (%9,8)	

Evre 0-1-2 grubuna göre Evre 3-4'te vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha büyüktü ($p=0,002$). Gruplar arasında aile öyküsü ve sigara öyküsü açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Fiziksel aktivite dağılımı, sedimantasyon ve CRP düzeyleri de Evre 0-1-2 ve Evre 3-4 grupları arasında istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$).

Tablo 4.8. Sağ K-L Evre 0-1-2 ile Evre 3-4 gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri – devamı

Değişkenler	Evre 0-1-2 (n:69)	Evre 3-4 (n:41)	p-değeri
VKİ (kg/m²)	28,8±4,6	31,6±4,5	0,002
Aile Öyküsü	33 (%47,8)	22 (%53,7)	0,554
Sigara Öyküsü			0,316
<i>Hiç Kullanmamış</i>	37 (%53,6)	27 (%65,9)	
<i>Sigara İçiyor</i>	16 (%23,2)	5 (%12,2)	
<i>Kullanıp Bırakmış</i>	16 (%23,2)	9 (%22,0)	
Fiziksel Aktivite			0,197
<i>Düşük</i>	40 (%58,0)	29 (%70,7)	
<i>Orta</i>	27 (%39,1)	12 (%29,3)	
<i>Yüksek</i>	2 (%2,9)	-	
Sedimantasyon	14,5 (2,0-46,0)	15,5 (2,0-70,0)	0,668
CRP	2,0 (0,2-66,0)	2,6 (0,2-14,9)	0,220

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda Evre 0-1-2 ve Evre 3-4 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren veya klinik olarak etkili olabileceği düşünölen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkileri incelendiğinde radyografik evredeki değişim üzerinde; en fazla yaşın, ardından CA tekrar sayısının, vücut kitle indeksi ve öğrenim durumunun etkili olduğu göröldü ($p<0,05$).

Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında yaşta meydana gelen her 10 yıllık artış, Evre 3-4 olma ihtimalini 2,594 kat (%95 Güven Aralığı: 1,384 – 4,890) arttırmaktaydı ($p=0,003$). Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında CA tekrar sayısı 20' den az olanlara göre CA tekrar sayısı 20 ve daha fazla olanlarda Evre 3-4 olma ihtimali 6,134 kat (%95 Güven Aralığı: 1,780 – 21,133) arttırmaktaydı ($p=0,004$). Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında öğrenim düzeyi arttıkça Evre 3-4 olma ihtimali istatistiksel anlamlı olarak azalmaktaydı (Odds Oranı: 0,600; %95 Güven Aralığı: 0,406 – 0,888) ($p=0,011$). Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında beden kitle indeksinde meydana gelen her 5 kg/m^2 'lik artış Evre 3-4 olma ihtimalini 2,230 kat (%95 Güven Aralığı: 1,126 – 4,418) arttırmaktaydı ($p=0,022$).

Tablo 4.9. Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analizine göre sağ K-L Evre 0-1-2 ile Evre 3-4 gruplarını ayırt etmede olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkilerinin incelenmesi

Değişkenler	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır		
Yaş (her 10 yıllık artış)	2,594	1,384	4,890	8,706	0,003
BKİ (her 5 kg/m^2'lik artış)	2,230	1,126	4,418	5,269	0,022
Öğrenim Durumu	0,600	0,406	0,888	6,534	0,011
Meslek	1,578	0,655	3,803	1,035	0,309
Fiziksel Aktivite	0,624	0,231	1,688	0,863	0,353
CRP	0,970	0,868	1,084	0,292	0,589
CA Tekrar Sayısı\geq20	6,134	1,780	21,133	8,258	0,004

Tablo 4.10. Sağ K-L Evre 0-1-2 ile Evre 3-4 gruplarına göre diğer klinik özelliklere ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	Ortanca	En Küçük	En Büyük
Fiziksel Aktivite Skoru			
<i>Evre 0-1-2</i>	386,5	0,0	3342,0
<i>Evre 3-4</i>	346,5	0,0	1485,0
Sağ ROM Fleksiyon			
<i>Evre 0-1-2</i>	132,0	124,0	136,0
<i>Evre 3-4</i>	128,0	95,0	135,0
Sağ ROM Ekstansiyon			
<i>Evre 0-1-2</i>	180,0	174,0	180,0
<i>Evre 3-4</i>	177,0	170,0	180,0
Sol ROM Fleksiyon			
<i>Evre 0-1-2</i>	132,0	124,0	136,0
<i>Evre 3-4</i>	130,0	95,0	135,0
Sol ROM Ekstansiyon			
<i>Evre 0-1-2</i>	180,0	174,0	180,0
<i>Evre 3-4</i>	177,0	160,0	180,0

Tablo 4.11. Sağ K-L Evre 0-1-2 ile Evre 3-4 gruplarına göre diğer klinik özelliklere ilişkin tanımlayıcı istatistikler – devamı

Değişkenler	Evre 0-1-2 (n:69)	Evre 3-4 (n:41)
Travma Öyküsü	1 (%1,4)	3 (%7,3)
Ağrı Lokalizasyonu		
<i>Hiçbiri</i>	27 (%39,1)	1 (%2,4)
<i>Sağ</i>	5 (%7,2)	2 (%4,9)
<i>Sol</i>	6 (%8,7)	5 (%12,2)
<i>Her İkisi</i>	31 (%44,9)	33 (%80,5)
Tutulmuş bölge		
<i>Yok</i>	22 (%31,9)	-
<i>Medial</i>	7 (%10,1)	1 (%2,4)
<i>Patellofemoral</i>	10 (%14,5)	-
<i>Medial ve Patellofemoral</i>	22 (%31,9)	7 (%17,1)
<i>Hepsi</i>	8 (%11,6)	33 (%80,5)
Eklem Deformitesi	8 (%11,6)	24 (%58,5)

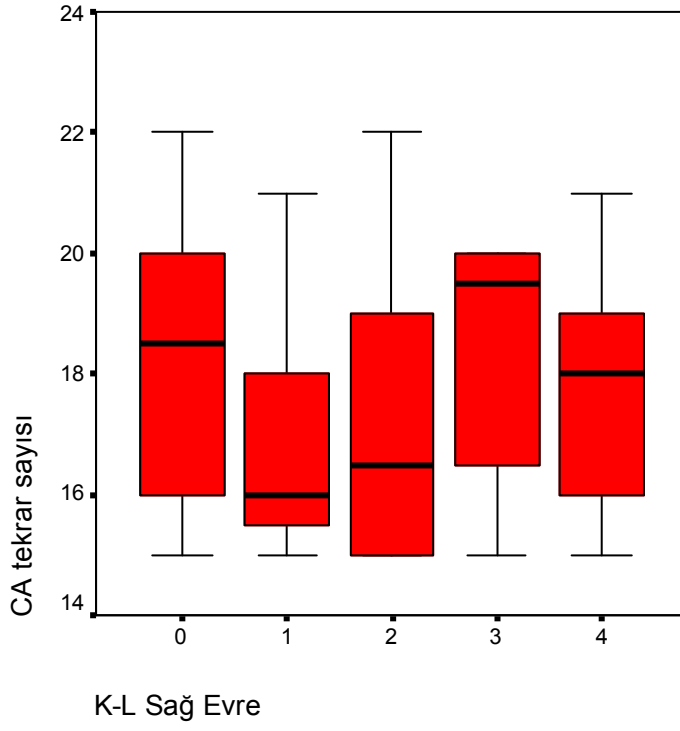
Sağ K-L evre grupları arasında CA tekrar sayısına ait ortanca değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0,019$). Söz konusu farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla yapılan çoklu karşılaştırmalarda Evre 0' a göre Evre 1'de, Evre 3' e göre Evre 1' de ve Evre 3' e göre Evre 2' de CA tekrar sayıları istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,048$; $p=0,002$ ve $p=0,006$).

Sol K-L evre grupları arasında ise CA tekrar sayısına ait ortanca değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,072$).

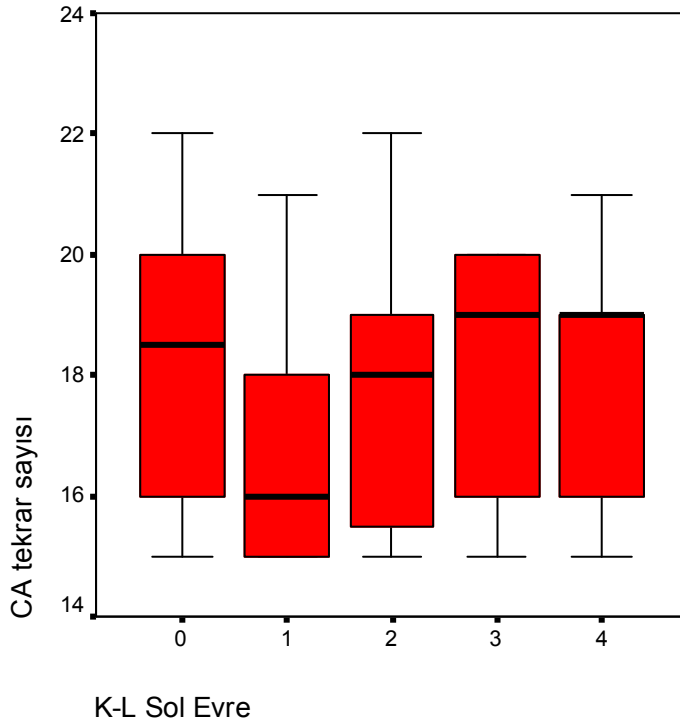
Tablo 4.12. Sağ ve sol K-L evre gruplarına göre CA tekrar sayıları

K-L Evresi	Sağ Taraf		Sol Taraf	
	Denek Sayısı	CA Tekrar Sayısı	Denek Sayısı	CA Tekrar Sayısı
Evre 0	22	18 (15-22) ^a	22	18 (15-22)
Evre 1	19	16 (15-21) ^{a,b}	18	16 (15-21)
Evre 2	28	17 (15-22) ^c	31	18 (15-22)
Evre 3	28	19 (15-20) ^{b,c}	26	19 (15-20)
Evre 4	13	18 (15-21)	13	19 (15-21)
p-değeri		0,019		0,072

a: Evre 0 ile Evre 1 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,048$), b: Evre 1 ile Evre 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,002$), c: Evre 2 ile Evre 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,006$).



Şekil 4.4. Sağ K-L evre gruplarına göre CA tekrar sayısının dağılımı



Şekil 4.5. Sol K-L evre gruplarına göre CA tekrar sayısının dağılımı

5.TARTIŞMA

Osteoartrit (OA) en sık görülen eklem hastalığıdır ve prevelansı yaşla birlikte artar (248). Etkilenen eklemlerde gelişen kıkırdak, tendon ve kemikteki irreversibl destrüksiyon; ağrıya, eklem fonksiyonlarında kayıba ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır. Önemli sosyoekonomik kayıplara yol açan bu hastalığın erken tanı ve tedavisi amacıyla, hastalığa neden olan genetik ve diğer risk faktörlerinin belirlenmesi giderek önem kazanmaktadır.

OA' da genetik faktörlerin etkisi, bilinen çevresel ve demografik faktörlerden bağımsız olarak % 39-65 arasında bulunmuştur (102). Genetik olarak OA riskinde artış, çoklu gen ile ilişkili olarak tanımlanmıştır (90). Yapılan çalışmalarda elde edilen bu bulgular OA' nın büyük ölçüde kalıtsal olduğunu göstermiştir (89). Bu noktadan sonra hangi genlerin bu hastalıkla ilişkili olduğu tartışılmaktadır.

OA' da genetik etkinin nasıl geliştiği tartışmalı olmakla birlikte, potansiyel genetik anormalliklerin, yapısal bir defekte ya da kıkırdak veya kemik metabolizmasında bir değişikliğe neden olabileceği düşünülmektedir (51, 88). OA' ya yatkınlıkta, özellikle tip II kollajeni ve ekstrasellüler matriksteki diğer yapısal proteinleri kodlayan genler, vitamin D ve östrojen reseptör geni, kemik ve kartilaj büyüme faktörlerini kodlayan genler üzerinde durulmaktadır (116). Özellikle ekstrasellüler matriks ile ilgili proteolitik yıkımda görev almaları ve bunun da OA patogenezinde önemli olması nedeniyle, ADAMTS proteazlarına yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Artritlik eklemlerde doku hasarından dominant olarak metalloproteinazlar sorumlu bulunmuştur. Özellikle de ADAMTS ve MMP ailesi artritte kartilaj destrüksiyonunun

major mediatörlerdir (199, 249). Sadece MMP inhibitörlerinin tek başına kıkırdaktaki agregan bozulmasını önlemediğinin görülmesi ile ADAMTS ailesinin agregan degregasyonunda MMP' ye göre daha önemli olduğunu düşündürmektedir (250, 251). ADAMTS' lar, birçok durumda kritik görevler üstlenen bir proteaz ailesidir. Birçok hastalık patogenezinde aktif rol alırlar (3). ADAMTS' ların bu hastalıklarla olan ilişkisinin aydınlatılmasının gerek tanıda, gerekse tedavi açısından önemli olabileceği görünmektedir. ADAMTS' ları inhibe eden faktörlerin ve bu enzimlerin sinyal iletim yollarının belirlenmesi ile klinikte ADAMTS' ların kullanım alanlarının artacağı beklenmektedir. Bu nedenle bizim çalışmamızda da ADAMTS gen ailesinin bir üyesi olan, ADAMTS9 geni promotor bölgesindeki sitozin-adenin (CA) baz çifti tekrar uzunluğunun OA ile ilişkisini araştırdık. Literatürde ADAMTS ile OA arasında aynı şekilde yapılmış araştırmalar bulunmadığından benzer çalışmalarla karşılaştırmalar yapılacaktır.

ADAMTS gen ailesi ile OA arasındaki ilişkilere bakıldığında; agreganazların (ADAMTS-1, -4, -5, -8, -9 ve -15), OA patogenezinde önemli rolleri gösterilmiştir (203, 209).

ADAMTS-4 ve -5, sırasıyla agreganaz -1 ve -2 olarak adlandırılmaktadır (203, 209). ADAMTS-4 ve -5' in agregan parçalamada görevli primer mediatör oldukları ve kıkırdak hasarlanmasında önemli rolleri olduğu düşünülmektedir (252, 253).

ADAMT-4 ve -5 ile ilgili fareler üzerinde yapılan çalışmalarda; ADAMTS5 knockout farelerin, agregan bozulmasını ve kıkırdak yıkımını önleyerek OA' ya karşı direnç kazandıkları gösterilmiştir. ADAMTS4 knockout farelerde ise bu görülmemiştir.

Bu nedenle ADAMTS5 (agreganaz-2)' in farelerde kıkırdak dokusundaki agregan bozulmasında başlıca rol oynadığı belirtilmiştir (207, 208).

Echtermeyer ve arkadaşları tarafından; OA' da kıkırdak matriksin yıkımında çok önemli olan ADAMTS5' in aktivasyonunun sindekan-4 tarafından arttırıldığı, sindekan-4 spesifik antikör verilen farelerde osteoartritik kıkırdak hasarını önlediği ve sindekan-4' ün ADAMTS5 kontrolüyle OA' da önemli rol oynadığını göstermişler (254).

Yapılan diğer çalışmalarda ise ADAMTS5' in normal ve OA kıkırdağında yapısal olarak ekspresse edildiği ve insan kondrosit kültürlerinde ADAMTS4' ün IL-1 ve TNF-alfa gibi sitokinlerle indüklenebildiği kanıtlanmıştır (209, 255, 256). Yapılan bazı çalışmalarda elde edilen veriler; ADAMTS4' ün insan OA kıkırdağının ana agreganazı olarak görev yaptığını düşündürmektedir (250). Ayrıca, insan ADAMTS-4 ve -5 genlerinin promotor bölgelerinin yapısı bilinmesine rağmen (257, 258), farelerde bu çok iyi bilinmemektedir. Bu nedenle ADAMTS-4 ve ADAMTS-5' in insan ve fare OA kıkırdağındaki fonksiyonlarını belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (250).

Naito ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; insan artiküler kıkırdağında ADAMTS türlerinin ekspresyonuna reverse transcription-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile bakılmış. ADAMTS4' ün osteoartritik kıkırdakta baskın olarak ekspresse edilen ADAMTS olduğu, buna rağmen ADAMTS5' in hem OA' lı hemde normal kıkırdaktan ekspresse edildiğini göstermişler. ADAMTS9' un esas olarak normal kıkırdaktan ekspresse edildiği, ADAMTS1, ADAMTS8 ve ADAMTS15' in ise hem OA' lı hem de normal kıkırdakta ekspresyonunun olmadığı veya önemsiz düzeyde olduğunu bulmuşlardır. Sonuç olarak bu verilere dayanarak, aktif form osteoartritik kıkırdaktan, esas olarak ADAMTS4' ün ekspresse olduğu gösterilmiş ve ADAMTS4' ün

insan OA kıkırdağındaki agregan hasarlanmasında önemli rol oynayabileceği belirtmişlerdir (250).

Bazı çalışmalarda da insan artiküler kıkırdağında ADAMTS8 ekspresyonunda artış bulunmuş (259). Bu da çalışmalarda ADAMTS8 ekspresyonu ile ilgili verilerin çelişkili olduğunu göstermektedir (250, 259).

Kevorkian ve arkadaşları; OA' da insan kıkırdağında, real-time PCR ile bakıldığında normal kıkırdağa göre ADAMTS2, ADAMTS12, ADAMTS14 ve ADAMTS16 genlerinde artmış ekspresyon; ADAMTS1, ADAMTS5, ADAMTS9, ve ADAMTS15 genlerinde ise azalmış ekspresyon tesbit etmişler (260).

Wachsmuth ve arkadaşları tarafından da; ADAMTS1' in yapısal olarak normal ve osteoartritik kondrositlerden ekspresse edildiği gösterilmiş (261).

Bau ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada son evre diz OA' lı hastalarda normal kıkırdak ile karşılaştırıldığında ADAMTS4 ve ADAMTS5 ekspresyonunda küçük ama anlamlı artış tesbit edilmiş (255).

Yapılan çalışmalardaki bulunan farklı sonuçların nedeni, çalışmaların net olmaması, farklı kıkırdak örneklerinin kullanılabilmesi ile açıklanabilir. Bir de mRNA ekspresyonunu saptamada real-time PCR, RT-PCR' a göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir. Bu yüzden çalışmada kullanılan metod dolayısıyla da farklı sonuçlar elde edilmiş olabilir.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz ADAMTS9 geni, gen haritasında 3p14.2 bölgesinde yer almaktadır ve promotor bölgesinde CA tekrarlarından oluşan bir mikrosatellit bölgesi bulunmaktadır. 2011 yılında Aşık' ın yapmış olduğu çalışmada (4) benzer şekilde ADAMTS9 geni promotor bölgesindeki CA baz çifti tekrar uzunluğuna bakıp, meme kanserinde lenf nodu metastazına etkisini incelemiştir. Sonuç olarak (CA)n ile lenfatik metastaz potansiyeli arasında bir ilişki olabileceği tesbit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da gen ekspresyonunun başlangıç bölgesi olan bu promotor bölge incelenmiştir ve (CA)n' nın OA oluşumuna ve progresyonuna etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Bir ilişki tesbit edilirse (CA)n' nın OA' da hastalık riskini ve prognozunu göstermede bir belirteç olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür.

Demircan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kondrosarkomlu hücrelerde interlökin-1 β ' nın ADAMTS4, -5 ve -9' un mRNA seviyelerinde artışa neden olduğu, ADAMTS1 ve -8' de ise artış gözlenmediği belirtilmiştir. Aynı çalışmada bu artışın en fazla ADAMTS9' da izlendiği, fibroblastlardan çok kondrositlerde artış görüldüğü, TNF alfanın da interlökin-1 β ile sinerjistik etki gösterdiği ortaya çıkmıştır (202). Bu, OA patogenezinde önemli yeri olan IL-1' in; ADAMTS-4 ve -5 haricinde ADAMTS9' u da indükleyerek, agregaz aktivitenin artmasıyla OA gelişimine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle insan OA kırıkta, hastalık aktivitesiyle ADAMTS9 ekspresyonu ilişkisi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamız OA' lı hastalarda ADAMTS-9 geni promotor bölgedeki CA tekrar sayısını inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır. Ancak literatürde gerek OA

gerekse çeşitli romatolojik hastalıklar ve kanserlerde farklı genlerin promotor bölgesindeki CA tekrarlarını inceleyen birçok çalışma mevcuttur.

2010 yılında, Magaña ve arkadaşları kalsitonin genindeki genetik varyasyonların OA gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşünerek, bu gendeki CA tekrar polimorfizmini araştırmışlar. Meksika popülasyonunda 88 diz OA' lı hasta ve 111 sağlıklı insanı kapsayan çalışmada kalsitonin genindeki CA tekrar polimorfizmine bakmışlar. Sonuçta OA grubunda kontrol gruba göre allel tekrarı anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş ve Meksika popülasyonunda kalsitonin geninin dinükleotid (CA) polimorfizminin diz OA'da bir marker olarak kullanılabilceğini belirtmişler (262).

Fytily ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada da 158 idiopatik diz OA ve 193 kontrol hastası alınmış. Östrojen reseptör (ER)-alfa, ER-beta ve androjen reseptör genlerindeki 1174(TA)(n), c.1092+3607(CA)(n), ve c.172(CAG)(n) tekrar polimorfizmlerine bakılmış. Yunan toplumunda ER-beta ve androjen reseptör genlerindeki tekrar polimorfizmleri ile diz OA ilişkili bulmuşlar. (126)

González-Canga ve arkadaşları; romatoid artritte östrojen-beta geninin CA tekrar polimorfizmine bakmışlar. Çalışmaya 47 RA hastası ve kontrol grubu olarak 36 OA hastası almışlar. Ortalama CA tekrar sayısını RA' lı hastalarda, OA' lı hastalara göre anlamlı yüksek bulmuşlar. (263)

ADAMTS9 gibi; nükleer faktör- kappaB (NFKB1) genindeki (264) promotor bölgesinde CA tekrar polimorfizminin RA ve SLE duyarlılık / şiddetine etkisini inceleyen; MMP-9 (265), PARP-1 (266) ve IGF-1 (İnsülin-like Growth Faktör 1) (267)

genlerinin promotor bölgelerindeki CA tekrarı ile kanser oluşumu ve metastatik süreci araştıran çalışmaların da yapıldığı görülmüştür.

Javadi ve arkadaşları; İran' da bayanlarda meme kanseri tanısı almış 215 hasta ve 224 kişilik kontrol grubunda, IGF-1 geninin promotor bölgesindeki CA dinükleotid tekrar sayısı ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi incelemişler. IGF-1 genindeki CA uzunluğunun meme kanseri ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlar (267). IGF-1, ekstrasellüler matriks sentezini artırır ve matriks yıkımını azalttığı gösterilmiştir. OA' lı hastalarda IGF-1 artmış olarak bulunmaktadır (158). Ancak, kondrositlerin, yaşla birlikte ve OA' da IGF-1 yanıtlarında azalma vardır (159). Be nedenle, OA ile bu genin CA tekrar ilişkisi de araştırılmayı bekleyen bir konudur.

Bizim çalışmamızda OA' lı hastalarda fonksiyonel durum ve ağrı düzeyi ilişkisini değerlendirmek amacıyla; VAS, WOMAC ve Lequesne düzeyleri ile CA tekrar sayısı arasındaki korelasyona bakıldı, ancak istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı. ($p>0,05$). Bu, semptomatik OA ile CA tekrar polimorfizminin ilişkisi olmadığını düşündürmektedir. Bizim bilgilerimize göre daha önce VAS, WOMAC ve Lequesne düzeyleri ile CA tekrar sayısını araştıran benzer bir çalışma bulunmamaktadır.

Sağ K-L evresi açısından Evre 0-1-2 olan grup ile Evre 3-4 olan grubu ayırt etmede CA tekrar sayısına ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,021$). Başka bir ifadeyle bu grupları ayırt etmede CA tekrar sayısının istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciliğinin olduğu görüldü. Solda da Evre 3-4 grubunda CA tekrar sayısının Evre 0-1-2 grubundan daha fazla olduğu gözlemlendi ancak ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,062$). Bunun muhtemelen hasta sayısının azlığına bağlı olabileceği düşünüldü.

Sağ K-L evresi açısından Evre 0-1-2 (kontrol + erken evre) olan grup ile Evre 3-4 (ileri evre) olan grubu ayırt etmede CA tekrar sayısı için 20 kesim noktasının istatistiksel olarak anlamlı bir belirteç olabileceği görüldü ($p=0,020$).

K-L evreleme sistemi erken OA tanısı koymada çok hassas bir yöntem değildir. Bu nedenle bizim çalışmamızda da kontrol ve erken evre bir arada değerlendirildiğinden, bu açıdan da K-L evreleme sisteminin bu limitasyonunu ortadan kaldırmıştır. Çalışmamızda her bir K-L evresi ile CA polimorfizminin tek başına korele bulunmaması bu şekilde açıklanabilir. Hastalar MRG ile değerlendirilip OA evrelendirilmesi yapıldığı zaman, bu CA tekrar polimorfizmi evrelerle korele bulunabilir.

Değişkenler multivariate analizlere dâhil edildiğinde ileri yaş, CA tekrar sayısının 20 ve üzerine çıkması, düşük öğrenim düzeyi ve artmış VKİ indeksinin; evre 3-4 OA ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu bulundu.

Bu sonuçlar, CA tekrar sayısının 20 ve üzerinde olmasının; OA'da, hastalığın radyolojik progresyon riskini gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceğini gösterebilir. Ancak başka çalışmalarla desteklenmelidir.

Bu çalışma OA'lı hastalarda; hem fonksiyonel ve ağrı düzeyi, hem de K-L evre düzeylerine göre ADAMTS9 geni CA tekrar polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki ilk çalışma olması nedeniyle çok önemlidir. Ancak bu çalışma homojen ve daha fazla hasta sayısının olduğu geniş serilerle desteklenmelidir.

6. SONUÇLAR

Osteoartritli hastalarda CA tekrar polimorfizminin radyolojik ve klinik bulgularla ilişkisini değerlendirmek amacıyla yaptığımız çalışmamızda; K-L evresi, VAS, WOMAC ve Lequesne düzeyleri ile ADAMTS9 gen CA tekrar sayılarının ilişkisi incelendi. Sonuçta, VAS, WOMAC ve Lequesne düzeyleri ile CA tekrar sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Tek değişkenli analizlerde K-L evresi kontrol ve erken evre olan grup ile ileri evre olan grubu ayırt etmede, CA tekrar sayısı için en iyi kesim noktası 20 olarak belirlendi. Multivariate analizlerde olası tüm faktörler birlikte değerlendirildiğinde ileri yaş, CA tekrar sayısının 20 ve üzerine çıkması, düşük öğrenim düzeyi ve artmış vücut kitle indeksi; evre 3-4 OA ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur. Bu ADAMTS9 geninin promotor bölgesindeki CA tekrarının; OA' da, hastalığın progresyonuna etkisi olabileceğini düşündürmektedir. ADAMTS9 geni CA polimorfizmi gelecekte OA' da radyolojik progresyonu belirlemede bir belirteç olarak kullanılabilir. Bu daha fazla hasta sayısını içeren geniş serilerle yapılan çalışmalarla desteklenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Di Cesare PE AS, Osteoartrit Patogenezi, Kelley Romatoloji, (Çev: Dinçer F), s 1493-1513, Yedinci Baskı, Cilt II, Güneş Kitabevi, Ankara, 2006.
2. Garnero P, Piperno M, Gineyts E, Christgau S, Delmas PD, Vignon E. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(6):619-26. Epub 2001/05/15.
3. Apte SS. A disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin-type) with thrombospondin type 1 motif (ADAMTS) superfamily: functions and mechanisms. *The Journal of biological chemistry*. 2009;284(46):31493-7. Epub 2009/09/08.
4. Asık F. Meme kanseri metastazları ile ADAMTS9 proteaz geninin promotör bölgesindeki CA tekrar dizileri arasındaki ilişki FÜTF, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011.
5. Çimen A. Anatomi. Uludağ Üniversitesi Basımevi.
6. Taner D. Fonksiyonel Anatomi s-, Hekimler Yayın Birliği, 2003
7. Erhan A. Temel Klinik Anatomi. s: 384-393 GK, Ankara, 2006.
8. Englund M. The role of biomechanics in the initiation and progression of OA of the knee. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2010;24(1):39-46. Epub 2010/02/05.
9. Day B, Mackenzie WG, Shim SS, Leung G. The vascular and nerve supply of the human meniscus. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 1985;1(1):58-62. Epub 1985/01/01.
10. Arnoczky SP, Warren RF. Microvasculature of the human meniscus. *The American journal of sports medicine*. 1982;10(2):90-5. Epub 1982/03/01.
11. Walker PS, Erkman MJ. The role of the menisci in force transmission across the knee. *Clinical orthopaedics and related research*. 1975(109):184-92. Epub 1975/01/01.
12. Kurosawa H, Fukubayashi T, Nakajima H. Load-bearing mode of the knee joint: physical behavior of the knee joint with or without menisci. *Clinical orthopaedics and related research*. 1980(149):283-90. Epub 1980/06/01.
13. Tune N. Romatizmal hastalıklar. Haccetepe Taş Yayıncılık B, Ankara, 1994.
14. Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier JP, Roughley PJ. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2008;22(2):351-84. Epub 2008/05/06.

15. Poole AR, Kojima T, Yasuda T, Mwale F, Kobayashi M, Lavery S. Composition and structure of articular cartilage: a template for tissue repair. *Clinical orthopaedics and related research*. 2001(391 Suppl):S26-33. Epub 2001/10/18.
16. Wollheim FA LLOpvpR, fifth edition. Ed: Hochberg MC, Silman AJ. (Çev: Erdem R) s. 1711-1728, Rotatıp Kitabevi, Ankara, 2011.
17. Evcik D AS, Osteoartrit Patogenezi, Romatoloji,s 659-666, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2012.
18. Bengtsson E, Neame PJ, Heinegard D, Sommarin Y. The primary structure of a basic leucine-rich repeat protein, PRELP, found in connective tissues. *The Journal of biological chemistry*. 1995;270(43):25639-44. Epub 1995/10/27.
19. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2006;20(1):3-25. Epub 2006/02/18.
20. Bettica P, Cline G, Hart DJ, Meyer J, Spector TD. Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from the Chingford study. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(12):3178-84. Epub 2002/12/17.
21. Nelson AE JMOEacRfeEHM, Silman AJ. s. 1709– 1717, Elsevier, 2011.
22. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis and rheumatism*. 1995;38(8):1134-41. Epub 1995/08/01.
23. Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis and rheumatism*. 1987;30(8):914-8. Epub 1987/08/01.
24. Martin JA, Buckwalter JA. Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biogerontology*. 2002;3(5):257-64. Epub 2002/09/19.
25. Sharma L, Lou C, Felson DT, Dunlop DD, Kirwan-Mellis G, Hayes KW, et al. Laxity in healthy and osteoarthritic knees. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(5):861-70. Epub 1999/05/14.
26. Pai YC, Rymer WZ, Chang RW, Sharma L. Effect of age and osteoarthritis on knee proprioception. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(12):2260-5. Epub 1998/01/07.
27. Nevitt MC, Felson DT. Sex hormones and the risk of osteoarthritis in women: epidemiological evidence. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996;55(9):673-6. Epub 1996/09/01.
28. Wluka AE, Cicuttini FM, Spector TD. Menopause, oestrogens and arthritis. *Maturitas*. 2000;35(3):183-99. Epub 2000/08/11.

29. Maillefert JF, Gueguen A, Monreal M, Nguyen M, Berdah L, Lequesne M, et al. Sex differences in hip osteoarthritis: results of a longitudinal study in 508 patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(10):931-4. Epub 2003/09/16.
30. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2005;13(9):769-81. Epub 2005/06/28.
31. Spector TD, Hart DJ, Brown P, Almeyda J, Dacre JE, Doyle DV, et al. Frequency of osteoarthritis in hysterectomized women. *The Journal of rheumatology*. 1991;18(12):1877-83. Epub 1991/12/01.
32. Samanta A, Jones A, Regan M, Wilson S, Doherty M. Is osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking? *British journal of rheumatology*. 1993;32(5):366-70. Epub 1993/05/01.
33. Roman-Blas JA, Castaneda S, Largo R, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(5):241. Epub 2009/10/07.
34. Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE, Hochberg MC, Scott JC, Pressman AR, et al. Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Archives of internal medicine*. 1996;156(18):2073-80. Epub 1996/10/14.
35. Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT, Chaisson CE, Klein R, Wilson PW, et al. Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: the Framingham Study. *Arthritis and rheumatism*. 1998;41(10):1867-73. Epub 1998/10/20.
36. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clinics in geriatric medicine*. 2010;26(3):355-69. Epub 2010/08/12.
37. Wluka AE, Davis SR, Bailey M, Stuckey SL, Cicuttini FM. Users of oestrogen replacement therapy have more knee cartilage than non-users. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(4):332-6. Epub 2001/03/15.
38. Wluka AE, Wolfe R, Davis SR, Stuckey S, Cicuttini FM. Tibial cartilage volume change in healthy postmenopausal women: a longitudinal study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(4):444-9. Epub 2004/03/17.
39. Sandmark H, Hogstedt C, Lewold S, Vingard E. Osteoarthrosis of the knee in men and women in association with overweight, smoking, and hormone therapy. *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58(3):151-5. Epub 1999/06/12.
40. Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(10):3194-204. Epub 2006/09/30.

41. Nevitt MC, Felson DT, Williams EN, Grady D. The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(4):811-8. Epub 2001/04/24.
42. Tsai CL, Liu TK. Osteoarthritis in women: its relationship to estrogen and current trends. *Life sciences*. 1992;50(23):1737-44. Epub 1992/01/01.
43. Guerne PA, Carson DA, Lotz M. IL-6 production by human articular chondrocytes. Modulation of its synthesis by cytokines, growth factors, and hormones in vitro. *J Immunol*. 1990;144(2):499-505. Epub 1990/01/15.
44. Chapple CM, Nicholson H, Baxter GD, Abbott JH. Patient characteristics that predict progression of knee osteoarthritis: a systematic review of prognostic studies. *Arthritis care & research*. 2011;63(8):1115-25. Epub 2011/05/12.
45. Niu J, Zhang YQ, Torner J, Nevitt M, Lewis CE, Aliabadi P, et al. Is obesity a risk factor for progressive radiographic knee osteoarthritis? *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(3):329-35. Epub 2009/02/28.
46. Tepper S, Hochberg MC. Factors associated with hip osteoarthritis: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I). *American journal of epidemiology*. 1993;137(10):1081-8. Epub 1993/05/15.
47. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(4):433-9. Epub 2007/01/06.
48. Sowers M. Epidemiology of risk factors for osteoarthritis: systemic factors. *Current opinion in rheumatology*. 2001;13(5):447-51. Epub 2001/10/18.
49. Rai MF, Sandell LJ. Inflammatory mediators: tracing links between obesity and osteoarthritis. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*. 2011;21(2):131-42. Epub 2011/11/15.
50. Sowers MR, Karvonen-Gutierrez CA. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2010;22(5):533-7. Epub 2010/05/21.
51. Atay M.B. Osteoartrit. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. İkinci Cilt s-*, Güneş Kitabevi, Ankara, 2011.
52. Huffman KM, Kraus WE. Osteoarthritis and the metabolic syndrome: more evidence that the etiology of OA is different in men and women. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2012;20(7):603-4. Epub 2012/04/24.

53. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(6):1118-23. Epub 1995/06/01.
54. Sowers M, Jannausch M, Stein E, Jamadar D, Hochberg M, Lachance L. C-reactive protein as a biomarker of emergent osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2002;10(8):595-601. Epub 2002/12/14.
55. Sturmer T, Gunther KP, Brenner H. Obesity, overweight and patterns of osteoarthritis: the Ulm Osteoarthritis Study. *Journal of clinical epidemiology*. 2000;53(3):307-13. Epub 2000/04/13.
56. Englund M, Paradowski PT, Lohmander LS. Association of radiographic hand osteoarthritis with radiographic knee osteoarthritis after meniscectomy. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(2):469-75. Epub 2004/02/12.
57. Lawrence JS. Rheumatism in cotton operatives. *British journal of industrial medicine*. 1961;18:270-6. Epub 1961/10/01.
58. Hadler NM, Gillings DB, Imbus HR, Levitin PM, Makuc D, Utsinger PD, et al. Hand structure and function in an industrial setting. *Arthritis and rheumatism*. 1978;21(2):210-20. Epub 1978/03/01.
59. Amin S, Goggins J, Niu J, Guermazi A, Grigoryan M, Hunter DJ, et al. Occupation-related squatting, kneeling, and heavy lifting and the knee joint: a magnetic resonance imaging-based study in men. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(8):1645-9. Epub 2008/07/04.
60. Croft P, Cooper C, Wickham C, Coggon D. Osteoarthritis of the hip and occupational activity. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1992;18(1):59-63. Epub 1992/02/01.
61. Coggon D, Croft P, Kellingray S, Barrett D, McLaren M, Cooper C. Occupational physical activities and osteoarthritis of the knee. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(7):1443-9. Epub 2000/07/21.
62. Lane NE. Physical activity at leisure and risk of osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996;55(9):682-4. Epub 1996/09/01.
63. Saxon L, Finch C, Bass S. Sports participation, sports injuries and osteoarthritis: implications for prevention. *Sports Med*. 1999;28(2):123-35. Epub 1999/09/24.
64. Kujala UM, Kettunen J, Paananen H, Aalto T, Battie MC, Impivaara O, et al. Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters, and shooters. *Arthritis and rheumatism*. 1995;38(4):539-46. Epub 1995/04/01.
65. Cymet TC, Sinkov V. Does long-distance running cause osteoarthritis? *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2006;106(6):342-5. Epub 2006/06/23.

66. Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ, Naimark A. Habitual physical activity is not associated with knee osteoarthritis: the Framingham Study. *The Journal of rheumatology*. 1993;20(4):704-9. Epub 1993/04/01.
67. Rogers LQ, Macera CA, Hootman JM, Ainsworth BE, Blairi SN. The association between joint stress from physical activity and self-reported osteoarthritis: an analysis of the Cooper Clinic data. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2002;10(8):617-22. Epub 2002/12/14.
68. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, LaValley MP, Gale ME, Totterman S, et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Annals of internal medicine*. 2003;139(5 Pt 1):330-6. Epub 2003/09/11.
69. Harris WH. Etiology of osteoarthritis of the hip. *Clinical orthopaedics and related research*. 1986(213):20-33. Epub 1986/12/01.
70. Ganz R, Leunig M, Leunig-Ganz K, Harris WH. The etiology of osteoarthritis of the hip: an integrated mechanical concept. *Clinical orthopaedics and related research*. 2008;466(2):264-72. Epub 2008/01/16.
71. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazzuca S, Braunstein EM, Katz BP, et al. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Annals of internal medicine*. 1997;127(2):97-104. Epub 1997/07/15.
72. Slemenda C, Heilman DK, Brandt KD, Katz BP, Mazzuca SA, Braunstein EM, et al. Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women? *Arthritis and rheumatism*. 1998;41(11):1951-9. Epub 1998/11/12.
73. Brandt KD, Heilman DK, Slemenda C, Katz BP, Mazzuca SA, Braunstein EM, et al. Quadriceps strength in women with radiographically progressive osteoarthritis of the knee and those with stable radiographic changes. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(11):2431-7. Epub 1999/11/11.
74. Bridges AJ, Smith E, Reid J. Joint hypermobility in adults referred to rheumatology clinics. *Annals of the rheumatic diseases*. 1992;51(6):793-6. Epub 1992/06/01.
75. Jonsson H, Valtysdottir ST, Kjartansson O, Brekkan A. Hypermobility associated with osteoarthritis of the thumb base: a clinical and radiological subset of hand osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996;55(8):540-3. Epub 1996/08/01.
76. Kraus VB, Li YJ, Martin ER, Jordan JM, Renner JB, Doherty M, et al. Articular hypermobility is a protective factor for hand osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(7):2178-83. Epub 2004/07/13.

77. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis and rheumatism*. 1996;39(4):648-56. Epub 1996/04/01.
78. Tetlow LC, Woolley DE. Expression of vitamin D receptors and matrix metalloproteinases in osteoarthritic cartilage and human articular chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2001;9(5):423-31. Epub 2001/07/27.
79. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, Buurman CJ, Hofman A, Verhaar JA, et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2009;15(5):230-7. Epub 2009/08/06.
80. Lane NE, Gore LR, Cummings SR, Hochberg MC, Scott JC, Williams EN, et al. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis: a longitudinal study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arthritis and rheumatism*. 1999;42(5):854-60. Epub 1999/05/14.
81. McAlindon T, Felson DT. Nutrition: risk factors for osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1997;56(7):397-400. Epub 1997/07/01.
82. Neogi T, Booth SL, Zhang YQ, Jacques PF, Terkeltaub R, Aliabadi P, et al. Low vitamin K status is associated with osteoarthritis in the hand and knee. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(4):1255-61. Epub 2006/03/31.
83. Gullahorn L, Lippiello L, Karpman R. Smoking and osteoarthritis: differential effect of nicotine on human chondrocyte glycosaminoglycan and collagen synthesis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2005;13(10):942-3. Epub 2005/05/24.
84. Ying X, Cheng S, Shen Y, Cheng X, An Rompis F, Wang W, et al. Nicotine promotes proliferation and collagen synthesis of chondrocytes isolated from normal human and osteoarthritis patients. *Molecular and cellular biochemistry*. 2012;359(1-2):263-9. Epub 2011/08/20.
85. Antoniadou L, MacGregor AJ, Matson M, Spector TD. A cotwin control study of the relationship between hip osteoarthritis and bone mineral density. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(7):1450-5. Epub 2000/07/21.
86. Hannan MT, Anderson JJ, Zhang Y, Levy D, Felson DT. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. *The Framingham Study. Arthritis and rheumatism*. 1993;36(12):1671-80. Epub 1993/12/01.

87. Hardcastle SA, Gregson CL, Deere KC, Davey Smith G, Dieppe P, Tobias JH. High bone mass is associated with an increased prevalence of joint replacement: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(6):1042-51. Epub 2013/01/31.
88. Holderbaum D, Haqqi TM, Moskowitz RW. Genetics and osteoarthritis: exposing the iceberg. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(3):397-405. Epub 1999/03/24.
89. Hirsch R, Lethbridge-Cejku M, Hanson R, Scott WW, Jr., Reichle R, Plato CC, et al. Familial aggregation of osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Arthritis and rheumatism*. 1998;41(7):1227-32. Epub 1998/07/15.
90. Reginato AM, Olsen BR. The role of structural genes in the pathogenesis of osteoarthritic disorders. *Arthritis research*. 2002;4(6):337-45. Epub 2002/11/28.
91. Stecher R. Heberden's nodes. Heredity in hypertrophic arthritis of the finger joints. *Am J Med Science* 1941. (201):801.
92. Stecher RM, Hersh AH. Heberden's Nodes: The Mechanism of Inheritance in Hypertrophic Arthritis of the Fingers. *The Journal of clinical investigation*. 1944;23(5):699-704. Epub 1944/09/01.
93. Kellgren JH, Lawrence JS, Bier F. Genetic Factors in Generalized Osteo-Arthrosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1963;22:237-55. Epub 1963/07/01.
94. Ingvarsson T, Stefansson SE, Hallgrimsdottir IB, Frigge ML, Jonsson H, Jr., Gulcher J, et al. The inheritance of hip osteoarthritis in Iceland. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(12):2785-92. Epub 2001/01/06.
95. Chitnavis J, Sinsheimer JS, Clipsham K, Loughlin J, Sykes B, Burge PD, et al. Genetic influences in end-stage osteoarthritis. Sibling risks of hip and knee replacement for idiopathic osteoarthritis. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1997;79(4):660-4. Epub 1997/07/01.
96. Marks JS, Stewart IM, Hardinge K. Primary osteoarthrosis of the hip and Heberden's nodes. *Annals of the rheumatic diseases*. 1979;38(2):107-11. Epub 1979/04/01.
97. Patrick M, Manhire A, Ward AM, Doherty M. HLA-A, B antigens and alpha 1-antitrypsin phenotypes in nodal generalised osteoarthritis and erosive osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1989;48(6):470-5. Epub 1989/06/01.
98. Ercilla MG, Brancos MA, Breyse Y, Alonso G, Vives J, Castillo R, et al. HLA antigens in Forestier's disease, ankylosing spondylitis, and polyarthrosis of the hands. *The Journal of rheumatology Supplement*. 1977;3:89-93. Epub 1977/01/01.
99. Benavides G, Cervantes A, Silva B, Katona G, Lardizabal J. HLA and Heberden's nodes in Mexican Mestizos. *Clinical rheumatology*. 1985;4(1):97-8. Epub 1985/03/01.

100. Cicuttini FM, Spector TD. What is the evidence that osteoarthritis is genetically determined? *Bailliere's clinical rheumatology*. 1997;11(4):657-69. Epub 1998/01/16.
101. MacGregor AJ, Spector TD. Twins and the genetic architecture of osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(7):583-8. Epub 1999/08/26.
102. 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. Epub 1996/04/13.
103. MacGregor AJ, Antoniadou L, Matson M, Andrew T, Spector TD. The genetic contribution to radiographic hip osteoarthritis in women: results of a classic twin study. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(11):2410-6. Epub 2000/11/18.
104. Sambrook PN, MacGregor AJ, Spector TD. Genetic influences on cervical and lumbar disc degeneration: a magnetic resonance imaging study in twins. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(2):366-72. Epub 1999/02/20.
105. Bijkerk C, Houwing-Duistermaat JJ, Valkenburg HA, Meulenbelt I, Hofman A, Breedveld FC, et al. Heritabilities of radiologic osteoarthritis in peripheral joints and of disc degeneration of the spine. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(8):1729-35. Epub 1999/08/14.
106. Jonsson H, Manolescu I, Stefansson SE, Ingvarsson T, Jonsson HH, Manolescu A, et al. The inheritance of hand osteoarthritis in Iceland. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(2):391-5. Epub 2003/02/07.
107. Zhai G, Hart DJ, Kato BS, MacGregor A, Spector TD. Genetic influence on the progression of radiographic knee osteoarthritis: a longitudinal twin study. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2007;15(2):222-5. Epub 2006/10/19.
108. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2004;12 Suppl A:S39-44. Epub 2003/12/31.
109. Spector TD, Reneland RH, Mah S, Valdes AM, Hart DJ, Kammerer S, et al. Association between a variation in LRCH1 and knee osteoarthritis: a genome-wide single-nucleotide polymorphism association study using DNA pooling. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(2):524-32. Epub 2006/02/01.
110. Chapman K, Mustafa Z, Irven C, Carr AJ, Clipsham K, Smith A, et al. Osteoarthritis-susceptibility locus on chromosome 11q, detected by linkage. *American journal of human genetics*. 1999;65(1):167-74. Epub 1999/06/12.
111. Chapman K, Mustafa Z, Dowling B, Southam L, Carr A, Loughlin J. Finer linkage mapping of primary hip osteoarthritis susceptibility on chromosome 11q in a cohort of affected female sibling pairs. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(7):1780-3. Epub 2002/07/19.

112. Demissie S, Cupples LA, Myers R, Aliabadi P, Levy D, Felson DT. Genome scan for quantity of hand osteoarthritis: the Framingham Study. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(4):946-52. Epub 2002/04/16.
113. Hunter DJ, Demissie S, Cupples LA, Aliabadi P, Felson DT. A genome scan for joint-specific hand osteoarthritis susceptibility: The Framingham Study. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(8):2489-96. Epub 2004/08/31.
114. Forster T, Chapman K, Marcelline L, Mustafa Z, Southam L, Loughlin J. Finer linkage mapping of primary osteoarthritis susceptibility loci on chromosomes 4 and 16 in families with affected women. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(1):98-102. Epub 2004/01/20.
115. Livshits G, Kato BS, Zhai G, Hart DJ, Hunter D, MacGregor AJ, et al. Genomewide linkage scan of hand osteoarthritis in female twin pairs showing replication of quantitative trait loci on chromosomes 2 and 19. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(5):623-7. Epub 2006/11/28.
116. Loughlin J. Genetic epidemiology of primary osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2001;13(2):111-6. Epub 2001/02/27.
117. 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 and rheumatism*. 2003;48(7):1913-22. Epub 2003/07/09.
118. Uitterlinden AG, Burger H, van Duijn CM, Huang Q, Hofman A, Birkenhager JC, et al. Adjacent genes, for COL2A1 and the vitamin D receptor, are associated with separate features of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(7):1456-64. Epub 2000/07/21.
119. Vikkula M, Palotie A, Ritvaniemi P, Ott J, Ala-Kokko L, Sievers U, et al. Early-onset osteoarthritis linked to the type II procollagen gene. Detailed clinical phenotype and further analyses of the gene. *Arthritis and rheumatism*. 1993;36(3):401-9. Epub 1993/03/01.
120. Ala-Kokko L, Baldwin CT, Moskowitz RW, Prockop DJ. Single base mutation in the type II procollagen gene (COL2A1) as a cause of primary osteoarthritis associated with a mild chondrodysplasia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1990;87(17):6565-8. Epub 1990/09/01.
121. Sahlman J, Pitkanen MT, Prockop DJ, Arita M, Li SW, Helminen HJ, et al. A human COL2A1 gene with an Arg519Cys mutation causes osteochondrodysplasia in transgenic mice. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(10):3153-60. Epub 2004/10/12.
122. Su P, Li R, Liu S, Zhou Y, Wang X, Patil N, et al. Age at onset-dependent presentations of premature hip osteoarthritis, avascular necrosis of the femoral head, or Legg-Calve-Perthes

- disease in a single family, consequent upon a p.Gly1170Ser mutation of COL2A1. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(6):1701-6. Epub 2008/06/03.
123. Price JS, Till SH, Bickerstaff DR, Bayliss MT, Hollander AP. Degradation of cartilage type II collagen precedes the onset of osteoarthritis following anterior cruciate ligament rupture. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(11):2390-8. Epub 1999/11/11.
124. Mustafa Z, Chapman K, Irlen C, Carr AJ, Clipsham K, Chitnavis J, et al. Linkage analysis of candidate genes as susceptibility loci for osteoarthritis-suggestive linkage of COL9A1 to female hip osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(3):299-306. Epub 2000/05/02.
125. Kizawa H, Kou I, Iida A, Sudo A, Miyamoto Y, Fukuda A, et al. An aspartic acid repeat polymorphism in asporin inhibits chondrogenesis and increases susceptibility to osteoarthritis. *Nature genetics*. 2005;37(2):138-44. Epub 2005/01/11.
126. Fytili P, Giannatou E, Papanikolaou V, Stripeli F, Karachalios T, Malizos K, et al. Association of repeat polymorphisms in the estrogen receptors alpha, beta, and androgen receptor genes with knee osteoarthritis. *Clinical genetics*. 2005;68(3):268-77. Epub 2005/08/16.
127. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Odding E, Duijn CM, Hofman A, et al. Vitamin D receptor genotype is associated with radiographic osteoarthritis at the knee. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100(2):259-63. Epub 1997/07/15.
128. Loughlin J, Sinsheimer JS, Mustafa Z, Carr AJ, Clipsham K, Bloomfield VA, et al. Association analysis of the vitamin D receptor gene, the type I collagen gene COL1A1, and the estrogen receptor gene in idiopathic osteoarthritis. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(3):779-84. Epub 2000/04/01.
129. Meulenbelt I, Seymour AB, Nieuwland M, Huizinga TW, van Duijn CM, Slagboom PE. Association of the interleukin-1 gene cluster with radiographic signs of osteoarthritis of the hip. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(4):1179-86. Epub 2004/04/13.
130. 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 and rheumatism*. 2006;54(2):533-9. Epub 2006/02/03.
131. Min JL, Meulenbelt I, Riyazi N, Kloppenburg M, Houwing-Duistermaat JJ, Seymour AB, et al. Association of the Frizzled-related protein gene with symptomatic osteoarthritis at multiple sites. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(4):1077-80. Epub 2005/04/09.
132. Lane NE, Lian K, Nevitt MC, Zmuda JM, Lui L, Li J, et al. Frizzled-related protein variants are risk factors for hip osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(4):1246-54. Epub 2006/03/31.

133. Mototani H, Mabuchi A, Saito S, Fujioka M, Iida A, Takatori Y, et al. A functional single nucleotide polymorphism in the core promoter region of CALM1 is associated with hip osteoarthritis in Japanese. *Human molecular genetics*. 2005;14(8):1009-17. Epub 2005/03/05.
134. Jones GC, Riley GP. ADAMTS proteinases: a multi-domain, multi-functional family with roles in extracellular matrix turnover and arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2005;7(4):160-9. Epub 2005/07/01.
135. Le LT, Swingle TE, Clark IM. The role of microRNAs in osteoarthritis and chondrogenesis. *Arthritis and rheumatism*. 2013:NA. Epub 2013/05/15.
136. Brandi ML, Gennari L, Cerinic MM, Becherini L, Falchetti A, Masi L, et al. Genetic markers of osteoarticular disorders: facts and hopes. *Arthritis research*. 2001;3(5):270-80. Epub 2001/09/11.
137. Zhai G, Stankovich J, Ding C, Scott F, Cicuttini F, Jones G. The genetic contribution to muscle strength, knee pain, cartilage volume, bone size, and radiographic osteoarthritis: a sibpair study. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(3):805-10. Epub 2004/03/17.
138. Jones G, Ding C, Scott F, Cicuttini F. Genetic mechanisms of knee osteoarthritis: a population based case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(10):1255-9. Epub 2004/09/14.
139. Teichtahl AJ, Morris ME, Wluka AE, Bach TM, Cicuttini FM. A comparison of gait patterns between the offspring of people with medial tibiofemoral osteoarthritis and normal controls. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(4):421-3. Epub 2003/08/29.
140. Williams FMK ZG, Spector TD. Osteoarthritis Genetiği. *Romatoloji*. Ed: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS. (Çev: Nas K, Budulgan M), s. 1729-37, Rotatıp Kitabevi, Ankara, 2011.
141. Lohmander LS. Articular cartilage and osteoarthrosis. The role of molecular markers to monitor breakdown, repair and disease. *Journal of anatomy*. 1994;184 (Pt 3):477-92. Epub 1994/06/01.
142. Inerot S, Heinegard D, Audell L, Olsson SE. Articular-cartilage proteoglycans in aging and osteoarthritis. *The Biochemical journal*. 1978;169(1):143-56. Epub 1978/01/01.
143. Bollet AJ, Nance JL. Biochemical Findings in Normal and Osteoarthritic Articular Cartilage. II. Chondroitin Sulfate Concentration and Chain Length, Water, and Ash Content. *The Journal of clinical investigation*. 1966;45(7):1170-7. Epub 1966/07/01.
144. Teshima R, Treadwell BV, Trahan CA, Mankin HJ. Comparative rates of proteoglycan synthesis and size of proteoglycans in normal and osteoarthritic chondrocytes. *Arthritis and rheumatism*. 1983;26(10):1225-30. Epub 1983/10/01.

145. Knauper V, Lopez-Otin C, Smith B, Knight G, Murphy G. Biochemical characterization of human collagenase-3. *The Journal of biological chemistry*. 1996;271(3):1544-50. Epub 1996/01/19.
146. Tetlow LC, Adlam DJ, Woolley DE. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(3):585-94. Epub 2001/03/27.
147. Martel-Pelletier J. Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 1998;6(6):374-6. Epub 1999/05/27.
148. Dean DD, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Howell DS, Woessner JF, Jr. Evidence for metalloproteinase and metalloproteinase inhibitor imbalance in human osteoarthritic cartilage. *The Journal of clinical investigation*. 1989;84(2):678-85. Epub 1989/08/01.
149. Martel-Pelletier J, Faure MP, McCollum R, Mineau F, Cloutier JM, Pelletier JP. Plasmin, plasminogen activators and inhibitor in human osteoarthritic cartilage. *The Journal of rheumatology*. 1991;18(12):1863-71. Epub 1991/12/01.
150. Hoch JM, Mattacola CG, Medina McKeon JM, Howard JS, Lattermann C. Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2011;19(12):1396-404. Epub 2011/10/18.
151. El-Arman MM, El-Fayoumi G, El-Shal E, El-Boghdady I, El-Ghaweet A. Aggrecan and cartilage oligomeric matrix protein in serum and synovial fluid of patients with knee osteoarthritis. *HSS journal : the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery*. 2010;6(2):171-6. Epub 2011/09/03.
152. Calich AL, Domiciano DS, Fuller R. Osteoarthritis: can anti-cytokine therapy play a role in treatment? *Clinical rheumatology*. 2010;29(5):451-5. Epub 2010/01/29.
153. Martel-Pelletier J. Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2004;12 Suppl A:S31-3. Epub 2003/12/31.
154. Tsuchida AI, Beekhuizen M, Rutgers M, van Osch GJ, Bekkers JE, Bot AG, et al. Interleukin-6 is elevated in synovial fluid of patients with focal cartilage defects and stimulates cartilage matrix production in an in vitro regeneration model. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(6):R262. Epub 2012/12/05.
155. Pelletier JP, Jovanovic DV, Lascau-Coman V, Fernandes JC, Manning PT, Connor JR, et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces progression of experimental osteoarthritis in vivo: possible link with the reduction in chondrocyte apoptosis and caspase 3 level. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(6):1290-9. Epub 2000/06/17.

156. El-Bikai R, Welman M, Margaron Y, Cote JF, Macqueen L, Buschmann MD, et al. Perturbation of adhesion molecule-mediated chondrocyte-matrix interactions by 4-hydroxynonenal binding: implication in osteoarthritis pathogenesis. *Arthritis research & therapy*. 2010;12(5):R201. Epub 2010/10/28.
157. Lafeber FP, Vander Kraan PM, Huber-Bruning O, Vanden Berg WB, Bijlsma JW. Osteoarthritic human cartilage is more sensitive to transforming growth factor beta than is normal cartilage. *British journal of rheumatology*. 1993;32(4):281-6. Epub 1993/04/01.
158. Martel-Pelletier J, Di Battista JA, Lajeunesse D, Pelletier JP. IGF/IGFBP axis in cartilage and bone in osteoarthritis pathogenesis. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]*. 1998;47(3):90-100. Epub 1998/04/30.
159. Fortier LA, Barker JU, Strauss EJ, McCarrel TM, Cole BJ. The role of growth factors in cartilage repair. *Clinical orthopaedics and related research*. 2011;469(10):2706-15. Epub 2011/03/16.
160. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(6):1513-7. Epub 2000/06/14.
161. Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2005;17(5):624-8. Epub 2005/08/12.
162. McDougall JJ. Arthritis and pain. Neurogenic origin of joint pain. *Arthritis research & therapy*. 2006;8(6):220. Epub 2006/11/23.
163. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010;149(3):573-81. Epub 2010/04/27.
164. Schaible HG, Schmelz M, Tegeder I. Pathophysiology and treatment of pain in joint disease. *Advanced drug delivery reviews*. 2006;58(2):323-42. Epub 2006/04/22.
165. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288(5472):1765-9. Epub 2000/06/10.
166. Tuncer S. Osteoartritte Klinik Tablo ve Değerlendirme. *Romatoloji*. s. 667-679 NTK, Ankara, 2012.
167. Solomon L. Clinical Features of Osteoarthritis Kelley's Textbook of Rheumatology tes-SC, Philadelphia, 2001.
168. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*. 1983;17(1):45-56. Epub 1983/09/01.

169. Bolognese JA, Schnitzer TJ, Ehrlich EW. Response relationship of VAS and Likert scales in osteoarthritis efficacy measurement. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2003;11(7):499-507. Epub 2003/06/20.
170. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1(3):277-99. Epub 1975/09/01.
171. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1980;23(2):137-45. Epub 1980/02/01.
172. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(12):1833-40. Epub 1988/12/01.
173. Lequesne MG. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(4):779-81. Epub 1997/04/01.
174. Lequesne MG, Samson M. Indices of severity in osteoarthritis for weight bearing joints. *The Journal of rheumatology Supplement*. 1991;27:16-8. Epub 1991/02/01.
175. Basaran S, Guzel R, Seydaoglu G, Guler-Uysal F. Validity, reliability, and comparison of the WOMAC osteoarthritis index and Lequesne algofunctional index in Turkish patients with hip or knee osteoarthritis. *Clinical rheumatology*. 2010;29(7):749-56. Epub 2010/02/20.
176. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*. 1998;28(2):88-96. Epub 1998/08/12.
177. Nilsson AK, Lohmander LS, Klassbo M, Roos EM. Hip disability and osteoarthritis outcome score (HOOS)--validity and responsiveness in total hip replacement. *BMC musculoskeletal disorders*. 2003;4:10. Epub 2003/06/05.
178. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis and rheumatism*. 1986;29(8):1039-49. Epub 1986/08/01.
179. Hayashi D, Guermazi A, Crema MD, Roemer FW. Imaging in osteoarthritis: what have we learned and where are we going? *Minerva medica*. 2011;102(1):15-32. Epub 2011/02/15.
180. Altman RD, Hochberg M, Murphy WA, Jr., Wolfe F, Lequesne M. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 1995;3 Suppl A:3-70. Epub 1995/09/01.

181. Guermazi A, Burstein D, Conaghan P, Eckstein F, Hellio Le Graverand-Gastineau MP, Keen H, et al. Imaging in osteoarthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2008;34(3):645-87. Epub 2008/08/09.
182. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1957;16(4):494-502. Epub 1957/12/01.
183. Genç H. Osteoartritte Görüntüleme. *Romatoloji*. Ed: Ataman S YPs-, Nobel Tıp Kitabevi. 2012.
184. Roemer FW, Crema MD, Trattinig S, Guermazi A. Advances in imaging of osteoarthritis and cartilage. *Radiology*. 2011;260(2):332-54. Epub 2011/07/23.
185. Hayashi D, Guermazi A, Hunter DJ. Osteoarthritis year 2010 in review: imaging. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2011;19(4):354-60. Epub 2011/02/16.
186. Iagnocco A, Ceccarelli F, Perricone C, Valesini G. The role of ultrasound in rheumatology. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2011;32(2):66-73. Epub 2011/03/19.
187. Abraham AM, Goff I, Pearce MS, Francis RM, Birrell F. Reliability and validity of ultrasound imaging of features of knee osteoarthritis in the community. *BMC musculoskeletal disorders*. 2011;12:70. Epub 2011/04/08.
188. Moller I, Bong D, Naredo E, Filippucci E, Carrasco I, Moragues C, et al. Ultrasound in the study and monitoring of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2008;16 Suppl 3:S4-7. Epub 2008/09/02.
189. Tarhan S, Unlu Z. Magnetic resonance imaging and ultrasonographic evaluation of the patients with knee osteoarthritis: a comparative study. *Clinical rheumatology*. 2003;22(3):181-8. Epub 2003/09/25.
190. Omoumi P, Mercier GA, Lecouvet F, Simoni P, Vande Berg BC. CT arthrography, MR arthrography, PET, and scintigraphy in osteoarthritis. *Radiologic clinics of North America*. 2009;47(4):595-615. Epub 2009/07/28.
191. Dieppe PA LKOardCfadpIKJ, Dieppe PA (eds). *Rheumatology*. Mosby, 1998:3.1-3.16.
192. Resnick D. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. 4th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company -.
193. Dougados M. Ekstremitte Osteoartritinin Tedavisi. *Romatoloji*. Dördüncü Basım. Ed: Hochberg MC SA, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. (Çev. Erdal A), Rotatıp Kitabevi. 2011:1753-1763.
194. 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). *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(12):1145-55. Epub 2003/12/03.

195. 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 & research*. 2012;64(4):465-74. Epub 2012/05/09.

196. Kuno K, Kanada N, Nakashima E, Fujiki F, Ichimura F, Matsushima K. Molecular cloning of a gene encoding a new type of metalloproteinase-disintegrin family protein with thrombospondin motifs as an inflammation associated gene. *The Journal of biological chemistry*. 1997;272(1):556-62. Epub 1997/01/03.

197. Nicholson AC, Malik SB, Logsdon JM, Jr., Van Meir EG. Functional evolution of ADAMTS genes: evidence from analyses of phylogeny and gene organization. *BMC evolutionary biology*. 2005;5:11. Epub 2005/02/08.

198. Tortorella MD, Malfait F, Barve RA, Shieh HS, Malfait AM. A review of the ADAMTS family, pharmaceutical targets of the future. *Current pharmaceutical design*. 2009;15(20):2359-74. Epub 2009/07/16.

199. Nagase H, Kashiwagi M. Aggrecanases and cartilage matrix degradation. *Arthritis research & therapy*. 2003;5(2):94-103. Epub 2003/04/30.

200. Somerville RP, Oblander SA, Apte SS. Matrix metalloproteinases: old dogs with new tricks. *Genome biology*. 2003;4(6):216. Epub 2003/06/13.

201. Lee YJ, Koch M, Karl D, Torres-Collado AX, Fernando NT, Rothrock C, et al. Variable inhibition of thrombospondin 1 against liver and lung metastases through differential activation of metalloproteinase ADAMTS1. *Cancer research*. 2010;70(3):948-56. Epub 2010/01/28.

202. Demircan K, Hirohata S, Nishida K, Hatipoglu OF, Oohashi T, Yonezawa T, et al. ADAMTS-9 is synergistically induced by interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha in OUMS-27 chondrosarcoma cells and in human chondrocytes. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(5):1451-60. Epub 2005/05/10.

203. Tortorella MD, Burn TC, Pratta MA, Abbaszade I, Hollis JM, Liu R, et al. Purification and cloning of aggrecanase-1: a member of the ADAMTS family of proteins. *Science*. 1999;284(5420):1664-6. Epub 1999/06/05.

204. Tang BL. ADAMTS: a novel family of extracellular matrix proteases. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2001;33(1):33-44. Epub 2001/02/13.

205. Mort JS, Flannery CR, Makkerh J, Krupa JC, Lee ER. Use of anti-neoepitope antibodies for the analysis of degradative events in cartilage and the molecular basis for neoepitope specificity. *Biochemical Society symposium*. 2003(70):107-14. Epub 2003/11/01.

206. Glasson SS, Askew R, Sheppard B, Carito BA, Blanchet T, Ma HL, et al. Characterization of and osteoarthritis susceptibility in ADAMTS-4-knockout mice. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(8):2547-58. Epub 2004/08/31.
207. Glasson SS, Askew R, Sheppard B, Carito B, Blanchet T, Ma HL, et al. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature*. 2005;434(7033):644-8. Epub 2005/04/01.
208. Stanton H, Rogerson FM, East CJ, Golub SB, Lawlor KE, Meeker CT, et al. ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage in vivo and in vitro. *Nature*. 2005;434(7033):648-52. Epub 2005/04/01.
209. Tortorella MD, Malfait AM, Deccico C, Arner E. The role of ADAM-TS4 (aggrecanase-1) and ADAM-TS5 (aggrecanase-2) in a model of cartilage degradation. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2001;9(6):539-52. Epub 2001/08/25.
210. Shindo T, Kurihara H, Kuno K, Yokoyama H, Wada T, Kurihara Y, et al. ADAMTS-1: a metalloproteinase-disintegrin essential for normal growth, fertility, and organ morphology and function. *The Journal of clinical investigation*. 2000;105(10):1345-52. Epub 2000/05/17.
211. Yokoyama H, Wada T, Kobayashi K, Kuno K, Kurihara H, Shindo T, et al. A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS)-1 null mutant mice develop renal lesions mimicking obstructive nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002;17 Suppl 9:39-41. Epub 2002/10/19.
212. Nakamura K, Hirohata S, Murakami T, Miyoshi T, Demircan K, Oohashi T, et al. Dynamic induction of ADAMTS1 gene in the early phase of acute myocardial infarction. *Journal of biochemistry*. 2004;136(4):439-46. Epub 2004/12/31.
213. Hatipoglu OF, Hirohata S, Cilek MZ, Ogawa H, Miyoshi T, Obika M, et al. ADAMTS1 is a unique hypoxic early response gene expressed by endothelial cells. *The Journal of biological chemistry*. 2009;284(24):16325-33. Epub 2009/04/08.
214. Blelloch R, Anna-Arriola SS, Gao D, Li Y, Hodgkin J, Kimble J. The gon-1 gene is required for gonadal morphogenesis in *Caenorhabditis elegans*. *Developmental biology*. 1999;216(1):382-93. Epub 1999/12/10.
215. Blelloch R, Kimble J. Control of organ shape by a secreted metalloprotease in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1999;399(6736):586-90. Epub 1999/06/22.
216. Rao C, Foernzler D, Loftus SK, Liu S, McPherson JD, Jungers KA, et al. A defect in a novel ADAMTS family member is the cause of the belted white-spotting mutation. *Development*. 2003;130(19):4665-72. Epub 2003/08/20.

217. McCulloch DR, Nelson CM, Dixon LJ, Silver DL, Wylie JD, Lindner V, et al. ADAMTS metalloproteases generate active versican fragments that regulate interdigital web regression. *Developmental cell*. 2009;17(5):687-98. Epub 2009/11/20.
218. Lo PH, Lung HL, Cheung AK, Apte SS, Chan KW, Kwong FM, et al. Extracellular protease ADAMTS9 suppresses esophageal and nasopharyngeal carcinoma tumor formation by inhibiting angiogenesis. *Cancer research*. 2010;70(13):5567-76. Epub 2010/06/17.
219. Lo PH, Leung AC, Kwok CY, Cheung WS, Ko JM, Yang LC, et al. Identification of a tumor suppressive critical region mapping to 3p14.2 in esophageal squamous cell carcinoma and studies of a candidate tumor suppressor gene, ADAMTS9. *Oncogene*. 2007;26(1):148-57. Epub 2006/06/27.
220. Lung HL, Lo PH, Xie D, Apte SS, Cheung AK, Cheng Y, et al. Characterization of a novel epigenetically-silenced, growth-suppressive gene, ADAMTS9, and its association with lymph node metastases in nasopharyngeal carcinoma. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2008;123(2):401-8. Epub 2008/05/02.
221. Demircan K, Gunduz E, Gunduz M, Beder LB, Hirohata S, Nagatsuka H, et al. Increased mRNA expression of ADAMTS metalloproteinases in metastatic foci of head and neck cancer. *Head & neck*. 2009;31(6):793-801. Epub 2009/03/05.
222. Koo BH, Coe DM, Dixon LJ, Somerville RP, Nelson CM, Wang LW, et al. ADAMTS9 is a cell-autonomously acting, anti-angiogenic metalloprotease expressed by microvascular endothelial cells. *The American journal of pathology*. 2010;176(3):1494-504. Epub 2010/01/23.
223. Clark ME, Kelner GS, Turbeville LA, Boyer A, Arden KC, Maki RA. ADAMTS9, a novel member of the ADAM-TS/ metallopondin gene family. *Genomics*. 2000;67(3):343-50. Epub 2000/08/11.
224. Jungers KA, Le Goff C, Somerville RP, Apte SS. Adamts9 is widely expressed during mouse embryo development. *Gene expression patterns : GEP*. 2005;5(5):609-17. Epub 2005/06/09.
225. Somerville RP, Longpre JM, Jungers KA, Engle JM, Ross M, Evanko S, et al. Characterization of ADAMTS-9 and ADAMTS-20 as a distinct ADAMTS subfamily related to *Caenorhabditis elegans* GON-1. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(11):9503-13. Epub 2003/01/07.
226. Kern CB, Wessels A, McGarity J, Dixon LJ, Alston E, Argraves WS, et al. Reduced versican cleavage due to Adamts9 haploinsufficiency is associated with cardiac and aortic anomalies. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*. 2010;29(4):304-16. Epub 2010/01/26.

227. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nature genetics*. 2008;40(5):638-45. Epub 2008/04/01.
228. Colige A, Sieron AL, Li SW, Schwarze U, Petty E, Wertelecki W, et al. Human Ehlers-Danlos syndrome type VII C and bovine dermatosparaxis are caused by mutations in the procollagen I N-proteinase gene. *American journal of human genetics*. 1999;65(2):308-17. Epub 1999/07/27.
229. Colige A, Nuytinck L, Hausser I, van Essen AJ, Thiry M, Herens C, et al. Novel types of mutation responsible for the dermatosparactic type of Ehlers-Danlos syndrome (Type VIIC) and common polymorphisms in the ADAMTS2 gene. *The Journal of investigative dermatology*. 2004;123(4):656-63. Epub 2004/09/18.
230. Li SW, Arita M, Fertala A, Bao Y, Kopen GC, Langsjø TK, et al. Transgenic mice with inactive alleles for procollagen N-proteinase (ADAMTS-2) develop fragile skin and male sterility. *The Biochemical journal*. 2001;355(Pt 2):271-8. Epub 2001/04/04.
231. Fernandes RJ, Hirohata S, Engle JM, Colige A, Cohn DH, Eyre DR, et al. Procollagen II amino propeptide processing by ADAMTS-3. Insights on dermatosparaxis. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(34):31502-9. Epub 2001/06/16.
232. Colige A, Vandenberghe I, Thiry M, Lambert CA, Van Beeumen J, Li SW, et al. Cloning and characterization of ADAMTS-14, a novel ADAMTS displaying high homology with ADAMTS-2 and ADAMTS-3. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(8):5756-66. Epub 2001/12/14.
233. Liu CJ. The role of ADAMTS-7 and ADAMTS-12 in the pathogenesis of arthritis. *Nature clinical practice Rheumatology*. 2009;5(1):38-45. Epub 2008/12/23.
234. Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(44):41059-63. Epub 2001/09/15.
235. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood*. 2001;98(6):1662-6. Epub 2001/09/06.
236. Soejima K, Mimura N, Hirashima M, Maeda H, Hamamoto T, Nakagaki T, et al. A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood: possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease? *Journal of biochemistry*. 2001;130(4):475-80. Epub 2001/09/28.

237. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*. 2001;413(6855):488-94. Epub 2001/10/05.
238. Scheiflinger F, Knobl P, Trattner B, Plaimauer B, Mohr G, Dockal M, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003;102(9):3241-3. Epub 2003/07/12.
239. Dagoneau N, Benoist-Lassel C, Huber C, Faivre L, Megarbane A, Alswaid A, et al. ADAMTS10 mutations in autosomal recessive Weill-Marchesani syndrome. *American journal of human genetics*. 2004;75(5):801-6. Epub 2004/09/16.
240. Johnston P, Larson D, Clark IM, Chojnowski AJ. Metalloproteinase gene expression correlates with clinical outcome in Dupuytren's disease. *The Journal of hand surgery*. 2008;33(7):1160-7. Epub 2008/09/03.
241. Joe B, Saad Y, Dhindaw S, Lee NH, Frank BC, Achinike OH, et al. Positional identification of variants of Adams16 linked to inherited hypertension. *Human molecular genetics*. 2009;18(15):2825-38. Epub 2009/05/09.
242. Sakamoto N, Oue N, Noguchi T, Sentani K, Anami K, Sanada Y, et al. Serial analysis of gene expression of esophageal squamous cell carcinoma: ADAMTS16 is upregulated in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer science*. 2010;101(4):1038-44. Epub 2010/02/05.
243. Li Z, Zhang W, Shao Y, Zhang C, Wu Q, Yang H, et al. High-resolution melting analysis of ADAMTS18 methylation levels in gastric, colorectal and pancreatic cancers. *Med Oncol*. 2010;27(3):998-1004. Epub 2009/10/07.
244. Li Z, Nardi MA, Li YS, Zhang W, Pan R, Dang S, et al. C-terminal ADAMTS-18 fragment induces oxidative platelet fragmentation, dissolves platelet aggregates, and protects against carotid artery occlusion and cerebral stroke. *Blood*. 2009;113(24):6051-60. Epub 2009/02/17.
245. Ahram D, Sato TS, Kohilan A, Tayeh M, Chen S, Leal S, et al. A homozygous mutation in ADAMTSL4 causes autosomal-recessive isolated ectopia lentis. *American journal of human genetics*. 2009;84(2):274-8. Epub 2009/02/10.
246. Le Goff C, Morice-Picard F, Dagoneau N, Wang LW, Perrot C, Crow YJ, et al. ADAMTSL2 mutations in geleophysic dysplasia demonstrate a role for ADAMTS-like proteins in TGF-beta bioavailability regulation. *Nature genetics*. 2008;40(9):1119-23. Epub 2008/08/05.
247. Tuzun EH, Eker L, Aytar A, Daskapan A, Bayramoglu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index.

- Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society. 2005;13(1):28-33. Epub 2005/01/11.
248. Petersson IF, Jacobsson LT. Osteoarthritis of the peripheral joints. Best practice & research Clinical rheumatology. 2002;16(5):741-60. Epub 2002/12/11.
249. Nagase H, Woessner JF, Jr. Matrix metalloproteinases. The Journal of biological chemistry. 1999;274(31):21491-4. Epub 1999/07/27.
250. Naito S, Shiomi T, Okada A, Kimura T, Chijiwa M, Fujita Y, et al. Expression of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic cartilage. Pathology international. 2007;57(11):703-11. Epub 2007/10/10.
251. Pratta MA, Yao W, Decicco C, Tortorella MD, Liu RQ, Copeland RA, et al. Aggrecan protects cartilage collagen from proteolytic cleavage. The Journal of biological chemistry. 2003;278(46):45539-45. Epub 2003/08/02.
252. Lohmander LS, Neame PJ, Sandy JD. The structure of aggrecan fragments in human synovial fluid. Evidence that aggrecanase mediates cartilage degradation in inflammatory joint disease, joint injury, and osteoarthritis. Arthritis and rheumatism. 1993;36(9):1214-22. Epub 1993/09/01.
253. Sandy JD, Flannery CR, Neame PJ, Lohmander LS. The structure of aggrecan fragments in human synovial fluid. Evidence for the involvement in osteoarthritis of a novel proteinase which cleaves the Glu 373-Ala 374 bond of the interglobular domain. The Journal of clinical investigation. 1992;89(5):1512-6. Epub 1992/05/01.
254. Echtermeyer F, Bertrand J, Dreier R, Meinecke I, Neugebauer K, Fuerst M, et al. Syndecan-4 regulates ADAMTS-5 activation and cartilage breakdown in osteoarthritis. Nature medicine. 2009;15(9):1072-6. Epub 2009/08/18.
255. Bau B, Gebhard PM, Haag J, Knorr T, Bartnik E, Aigner T. Relative messenger RNA expression profiling of collagenases and aggrecanases in human articular chondrocytes in vivo and in vitro. Arthritis and rheumatism. 2002;46(10):2648-57. Epub 2002/10/18.
256. Moulharat N, Lesur C, Thomas M, Rolland-Valognes G, Pastoureau P, Anract P, et al. Effects of transforming growth factor-beta on aggrecanase production and proteoglycan degradation by human chondrocytes in vitro. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society. 2004;12(4):296-305. Epub 2004/03/17.
257. Thirunavukkarasu K, Pei Y, Moore TL, Wang H, Yu XP, Geiser AG, et al. Regulation of the human ADAMTS-4 promoter by transcription factors and cytokines. Biochemical and biophysical research communications. 2006;345(1):197-204. Epub 2006/05/09.

258. Thirunavukkarasu K, Pei Y, Wei T. Characterization of the human ADAMTS-5 (aggrecanase-2) gene promoter. *Molecular biology reports*. 2007;34(4):225-31. Epub 2007/01/11.
259. Collins-Racie LA, Flannery CR, Zeng W, Corcoran C, Annis-Freeman B, Agostino MJ, et al. ADAMTS-8 exhibits aggrecanase activity and is expressed in human articular cartilage. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*. 2004;23(4):219-30. Epub 2004/08/07.
260. Kevorkian L, Young DA, Darrah C, Donell ST, Shepstone L, Porter S, et al. Expression profiling of metalloproteinases and their inhibitors in cartilage. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(1):131-41. Epub 2004/01/20.
261. Wachsmuth L, Bau B, Fan Z, Pecht A, Gerwin N, Aigner T. ADAMTS-1, a gene product of articular chondrocytes in vivo and in vitro, is downregulated by interleukin 1beta. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(2):315-20. Epub 2004/02/05.
262. Magana JJ, Galvez-Rosas A, Gonzalez-Huerta C, Duarte-Salazar C, Lara-Alvarado L, Soria-Bastida MA, et al. Association of the calcitonin gene (CA) polymorphism with osteoarthritis of the knee in a Mexican mestizo population. *The Knee*. 2010;17(2):157-60. Epub 2009/09/09.
263. Gonzalez-Canga A, Ugai K, Suzuki M, Okuzawa H, Negishi E, Ueno K. Association of cytosine-adenine repeat polymorphism of the estrogen receptor-beta gene with rheumatoid arthritis symptoms. *Rheumatology international*. 2010;30(9):1259-62. Epub 2010/03/30.
264. Orozco G, Sanchez E, Collado MD, Lopez-Nevot MA, Paco L, Garcia A, et al. Analysis of the functional NFKB1 promoter polymorphism in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Tissue antigens*. 2005;65(2):183-6. Epub 2005/02/17.
265. Shimajiri S, Arima N, Tanimoto A, Murata Y, Hamada T, Wang KY, et al. Shortened microsatellite d(CA)21 sequence down-regulates promoter activity of matrix metalloproteinase 9 gene. *FEBS letters*. 1999;455(1-2):70-4. Epub 1999/07/31.
266. Zaremba T, Thomas HD, Cole M, Coulthard SA, Plummer ER, Curtin NJ. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) pharmacogenetics, activity and expression analysis in cancer patients and healthy volunteers. *The Biochemical journal*. 2011;436(3):671-9. Epub 2011/03/26.
267. Javadi M, Hematti S, Tavassoli M. Polymorphic CA repeat length in insulin-like growth factor 1 and risk of breast cancer in Iranian women. *Med Oncol*. 2012;29(2):516-20. Epub 2011/04/13.

8 .EKLER

EK 1.WOMAC indeksi

A. AĞRI

1. Düz zemin üzerinde yürümekle ağrı
2. Merdiven inip-çıkma ağrı
3. Gece yatakta ağrı
4. oturmak veya uzanmakla ağrı
5. ayakta durmakla ağrı

B. TUTUKLUK

1. Sabah ilk yürüme sırasında tutukluk
2. Gün içersinde oturma-uzanma-istirahat sonrası tutukluk

C. FİZİKSEL FONKSİYON

1. Merdiven inme
2. Merdiven çıkma
3. Otururken ayağa kalkma
4. Ayakta durma
5. Yere eğilme (çömelme)
6. Düz zemin üzerinde yürüme
7. Arabaya inme-binme
8. Alışveriş yapma
9. Çorap giyme
10. Çorap çıkartma
11. Yataktan kalkma
12. Yatakta uzanma
13. Banyo küvetine girme-çıkma
14. Oturma
15. Tuvalet girme-çıkma
16. Ağır ev işleri
17. Hafif ev işleri

EK 2. Lequesne indeksi

1. Gece Ağrısı:

- Yok (0)
- Sadece Hareketle (1)
- Hareket Etmeksizin (2)

2. Sabah Tutukluğu:

- 1 dakika ve altında (0)
- 15 dakika (1)
- 15 dakikanın üzerinde (2)

3. 30 dakika ayakta durduktan sonra ağrı:

- Yok (0)
- Var (1)

4. Yürümele ağrı:

- Yok (0)
- Belli bir mesafe yürüyünce (1)
- Başlangıçtan itibaren (2)

5. Kolların yardımı olmadan sandalyeden kalkarken ağrı

- Yok (0)
- Var (1)

6. Maksimum yürüme mesafesi:

- | | |
|-----------------------|---------------------|
| -Sınırsız (0) | -100-300m (5) |
| -1 km'den fazla (1) | -100 m> (6) |
| -15 dakikada 1 km (2) | -Bir baston ile (7) |
| -500-900m (3) | -İki baston ile (8) |
| -300-500m (4) | |

7. Günlük yaşam aktiviteleri:

- Rahat (0) Zor (1) İmkansız (2)
- Merdiven çıkma
 - Merdiven inme
 - Çömelme
 - Düzensiz zeminde yürüme