

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

KALÇA OSTEOARTRİTİ OLAN HASTALARDA
VİTAMİN D RESEPTÖR GEN ANALİZİ

Dr. Ferhat EGE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Selda SARIKAYA

ZONGULDAK
2012

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

KALÇA OSTEOARTRİTİ OLAN HASTALARDA
VİTAMİN D RESEPTÖR GEN ANALİZİ

Dr. Ferhat EGE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Selda SARIKAYA

ZONGULDAK

2012

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Kalça Osteoartritli Hastalarda Vitamin D Reseptör Gen Fok-I Polimorfizminin Araştırılması

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Ferhat EGE

Tez Savunma Tarihi: 18/07/2012

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Selda SARIKAYA

Doç. Dr. Selda SARIKAYA
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Selim AYDEMİR
Üye

Doç. Dr. Şenay ÖZDOLAP
Üye

Doç. Dr. Özgür ORTANCIL
Üye

Doç. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU
Üye

UYGUNDUR

18/07/2012

Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yardımını, bilgisini ve zamanını esirgemeyen, aynı zamanda tez danışmanım olarak çok desteğini gördüğüm hocam Doç.Dr. Selda Sarıkaya'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince yanında çalışmaktan gurur duyduğum, klinik bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yetişmemde büyük emeği olan; ilgi, anlayış ve desteğini gördüğüm değerli hocalarım Doç. Dr. Şenay Öz dolap, Doç.Dr. Özgür Ortancıl ve Yrd. Doç. Dr. Aynur Başaran'a;

Tezimin istatistiklerinde yardımlarını esirgemeyen öğretim görevlisi Çağatay Büyükuysal'a;

Çalışmamın genetik incelemelerinde katkılarından dolayı Doç. Dr. Ahmet Dursun, Dr. Mehmet Fatih Keni, Dr. Güneş Çakmak'a ve tüm Tıbbi Genetik Anabilim Dalı çalışanlarına;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr.Gülnur Yıldırım Kalabalık, Dr.Erdem Maraşlı, Dr.Ezel Günay, Dr. Funda Canpolat, Dr.Özlem Balbaloğlu, Dr.Perihan Sapmaz Bulmuş, Dr.Aslan Şanlı, Dr.Hatice İkizler May ve Dr.Nercivan Demirbaş ile klinikte çalışan Anabilim Dalı personeline, rotasyonlarım sırasında eğitimime olan katkıları nedeniyle sayın hocalarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Ayrıca beni bu seviyeye getiren aileme,

Eğitimim boyunca hiçbir konuda desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Serap Ege'ye ve biricik oğlum Deniz'e her şey için teşekkürler.

Dr. Ferhat EGE
ZONGULDAK, 2012

ÖZET

Ferhat Ege, Kalça Osteoartriti Olan Hastalarda Vitamin D Reseptör Gen Analizi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Tezi. Zonguldak, 2012.

Osteoartrit (OA) en sık görülen eklem hastalığıdır. Eklem kıkırdağında erozyon, eklem kenarlarında kemik hipertrofisi, subkondral skleroz, synovial membran ve eklem kapsülünde birtakım biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler ile karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır. OA'da etkenler çok faktörlüdür ve risk faktörleri her eklem için farklılık gösterir. D vitamini gen polimorfizminin kalça osteoartrit riskinde belirleyici bir etken olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada Mart 2011 ve Mart 2012 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran hastalar alınmıştır. Kalça OA tanısı alan 80 hasta (çalışma grubu) ve kalça ağrısı olmayan başka bir nedenle hastaneye başvuran aynı yaş grubunda 82 hasta (kontrol grubu) dâhil edilmiştir.

Gruplara göre cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve vitamin D reseptör (VDR) gen polimorfizmi değerlendirildi.

Kalça OA tanısı almış 80 hastanın 59'u kadın, 21'inin ise erkek olduğu tespit edildi. Kontrol grubuna alınan 82 hastanın 60'ı kadın, 22'si erkek olduğu saptandı. Çalışma grubunda ortalama yaş 62.75, kontrol grubunda ise ortalama yaş 61.87 yıl olarak tespit edildi. VDR gen analizi FokI ile çalışıldı. Hastalar VDR gen polimorfizmi açısından incelendiğinde çalışma grubunda 43 hastada FF genotipi, 35 hastada Ff genotipi ve 2 hastada ff genotipi varlığı gözlemlendi. Kontrol grubunda ise 40 hastada FF genotipi, 36 hastada ise Ff ve 6 hastada ff genotipi varlığı tespit edildi. Genotip dağılımları açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Birçok genetik hastalıkta allel sıklığının hastalık etyopatogenezinde rol oynadığı göz önünde bulundurularak hasta ve kontrol gruplarındaki genetik yapı allel sıklığına göre de incelendi. Çalışma grubunda 39 hastada f allel, 121 hastada F allel saptandı. Kontrol grubunda 48 hastada f allel ve 116 hastada F allel varlığı tespit edildi. Allel sıklığı açısından hasta ve kontrol gruplarında yapılan istatistiksel incelemede anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,320$).

Sonuç olarak çalışmamızda kalça OA ile VDR FokI gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, vitamin D reseptör geni, polimorfizm, kalça osteoartriti

ABSTRACT

Ferhat Ege, Vitamin D Receptor Gene Analysis of patients with osteoarthritis of the hip, Bülent Ecevit University School of Medicine, Physical Medicine and Rehabilitation Thesis. Zonguldak 2012.

Osteoarthritis (OA) is the most common disease of the joint. Erosion of the articular cartilage is a degenerative disorder that is characterized with bone hypertrophy on joint edges, subchondral sclerosis and biochemical and morphological changes in joint capsule. OA is a multifactorial disease which has different risk factors for each joint. It is not clear that Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism is a determining factor on hip OA.

Patients who are admitted to Physical Medicine and Rehabilitation department of Bülent Ecevit University between March 2011 and March 2012 are included in this study. Eighty patients who have hip OA are included in the study group and 82 patients who are admitted hospital any reason out of hip pain are included in control group.

Gender, age, body mass index (BMI), and VDR gene polymorphisms are evaluated according to groups.

Fifty nine patients are female, 21 patients are male in the study group. 60 patients were female, 22 patients are male in the control group. The mean ages are 62.75 and 61.87 in the study group and control group respectively. VDR gene analysis is worked with FokI. According to VDR gene polymorphism the genotypes are; FF genotype in 43 patients, Ff genotype in 35 patients, ff genotype in 2 patients in the study group. Genotypes in the control group are; FF genotype in 40 patients, Ff genotype in 36 patients and ff genotype in 6 patients.

There is no significant difference between two groups about genotypes ($p>0.05$).

Allele frequency is also determined in genetic analysis because allele frequency has an effect on etiology and pathogenesis of genetic disorders. There were 39 patients with f allele and 121 patients with F allele in the study group. There were 48 patients with f allele and 116 patients with F allele in the control group.

There is no significant difference about allele frequency between study group and control group ($p=0.320$). As a result, in our study we assign that there is no significant relationship between hip osteoarthritis and Vitamin D receptor FokI genotype.

Keywords: Osteoarthritis, vitamin D receptor gene, polymorphisms, hip osteoarthritis

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİL DİZİNİ	ix
TABLO DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. Osteoartrit.....	1
2.1.1. Osteoartrit tanımı	1
2.1.2. Osteoartritin epidemiyolojisi	1
2.1.3. Osteoartrit risk faktörleri.....	1
2.1.3.1. Değiştirilemeyen sistemik faktörler	2
2.1.3.1.1. Yaş	2
2.1.3.1.2. Cinsiyet.....	2
2.1.3.1.3. Etnik Köken.....	2
2.1.3.1.4. Heredite	3
2.1.3.2. Potansiyel olarak modifiye edilebilen sistemik risk faktörleri.....	8
2.1.3.3. Lokal ekstrinsik faktörler	9
2.1.3.4. Lokal İntinsik Faktörler	10
2.1.4. Patogenez	10
2.1.4.1. Normal eklem kıkırdagın yapısı.....	10
2.1.4.2. Morfolojik Değişiklikler	12
2.1.4.3. Metabolik değişiklikler	12
2.1.5. Osteoartrit klasifikasyonu	13
2.1.6. Osteoartrit klinik bulguları.....	16
2.1.7. Osteoartrit radyolojik bulgular.....	18
2.1.8. Tanı	22
2.2. Kalça Osteoartriti	24

2.3. D Vitamini.....	25
2.3.1. Tanım	25
2.3.2. D Vitamini Metabolizması.....	26
2.3.3. Vitamin D'nin kalsiyum metabolizmasındaki rolü.....	28
2.3.4. Vitamin D'nin kalsiyum metabolizmasıyla ilişkili olmayan dokulardaki rolü.....	29
2.4. Vitamin D Reseptörü.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Olgu Seçimi ve Çalışma Grupları	33
3.1.1. Radyolojik Değerlendirme.....	33
3.1.2. Genetik Değerlendirme	33
3.1.4. İstatistiksel Değerlendirme	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR	45
8. EKLER.....	60
EK-1 Hasta Takip Formu	60
EK-2 Bilgilendirilmiş Olur Formu.....	63
EK-3 Etik Kurul Onayı	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

OA	: Osteoartrit
PGOA	: Primer Generalize Osteoartrit
MZ	: Monozigot
DZ	: Dizigot
ER	: Estrogen Receptor
CPDD	: Calcium Pyrophosphate Deposition Disease
GOA	: Generalize Osteoartrit
VDR	: Vitamin D Reseptörü
COL2A1	: Collagen, Type II, Alpha 1
TGFB1	: Transforming Growth Factor Beta 1
IGF-I	: Insulin-Like Growth Factor 1
US	: Ultrason
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MMP	: Matriks Metalloproteaz
KMY:	: Kemik Mineral Yoğunluğu
ACR	: American College of Rheumatology
DBP	: Vitamin D Bağlayan Protein
OARSI	: Osteoarthritis Research Society International
UV	: Ultraviyole
25(OH)D	: 25 Hidroksi Vitamin D
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism
PCR	: Polymerase Chain Reaction
EAD	: Eklem Aralığında Daralma
LD	: Linkage Disequilibrium
IL-1	: İnterlökin-1
DİF	: Distal İnterfalengial
AA	: Aminoasit

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Superior asetabular osteofitler (OARSI atlası)	20
Şekil 2. Superior eklem aralığı daralması (OARSI atlası)	21
Şekil 3. Medial eklem aralığı daralması (OARSI atlası).....	21
Şekil 4. Vitamin D metabolizması	27
Şekil 5. VDR'nin hedef dokudaki etki mekanizması.....	30
Şekil 6. Vitamin D Reseptörünün Yapısı	30
Şekil 7. VDR gen polimorfizm bölgeleri	31
Şekil 8. VDR Fok I gen polimorfizmi.....	35

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. OA ile ilişkili çeşitli kromozomal lokus alanları	6
Tablo 2. OA ile ilişkili aday gen polimorfizmleri.....	7
Tablo 3. Normal erişkin kıkırdığının biyokimyasal yapısı.....	11
Tablo 4. Eklem kıkırdığının katmanları	11
Tablo 5. Tutulan eklemeye göre OA sınıflandırması.....	14
Tablo 6. Etiyolojik OA sınıflandırması.....	15
Tablo 7. Spesifik özelliklerine göre OA'ın sınıflandırılması.....	16
Tablo 8. Primer ve sekonder osteoartritte tutulan eklemlerin dağılımı.....	16
Tablo 9. Osteoartritte ağrı nedenleri	17
Tablo 10. Osteoartrit Kellgren-Lawrence evreleme sistemi	19
Tablo 11. OARSI atlasına göre kalça osteoartriti skorlaması	19
Tablo 12. El, diz ve kalça eklemleri için tanımlanmış olan OA tanı kriterleri	23
Tablo 13. Gruplara göre cinsiyet dağılımı	36
Tablo 14. Gruplara göre yaş dağılımı	36
Tablo 15. VKİ gruplara göre dağılımı	36
Tablo 16. Gruplara göre VDR genotip dağılımı	37
Tablo 17. Gruplara göre VDR allel dağılımı	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA) sıklıkla yaşlılarda görülen eklem kıkırdağında erozyon, eklem kenarlarında kemik hipertrofisi, subkondral skleroz ve synovial membran ve eklem kapsülünde birtakım biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler ile karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer OA en sık görülen tipidir. Sekonder OA nedenleri metabolik ve endokrin hastalıklar (örn; CPDD (Calcium Pyrophosphate Deposition Disease) hemokromatozis, akromegali), anatomik faktörler (örn; bacak uzunluk farkları, konjenital kalça çıkığı), travmatik olaylar veya inflamatuvar eklem hastalıklarıdır. OA gelişimindeki major risk faktörleri yaş, eklem lokalizasyonu, obezite, genetik yatkınlık, eklem açısı bozuklukları ve cinsiyettir (1).

1960 lı yıllarda Kellgren çoklu eklem tutulumu ile karakterize, heberden nodülleri ve diz OA içeren jeneralize nodal OA'nın birinci derece akrabalarında kontrollere göre 2 kat sıklıkla görüldüğünü bildirmiştir (2). Yapısal genler eklem kıkırdağının bakım ve onarımı, kondrosit proliferasyonunun regülasyonu ve gen ekspresyonu açısından önemlidir, bazı durumlarda (kondrodisplazi) yapısal genler OA'nın tanımlanabilir nedenleridir (3, 4). OA ile ilişkili yapısal aday genler; VDR (Vitamin D Reseptör), COL2A1 (Collogen TypeII Alpha1), COL1A1 (Collogen TypeI Alpha1), IGFI(Insulin-like Growth Factor I), ER (Estrogen Receptor) örnek olarak gösterilebilir (5).

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerinde vital bir rol oynayan Vitamin D reseptörü 100 kb uzunluğundadır (6-9). Vitamin D endokrin sistemi; kemik metabolizması, immün sistem, hücre çoğalması ve farklılaşması dâhil olmak üzere çok çeşitli biyolojik süreçleri içermektedir. Endokrin sistemdeki bu değişimler birçok hastalık ile bağlantılı bulunmuştur. Bu hastalıklar OA, diabet, kanser, kardiyovasküler hastalık ve tüberkülozdur. En çok araştırılması yapılan gen polimorfizmi Vitamin D reseptör gen 3' ucunda bulunan *BsmI*, *ApaI* ve *TaqI* dir (10).

Genel popülasyondaki OA prevalansı ve yaygın klinik heterojenite nedeniyle patogeneze genetik katkının analizi güçtür. OA'nın kalıtsal formlarında bazı genetik varyasyonlar tanımlanmıştır. Farklı lokalizasyonlarda genetik faktörlerin etkisi değişiklik göstermektedir. VDR gen polimorfizminin diz OA riskini artırdığı

saptanmıştır (11) fakat kalça OA ile ilişkisi tam belirlenmemiştir. Bu genetik ilişkilerin ortaya konması ile OA tanı ve tedavisinde kullanılabilircek belirleyicilerin tanımlanması ve hastalığın ilerlemesine predispozisyon oluşturabilecek varyasyonların bulunmasına katkı sağlanacaktır.

Bu alışma, kalça OA olan hastalarda Vitamin D reseptör gen polimorfizminin varlığını araştırmak amacıyla tıpta uzmanlık tezi olarak hazırlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoartrit

2.1.1. Osteoartrit tanımı

OA ilk kez 1890 da sir Arcibald Garrod tarafından tanımlanmıştır (12). OA en sık görülen eklem hastalığıdır. Sadece eklem kıkırdığını değil, subkondral kemik, ligamentler, kapsül, sinovyal membran ve periartiküler kaslar da dâhil olmak üzere tüm eklemi etkilemektedir. Tipik olarak diz, kalça, omurga, 1. metakarpofalangeal eklem, elin proksimal ve distal interfalangeal eklemlerini tutmaktadır (13).

2.1.2. Osteoartritin epidemiyolojisi

Altmış beş yaş üzerindeki kişilerin çoğunda, yetmiş beş yaş üzerindikilerin ise %80'inde radyolojik olarak OA saptanır (1). OA prevalansı 30 yaşın altındaki bireylerde yaklaşık %1,2 iken 40 yaş civarında %10'a ve 60 yaş üzerinde %50 'nin üstüne çıkmaktadır (14, 15). Fallon Halk Sağlığı Planı tarafından semptomatik el OA insidansının yılda 100/100000, kalça OA insidansının 88/100000 ve diz OA insidansının 240/100000 olduğu saptanmıştır (16).

OA, genç erişkinlerde yaralanma ve biyomekanik bütünlüğün kaybı sonrasında gelişebilmekle birlikte, en sık yaşlı bireylerde görülür. Veriler OA'nın kadınlarda erkeklerden daha sık olduğunu göstermektedir. Hastalığın görülme yaşı da cinsiyete bağlı olarak değişmektedir. 45 yaşından önce OA daha fazla olarak erkeklerde görülmekte iken, 45 yaşından sonra kadınlarda görülme sıklığı artmaktadır (17).

2.1.3. Osteoartrit risk faktörleri

OA'da etkenler çok faktörlüdür ve risk faktörleri her eklem için farklılık gösterir (17). OA gelişiminde başlıca etkenler; yaş, eklem lokalizasyonu, obezite, genetik yatkınlık, eklem açılma bozuklukları, travma ve cinsiyettir (18).

2.1.3.1. Değiştirilemeyen sistemik faktörler

2.1.3.1.1. Yaş

Yaş, OA ile en güçlü ilişki gösteren tek risk faktörüdür. Eklem kıkırdağında yaşla birlikte oluşan yapısal ve morfolojik değişiklikler; yıpranma, yumuşama, eklem yüzeylerinde incelme ve matriksin gerilme gücü ve sertliğinde kayıptır. Kondrositlerin onarım kabiliyetlerinin azalması, kas zayıflığı, ligament laksitesi ve propriyosepsiyon kaybı yaşlanmaya bağlı OA gelişiminde rol oynayan faktörlerdir (13). Semptomatik diz OA' sının prevalansı %6 iken bu oran 65 yaş üzerinde %11'e çıkmaktadır (15).

2.1.3.1.2. Cinsiyet

Kadınlarda OA gelişimi erkeklere oranla daha fazladır (19). OA'nın menapoz döneminde artış göstermesi bazı hormonal faktörler üzerinde durulmasına yol açmıştır (13). Kalça OA 55 yaş öncesinde her iki cinsten eşit oranda görülmekle birlikte bu yaştan sonra oran kadınlar lehine artmaktadır. Erkeklerde % 13, kadınlarda %29 oranında çift taraflı tutulum mevcuttur (20). OA prevalansı ve şiddetindeki etnik farklılıkların genetik etkenlere veya bazı durumlarda eklem aşırı kullanımı veya hasarlanmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (21).

2.1.3.1.3. Etnik Köken

OA prevalansı ırklar ve etnik gruplar arasında değişkenlik göstermektedir. Kalça ve el osteoartriti, Bejiing Osteoartrit Çalışması'daki Çinlilerde (22) Framingham Çalışması'ndaki (23) beyazlara oranla daha azdır. Fakat Bejiing OA Çalışması'ndaki Çinli kadınlarda (24) radyolojik ve semptomatik diz OA prevalansı Framingham Çalışması'ndaki beyaz kadınlara (25) oranla daha yüksektir. OA'daki etnik varyasyonlar yaşam tarzı, genetik ve biyolojik risk faktörlerinin araştırılmasını teşvik etmiştir (24).

2.1.3.1.4. Heredite

Herediter OA; primer genaralize osteoartrit (PGOA), ailesel kondrodisplazi ve ailesel CPDD olarak tanımlanmıştır (26). PGOA içeren aileler, genel popülasyona göre daha yüksek oranda OA insidansı gösterirler. Hastalık erken Heberden ve Bouchard nodül gelişimi ve birçok eklemden hızlı kartilaj dejenerasyonu ile karakterizedir (27). Erken aile çalışmalarında; PGOA hastaların 1. derece akrabalarında, radyografik olarak yaygın tutulum normal popülasyona göre 2 kat daha sık görülmektedir (2).

Genetik etkinin nasıl geliştiği tartışmalı olmak ile birlikte yapısal bir defekt (örneğin kollojende) ya da kırık veya kemik metabolizmasında bir değişiklik olabileceği düşünülmektedir. Osteoartritte birden fazla yatkınlık geni olabileceği üzerinde durulmaktadır (1). OA'da rol oynayan genetik etkilere farklı kaynaklarda değinilmiş ve aile hikayesine dayanan epidemiyolojik çalışmalar, akraba ve ikiz çalışmaları, nadir genetik hastalıkların araştırılması esnasında farklı bulgular elde edilmiştir (28).

2.1.3.1.4.1. Aile çalışmaları

Kellgren tarafından İngiltere'de yapılan epidemiyolojik çalışmada ve Amerika'da yapılan bir diğer çalışmada, aile gruplarında el ve diz OA'sı doğrulanmıştır (29). Düşük prevalansından dolayı kalça OA'yı aile topluluklarında çalışmak çok zordur. Bu nedenle son zamanlarda toplumsal tabanlı çalışmalarda kalça OA'ya ait veriler yoktur. Buna rağmen kalça OA prevalansını araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmış; total eklem değişikliği gerçekleşmiş hasta bireyin kardeşinin, kontrole göre 2-3 kat daha fazla OA'ya yakalanma riski taşıdığı belirtilmiştir (30, 31).

2.1.3.1.4.2. İkiz çalışmaları

Çeşitli çalışmalarda, OA gelişiminde genetik faktörlerin önemli ölçüde katkıda bulunduğu gösterilmiştir (32). Monozigotik (MZ) ve dizigotik (DZ) hasta ikizlerin karşılaştırılması ile yapılan çalışmalar, genetik faktörlerin etkilerini ve paylaşılan aile çevresini ayırmamıza olanak sağlar. Kırk sekiz ile yetmiş yaş arası, el ve diz OA'lı 120 DZ ve 130 MZ kadın ikizlerde yapılan klasik ikiz çalışmasında genetik ve

çevresel faktörler değerlendirilmiştir. Kadınlarda el ve diz OA radyografisinde çevresel ve demografik faktörlerden bağımsız olarak genetik faktörlerin, %39-65 arasında değişen bir oranda etkisinin olduğu gösterilmiştir (33). Bu çalışmalarda elde edilen bulgular, omurga, diz, kalça ve el OA'nin değişik oranlarda kalıtsal olduğu yönündedir. OA ile ilgili çeşitli gen çalışmaları yapılmıştır (5).

a)Kollojen gen çalışmaları

Ondört aday genle yapılan linkaj analizlerinde COL2A1 en önemli on genden biri olarak tespit edilmiştir (5). Ailevi kondrodisplazilerde COL2A1 gen mutasyonu tespit edilmiştir (26, 34). Bu gen mutasyonu aynı zamanda erken başlangıçlı PGOA (35, 36) ve CPDD'de görülebilir (37). PGOA ve ailesel CPDD, kromozom 8 q üzerindeki lokuslarla ilişkili bulunmuştur (38). Nodal OA, kromozom 2 q üzerindeki lokuslarla ilişkili bulunmuştur (35, 39). Bu lokusta, kollojen VI α 3 zincirini kodlayan gen bulunur (40).

Loughlin ve arkadaşları; her biri en az iki kardeş içeren 481 ailenin bağlantı analizini kapsayan büyük bir çalışma yürütmüşlerdir, bu ailelerin her biri diz veya kalça eklemi veya her iki eklem ameliyatı geçirenleri içermektedir. Elde edilen bilgilerin en başta anlamlı olmadığı fakat cinsiyete göre ayrıldığında kalça OA'ya sahip kadın grubunda tip IX kollojen geniyle (COL9A1) bağlantı olduğu tespit edilmiştir (41).

b)Östrojen reseptör gen çalışmaları

PGOA, postmenapozal kadınlarda daha belirgin olması üzerine (42, 43). ER kodlayan genler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bir Japon çalışmasında, ER α gen lokusu ile PGOA arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (44).

c)Vitamin D reseptör gen çalışması

Epidemiyolojik çalışmalarda radyografik olarak diz veya elinde değişiklik görülen kadınlarda, yaş ve diğer düzeltmeler yapıldıktan sonra, OA bulunmayan kadınlara

göre KMY' de artış bulunmuştur (45, 46). KMY'yi etkileyen genetik faktörler OA gelişiminde bu sebepten dolayı bir rol oynuyor olabilir (47). VDR gen polimorfizmi ile KMY ilişkisinin ortaya konmasından sonra OA ile mümkün olabilecek ilişkinin incelenmesi açısından çalışmalar yapılmıştır (5). Finlandiya'da 543 kadın üzerinde yapılan çalışmada VDR polimorfizminin simetrik el OA sınıfının etiyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (47). Yapılan çalışmalarda VDR gen polimorfizmi ile dizde (11, 48) ve omurgada (49) osteofit oluşumu ile anlamlı ilişki bulunmuştur (2.27 kat artmış rölatif risk). VDR gen TT genotipinde, tt genotipine göre spinal osteofit oluşumunda ve disk aralığı daralmasında %50-60 daha düşük risk olduğu saptanmıştır (49). Reseptör polimorfizmi direk olarak OA patofizyolojisini etkileyerek osteofit oluşumuna veya disk aralığının daralmasına neden olabilir (5). Ayrıca öne sürülen hipotezlerden biri ailesel OA için önemli aday genlerden biri olan COL2A1 ile VDR gen polimorfizmi arasında bağlantı analizi LD (Linkage Disequilibrium) olabileceğidir (5).

d)Diğer Aday Gen Çalışmaları

Bulgular osteoartritin büyük ölçüde kalıtsal bir hastalık olduğunu göstermiştir, bu noktadan sonra hangi genlerin bu hastalıkla ilişkili olduğu araştırılmaktadır (5). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, OA ile ilişkili bulunan diğer aday genlerin yeni polimorfizmleri bulunmuştur. Bunlar IGFI (50) COL1A1 (51) COL2A1 (52, 53) TGFB1 (54) ve agregan proteoglikan içeren genlerdir. OA ile ilişkili aday genetik polimorfizm listesi Tablo 2' de gösterilmiştir (5). Bağlantı çalışmaları, 2q, 9q, 11q, ve 16p kromozomları üzerindeki nicel özellik lokuslarını da aday kromozomal bölgeler arasına dâhil etmiştir. Bu kromozomlar üzerinde OA için aday genler, normal kıkırdağın hücre dışı matriksinde bulunan molekülleri kodlarlar (28). OA ile ilişkili çeşitli kromozomal lokus alanları Tablo 1'de gösterilmiştir (5).

Tablo 1. OA ile ilişkili çeşitli kromozomal lokus alanları

Kromozom	Etkilenen Bölge	Fenotip
8q	GOA	Erken başlangıçlı OA, CPDD
2q23–35	El	Nodal OA
11q	Kalça, diz	Kadın OA
2q		Kadın OA
4q		Kadın Kalça OA
6p/6q		Kalça OA
11q		Kadın OA
16p/16q		Kadınlarda kalça OA
2q12–13	El	DİF OA
4q26–27		DİF OA
7p15–21		DİF OA
X-cen		DİF OA
4q35		DİF OA
6q12–13	Kalça, diz	Kadınlarda kalça OA
6p21.3		Kadınlarda kalça OA
2q31		Kadınlarda kalça OA

Tablo 2. OA ile ilişkili aday gen polimorfizmleri

Genetik Polimorfizm	Fenotip	İlişki Varlığı
VDR	Kadın diz OA	Var (11)
	Diz OA(osteofit)	Var (48)
	Kadın OA(Kalça replasmanı)	Yok (55)
	El, Kalça, Diz OA	Yok (56)
	İdiyopatik OA	Yok (51)
COL2A1	PGOA/Kondrodisplazi	Var (4)
	Nodal GOA	Yok (57)
	GOA, Parmak eklemlerinde OA	Yok (58)
	GOA	Var (52)
	Kadın OA(Kalça replasmanı)	Yok (55)
	GOA	Var (59)
	Diz OA(eklem aralığında daralma)	Var (53)
COL1A1	Kadın OA(Kalça replasmanı)	Yok (55)
	İdiyopatik Kadın OA	Var (51)
ER α	GOA	Var (44)
	İdiyopatik OA	Yok (51)
TGFB1	Omurga OA(osteofit)	Var (54)
IGF-I	GOA	Var (50)
Agrekan Proteoglikan	Erkek bilateral el OA	Var (60)

2.1.3.2. Potansiyel olarak modifiye edilebilen sistemik risk faktörleri

2.1.3.2.1. Obezite

Obezite, OA için değiştirilebilir risk faktörlerinden en sık görülenidir. Obezitenin diz OA ile anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (32). Vücut ağırlığında % 20'den fazla artış diz OA riskini 7-10 kez artırır. Obesite ile kalça ve el OA'sı arasında daha az bir risk artışı söz konusudur (61). Buna rağmen yapılan bazı çalışmalarda obezitenin kalça OA riskini artırdığı gösterilmiştir. İleri evre kalça OA tanısı konan hastalarda yapılan çalışmada hastaların % 68'i fazla kilolu olarak değerlendirilmiştir (62). Yüksek VKİ kalça ekleminin aksiyel ekseninde tekrarlayan yük artışına neden olduğu (63, 64) ve bununda kalça OA patogenezi etkileyebileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (65-67).

2.1.3.2.2. Beslenme

D vitamini kan serum düzeyi veya D vitamin alımı orta-düşük olan kişilerde OA progresyon riskinin üç kat arttığı ancak yeni başlangıçlı OA ile ilişkili olmadığı Framingham Çalışması ile gösterilmiştir (68). Bunun yanında postmenapozal kadınlarda yapılan bir çalışmada düşük serum D vitamin düzeyi ile eklem ağrısı arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (69). Düşük K vitamini düzeyleri, artmış el ve diz OA'i riski ile ilişkilidir (70). Orta-yüksek miktarda C vitamini alan kişilerde, düşük miktarda C vitamini alan kişilere göre radyografik OA gelişim riskinin üç kat azaldığı gösterilmiştir (71).

2.1.3.2.3. Kemik mineral yoğunluğu

Subkondral KMY artışı, eklem kartilajına binen yükü dolayısıyla OA riskini artırır (72). Osteoporozla bağlı kemik kitlesindeki azalma sayesinde subkondral kemiğin şok absorban özelliğinin arttığı ve böylece eklem kıkırdağının korunduğu varsayılmaktadır (73). Yüksek KMY kalça, diz ve el OA'yı artırır (74). Obesite ve yüksek KMY, ekleme binen yük artışı ile mekanik olarak OA'ya yol açarken, el OA'da daha çok metabolik, hormonal ve genetik faktörler sorumludur (45). Klinik

gözlemler azalmış KMY, kadınları OA oluşumuna karşı koruyabileceği ve OA'nın osteoporoz gelişimini geciktirebildiği yönündedir (75).

2.1.3.3. Lokal ekstrinsik faktörler

2.1.3.3.1. Travma

Primer OA'da tutulması beklenmeyen bir eklemden OA varlığında, travma öyküsü özellikle sorgulanmalıdır (76). Subfraktür düzeyindeki travmanın, kalsifiye kartilaj zonunda "tide mark"ın çoğalması kalsifiye olmayan zonun incilmesi ve OA'nın tipik değişiklikleri ile remodelingi hızlandırdığı gösterilmiştir (77).

2.1.3.3.2. Fiziksel aktivite

Düzenli egzersiz, eklem kıkırdığının yapı ve metabolik fonksiyonunun korunması açısından önemlidir. Koşu ve düşük darbeli aktivitelerin OA riskini arttırmadığı gösterilmiştir (78).

2.1.3.3.3. Meslek

Tekrarlayan aktivite, OA gelişimine yol açan önemli etmenlerden biridir. Tekrarlayan parmak kavrama ile ilgili mesleklerde çalışan kadın işçilerde DİF (Distal İnterfalengial) eklem OA'sı daha yüksek oranda görülür. Ağır kaldırma ile ilişkili işler kalça OA riskini artırır (79). Tarım işçilerinde kalça OA'sı 2-8 kat daha sık görülür (80, 81). Havalı matkapla çalışanlarda omuz ve dirsekte, baletlerde ayak bileğinde, boksörlerde karpometakarpal eklemlerde, elleriyle pamuk toplayanlarda el OA'sı (özellikle DİF eklemlerinde) ve basketbolcularda ve dizini bükerek çalışanlarda diz eklemi OA'sı daha yüksek oranda görülmektedir (76).

2.1.3.4. Lokal İntinsik Faktörler

Femoral epifiz kayması, gelişimsel kalça displazisi ve Legg-Calves-Perthes hastalığı kalça OA riskini artırır. Ayrıca ligament laksitesi, eklem propriosepsiyon bozukluklarında OA riski artar (82).

Alt ekstremitte kas güçsüzlüğü özellikle kuadriseps kas güçsüzlüğü diz OA'da sık görülen bir semptomdur ve diz OA gelişmesine ve progresyonuna katkıda bulunur (83).

Yaş ilerledikçe kas kitlesi, kas kuvveti, görme keskinliği ve algılama değişmekte, bu da koruyucu kas reflekslerini etkilemektedir. Eklem içi veya çevresindeki mekanoreseptörlerdeki hasar sonucu propriosepsiyon bozulmaktadır. Bunun en klasik örneği Charkot eklemidir (84).

2.1.4. Patogenez

OA, kıkırdak, sinovyum ve komşu kemik gibi eklemün tüm yapılarını içeren ve /veya inflamatuvar etkilere cevap olarak gelişen dinamik bir süreçtir. Normal bir eklemden aşırı yüklenme veya hasarlı bir kıkırdak ve çevre dokulara binen normal yükler sonucu gelişir (1).

2.1.4.1. Normal eklem kıkırdağın yapısı

Kıkırdak, %65-80'i su %20-35 katı olan bir ekstrasellüler matriks ve bu matriks içine dağılmış olan kondrositlerden meydana gelir. Kondrositler, hem yapım hem de yıkımdan sorumlu hücreler olarak kıkırdak homeostazını sağlar, değişen kimyasal ve mekanik şartlara göre perisellüler matriksin yapımı, idamesi, yıkımı ve gerekirse yeniden şekillenmesini gerçekleştirirler. Dokunun %5-6'sı çoğunluğu hidroksiapatitin oluşturduğu inorganik materyalden meydana gelir. Organik madde içeriğini kollojen ve proteoglikanlar oluşturur. Kollojenin % 90'ı tip2 kollojendir. Normal erişkin kıkırdağının biyokimyasal yapısı Tablo 3'de gösterilmiştir (1).

Tablo 3. Normal erişkin kıkırdağının biyokimyasal yapısı

Toplam ağırlık olarak	Yüzde değerleri
Su	%66-78
Katı madde	%22-34
Kuru ağırlık olarak	
İnorganik	
Kristaller	%5-6
Organik	
Tip 2 kollojen	%48-62
Proteoglikan	%22-38
Nonkollojen matriks proteinler	%5-15
Minör kollojenler	%5
Lipid	%1
Hyaluronat,diğer sakkaridler	%1
Kondronektin	%1

Eklem yüzeyinden derine doğru gidildikçe, kondrosit yoğunluğu azalır ve hacmi artar. Su oranı azalır, kollojen liflerinin kalınlığı artar. En yüzeyel tabakada lifler yüzeye paralel, derin tabakalarda ise yüzeye dik dizilim gösterirler (85, 86). Yüzeyel bölgede orta ve derin bölgeye göre proteoglikan miktarına oranla daha fazla kollojen bulunmaktadır.

Sinir innervasyonu olmayan, avasküler, beslenmesi çift yönlü difüzyon sistemi ile sağlanan eklem kıkırdağı dört farklı katmanı olan heterojen bir yapıdır. Eklem kıkırdağının katmanları Tablo 4’te gösterilmiştir (87).

Tablo 4. Eklem kıkırdağının katmanları

1.Yüzeyel tanjansiyel bölge
2.Orta (geçiş) bölge
3.Derin (radial) bölge
4.Kalsifiye kıkırdak bölgesi

2.1.4.2. Morfolojik Değişiklikler

Hyalin kıkırdak kaybı, anabolik süreç ile lizozomal proteazlar, nötral metalloproteinazlar ve kollejenazlar tarafından yürütülen katabolik süreçler arasındaki dengesizlikten kaynaklanan OA'nın çok özel bir bulgusudur (1). Başlangıçta kondrositler artmış miktarda kıkırdak matriks molekülleri ve matriksi yıkan metalloproteinazlar sentez ederler ancak süreç ilerledikçe kondrositlerin matriks yapım faaliyetleri azalır. Başlangıç döneminde kondrositlerin yapım faaliyetleri artmış olmakla birlikte yapılan kollojen, proteoglikan ve hyaluronanlar normal fonksiyonel özelliklere sahip olmadığından oluşan kıkırdak yük taşımak için gerekli biyomekanik özelliklere sahip değildir. Sorunun ilerlemesiyle, IL-1 ve diğer inflamatuvar mediyatörlerle uyarılan katabolik proteinler ve yükün normal dağılımının bozulması sonucu, kondrositlerin yapım çabalarının da sonuçsuz kalmasıyla kıkırdakta fibrilasyonlar ve erozyonlar gelişir. Fibrilasyon ve erozyonlar ilerledikçe alttaki kemik doku açığa çıkar. Proteoglikanların histokimyasal matriks boyanması bozulur ve kalsifiye kıkırdağı radial zondan ayıran *tidemark* kapiller invazyona uğrar (1).

2.1.4.3. Metabolik değişiklikler

Kıkırdak ana komponentleri olan agrekan ve tip 2 kollojenin yıkımından sorumlu mekanizmalar üzerinde yapılan yoğun araştırmalar sonucu yıkımda rol alan kollejenaz ve 25 'den fazla matriks metalloproteinazlarının (MMP) tanımlanması ile patogeneizde önemli yol alınmıştır. Osteoartritik kıkırdakta MMP-1,3,9 ve MMP-13 varlığı gösterilmiştir. Her bir kıkırdak katmanında gösterilen MMP'lerin o katmana özgü rolleri olduğu düşünülmektedir. MMP'leri yapan hücreler, aynı zamanda dokuda metalloproteinazları inhibe eden ve TIMP adı verilen inhibitörlerini de üretmektedir. OA da MMP'lerin TIMP'lere üstünlüğü şeklinde bir dengesizlik gelişmektedir (1, 88).

OA genel olarak dejeneratif –noninflamatuvar bir sorun olarak ele alınmakla birlikte hastaların çoğunluğunda hafif derecede sinovyal inflamasyon geliştiği de bilinmektedir (89). OA 'da sinovitisin neden geliştiği çok iyi bilinmemekle birlikte

hasarlanan kondrositlerin aktive makrofajlar gibi inflamatuvar mediyatörler salgıladığı düşünülmektedir (90).

Nitrik oksitin, matriks sentezini inhibe ettiği veya kondrositlerin apoptozunu arttırdığı öne sürülmektedir (91). OA'da kondrosit sayısının azalması, patogeneze hücre ölümünün de söz konusu olabileceğini düşündürmektedir ancak erken dönem ve ilerlemiş OA'da apoptozis varlığı veya reaktif hücre proliferasyonuna ait belirgin kanıt elde edilememiştir (92).

OA'da klinik olarak subkondral skleroz ve osteofit oluşumu şeklinde yeni kemik yapımı söz konusudur. Subkondral sklerozun varlığı OA'nın kıkırdakta mı kemikte mi başladığı tartışmalarına yol açmaktadır. Kemik doku, kıkırdağın aksine tamir, uyum ve eklemin şeklini değiştirme yeteneği taşıdığı için önemlidir. Ancak değişikliklerin hangi dokuda başladığı henüz kesinlik kazanmamıştır (93).

OA patogenezi mekanik yönden, mekanik etkenlerin tetiklediği biyokimyasal süreçlerin eşlik ettiği bir eklem yetmezliği olarak ele alınabilir. Normal eklemler yüklenme ve harekete dayanıklı yapılardır. Kondrositler metabolik fonksiyonlarını sürdürebilmeleri için aralıklı yüklenme ve hareket şeklinde uyarılara ihtiyaç duyarlar. Kıkırdağın mekanik yüklenmelere karşı direnci, OA patogenezinde önemli yer tutar. Günlük yaşam esnasında defalarca yüklenmelere maruz kalan eklem yüzeyleri, kıkırdağın yapısı sayesinde bu yüklere uyum sağlayarak şekillerini ve yüzeylerini bozulmaktan ve sürtünmeden korurlar. Kondrositler, mekanik yüklenmeyi oluşturan fizikokimyasal değişikliklerle algılayarak metabolizmayı düzenlerler (1). Şişmanlık, bazı mesleki uğraşlar, eklem instabilitesi, ağır fiziksel aktivite kemik yoğunluğunun yüksekliği veya eklem anatomisinin bozukluğunda olduğu gibi eklemlerin aşırı yüklenmesi ise OA' da patogenezi başlatan veya seyrini ağırlaştıran bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır (94, 95).

2.1.5. Osteoartrit klasifikasyonu

OA sınıflaması tutulan eklem, etyolojiye ve spesifik tutulumu göre yapılır (1). Etiyolojiye göre sınıflandırma daha sık kullanılır ve OA primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer OA, idiopatik OA olarak da adlandırılır ve etyolojisi bilinmez.

Sekonder OA ise önceden gelişmiş bir eklem patolojisi sonrasında ortaya çıkar. Tablo 5-6-7’de OA sınıflaması verilmiştir (1).

Tablo 5. Tutulan eklemleme göre OA sınıflandırması

A. Tutulan eklem sayısına göre a- Monoartiküler b- Oligoartiküler c- Poliartiküler
B. Tutulan eklem lokalizasyonuna göre a-Kalça OA 1. Superolateral 2. Medial 3. Konsantrik b-Diz OA 1. Medial kompartman 2. Lateral kompartman 3. Patellofemoral kompartman c- El OA 1. İnterfalangial eklemler 2. Birinci karpometakarpal eklemler d- Vertebra OA 1. İntervertebral disk hastalığı 2. Apofizyal eklemler e-Ayak OA 1. Metatarsofalangial eklemler

Tablo 6. Etiyolojik OA sınıflandırması

A.Primer (İdiopatik) OA
B. Sekonder OA a. Metabolik nedenlere bağlı 1. Okranozis 2. Akromegali 3. Wilson Hastalığı 4. Hiperparatiroidizm 5. Hemokromatozis 6. Kashin-Back hastalığı 7. CPDD (gut, psödogut) b. Anatomik nedenlere bağlı 1. Üst femoral epifiz kayması 2. Epifizyal displazi 3. Doğuştan kalça çıkığı 4. Blount hastalığı 5. Perthes hastalığı 6. Bacak boyu eşitsizliği 7. Hipermobile sendromları c. Travmatik nedenlere bağlı 1. Majör eklem travması 2. Ekleme uzanan kırıklar ve osteonekroz 3. Eklem cerrahisi 4. Kronik hasarlanma (meslek artropatileri) d. İnflamatuvar nedenlere bağlı 1. İnflamatuvar hastalıklar (romatoid artrit gibi) 2. Septik artrit e. Nöropatik hastalıklara bağlı (charcot eklemi) 1. Tabes Dorsalis 2. Diabetes mellitus f.Bağ doku hastalıkları 1.Hipermobile sendromları 2.Mukopolisakkaridozlar

Tablo 7. Spesifik özelliklerine göre OA’ın sınıflandırılması

A. İnflamatuar OA
B. Erozif OA
C. Atrofik veya destruktif OA
D. Kondrokalsinozis ile beraber olan OA
E. Diğerleri

2.1.6. Osteoartrit klinik bulguları

OA, genellikle selim seyreden bir hastalık olmasına rağmen bazen ileri derecede dejeneratif değişiklikler hastanın günlük hayatını önemli derecede etkiler. Osteoartrit, iş gücü kaybına, günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanmaya ve sakatlığa neden olabilir (96). Primer OA’ya bağlı semptomların ortaya çıkması 40 yaşından önce nadirdir. Primer hastalıkta semptomların sıklığı ve şiddeti yaşla birlikte progresif olarak artmaktadır. Genç yaşta ağır OA görülmesi altta yatan sekonder etyolojik faktörleri akla getirmelidir (1). Primer ve sekonder osteoartritte tutulan eklemlerin dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir (1).

Tablo 8. Primer ve sekonder osteoartritte tutulan eklemlerin dağılımı

Primer OA’da sıklıkla tutulan eklemler	Sekonder OA’da sıklıkla tutulan eklemler
Elde DİF eklemler	Elde metakarpofalangial eklemler
Elde PİF eklemler	El bilekleri
Elde 1.karpometakarpal eklem	Dirsekler
Omuzun akromiyoklavikular eklemi	Omuzun glenohumeral eklemi
Kalça eklemleri	Ayak bilekleri
Diz eklemleri	Ayakta 2-5. metatarsofalangial eklemler
Ayakta 1.metatarsofalangial eklem	
Servikal-lumbosakral omurganın faset (apofizyal) eklemleri	

Genellikle OA’ın ilerlemesi el eklemlerinde en hızlı, diz eklemlerinde en yavaş, kalça eklemlerinde ise orta hızdadır. Periferik ve spinal OA’ya bağlı klinik bulgular devamlı veya intermittan olabilir. Eklem anatomisinde gözlenen radyolojik

değişiklikler ile semptomlar ve sakatlık arasında her zaman korelasyon saptanmaz (1).

OA’de major belirti ve bulgular (96).

- 1- Eklem ağrısı
- 2- Hareketsizlik sonrası tutukluk
- 3- Eklem hareket açıklığında kısıtlanma
- 4- Deformite

1-Ağrı:

OA’ lı hastaların en sık doktora başvurma sebebi ağrıdır. OA ağrısı bazen alevlenme dönemlerinde akut bir komponent içermesine rağmen genelde kronik bir ağrıdır ve kas iskelet kaynaklı kronik ağrı nedenleri arasında OA ilk sırada yer almaktadır (97). Belirli bir ekleme sınırlı olabileceği gibi, başka bölgeye de yansıyabilir. Örneğin kalça OA’da ağrı dize, lomber faset OA’da ise kalçaya yayılabilir (1). Ağrı başlangıçta eklem hareketi ile artar, istirahat ile azalır veya kaybolur (mekanik ya da dejeneratif tipte ağrı). Zaman içinde hastanın ağrısı artar (96). Kıkırdağın sinirsel innervasyonu yoktur ve ağrı, intraartiküler ve periartiküler yapılardan kaynaklanmaktadır (1). Tablo 9’da OA’daki ağrı nedenleri gösterilmiştir (76).

Tablo 9. Osteoartritte ağrı nedenleri

Eklem çevresindeki kaslarda güçsüzlük ve spazm
Subkondral kemikte, kemik içi basıncındaki artış
İnflamatuvar sinovit
Eklem kapsülü ve ligamanların gerilmesi
Bursit, tenosinovit
Osteofitlere bağlı periostal elevasyon
Trabeküler mikrofraktürler

2- Eklem sertliği:

Eklem tutukluğu sık görülen bir semptomdur. Daha sık sabahları ve belirli bir süre hareketsizliği takiben ortaya çıkmaktadır. Sabah tutukluğu süresi, romatoid artrit ve diğer inflamatuvar hastalıklardakinin aksine 30 dakikanın altındadır. Zaman

içinde eklem yapısının bozulması ve kapsüler fibrozise bağlı olarak sertlik kalıcı hale gelir. OA tanısı olan hastalarda gelişen eklem tutukluğunun bir başka tipik özelliği, gün içinde istirahati takiben ilk hareketlerle ortaya çıkan geçici sertlik halidir (1).

3- Eklem hareket açıklığında kısıtlanma

Eklem hareket açıklığı zamanla azalır (96). Şikayet, eklem hareket açıklığı boyunca hareket ettirmede zorluk olarak ifade edilir. El OA'da kavrama yetersizliği, omuz OA'da giyinme zorluğu, diz OA'da diz çökmede güçlük, kalça OA'da ayak tırnaklarını kesmede güçlük gibi (76) günlük yaşam aktivitelerinde zorluklar gelişir.

4- Deformite:

Hastalığın ilerleyen evrelerinde kıkırdak kaybı, subkondral kemikte kollaps oluşumu sonucunda deformiteler gelişir. Marjinal osteofitler palpe edilebilir. İlerlemiş olgularda deformite, subluksasyon veya aşırı kemik proliferasyonu meydana gelebilir (96). Dizlerde O-bacak veya X-bacak deformiteleri gelişebilir. OA hastaların eklem hareketleri sırasında krepitasyon olabilir (1).

2.1.7. Osteoartrit radyolojik bulgular

1-Direk grafi

OA'nın tanımlanmasında radyolojik görüntüler önemli yer tutar. OA eklem aralığında daralma (EAD), osteofit, subkondral skleroz, kist formasyonu sık karşılaşılan radyolojik görüntülerdir. Bu görüntüler kıkırdak kaybının ve subkondral kemik reaksiyonun değişik yönlerden ölçümü için kullanılabilir. Radyolojik olarak çeşitli derecelendirme sistemleri önerilmiş olmasına rağmen epidemiyolojik çalışmalarda en çok *Empire Rheumatism Council Sistemi* kullanılmaktadır (1). Bu sistem, ilk kez 30 yıl önce Kellgren ve Lawrence tarafından kullanılmıştır (98). Bu sisteme göre değişik OA'lı eklemler 0-4 arasında 5 derecede değerlendirilir. Bu değerlendirme Tablo 10'da gösterilmiştir (98).

Tablo 10. Osteoartrit Kellgren-Lawrence evreleme sistemi

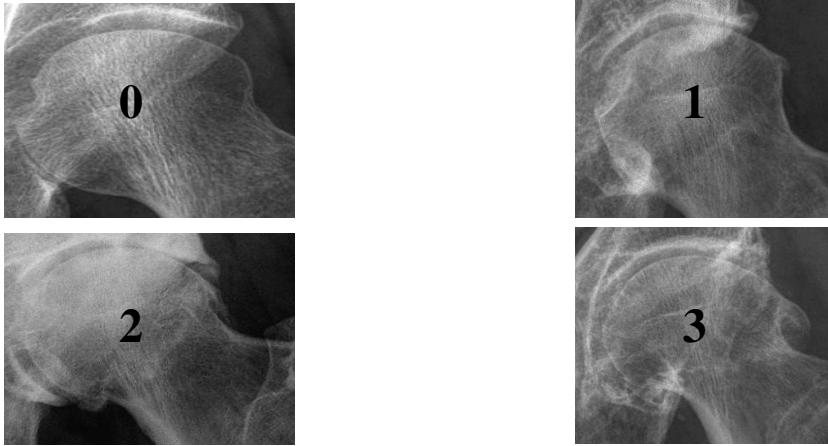
Evre 0 Normal
Evre 1 Süpheli eklem aralığı daralması, olası osteofit
Evre 2 Olası eklem aralığı daralması, kesin osteofit
Evre 3 Kesin eklem aralığı daralması, orta derecede multipl osteofit, skleroz başlangıcı
Evre 4 Eklem aralığında ileri derecede daralma, osteofitler, skleroz ve kistler

Kellgren ve Lawrence skalası osteofit varlığına dayanır. Her bir radyolojik bulguyu ayrı olarak derecelendirmez. Güvenilirliği oldukça değişkendir (99). Her bir bulgunun ayrı skorlandığı yöntemlerin uygulaması daha kolay ve daha fazla bilgi vericidir (100). 1995 yılında OARSI(Osteoarthritis Research Society International) tarafından el, kalça ve diz OA lezyonları derecelendirmesinde bir şablon ve kılavuz olarak kullanılmak üzere OA radyografik atlası geliştirilmiştir. 2007 yılında güncellenmiştir. OARSI atlasında her radyolojik bulgu ayrı olarak derecelendirilir (101). Değerlendirme radyolojik atlastaki indeks grafiplerle karşılaştırılarak yapılır. OARSI atlasında, kalça OA için skorlama tablo 11’de gösterilmiştir (101).

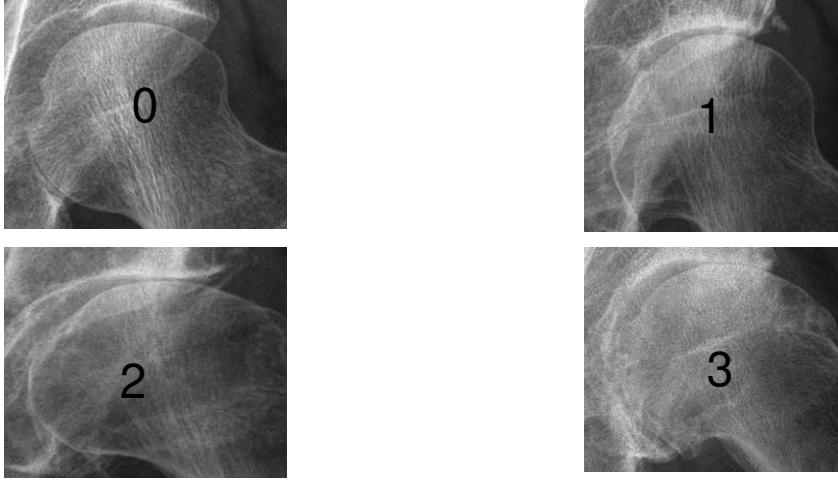
Tablo 11. OARSI atlasına göre kalça osteoartriti skorlaması

Marjinal osteofitler	Superior asetabular	(0-3+)
	Superior femoral	(0-3+)
	İnferior femoral	(0-3+)
	İnferior asetabular	(yok/var)
Eklem aralığı daralması	Superior	(0-3+)
	Medial	(0-3+)
Diğer	Asetabular subkondral kist	(yok/var)
	Asetabular subkondral skleroz	(yok/var)
	Femoral subkondral skleroz	(yok/var)
	Femur başında yassılaşma	(yok/var)
	Medial femoral kalkarda kalınlaşma	
	(buttressing)	(yok/var)

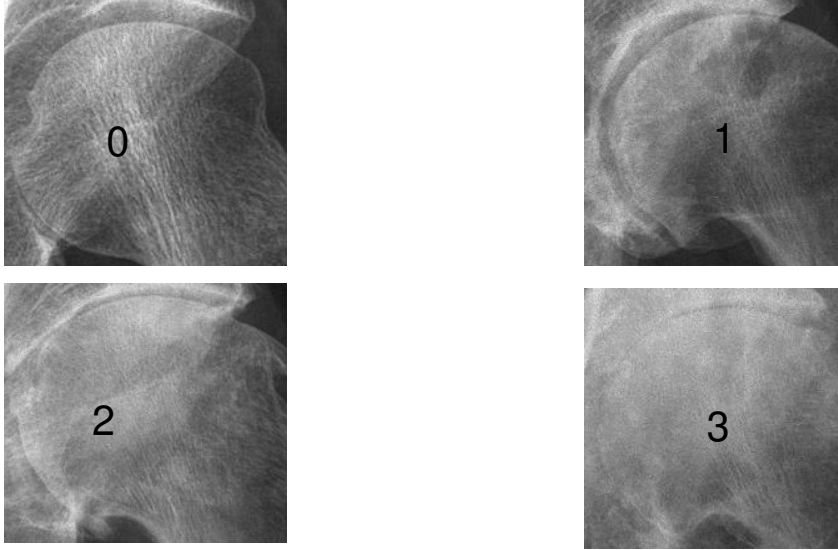
OA’te direkt radyograflerde eklem aralığında asimetrik daralma, subkondral skleroz, subkondral kistler, osteofitler ilerleyen dönemde deformite, subluksasyon ve eklem faresi denen eklem içi kemik parçaları izlenebilir (1). Direkt radyografik görünüm o kadar tipiktir ki, çoğu zaman diğer görüntüleme yöntemlerini kullanmaya gerek kalmaz ve OA’da ilk seçilecek görüntüleme yöntemidir. Kolay bulunabilen, nisbeten ucuz ve en basit tekniktir (76). Direkt radyografler ile OA’i değerlendirebilmek amacı ile Kellgren ve Lawrence tarafından 1957 yılında geliştirilmiş radyolojik evreleme sistemi kullanılmaktadır (98). 1995 yılında OARSI tarafından el, kalça ve diz osteoartrit lezyonları derecelendirmesinde, şablon ve kılavuz olarak kullanılmak üzere osteoartrit radyografik atlası geliştirilmiş ve 2007 yılında güncellenmiştir. OARSI atlasında her radyolojik bulgu ayrı olarak derecelendirilir (101). Değerlendirme radyolojik atlastaki indeks graflerle karşılaştırılarak yapılır. OARSI atlasında kalça eklemi için kullanılan radyolojik indeks grafler şekil 1-2-3’de gösterilemiştir.



Şekil 1. Superior asetabular osteofitler (OARSI atlası)



Şekil 2. Superior eklem aralığı daralması (OARSI atlası)



Şekil 3. Medial eklem aralığı daralması (OARSI atlası)

Özellikle diz ekleminde hiyalin kıkırdağın kalınlığını değerlendirmek amacıyla ayakta eklem ağırlık bindirilerek anteroposterior grafi çekilebilir (1). El el bileğini değerlendirmede her iki el-el bileğini içeren postero-anterior el-el bileği grafisi çekilebilir. Kalça eklemini değerlendirmede ayakta, ayaklar 15-20° iç rotasyonda anteroposterior pelvis grafisi çekilebilir. Direkt grafiler eklem kıkırdağı hakkında dolaylı bilgi vermesi, eklem kıkırdağındaki erken değişikliklerin değerlendirilmesinde yetersizlik olması, sinovyum, menisküsler ve OA patofizyolojisinde rol oynayan diğer kemik olmayan yapıları doğrudan görüntüleyememesi nedeniyle sınırlı bir değere sahiptir (102).

2-Manyetik rezonans (MR) görüntüleme:

Kıkırdak değişikliklerini, kemik anormalliklerini, kemik ve sinovial membranın enflamasyonunu tespit edebilir. OA erken tanısında, hastalık şiddeti ve progresyonunun belirlenmesinde ve tedaviye cevabın belirlenmesinde direkt radyografiden üstündür, ancak OA'ın klinik değerlendirilmesinde rutinde yeri yoktur (102). Trabeküler kemiği detaylı görüntülemesi ve kesitsel görüntüleme yapabilmesi nedeniyle direkt radyografiye minimal üstünlüğü vardır ve intraartiküler küçük kemik fragmanların görüntülenmesinde kullanılabilir (103).

3-Ultrasonografi (US):

OA'da US eklem efüzyonları, sinovit, sinovial hipertrofi, bursit, kartilaj lezyonları, erozyon ve kistleri, osteofitleri değerlendiren değerli bir araçtır. Direkt radyografinin gösteremediği erken dönem değişiklikleri değerlendirmeye, progresyonunu ve tedaviye cevabı izlemeye olanak sağlar (104).

4-Artroskopi:

Artroskopi, kıkırdak ve fibrokıkırdak-menisküs, sinovyum ve bağlar dahil olmak üzere diğer eklem içi yapıları direkt olarak ve en iyi şekilde görüntüleyebilir. Yüzeysel eklem bozukluklarını ölçmek için en hassas tekniktir. Ancak sinovyal sıvı bulanık olduğunda görüntü engellenebilir (105).

2.1.8. Tanı

OA'nın her eklemden farklı özellikler göstermesi değişik eklemler için tanı kriterlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. En yaygın kullanılan tanı kriterleri ACR (American College of Rheumatology) tarafından geliştirilmiştir (106-108). El, diz ve kalça eklemleri için tanımlanmış olan kriterler tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. El, diz ve kalça eklemleri için tanımlanmış olan OA tanı kriterleri

El (klinik)

1. Bir önceki ayın çoğu günlerinde el ağrısı veya sızlama ve katılık 2. Seçilmiş 10 eklemde en az 2'sinde sert şişlik saptanması 3. En fazla 2 MKF eklemden şişlik 4. En az 2 DİF eklemden sert şişlik 5. Seçilmiş 10 eklemden en az 1inde deformite • 1,2,3,4 VEYA 1,2,3,5 varsa OA tanısı konur • Seçilmiş 10 eklem: bilateral 2. ve 3. PİF ve DİF eklemleri ile 1.KMK eklem
--

KMK: Karpometakarpal PİF: Proksimal interfalangeal DİF: Distal interfalangeal

Kalça (klinik ve radyolojik)

1. Bir önceki ayın çoğu günlerinde kalça ağrısı 2. ESH 20mm/saat veya altında olacak 3. Femur ve/veya asetabulumda (radyografik olarak) osteofitler 4. Radyografik olarak kalça eklem aralığında daralma • 1,2,3 veya 1,2,4 veya 1,3,4 varsa OA tanısı konur
--

Diz (klinik)

1. Bir önceki ayın çoğu günlerinde diz ağrısı 2. Aktif eklem hareketi sırasında krepitasyon saptanması 3. 30 dakika veya daha az süren sabah katılığı 4. Yaşın 38 veya daha fazla olması 5. Dizde kemik yapıda genişleme saptamak • 1,2,3,4 veya 1,2,5 veya 1,4,5 varsa OA tanısı konur

Diz (klinik ve radyolojik)

1. Bir önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
 2. Radyografide eklem sınırlarında osteofit
 3. Sinovyal sıvı incelemesinde tipik OA bulguları
 4. Yaşın 40 veya daha fazla olması
 5. Sabah katılığıının 30 dakikadan az olması
 6. Aktif eklem hareketinde krepitasyon saptanması
- 1,2 veya 1,3,5,6 veya 1,4,5,6 varsa OA tanısı konur

2.2. Kalça Osteoartriti

Primer OA her iki cinsten 65 yaş üzerindeki popülasyonda, yaklaşık %97 oranında radyolojik olarak bulgu vermektedir (109).

Kalça OA 55 yaş öncesinde her iki cinsten eşit oranda görülmekle birlikte bu yaştan sonra oran kadınlar lehine artmaktadır. Erkeklerde % 13, kadınlarda %29 oranında çift taraflı tutulum mevcuttur (20). Diğer eklemlerin aksine kalça OA'nın % 70 oranında sekonder olduğu gösterilmiştir (26, 32).

Kalça OA gelişiminde etkili farklı etiyolojik faktörler şöyle sıralanabilir (109).

a. Kalça ekleminde uyumsuzluk ve instabilite: Doğuştan kalça çıkığı, subluksasyon ve kalça displazileri

b. Aseptik veya avasküler nekroz: Geçirilmiş Perthes-Calve-Legg Hastalığı, kortikosteroid tedavisi

c. Eklem yüzeyine dengesiz ve aşırı binen yükler: Koksa vara, slipped femoral kapital epifiz, femoral anteverسیون

d. Kıkırdağın zedelenmesi: Travma, septik artrit, inflamatuvar artritler

e. Mekanik nedenler: Ekstremiten kısalığı, omurga ve pelvis deformiteleri, eklem çevresi tümörler

Kalça OA'da diğer eklemlerde olduğu gibi ilk ve en belirgin yakınma ağrıdır. Ağrı genelde eklemün yük taşıdığı ayakta durma ve yürüme sırasında çoğunlukla kasıkta, bazen gluteal bölgede, büyük trokanter çevresinde, uyluktan dize doğru bir yayılım gösterir. Ağrılı kalçada yürüme antalgik tiptedir. Zamanla ağrı nedeniyle yürüme mesafesi kısalır. Uyluk ve gluteal kaslarda atrofi gelişir. Özellikle

gluteus medius kas zayıflığı Trendelenburg yürüyüşü ile sonuçlanabilir. Ağrılı dönemde kalçanın ön yüzünde medial kısımda ve posterior kısımda büyük trokanterle iskiyon pubis arasında palpasyonla duyarlılık ve adduktor kas spazmı saptanır (109).

Kalça OA'da çoğunlukla 4 radyolojik bulguya rastlanır. Daralma, skleroz, osteofit ve subkondral kemik kisti. Kalçada ilk bulgu femur başında kenar osteofitidir. Osteofitler genelde 2/3 olguda görülmektedir, fakat osteofit ile klinik arasında her zaman uyum yoktur. Eklem daralması başlangıçta asimetrik iken sonra bütün aralığı kapsar. Başlangıçta eklem aralığı daralmakla beraber subkondral kemik bütünlüğü hem asetebulumda, hem de femur başında korunur. Subluksasyon yoktur. Genellikle tek kalça tutulumunda superolateralde, çift kalça tutulumunda medialde daralma görülür. İleri dönemde eklem aralığı özellikle superolateralde kaybolur, subkondral kemikte kayıp ve buna bağlı olarak eklem düzenliliğinde bozulma gelişir. Kemik kaybına bağlı femur başı superolateral subluksasyon olabilir. Zamanla skleroz ve subkondral kistlerde ve osteofitlerde azalma, reparatif kartilajda artış görülür (110, 111).

2.3. D Vitamini

2.3.1. Tanım

Vitamin D' nin (1,25 dihidroksivitamin- D3, Vitamin D3, kalsitriol, 1 α -25 dihidroksi D3) fotosentezinin dünya üzerinde 750 milyon yıldan fazla süredir meydana geldiği kanıtlanmıştır. Vitamin D' nin biyolojik fonksiyonu ilkel canlılarda iyi bilinmemektedir, bununla beraber omurgalılarda vitamin D'nin kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi ve kalsifiye olmuş bir iskelet oluşturmak üzere geliştiği tahmin edilmektedir (112).

Kalsiferol olarak bilinen D vitaminin 2 formu vardır: bazı bitkilerde ve ışına maruz bırakılmış mayalarda bulunan D2 vitamini veya ergokalsiferol ve hayvanlarda ve balık yağında doğal olarak bulunan D3 vitamini veya kolekalsiferoldür. Bu iki molekül birbirinden ergokalsiferoldaki 22. ve 23. karbonlar arasındaki çift bağlar ile ayrılır (113).

Vitamin D, kanda fosfor ve kalsiyumun normal seviyede tutulmasına yardım eden bir hormon öncüsüdür. Vitamin D besinlerle alınmakla birlikte çoğunlukla deride sentezlenir. Vitamin D her ne kadar deride sentezlenebiliyorsa da bu işlem güneş ışığından gelen ultraviyole (UV) radyasyona bağlıdır. Güneş ışığında bulunan 290–315 nm dalga boyu uzunluğundaki UVB ışınları, insan derisindeki vitamin D3 öncüsünün yapımından sorumludur (114-116).

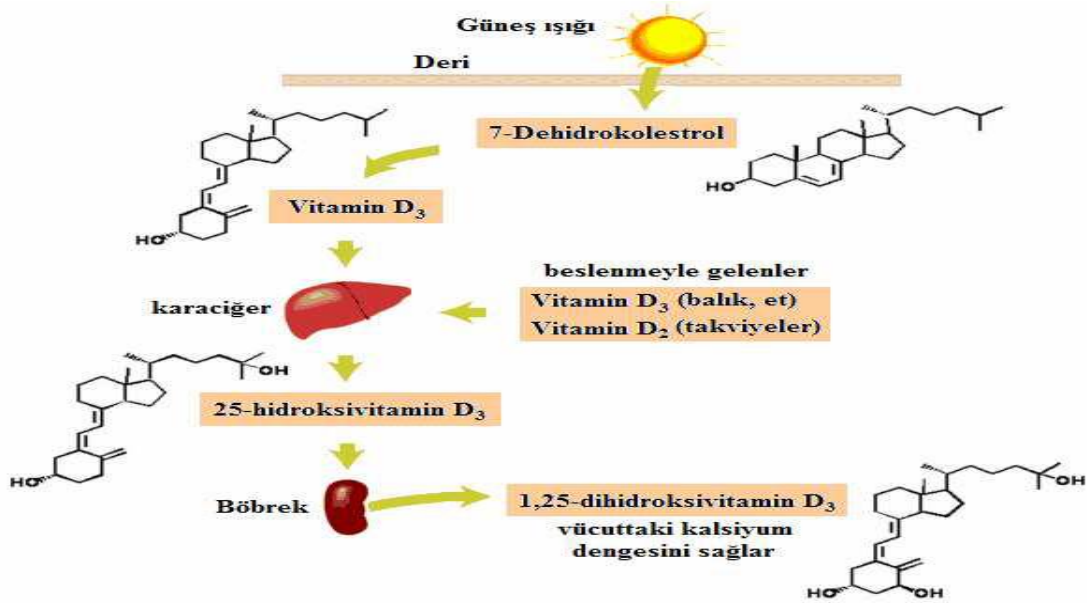
2.3.2. D Vitamini Metabolizması

Vücut D vitamini ihtiyacının yaklaşık %80'i deride, morötesi ışığı absorbe eden melanin pigmentasyonunun düzeyine ve güneş ışığından yararlanma miktarına bağlı olarak, endojen yolla elde edebilir. Geri kalanı ise, derin deniz balıkları, bitkisel ve hububat benzeri besin kaynaklarından elde edilmelidir. Bitkisel kaynaklarda vitamin D, öncül molekül şeklinde (ergosterol) bulunur ve vücutta vitamin D₂'ye dönüşür. Vitamin D₃ ile aynı fonksiyona sahip olan besin kaynaklı vitamin D barsaktan emildikten sonra lenf damarları ile karaciğere aktarılırken, deride üretilen vitamin D ise albumin benzeri bir plazma taşıyıcı proteini olan vitamin D bağlayan protein (DBP) ile taşınır (112, 117, 118).

Vitamin D₃ epidermiste, güneşten gelen UV ışığın katalizlediği bir reaksiyonla 7 dehidrokolesterolden sentezlenir. UV maruziyeti dışarıda geçen süreye, enleme, mevsime ve atmosferdeki parçacıklara bağlıdır. Vitamin D₂ sentetik olarak bitki sterolü olan ergosterolden üretilir ve diyetle bir destek veya ilaç olarak kullanılan bir vitamin D₃ analogudur. İnsanlarda vitamin D₃ ve vitamin D₂ 'nin metabolizması ve etkileri birbirine benzerdir. Vitamin D (D₂ ve D₃ izoformlarının kombinasyonunun karşılığı) hepatositlerde 25(OH)D'ye dönüştürülür. Bu reaksiyon metabolik kontrol altında değildir ve asıl olarak öncülü olan vitamin D'nin serum düzeyleri tarafından belirlenir (117). 25(OH)D normalde sadece renal proksimal tübülde 1,25 (OH)₂ D (kalsitriol)'e dönüştürülür. Bu dönüşümden sorumlu enzimin geni olan CYP1 geni insanda 12q13 kromozom bölgesinde yerleşmiştir. CYP1 mutasyonları, insanda vitamin D'ye bağımlı tip I rikets'den sorumludur (119).

Kalsitriol üretimindeki eksiklik, parathormon (PTH) eksikliği veya renal bozukluğun sonucu oluşabilir. PTH-bağımsız 1 α hidroksilasyonu, normal plasentada

ve anormal olarak sarkoidoz gibi granüloma dokularında oluşur. 1α hidroksilaz PTH tarafından stimüle edilmesi yanında $1,25$ (OH) $_2$ D tarafından da inaktive edilir. Ayrıca $1,25$ (OH) $_2$ D, vitamin D metabolitlerini inaktive eden hidroksilazları aktive eder (Şekil 4) (117).



Şekil 4. Vitamin D metabolizması

Çok fonksiyonlu bir serum taşıma proteini olan DBP geni insanda 4. kromozomda bulunur. DBP geni bloke edilmiş sıçanlarda, dolaşımdaki vitamin D seviyeleri düşüktür ve vitamin D'nin tüm metabolitleri hızla yıkılır. DBP, böbrek hücrelerinde bulunan ve "megalin" adı verilen bir hücre yüzey reseptörüne bağlanır. Megalin, Heymann nefritinde immün hedef olarak bilinir. Megalin geni bloke edilen sıçanlarda, rikete benzer hastalık tabloları oluşur (119).

Vitamin D inaktif, bundan türeyen $25(\text{OH})\text{D}$ ve $1,25$ (OH) $_2$ D formlarının her ikisi de aktiftir. 25 (OH)D yarı ömrü yaklaşık 15 gündür. $1,25$ (OH) $_2$ D yarı ömrü 15 saattir (113). Toplam $25(\text{OH})\text{D}$ kan konsantrasyonu $1,25$ (OH) $_2$ D konsantrasyonundan 1000 kat fazla olmasına karşın; $1,25$ (OH) $_2$ D'nin vitamin D reseptör afinitesi daha fazladır ve normal vitamin D reseptör aktivasyon derecesini belirleyen budur (117). Yarı ömrü fazla olan $25(\text{OH})\text{D}$ biyolojik olarak daha aktif olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin depo formu gibidir (113). Kalsitriol hedef hücrelerdeki hücre içi reseptörlere bağlanır. Steroid reseptörleri, tiroid hormon reseptörleri ve retinoik asit reseptörleri; D vitamini reseptörleriyle yüksek düzeyde homolog özelliktedir (117).

25(OH)D düzeyi; 20 ng/ml den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir (120).

2.3.3. Vitamin D'nin kalsiyum metabolizmasındaki rolü

Vitamin D; kalsiyum ve fosforun barsaktan emiliminin uyarılması, PTH ile birlikte kemikten kalsiyum emiliminin uyarılması, böbreğin distal tübüllerinde PTH bağımlı kalsiyum geri emiliminin uyarılması, direkt olarak barsaktan emilimi uyarmakla kalsiyum/fosfor seviyelerinin dengelenmesi, besinle alınan kalsiyum vücudun ihtiyaçlarını karşılayamayacak kadar yetersiz ise, nöromusküler aktivitenin korunması için serum kalsiyum seviyelerini normal değerlerde tutmak üzere kemikteki kalsiyum depolarını serbest bırakacak olan olgun osteoklastları oluşturmaları için monositik hücrelerin uyarılması ve hücre büyümesi ve farklılaşmasında rol oynar (6, 7, 118, 121).

Vitamin D eksikliği yalnızca kemik metabolizması için değil, muskuler ve nöral fonksiyon üzerine de etkiye sahiptir. Laboratuvar, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar kas güçlerine vitamin D'nin direk etkilerini göstermiştir (122). Osteomalazili hastalar, düşük vitamin D düzeyleriyle ilişkili reversibl miyopatiye sahiptirler (123). D vitamini eksikliği miyopatisi; erişkinlerde oturduğu yerden kalkma, merdiven çıkmakta, objeleri kaldırmakta zorlukla giden proksimal kas güçsüzlüğüne neden olur. Bununla birlikte kas güçsüzlüğü, hiç spesifik patern olmaksızın mevcut olabilir. Ördekvari yürüyüş, derin tendon refleksinde kayıp ve duysal kayıp diğer klinik özellikleridir. Bununla birlikte kemik ağrısı da olabilir. Düşük D vitamin düzeyleri bir yana laboratuvar çalışmaları normal olabilir. EMG anormallikleri; kısa süreli polifazik amplitüdü azalmış motor unit potansiyelleridir. Ancak bu bulgular, polimiyozit gibi diğer hastalıklarda da görülen nonspesifik bulgulardır (122).

2.3.4. Vitamin D'nin kalsiyum metabolizmasıyla ilişkili olmayan dokulardaki rolü

Uzun süre vitamin D'nin en önemli rolünün kalsiyum metabolizmasını düzenlemek olduğu kabul ediliyordu. 1979'da yapılan bir çalışmada, vitamin D eksikliği olan ve intravenöz olarak 3H-1,25(OH)₂ D₃ enjekte edilmiş sıçanlardan alınan doku örneklerinde yapılan otoradyografik analizlerde, 3H-1,25(OH)₂ D₃'ün nükleusta yerleştiği, gonadlar, timus, pankreas, hipofiz, mide, meme ve deri gibi kalsiyum metabolizması ile ilişkili olmayan birçok dokuda gözlemlenmiştir. Buna ek olarak VDR aktivitesi kültüre edilmiş kalp kası hücreleri, iskelet miyoblastları, dolaşımdaki monositler ve aktivite olmuş T ve B lenfositlerinin yanı sıra göğüs, melanom ve osteokarsinom gibi bazı tümör hücrelerinde saptanmıştır (124-126).

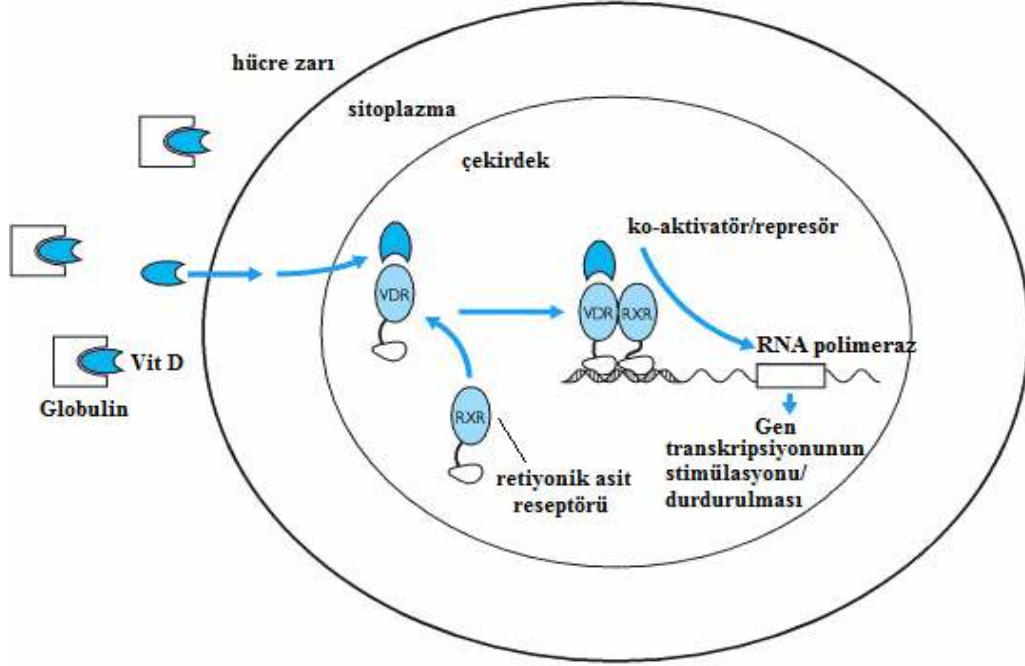
Vitamin D'nin glukoz homeostazında aldığı görev ile ilgili olarak, insanlarda ve hayvanlarda Vitamin D eksikliğinin, yetersiz insülin salgılanmasına neden olduğu ve Vitamin D replasmanı ile bu durumun normale döndüğü gösterilmiştir (127, 128).

1981 yılında yapılan çalışmada, Vitamin D'nin çeşitli insan lösemi hücre soylarında klonal proliferasyonu inhibe ettiği, normal ve lösemik myeloid öncülerin daha olgun, ve daha az agresif fenotiplere farklılaşmasını sağladığı gösterilmiştir (129).

Vitamin D, apoptozu da düzenleyerek hücre çoğalmasında etkin bir rol oynar. Bu bize Vitamin D'nin hücre çoğalmasının düzenlenmesinde görev aldığını göstermektedir (130).

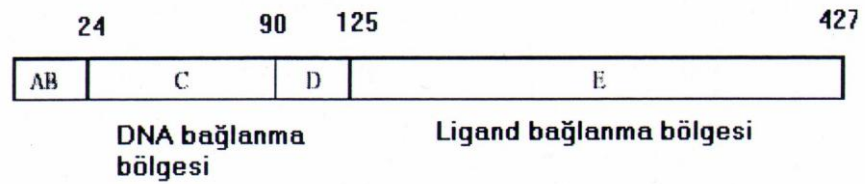
2.4. Vitamin D Reseptörü

Kalsitriol reseptörü olarak da bilinen VDR, steroid hormonlar içinde nükleer reseptör süperailisine üyedir ve ligandla aktive olan bir transkripsiyon faktörü gibi görev yapar. Genellikle stoplazmada bulunur ve seçici olarak Vitamin D ile bağlanıp nükleusa hareket eder. Ligandla bağlanması sonucunda VDR'de yapısal değişiklik meydana gelir ve retinoid X reseptör (RXR) ile heterodimer oluşturur. Burada, VDR ile etkileşen proteinlerin katılımı ile belirli genlerin transkripsiyonunu regüle ederler (Şekil 5) (131).



Şekil 5. VDR'nin hedef dokudaki etki mekanizması

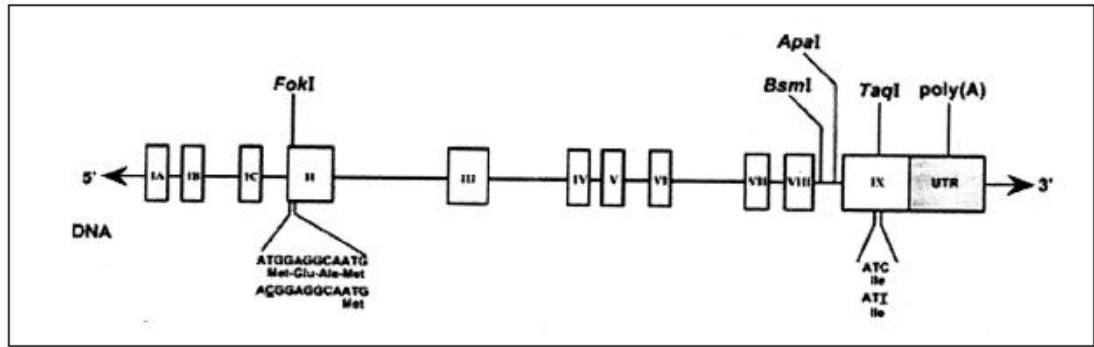
İnsan VDR geni, kromozom 12q13-14 bölgesinde bulunur (6, 7). Yaklaşık 100 kb olup 9 eksondan oluşur (6-9). Bazı kaynaklarda VDR geninin 11 eksondan oluştuğu da bildirilmiştir (9). Bu durum 5' ucunda bulunan ve 1A, 1B, 1C olarak isimlendirilen 3 eksonun tek bir ekson olarak kabul edilmesinden kaynaklanır. Ekson 1A, 5' ucunda translasyonu yapılmayan bölgeyi, ekson 2 ve ekson 3 DNA bağlanma bölgesini (C ve D bölgesi) ve ekson 4- 9 ligand bölgesini (E bölgesi) kodlar (101). Bir VDR transkriptinin, VDR proteinini kodlayan 427 aminoasiti (aa), 1281 nükleotidlik açık okuma çerçevesini, 115 kb'lık kodlama yapmayan lider diziyi ve 3' translasyonu yapılmayan 3,2 kb'lık bölgeyi (UTR) içerdiği tespit edilmiştir (Şekil 6). VDR proteininin memelilerdeki formlarının moleküler ağırlıkları 52-60 kD (kiloDalton)'dur (6).



Şekil 6. Vitamin D Reseptörünün Yapısı

RFLP(restriction fragment length polymorphism) tekniği kullanılarak VDR'nin 4 ayrı polimorfizmi tanımlanmıştır. Bunlar FokI, BsmI, ApaI ve TaqI'dir. Bunlardan FokI 2. eksonda bulunur ve translasyonun başlamasını geciktirir (132). Olası iki başlangıç bölgesi kullanılarak iki protein varyantı sentezlenebilir. Başlangıç kodonu olan ATG de bulunan T-C değişimi sonucunda ATG, ACG'ye dönüşür ve translasyon 2. ATG'den başlar. Bunun sonucunda 424 aa uzunluğunda (424 aa, F alleli) VDR proteini sentezlenir. T-C değişimi olmadığı durumda ise translasyon ilk ATG'den başlar ve 3 aa daha uzun olan (427 aa, f alleli) VDR proteini sentezlenir. Bu polimorfizmi belirlemek için FokI restriksiyon enzimi kullanılmaktadır (133). FokI polimorfizminin fonksiyonel olduğu (10) ve yapılan bir çalışmada 424 aa VDR varyantı, 427 aa varyantından transaktivasyon kapasitesi açısından daha aktif olduğu gösterilmiştir (134).

BsmI ve ApaI ise intron 8 de 2 baz çiftlik bir değişim sonrasında oluşmaktadır. Ekson 9'daki T1055-C değişimi ile ise TaqI polimorfizmi oluşmaktadır. Polimorfizmlerin varlığı durumunda küçük, yokluğu durumunda allel büyük harfle isimlendirilmektedir (Şekil 7) (132).



Şekil 7. VDR gen polimorfizm bölgeleri

Son çalışmalarda, VDR gen çeşitlerinin, meme ve prostat kanseri (135), osteoartrit (11), koroner arter hastalığı (136), diabet (137), primer hiperparatiroidizm ve psöriasis (138) gibi hastalıkların ortaya çıkmasında da rolü olabileceği ileri sürülmektedir (112, 121).

KMY ile VDR arasındaki ilişkinin saptanmasından sonra VDR ile OA arasındaki ilişkinin araştırılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. VDR gen polimorfizminin diz OA riskini artırdığı saptanmıştır (11) fakat kalça OA ile ilişkisi tam

belirlenmemiştir. Bu genetik ilişkilerin araştırılarak ortaya konması ile OA tanı ve tedavisinde kullanılacak belirleyicilerin tanımlanması ve hastalığın ilerlemesine predispozisyon oluşturabilecek varyasyonların bulunmasına katkı sağlanacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi ve Çalışma Grupları

Mart 2011 ve Mart 2012 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran ve kalça OA tanısı alan 50 yaş üstü 80 hasta ve kalça ağrısı olmayan başka bir nedenle hastaneye başvuran aynı yaş grubunda 82 hasta (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Hastaların koksartroz tanısı ACR kalça OA sınıflama kriterlerine (11) göre konmuştur. Çalışmadan dışlama kriterleri sekonder koksartroz bulunması ve inflamatuvar eklem hastalığının bulunması olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya dâhil olan her hastanın kilosu ve boyu ölçüldü ve VKİ hesaplandı. Kalça osteoartrit şiddeti Lequesne indeksi ile değerlendirildi. Lequesne indeksi inflamasyon (gece ağrısı, sabah tutukluğu), ağrı (ayakta durma, yürürken, otururken), fiziksel performans (yürüme mesafesi) ve fonksiyonel yetersizliği değerlendiren soruları içermektedir (Tablo13). Maksimum 24 puan üzerinden değerlendirme yapılır. Yedi ve altındaki değerler hafif-orta, 8-13 arasındaki değerler ciddi-yüksek ağrı, 14 ve üzerindeki değerler ise aşırı ağrı ve fonksiyonel durum bozukluğunu göstermektedir (190). VDR gen analizi için serum örneği alındı.

3.1.1. Radyolojik Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastalardan 2 yönlü mukayeseli kalça grafisi çekildi. Kalça grafileri OARSI atlasındaki radyolojik evrelemeye göre değerlendirildi. Değerlendirme hasta grafileri atlastaki indeks grafilerle karşılaştırılarak yapıldı. OARSI atlasında, kalça için skora Tablo 11’de gösterilmiştir (9).

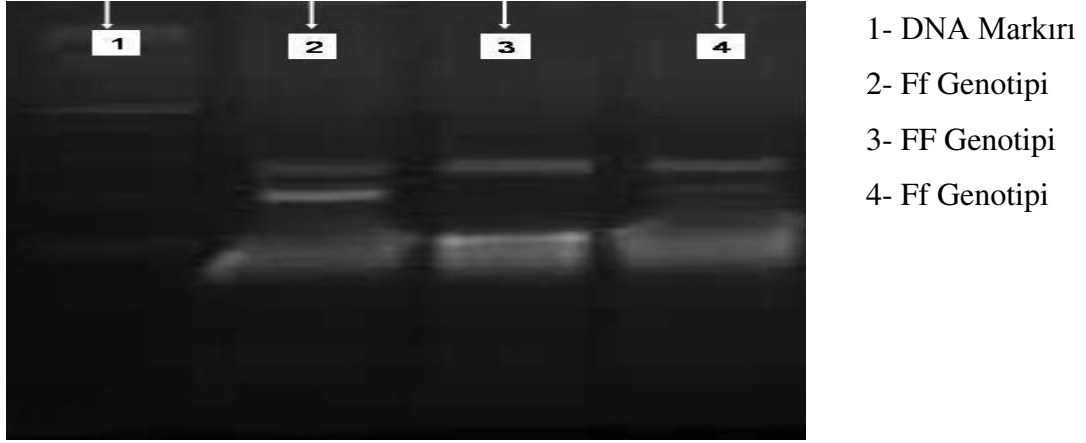
3.1.2. Genetik Değerlendirme

Hasta ve kontrollerden tam kan sayımı tüpüne 2 cc kan alınmış ve DNA bu kandan, E.Z.N.A® Blood DNA İzolasyon Kiti (Kat. No: D3392-02) kullanılarak elde edilmiştir. Kit içinde bulunan ve 1.5 ml hacme sahip tüplerin içine konan 250 µl kan

üzerine 250 µl Buffer BL, 5 µl RNase A ve 15 µl proteaz enzimi eklenmiş ve bu karışım 10 saniye vortekslelendikten sonra önceden 42°C'ye ayarlanmış su banyosunda 25 dakika inkübe edilmiştir. Süre bitiminde su banyosundan alınan tüplerin üzerine 260 µl saf alkol eklenmiş ve HiBind® DNA spin kolona aktarılmıştır. Dakikada 10.000 devir hız ile 1 dakika santrifüjlelendikten sonra, alttaki tüp atılarak yeni tüp konmuş ve spin kolondaki içeriğin üzerine 500 µl HB Buffer ilave edilmiştir. Santrifüj aşaması tekrarlandıktan sonra 650 µl Wash Buffer eklenmiş ve 1 dakika santrifüjlenmiştir. Wash Buffer ile yıkama aşaması tekrarlandıktan ve spinler yeni tüpe yerleştirildikten sonra önceden 70 °C'ye ayarlanmış inkübatörde ısıtılmış 100 µl Elution Buffer eklenmiştir. Dakikada 10.000 devir hız ile 1 dakika yapılan santrifüj sonrası tüpler değiştirilmeden yine 100 µl Elution Buffer konmuş ve son kez 10.000 devir/dak ile 1 dakika santrifüjlenmiştir. Üstteki spin kolon atılarak alttaki tüpte bulunan DNA yeni tüpe aktarılmış ve bu aşamaların sonucunda yaklaşık 40-60 ng/µl konsantrasyonda 200 µl DNA elde edilmiştir.

DNA eldesinin ardından, vitamin D geninde tek nükleotid değişimi (SNP) olan ve FokI enzimi için bir kesim bölgesi yaratan polimorfizme bakılmıştır. Araştırılmakta olan gen bölgesi **FOK-F**: 5'- AGC TGG CCC TGG CAC TGA CTC TGC TCT -3' ve **FOK-R**: 5'- ATG GAA ACA CCT TGC TTC TTC TCC CTC -3' primer çifti kullanılarak amplifiye edilmiştir. Toplam 25 µL hacim içinde her primerden 2 pmol, 10 mmol/L Tris-HCl (pH 8.3), 50 mmol/L KCl, 2.0 mmol/L MgCl₂ (Bioron, cat. no: 103001), her bir dNTP'den 0.2 mmol/µL, 2 unit Taq DNA polimeraz ve 4 µL DNA'dan oluşan PCR miksi kullanılmış, PCR cihazına yüklenen ve 94°C'de 4 dakikalık ilk denaturasyondan sonra 35 döngü; 94°C'de 30 saniye denaturasyon, 58°C'de 30 saniye bağlanma ve 72°C'de 1 dakika uzama sağlanmış; 265 baz çifti boyunda ürün elde edilmiştir.

PCR sonrası elde edilen 265 baz çifti uzunluğundaki amplifikasyon % 2'lik agaroz jel elektroforezi ile görülmüş, ardından FokI enzimi için kesim bölgesi varsa 3 Unit FokI enzimi ile kesilmesi için 16 saat 37°C'lik su banyosunda inkübe edilmiştir. Enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jelde 130 mV güç ile yaklaşık bir saat yürütüldükten sonra, enzim ile kesilmişse 196 ve 69 (f) baz çifti; kesilmemişse 265 (F) baz çifti boyunda bant olarak değerlendirilmiştir (Şekil 8).



Şekil 8. VDR Fok I gen polimorfizmi

3.1.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın analizinde SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değer alan değişkenler frekans ve yüzde ile gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi test edildi. Çalışmada gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik test varsayımını sağlamayan sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile test edildi. Kategorik değer alan değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin birbirleriyle ilişkileri Spearman korelasyon katsayısı ile yorumlandı. Çalışmada p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

ACR kalça OA sınıflama kriterlerine göre koksartroz tanısı konan 50 yaş üstü 80 kadın ve erkek, hasta grubuna ve kalça ağrısı olmayan fakat başka bir nedenle hastaneye başvuran 50 yaş üstü 82 hasta kontrol grubuna alınmıştır. Gruplara göre cinsiyet dağılımı tablo 13’de gösterilmiştir. Hastaların yaşları 50-88 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş hasta grubunda $62,75 \pm 10,21$ yıl, kontrol grubunda $61,87 \pm 9,01$ yıl idi (Tablo 14). Çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi (sırasıyla; $p=0.933$, $p=0.717$).

Tablo 13. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

	Çalışma	Kontrol	Toplam	p
Kadın	59 (%49,6)	60 (%50,4)	119	0,933
Erkek	21 (%48,8)	22 (%51,2)	43	

Tablo 14. Gruplara göre yaş dağılımı

	Çalışma n=80	Kontrol n=82	p
Yaş	$62,75 \pm 10,21$	$61,87 \pm 9,01$	0,717

Çalışma ve kontrol gruplarının VKİ karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. VKİ gruplara göre dağılımı

	Çalışma n=80	Kontrol n=82	p
VKİ(kg/m²)	$27,05 \pm 3,36$	$26,88 \pm 2,78$	0,469

Grupların VDR genotip dağılımı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Gruplara göre VDR genotip dağılımı

Polimorfizm	Çalışma		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
FF	43	53,8	40	48,8
Ff	35	49,3	36	43,9
ff	2	2,5	6	7,3
Toplam	80	100	82	100

İki grubun VDR allel dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,320$) (Tablo 17).

Tablo 17. Gruplara göre VDR allel dağılımı

Allel	Çalışma		p
	Çalışma	Kontrol	
F	121	116	0,320
f	39	48	

5. TARTIŞMA

OA, eklem kıkırdığında erozyon, eklem kenarlarında kemik hipertrofisi, subkondral skleroz ve synovial membran ve eklem kapsülünde birtakım biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler ile karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır (1). OA gelişiminde başlıca etkenler; yaş, eklem lokalizasyonu, obezite, genetik yatkınlık, eklem açılma bozuklukları, travma ve cinsiyettir (18).

Obezite OA için değiştirilebilir risk faktörlerinden en sık görülenidir. Obezitenin diz OA ile anlamlı bir ilişkisi bulunmaktadır (32). Vücut ağırlığında % 20'den fazla artış diz OA riskini 7-10 kez artırır. Obezite ile kalça OA arasında daha zayıf bir ilişki söz konusudur (61). Ancak ileri evre kalça OA tanısı konan hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların % 68 i fazla kilolu olarak değerlendirilmiştir (62).

Bizim çalışmamızda kalça OA ile obezite arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0,469$). Yapılan başka bir çalışmada 809 OA tanısı alan hasta incelenmiş; obezite ile kalça ve diz OA'sı arasındaki ilişki araştırılmıştır (139). Diz OA ile anlamlı bir ilişki bulunurken, çalışmamızdakine benzer şekilde kalça OA ile anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Genetik etkinin nasıl geliştiği tartışmalı olmak ile birlikte yapısal bir defekt (örneğin kollojende) ya da kıkırdak veya kemik metabolizmasında bir değişiklik olabileceği düşünülmektedir. Kadınlarda yapılan ikiz çalışmasında; el ve diz OA radyografisinde çevresel ve demografik faktörlerden bağımsız olarak genetik faktörlerin, %39-65 arasında değişen bir oranda etkisinin olduğu gösterilmiştir (33). Total kalça eklem değişikliği gerçekleşmiş hasta bireyin kardeşinin, kontrole göre 2-3 kat daha fazla OA'ya yakalanma riski taşıdığı belirtilmiştir (30, 31). Bu çalışmalarda elde edilen bulgular, omurga, diz, kalça ve el OA'nın değişik oranlarda kalıtsal olduğu yönündedir (5). OA ile ilgili çeşitli gen çalışmaları yapılmıştır. Bunlardan bazıları VDR (11), COL2A1 (4, 57), IGFI'dir (50).

İn vitro olarak Vitamin D'nin matür kıkırdak tarafından sentezlenen proteoglikan sentezini uyardığı gösterilmiştir (140). Bu bulgu Vitamin D'nin eklem kartilaj metabolizmasını etkilediğini göstermektedir. VDR kondrosit dâhil olmak üzere, çok çeşitli dokularda bulunur (141). Yapılan çalışmalarda VDR geni polimorfizminin KMY ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (133). Osteoporoz ve OA arasında ilişki olması VDR geni polimorfizmleri ile OA arasında ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (142).

VDR gen polimorfizminin, kalça OA riskini belirleyici bir etmen olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada VDR gen polimorfizmi ile kalça OA arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmanın ikincil amacı, VKİ ile diz OA arasında gösterilen ilişkinin kalça OA’da etiyolojideki rolünü incelemektir.

VDR geninin 3’ucu bölgesinde çeşitli restriksiyon enzimleri kullanılarak yapılan genotipleme çalışmaları, bu genin polimorfizmleri ile kalsiyum metabolizması arasında birtakım ilişkiler bulunduğunu göstermiştir (7). Vitamin D direncinin VDR genindeki bir mutasyon sonucu olduğu bilinmektedir (143). Osteomalazide genetik faktörlerin rolü tam bilinmemekle beraber bazı VDR genotiplerin osteomalaziye yatkınlık oluşturabileceği öne sürülmüştür (144). VDR gen polimorfizmi ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az çalışma yapılmıştır (144, 145). Ülkemizde Ak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24 osteomalazi tanılı hasta ve 25 kontrol araştırılmıştır. VDR gen polimorfizmi olarak ApaI ve TaqI çalışılmış ve VDR gen polimorfizmi ile osteomalazi arasında ilişki bulunmamıştır (145). VDR ile osteomalazi arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada, 38 osteomalazi hastası ve 31 kontrol dâhil edilmiştir. VDR gen polimorfizmi olarak BsmI çalışılmıştır. Sonuç olarak VDR gen polimorfizmi ile osteomalazi arasında ilişki saptanmamıştır (144).

1996 yılına kadar VDR geninin FokI, TaqI, ApaI ve BsmI enzimleri tanımlanmıştır (146). BsmI, ApaI ve TaqI polimorfizmlerinden farklı olarak FokI polimorfizmi, genin protein kodlayan bölgesinde yer aldığı için VDR proteininde ciddi yapısal değişikliklere neden olduğu açıklanmıştır (147). Yapılan bir çalışmada 424 aa’lık kısa VDR protein varyantının, 427 aa’lık uzun varyantından 1.7 kat daha aktif olduğu gösterilmiştir (134). FokI polimorfizminin f allelinde, VDR proteinin 3 aminoasit uzadığı ve bunun da KMY ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (148). 2000 yılında 174 postmenapozal kadın üzerinde yapılan bir çalışmada FokI polimorfizminde ff genotipi sahip olanlarda KMY’nin belirgin olarak düşük saptandığı bildirilmiştir (149).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada sağlıklı Türk popülasyonunda VDR polimorfizmi çalışılmıştır. Çalışmaya 8 ile 48 yaş arasında değişen 52’si erkek 48’i kadın toplam 100 sağlıklı birey dâhil edilmiştir. Tüm katılımcıların VDR geni FokI, ApaI ve Taq I polimorfizmleri PCR/RFLP yöntemiyle analiz edilmiştir. VDR allel

(F:0,73, f:0,27,A:0,57 a:0,43, T:0,59, t:0,41) ile genotip frekansları (FF:%55, Ff:%36, ff:%9, AA:%30, Aa :%55, aa:%15, TT:%35, Tt:%49, tt:%16) saptanmıştır. İkili haplotipler arasında AaT1 genotipinin %36 sıklıkla en sık görülen genotip olduğu saptanmıştır. Üçlü haplotipler arasında ise en sık (%16) AaT1Ff genotipi görülmüştür (150).

OA vakalarının kontrol grubundakilere göre %5-10 daha fazla kemik kütlesine sahip olması OA'nın diz ve kalçada osteoporotik fraktürler için koruyucu olduğunu göstermektedir (151). Çevresel faktörler dışında OA (2) ve OP'nin (152) güçlü genetik komponent gösterdikleri aile ve ikiz çalışmalarında gösterilmiştir. Bu nedenle daha önce KMY ile bağlantısı bilinen VDR gen polimorfizminin OA gelişme riski ile bağlantılı olup olmadığını inceleyen çalışmalar yapılmıştır.

FokI polimorfizmi ile yapılan bir kohort çalışmasında 399 erkek ve 388 kadın çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmada VDR gen polimorfizmi ile diz ağrısı ve radyografik diz OA arasındaki ilişki incelenmiştir. VDR gen polimorfizmi olarak FokI, cdx2, ApaI çalışılmış. Sonuç olarak VDR gen polimorfizmleri ile diz ağrısı arasında anlamlı ilişki saptanmış ancak radyografik diz OA arasında ilişki saptanmamıştır. Aynı çalışmada düşük vitamin D düzeyi ile diz ağrısı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (153)

Bununla beraber Keen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; 351 postmenapozal hastada VDR TaqI polimorfizmi ile diz OA arasındaki ilişki araştırılmış ve VDR geninin TaqI polimorfizmi ile erken diz OA arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu erken diz OA için gösterilen ilk gen lokosudur (11).

VDR geninin 3'UTR bölgesindeki TaqI, ApaI ve BsmI polimorfizmlerine ait alleller birbirlerine çok yakın olduklarından dolayı aralarında kuvvetli bir Linkage Disequilibrium (LD) vardır. Fakat FokI polimorfizmi ile diğer polimorfizmler arasında ise LD yoktur ve bu polimorfizmi çevreleyen LD alanı çok küçüktür (10).

Yapılan bir başka çalışmada VDR gen polimorfizmi ile radyografik diz OA arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmaya 846 kadın ve erkekte oluşan geniş bir popülasyon dahil edilmiştir. VDR gen polimorfizmi olarak BsmI, ApaI, TaqI incelenmiş ve radyografik olarak EAD ve osteofit değerlendirilmiştir (48). Sonuç olarak baT haplotipi diz osteoartritinde anlamlı olarak fazla oranda bulunmuştur (2.27 kat artmış relatif risk). baT haplotipinin osteofit risk artışı ile ilişkili olduğu,

EAD ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada osteofit patogeneğinde VDR geninin rolünün olduğu öne sürülmüştür. Buna benzer şekilde Uitterlinden ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VDR baT haplotipi ile osteofit arasında ilişki olduğu EAD ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir ve aynı çalışmada COL2A1 ile EAD arasında ilişki olduğu, osteofit gelişimi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (53).

Young Ho Lee ve arkadaşları, VDR geninin en çok çalışılmış polimorfizmleri ile OA arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak için bir meta analiz yapmıştır (154). Meta analizde 1591 OA tanılı hasta ve 1781 kontrolün incelendiği 10 çalışma değerlendirilmiştir. 10 çalışmanın 7'si Avrupa, 3'ü Asya popülasyonu içeren çalışmalardır. Kalça, el, diz ve lomber OA tanısı alan gruplar bulunmaktadır. VDR TaqI polimorfizmi ile 9, BsmI polimorfizmi 6 ve ApaI polimorfizmi ile 5 çalışma dâhil edilmiştir. Meta analizde VDR gen polimorfizmleri ile OA arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Haung ve arkadaşlarının Japonya'da yaptıkları bir çalışmada VDR gen polimorfizmi ile el, kalça ve diz OA arasındaki ilişki incelenmiştir (56). Çalışmaya 270 hasta ve 161 kontrol dâhil edilmiştir. Hastalar kalça, diz ve el OA açısından değerlendirilmiş ve VDR gen polimorfizmi olarak BsmI, ApaI, TaqI çalışılmıştır. Sonuç olarak VDR gen polimorfizmi ile OA grupları arasında ilişki saptanmamıştır.

VDR gen polimorfizmi ile OA ilişkisi aksiyel eklemlerde de araştırılmıştır. Jordan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 182 lomber spondiloz tanısı alan hasta ve 109 kontrol olmak üzere 291 kişi alınmış ve BsmI VDR gen polimorfizmi çalışılmıştır. VDR gen polimorfizmi ve hastanın kilosu ile lomber spinal osteofit varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (155). Çin de yapılan bir başka çalışmada TaqI VDR gen polimorfizmi ile dejeneratif disk hastalığı ile bulging disk gelişim riski araştırılmıştır (156). Çalışmaya 18-45 yaş arasında 804 hasta alınmıştır. Özellikle 40 yaşından önce, dejeneratif disk hastalığı ve bulging gelişiminde, t alleli taşıyanlarda yüksek risk olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde 300 genç hasta üzerinde yapılan bir çalışmada VDR gen polimorfizmi ile dejeneratif disk hastalığı ilişkisi araştırılmıştır (157). VDR olarak FokI ve TaqI çalışılmış ve TT, Tt, FF ve Ff genotipleri ile protüzyon tip disk hernisi, tt ve ff genotiplerin ise ekstrüzyon/sekestrasyon tip disk hernisi ile ilişkili bulunmuştur. Buna ek olarak TT ve

FF genotipi disk dejenerasyonun hafif formu ile, tt ve ff genotipi ise disk dejenerasyonun ağır formu ile ilişkili bulunmuştur.

Küçük eklemlerde de VDR gen polimorfizmi ile OA ilişkisi incelenmiştir. Finlandiya'da yapılan çalışmada el OA ile VDR gen polimorfizmi arasındaki ilişki incelenmiş ve ApaI ve TaqI polimorfizmleri çalışılmıştır (47). El OA tanısı konmuş 543 kadın hasta çalışmaya alınmıştır. VDR gen polimorfizmi çalışmaya alınan tüm hastalarda araştırılmış, bu hastalar simetrik el OA olan ve el radyografisinde osteofit saptanan iki ayrı alt grup şeklinde ayrıca değerlendirilmiştir. Tüm hastaları içeren incelemede VDR polimorfizmi ve el OA arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak alt gruplar değerlendirildiğinde, simetrik el OA'lı hasta grubunda t alleli veya At haplotip taşıyıcılığı, T alleli ve non-At haplotip taşıyıcılığına göre iki kata yakın daha fazla saptanmıştır. AA genotipi taşıyan kadınlara oranla aa genotipi taşıyan kadınlarda simetrik el OA daha fazla tespit edilmiştir ve VDR polimorfizminin simetrik el OA etiyojisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür.

Bizim çalışmamızda VDR gen analizi FokI ile çalışıldı. Hastalar VDR gen polimorfizmi açısından incelendiğinde çalışma grubunda 43 hastada FF genotipi, 35 hastada Ff genotipi ve 2 hastada ff genotipi varlığı gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise 40 hastada FF genotipi, 36 hastada ise Ff ve 6 hastada ff genotipi varlığı tespit edilmiştir. Genotip dağılımları açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Her alt gruba düşen hasta sayısının az olması istatistiksel olarak anlamlı fark bulamama nedenimiz olabilir. Birçok genetik hastalıkta allel sıklığının hastalık etyopatogenezinde rol oynadığı göz önünde bulundurularak hasta ve kontrol gruplarındaki genetik yapı allel sıklığına göre de incelenmiştir. Çalışma grubunda 39 hastada f allel, 121 hastada F allel varlığı gözlenmiştir. Kontrol grubunda 48 hastada f allel ve 116 hastada F allel varlığı tespit edilmiştir. Allel sıklığı açısından hasta ve kontrol gruplarında yapılan istatistiksel incelemede anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,320$).

12 q kromozomunda VDR, prokollojen tip II (COL2A1) ve insülin benzeri büyüme faktörü tip I(IGF-I) yer almaktadır. COL2A1 geni VDR lokusundan 920 kb uzaklıkta bulunmaktadır ve bu gen mutasyonları OA ve ailesel kondrodisplazilerde gösterilmiştir (158).

Meulenbelt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1640 kişi dâhil edilmiştir. Üç veya daha fazla eklemde radyografik OA olanlar ve üçten az eklemde radyografik OA olanlar olmak üzere hastalar iki gruba ayrılmıştır (59). Radyografik OA ile COL2A1 gen polimorfizmi arasındaki ilişki araştırılmış ve spesifik bir haplotip (1-2-14R2) ile OA arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada, OA'ya bağlı eklem hasarı olan ve total diz protezi operasyonu olan 27 hasta alınmıştır ve GOA subgrubunda COL2A1 genin MaeII(-) allel sıklığında anlamlı artış tespit edilmiştir (52).

Yaşları 55-65 arasında değişen 1040 hasta üzerine yapılan bir çalışmada radyografik OA ile IGF-I arasındaki ilişki incelenmiştir. IGF-I A3 allel sıklığında anlamlı artış tespit edilmiştir (50).

Aerssens ve arkadaşları tarafından, total kalça replasmanı geçirmiş 75 postmenapozal kadın hasta ile 239 postmenapozal kadın ile yapılan bir çalışmada VDR, COL2A1 ve COL1A1 gen polimorfizmi karşılaştırılmış, kalça OA ile gen polimorfizmi arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (55). Yapılan başka bir çalışmada gelişimsel kalça displazi aile öyküsü olan 11 aile incelenmiştir (159). Kalça displazi olan 41 kişi çalışmaya alınmış ve 73 kişilik kontrol grubu oluşturulmuştur. Her iki grupta da COL2A1 ve VDR gen polimorfizmi incelenmiştir. Gelişimsel kalça displazi etiyolojisinde VDR ve COL2A1 rol almadığı ileri sürülmüştür.

Sonuç olarak kalça OA ile VDR FokI gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edemedik. OA gibi multifaktöriyel etiyolojisi olan ve birçok patogenetik süreç içeren hastalıklarda tek bir genin sorumlu bulunması mümkün değildir. Fakat ileride hastalıkların tedavisinden çok yüksek risk gruplarının belirlenerek hastalıkların önlenmesi amaçlanmaktadır. Bu nedenle genetik-klinik ilişkisinin incelendiği çalışmalar ile elde edilen sonuçların bir araya getirilmesi ile belki de ileride yeni tanı ve tedavi seçenekleri sunulabilecektir. Literatürdeki çalışmaların sonuçlarının farklı olması ve VDR gen analizlerinde farklı genotiplerin incelenmesi nedeniyle; eş zamanlı olarak diğer genotipleri de (ApaI, BsmI, TaqI) içerecek şekilde çalışmaların yapılması halinde VDR gen tipleri ve kalça OA arasındaki ilişki konusunda daha kesin sonuçların elde edilebileceği kanısındayız.

6. SONUÇLAR

- 1- Kalça OA ile VDR FokI gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edemedik.
- 2- Eş zamanlı olarak diğer genotipleri de (ApaI, BsmI, TaqI) içerecek şekilde çalışmaların yapılması halinde VDR gen tipleri ve kalça OA arasındaki ilişki konusunda daha kesin sonuçlar elde edilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Atay M. Osteoartrit. In Beyazova M (ed) Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi 2011; 2533-2556
2. Kellgren JH LJ, Bier F. Genetic factors in generalized osteoarthritis. Ann Rheum Dis 1963; 22: 237-255.
3. 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. Proc Natl Acad Sci U S A 1990; 87: 6565-6568.
4. Knowlton RG, Katzenstein PL, Moskowitz RW et al. Genetic linkage of a polymorphism in the type II procollagen gene (COL2A1) to primary osteoarthritis associated with mild chondrodysplasia. N Engl J Med 1990; 322: 526-530.
5. Brandi ML, Gennari L, Cerinic MM et al. Genetic markers of osteoarticular disorders: facts and hopes. Arthritis Res 2001; 3: 270-280.
6. Issa LL LG. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. Inflamm res 1997; 47.
7. Ferrari S, Bonjour JP, Rizzoli R. The vitamin d receptor gene and calcium metabolism. Trends Endocrinol Metab 1998; 9: 259-265.
8. Kitagawa I, Kitagawa Y, Kawase Y et al. Advanced onset of menarche and higher bone mineral density depending on vitamin D receptor gene polymorphism. Eur J Endocrinol 1998; 139: 522-527.
9. Miyamoto K, Kesterson RA, Yamamoto H et al. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. Mol Endocrinol 1997; 11: 1165-1179.
10. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Gene 2004; 338: 143-156.

11. Keen RW, Hart DJ, Lanchbury JS, Spector TD. Association of early osteoarthritis of the knee with a Taq I polymorphism of the vitamin D receptor gene. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1444-1449.
12. TW J. Osteoarthritis. In Paget S PP, Beary JF (ed) *Manuel of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders*. Boston: Little Brown 1993; 323-334.
13. Hochberg MC WM. Osteoarthritis and Related Disorders. In Hochberg MC SA, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (ed) *Rheumatology*. Spain: Mosby Elsevier 2008; 1689-1802.
14. van Saase JL, van Romunde LK, Cats A et al. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 271-280.
15. Felson DT. The epidemiology of knee osteoarthritis: results from the Framingham Osteoarthritis Study. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 42-50.
16. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI et al. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1134-1141.
17. DT F. Epidemiology of osteoarthritis. In Brandt KD DM, Lohmander LS (ed) *Osteoarthritis*. New York: Oxford University Pres 1998.
18. Stitik TP. Osteoartrit. In Delisa JA (ed) *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, İlkeler ve Uygulamalar*. Ankara: Güneş Kitabevi 2007; 765-786.
19. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 515-529.
20. Peyron j.G. ARD. The epidemiology of osteoarthritis. In Moskowitz R.W. HDS, Goldberg v.M., Mankin H.J (ed) *Osteoarthritis: Diagnosis and medical/surgical management*. Philadelphia: W.B. Saunders Comp. 1992;15-38.
21. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 179-189.

22. Nevitt MC, Xu L, Zhang Y et al. Very low prevalence of hip osteoarthritis among Chinese elderly in Beijing, China, compared with whites in the United States: the Beijing osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1773-1779.
23. Zhang Y, Niu J, Kelly-Hayes M et al. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1021-1027.
24. Zhang Y, Xu L, Nevitt MC et al. Comparison of the prevalence of knee osteoarthritis between the elderly Chinese population in Beijing and whites in the United States: The Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2065-2071.
25. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 728-733.
26. Jimenez SA WC, Karasick D. Hereditary osteoarthritis. In Brandt KD DM, Lohmander LS (ed) *Osteoarthritis*. Oxford: Oxford University Press 1988.
27. Kellgren JH, Moore R. Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes. *Br Med J* 1952; 1: 181-187.
28. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12: 39-44.
29. Felson DT, Couropmitree NN, Chaisson CE et al. Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1064-1071.
30. Lindberg H. Prevalence of primary coxarthrosis in siblings of patients with primary coxarthrosis. *Clin Orthop Relat Res* 1986; 273-275.
31. Ingvarsson T, Stefansson SE, Hallgrimsdottir IB et al. The inheritance of hip osteoarthritis in Iceland. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2785-2792.
32. Holderbaum D, Haqqi TM, Moskowitz RW. Genetics and osteoarthritis: exposing the iceberg. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 397-405.

33. Spector TD, Cicuttini F, Baker J et al. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ* 1996; 312: 940-943.
34. Williams CJ, Jimenez SA. Heritable diseases of cartilage caused by mutations in collagen genes. *J Rheumatol Suppl* 1995; 43: 28-33.
35. Palotie A, Vaisanen P, Ott J et al. Predisposition to familial osteoarthritis linked to type II collagen gene. *Lancet* 1989; 1: 924-927.
36. Rivtaniemi P KJ, Bonaventure J, Vikkula M, Hyland J Paasilta P. Identification of COL2A1 mutations in patients with chondrodysplasias and familial osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 999-1004.
37. Loughlin J, Irven C, Fergusson C, Sykes B. Sibling pair analysis shows no linkage of generalized osteoarthritis to the loci encoding type II collagen, cartilage link protein or cartilage matrix protein. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 1103-1106.
38. Baldwin CT, Farrer LA, Adair R et al. Linkage of early-onset osteoarthritis and chondrocalcinosis to human chromosome 8q. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 692-697.
39. Loughlin J, Mustafa Z, Smith A et al. Linkage analysis of chromosome 2q in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 377-381.
40. Wright GD, Hughes AE, Regan M, Doherty M. Association of two loci on chromosome 2q with nodal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 317-319.
41. Mustafa Z, Chapman K, Irven C et al. Linkage analysis of candidate genes as susceptibility loci for osteoarthritis-suggestive linkage of COL9A1 to female hip osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 299-306.
42. Stecher RM BEHA. The relationship of the menopause to degenerative joint disease of the fingers. *J Lab Clin Med* 1949; 34: 1193-1229.
43. Spector TD, Campion GD. Generalised osteoarthritis: a hormonally mediated disease. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 523-527.
44. Ushiyama T, Ueyama H, Inoue K et al. Estrogen receptor gene polymorphism and generalized osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 134-137.

45. Hart DJ, Mootoosamy I, Doyle DV, Spector TD. The relationship between osteoarthritis and osteoporosis in the general population: the Chingford Study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 158-162.
46. Sowers MF, Hochberg M, Crabbe JP et al. Association of bone mineral density and sex hormone levels with osteoarthritis of the hand and knee in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 38-47.
47. Solovieva S, Hirvonen A, Siivola P et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility of hand osteoarthritis in Finnish women. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R20.
48. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q et al. Vitamin D receptor genotype is associated with radiographic osteoarthritis at the knee. *J Clin Invest* 1997; 100: 259-263.
49. Jones G, White C, Sambrook P, Eisman J. Allelic variation in the vitamin D receptor, lifestyle factors and lumbar spinal degenerative disease. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 94-99.
50. Meulenbelt I, Bijkerk C, Miedema HS et al. A genetic association study of the IGF-1 gene and radiological osteoarthritis in a population-based cohort study (the Rotterdam Study). *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 371-374.
51. Loughlin J, Sinsheimer JS, Mustafa Z et al. Association analysis of the vitamin D receptor gene, the type I collagen gene COL1A1, and the estrogen receptor gene in idiopathic osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 779-784.
52. Loughlin J, Irlen C, Athanasou N et al. Differential allelic expression of the type II collagen gene (COL2A1) in osteoarthritic cartilage. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1186-1193.
53. Uitterlinden AG, Burger H, van Duijn CM et al. Adjacent genes, for COL2A1 and the vitamin D receptor, are associated with separate features of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1456-1464.
54. Yamada Y, Okuizumi H, Miyauchi A et al. Association of transforming growth factor beta1 genotype with spinal osteophytosis in Japanese women. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 452-460.

55. Aerssens J, Dequeker J, Peeters J et al. Lack of association between osteoarthritis of the hip and gene polymorphisms of VDR, COL1A1, and COL2A1 in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1946-1950.
56. Huang J, Ushiyama T, Inoue K et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis of the hand, hip, and knee: a case-control study in Japan. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 79-84.
57. Priestley L, Fergusson C, Ogilvie D et al. A limited association of generalized osteoarthritis with alleles at the type II collagen locus: COL2A1. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 272-275.
58. Vikkula M, Nissila M, Hirvensalo E et al. Multiallelic polymorphism of the cartilage collagen gene: no association with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 762-764.
59. Meulenbelt I, Bijkerk C, De Wildt SC et al. Haplotype analysis of three polymorphisms of the COL2A1 gene and associations with generalised radiological osteoarthritis. *Ann Hum Genet* 1999; 63: 393-400.
60. Horton WE, Jr., Lethbridge-Cejku M, Hochberg MC et al. An association between an aggrecan polymorphic allele and bilateral hand osteoarthritis in elderly white men: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6: 245-251.
61. Felson DT. Weight and osteoarthritis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 430S-432S.
62. Ray Marks JPA. Body mass indices in patients with disabling hip osteoarthritis. *Arthritis Research* 2002; 4(2): 112-116.
63. Syed IY, Davis BL. Obesity and osteoarthritis of the knee: hypotheses concerning the relationship between ground reaction forces and quadriceps fatigue in long-duration walking. *Med Hypotheses* 2000; 54: 182-185.
64. Sharma L, Lou C, Cahue S, Dunlop DD. The mechanism of the effect of obesity in knee osteoarthritis: the mediating role of malalignment. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 568-575.

65. Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA et al. Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis. *Am J Med* 1999; 107: 542-548.
66. Oliveria SA, Felson DT, Cirillo PA et al. Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiology* 1999; 10: 161-166.
67. Vingård E AL, Malchau H. Lifestyle factors and hip arthrosis. A case referent study of body mass index, smoking and hormone therapy in 503 Swedish women. *Acta Orthop Scand Suppl* 1997; 68: 216-220.
68. McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1996; 125: 353-359.
69. Chlebowski RT, Johnson KC, Lane D et al. 25-hydroxyvitamin D concentration, vitamin D intake and joint symptoms in postmenopausal women. *Maturitas* 2011; 68: 73-78.
70. Neogi T, Booth SL, Zhang YQ et al. Low vitamin K status is associated with osteoarthritis in the hand and knee. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1255-1261.
71. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 1996; 39: 648-656.
72. Hunter DJ, March L, Sambrook PN. Knee osteoarthritis: the influence of environmental factors. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 93-100.
73. Yanık B AH, Köktener A. Postmenopozal kadınlarda vücut kitle indeksinin patellofemoral ve tibiofemoral eklem osteoartirit üzerine olan etkisi. *Romatizma* 2007; 22: 123–125.
74. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000; 133: 635-646.
75. Sornay-Rendu E, Munoz F, Duboeuf F et al. Disc space narrowing is associated with an increased vertebral fracture risk in postmenopausal women: the OFELY Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1994-1999.

76. K. A. Osteoartrit. In Doğanavşargil E GG (ed) Klinik Romatoloji El Kitabı. İzmir: Güven Kitabevi 2003; 617-633.
77. Lin YY, Tanaka N, Ohkuma S et al. Applying an excessive mechanical stress alters the effect of subchondral osteoblasts on chondrocytes in a co-culture system. Eur J Oral Sci 2010; 118: 151-158.
78. Paul E. Di Cesare SBA. Osteoartrit Patogenezi. In Harris ED (ed) Kelly's Textbook of Rheumatology. Ankara: Güneş Kitabevi 2006; 1493-1513.
79. Kalichman L, Hernandez-Molina G. Hand osteoarthritis: an epidemiological perspective. Semin Arthritis Rheum 2010; 39: 465-476.
80. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. Arthritis Rheum 1998; 41: 1343-1355.
81. Lieveense A, Bierma-Zeinstra S, Verhagen A et al. Influence of work on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. J Rheumatol 2001; 28: 2520-2528.
82. Felson DT. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. Radiol Clin North Am 2004; 42: 1-9.
83. Thomas AC, Sowers M, Karvonen-Gutierrez C, Palmieri-Smith RM. Lack of quadriceps dysfunction in women with early knee osteoarthritis. J Orthop Res 2010; 28: 595-599.
84. Sharma L, Pai YC. Impaired proprioception and osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 1997; 9: 253-258.
85. Heinegard D BM, Lorenzo P. Pathogenesis of structural changes in the osteoarthritic joint. In Brandt KD DM, Lohmander SL (ed) Osteoarthritis. New York: Oxford University Pres Inc 2003; 73-92.
86. Yarker YE, Hukins DW, Nave C. X-ray diffraction studies of tibial plateau cartilage using synchrotron radiation. Connect Tissue Res 1984; 12: 337-343.
87. Evcik D BS. Osteoartrit etyopatogenezi. In M S (ed) Tamdan Tedaviye Osteoartrit. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2007; 51-67.

88. Smith MD, Triantafillou S, Parker A et al. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 365-371.
89. Benderdour M, Tardif G, Pelletier JP et al. Interleukin 17 (IL-17) induces collagenase-3 production in human osteoarthritic chondrocytes via AP-1 dependent activation: differential activation of AP-1 members by IL-17 and IL-1beta. *J Rheumatol* 2002; 29: 1262-1272.
90. Olmez N, Schumacher HR, Jr. Crystal deposition and osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 1999; 1: 107-111.
91. Aigner T, Hemmel M, Neureiter D et al. Apoptotic cell death is not a widespread phenomenon in normal aging and osteoarthritis human articular knee cartilage: a study of proliferation, programmed cell death (apoptosis), and viability of chondrocytes in normal and osteoarthritic human knee cartilage. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1304-1312.
92. Felson DT, Neogi T. Osteoarthritis: is it a disease of cartilage or of bone? *Arthritis Rheum* 2004; 50: 341-344.
93. Brandt KD, Radin EL, Dieppe PA, van de Putte L. Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1261-1264.
94. Vuori IM. Dose-response of physical activity and low back pain, osteoarthritis, and osteoporosis. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: S551-586; discussion 609-510.
95. Hurwitz DE, Sumner DR, Block JA. Bone density, dynamic joint loading and joint degeneration. A review. *Cells Tissues Organs* 2001; 169: 201-209.
96. Tüzün F. Osteoartroz (Dejeneratif Eklem Hastalığı). In Fikret Tüzün ME, Ülkü Akarırmak (ed) *Hareket Sistemi Hastalıkları*. İstanbul: Nobel tıp 1997; 109-115.
97. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 2005; 365: 965-973.
98. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 494-502.

99. Lane NE, Kremer LB. Radiographic indices for osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 379-394.
100. Vignon E, Conrozier T, Piperno M et al. Radiographic assessment of hip and knee osteoarthritis. Recommendations: recommended guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7: 434-436.
101. Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15 Suppl A: A1-56.
102. Peterfy CG. Imaging of the disease process. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 590-596.
103. Kaye JJ. Radiologic assessment of osteoarthritis. New techniques. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 659-672.
104. Grassi W, Filippucci E, Farina A. Ultrasonography in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 19-23.
105. Sindel D. Osteoarthritis görüntüleme yöntemleri. In Sarıdoğan M (ed) *Tanıdan Tedaviye Osteoartrit*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2007; 95-108.
106. Altman R, Asch E, Bloch D et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1039-1049.
107. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 505-514.
108. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1601-1610.
109. İnancı F. Osteoartrit. In Mehmet Beyazova YGK (ed) *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi 2011; 2067-2089.

- 110.Macys JR, Bullough PG, Wilson PD, Jr. Coxarthrosis: a study of the natural history based on a correlation of clinical, radiographic, and pathologic findings. *Semin Arthritis Rheum* 1980; 10: 66-80.
- 111.Hayward I, Bjorkengren AG, Pathria MN et al. Patterns of femoral head migration in osteoarthritis of the hip: a reappraisal with CT and pathologic correlation. *Radiology* 1988; 166: 857-860.
- 112.Holick MF. Noncalcemic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and clinical applications. *Bone* 1995; 17: 107-111.
- 113.Montgomery R CT, Spector AA, Chappell D. Biyokimya, Olgu Sunumlu Yaklaşım. In ALTAN N (ed). Ankara: Palme Yayıncılık 2000.
- 114.Grundberg E. Genetic Variability in Human Bone Phenotypes, The Vitamin D Receptor Gene and the Estrogen Receptor-Cofactor RIZ Gene. *Acta Universitatis Upsaliensis, Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine* 2006; 135: 29-32
- 115.Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 1981; 211: 590-593.
- 116.MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. *Science* 1982; 216: 1001-1003.
- 117.Marx SJ. Kemik ve Mineral Metabolizması Hastalıkları. In Goldman/Ausiello (ed) *Cecil Textbook of Medicine* Ankara: Güneş Kitabevi 2006; 1542-1547.
- 118.Kumar V CR, Robbins SL. Çevresel Hastalıklar. In Çevikbaş U (ed) *Temel Patoloji İstanbul Nobel Kitabevi* 2000; 248-252.
- 119.Bouillon R, Carmeliet G, Daci E et al. Vitamin D metabolism and action. *Osteoporos Int* 1998; 8 Suppl 2: S13-19.
- 120.Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
- 121.Kato S SK, Matsumoto T, Yoshizawa T. Molecular genetics of vitamin D receptor acting in bone. *J Bone Miner Metab* 1998; 16: 65-71.

- 122.Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 407-414.
- 123.Perez-Lopez FR. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: an update. *Maturitas* 2007; 58: 117-137.
- 124.Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 6665-6669.
- 125.Hoenderop G. J. HA, Stuiver M, Doucet A,. Willems HGM, Bindels JM. Localization of the epithelial Ca 21 channel in rabbit kidney and intestine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1171-1178.
- 126.Kahlen JP, Carlberg C. Identification of a vitamin D receptor homodimer-type response element in the rat calcitriol 24-hydroxylase gene promoter. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 202: 1366-1372.
- 127.Boucher BJ, Mannan N, Noonan K et al. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1995; 38: 1239-1245.
- 128.Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823-825.
- 129.Abe E, Miyaura C, Sakagami H et al. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78: 4990-4994.
- 130.van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 93-101.
- 131.MacDonald PN BT, Tokumaru H, Dowd DR, Zhang C. Vitamin D receptor and nuclear receptor coactivators: crucial interactions in vitamin D-mediated transcription. *Steroids* 2001; 66(3-5): 171-176.

132. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 3294-3298.
133. Morrison NA, Qi JC, Tokita A et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284-287.
134. Gross C, Krishnan AV, Malloy PJ et al. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of FokI variants. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1691-1699.
135. Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1548-1554.
136. Morris GS, Zhou Q, Hegsted M, Keenan MJ. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1245-1250.
137. Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S et al. A 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002; 51: 1367-1374.
138. Kaya TI, Erdal ME, Tursen U et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and psoriasis among the Turkish population. *Arch Dermatol Res* 2002; 294: 286-289.
139. Sturmer T, Gunther KP, Brenner H. Obesity, overweight and patterns of osteoarthritis: the Ulm Osteoarthritis Study. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 307-313.
140. Corvol MT, Dumontier MF, Tsagris L et al. [Cartilage and vitamin D in vitro (author's transl)]. *Ann Endocrinol (Paris)* 1981; 42: 482-487.
141. Norman AW, Roth J, Orci L. The vitamin D endocrine system: steroid metabolism, hormone receptors, and biological response (calcium binding proteins). *Endocr Rev* 1982; 3: 331-366.
142. Dequeker J. Inverse relationship of interface between osteoporosis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 795-798.

- 143.Thomas MK, Demay MB. Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 611-627.
- 144.Kahraman H, Duman BS, Alagol F et al. Lack of association between vitamin D receptor gene polymorphism (BsmI) and osteomalacia. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 39-43.
- 145.Ak DG, Kahraman H, Dursun E et al. Polymorphisms at the ligand binding site of the vitamin D receptor gene and osteomalacia. *Dis Markers* 2005; 21: 191-197.
- 146.Hobson EE, Ralston SH. Role of genetic factors in the pathophysiology and management of osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 1-9.
- 147.Langdahl BL, Gravholt CH, Brixen K, Eriksen EF. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and bone mass, bone turnover and osteoporotic fractures. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 608-617.
- 148.Arai H, Miyamoto K, Taketani Y et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 915-921.
- 149.Choi YM, Jun JK, Choe J et al. Association of the vitamin D receptor start codon polymorphism (FokI) with bone mineral density in postmenopausal Korean women. *J Hum Genet* 2000; 45: 280-283.
- 150.Dayangaç D ÖE. Sağlıklı Türk Toplumunda VDR gen polimorfizm analzi. *Türk Biyokimya Dergisi* 2002 2002; 27: 11-16.
- 151.Dequeker J, Boonen S, Aerssens J, Westhovens R. Inverse relationship osteoarthritis-osteoporosis: what is the evidence? What are the consequences? *Br J Rheumatol* 1996; 35: 813-818.
- 152.Spector TD, Keen RW, Arden NK et al. Influence of vitamin D receptor genotype on bone mineral density in postmenopausal women: a twin study in Britain. *BMJ* 1995; 310: 1357-1360.

- 153.Muraki S, Dennison E, Jameson K et al. Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19: 1301-1306.
- 154.Lee YH, Woo JH, Choi SJ et al. Vitamin D receptor TaqI, BsmI and ApaI polymorphisms and osteoarthritis susceptibility: a meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 156-161.
- 155.Jordan KM, Syddall H, Dennison EM et al. Birthweight, vitamin D receptor gene polymorphism, and risk of lumbar spine osteoarthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 678-683.
- 156.Cheung KM, Chan D, Karppinen J et al. Association of the Taq I allele in vitamin D receptor with degenerative disc disease and disc bulge in a Chinese population. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: 1143-1148.
- 157.Eser B, Cora T, Eser O et al. Association of the polymorphisms of vitamin D receptor and aggrecan genes with degenerative disc disease. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010; 14: 313-317.
- 158.Bleasel JF, Holderbaum D, Haqqi TM, Moskowitz RW. Clinical correlations of osteoarthritis associated with single base mutations in the type II procollagen gene. *J Rheumatol Suppl* 1995; 43: 34-36.
- 159.Rubini M, Cavallaro A, Calzolari E et al. Exclusion of COL2A1 and VDR as developmental dysplasia of the hip genes. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466: 878-883.

8. EKLER

EK-1 Hasta Takip Formu

KALÇA OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA VİT-D RESEPTÖR GEN ANALİZİ

Tarih:

Adı-Soyadı	:	Prot.no	:
Yaşı	:	Telefonu	:
Cinsiyeti	:	Adresi	:
Mesleği	:	Eğitimi	:
Boy	:	Kilosu	:

Çalışmaya dahil olma kriterleri

1-50 yaş üzeri erkek ve bayan hastalar:

2-Çalışma grubuna alınacak hastaların ACR kriterlerine göre koksartroz tanısı almış olması

- Son ayın pek çok gününde kalça ağrısı olması
- Eritrosit sedimentasyon hızının 20 mm/saat ve altında olması
- Radyolojik olarak femoral ve /veya astebular osteofit varlığı
- Radyolojik olarak eklem aralığının daralması

Tanı için 1.2.3 veya 1.2.4 veya 1.3.4 kriterlerin olması

3-Kontrol grubuna kalça ve bel ağrısı olmayan 50 yaş üzeri erkek ve bayan hastalar

4-Çalışmaya alınacak hastalardan iki yönlü kalça grafisi çekilecek ,ve Vitamin D reseptör gen analizi çalışılacak

Hasta dışlama kriterleri

- 1-Sekonder koksartroz nedenleri
- 2-Travma
- 3-İnflamtuvar hastalıklar

Kalça osteoartritinin şiddeti için Kellgren ve Lawrence global değerlendirme şeması

<u>Derece</u>	<u>Tanım</u>
0	Normal
1	Olası Medial eklem aralığı daralması ve femur başı etrafında olası osteofitler
2	İnferior eklem aralığında belirgin daralma ,kesin osteofitler ve hafif skleroz
3	Eklem aralığında belirgin daralma ,hafif osteofit ,biraz skleroz ve kist oluşumu ve asetebulum ve femur başında deformite
4	Skleroz ve kistle birlikte gros eklem aralığı kaybı ,asetebulum ve femur başında belirgin deformite ve büyük osteofitler

Kalça osteoartritinin Radyolojik olarak değerlendirilmesi (OARSI atlasına göre)

Marjinal osteofitler	Superior asetabular	(0-3+)
	Superior femoral	(0-3+)
	İnferior femoral	(0-3+)
	İnferior asetabular	(yok/var)
Eklem aralığı daralması	Superior	(0-3+)
	Medial	(0-3+)
	Asetabular subkondral kist	(yok/var)
	Asetabular subkondral skleroz	(yok/var)
	Femoral subkondral skleroz	(yok/var)
Diğer	Femur başında yassılaşma	(yok/var)
	Medial femoral kalkarda kalınlaşma (buttressing)	(yok/var)

Lequesne İndeksi(Kalça)

Ağrı veya rahatsızlık hissi	Gece yatak istirahati sırasında	Yok veya çok hafif	0
		Sadece hareketle	1
		Sürekli	2
	Sabah tutukuluğu	1 dk'dan kısa	0
		1-15 dk	1
		15 dk veya daha fazla	2
	30 dk ayakta durma ile ağrı	Yok	0
		Var	1
	Yürürken	Yok	0
		Uzun mesafe ile	1
		Yürüme ile giderek artan	2
	2 saat sürekli oturma ile	Yok	0
		Var	1
Maksimum yürüme mesafesi	Sınırsız		0
	1 km'den fazla ama sınırlı		1
	1 km civarında (15 dk)		2
	500-900 m (8-15 dk)		3
	300-500 m		4
	100-300 m		5
	100 m'den az		6
	1 kanadyen veya koltuk değneği		1
	2 kanadyen veya koltuk değneği		2
Günlük yaşam aktiviteleri	Eğilerek çorap giyebiliyor musunuz?	Kolayca	0
		Zorlanarak	1
		İmkansız	2
	Eğilerek yerden bir cisim alabilir misiniz?	Kolayca	0
		Zorlanarak	1
		İmkansız	2
	Merdiven çıkabilir misiniz?	Kolayca	0
		Zorlanarak	1
		İmkansız	2
	Arabaya inip-binebilir misiniz?	Kolayca	0
		Zorlanarak	1
		İmkansız	2
Sexual aktivite(Sadece aktif ve protez kararı verilecek kadınlara sorulacaktır)	Kolayca		0
	Zorlanarak		1
	İmkansız		2

EK-2 Bilgilendirilmiş Olur Formu

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘Kalça OA olan hastalarda VDR gen analizi’dir.

Bu araştırmada Mart 2011 ve Mart 2012 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran kalça osteoartritli hastalarda Vitamin D reseptör gen polimorfizmin etkisinin bulunması amaçlanmıştır

Bu araştırmada size mevcut hastalığınıza dair verilen tedaviler dışında yeni bir tedavi uygulanmayacaktır. Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre1 saat olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 162 kişidir.

Bu araştırma ile ilgili olarak mevcut tedavilerinizin takibi dışında size ek bir sorumluluk yüklenmemektedir.

Bu araştırmada sizin için mevcut tedavinize müdahale yapılmayacağından yeni riskler beklenmemektedir. Beklenen yararlar ise kalça osteoartriti olan hastalarda vitamin D reseptör gen polimorfizmin etkisi ile ilgili yararlı bilgiler elde edilmesi ve bu hastalığın önlenmesi hakkında bilgi verilecektir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun için 03722612460 no.lu telefondan Dr. Ferhat EGE’ye başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan karşılanacaktır. Bunun için ek bütçeye gerek yoktur.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

EK-3 Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu

TOPLANTI TARİHİ :23.06.2009
TOPLANTI NO : 2009/08

KARARLAR :

90- FTR Anabilim Dalı Başkanlığının "Kalça Osteoartritli Hastalarda Vitamin D Reseptör Gen Fok-I Polimorfizminin Araştırılması" konulu çalışmasının Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

ASLI GİBİDİR

Doç.Dr. Banu D. GÜN
Hastane Etik Kurulu Başkanı