

SPOR YARALANMALARI VE GENETİK

Şerife Şeyma KARAYILAN*, Gürhan DÖNMEZ*, Naila BABAYEVA*,
Melda Pelin YARGIÇ*, Feza KORKUSUZ*, Mahmut Nedim DORAL**

ÖZET

Spor ile ilişkili yaralanmaların büyük bölümünü kas iskelet sistemi yumuşak doku yaralanmaları oluşturmaktadır. Yumuşak doku yaralanmalarının etiolojisinde bugüne kadar çok sayıda risk faktörü tanımlanmış olup, sporcunun genetik özelliklerinin başta ön çapraz bağ, Aşil tendonu, patellar tendon ve rotator manşet tendon yaralanmalarına yatkınlık yarattığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bugüne kadar COL1A1, COL5A1, COL12A1, COL14A1 ve TNC gen polimorfizmlerinin yumuşak doku yaralanmaları ile ilişkisi gösterilmiştir. Atletik performans ve spor yaralanmaları için genomik DNA profillemeye gelecekte genetik avantajların ve üstesinden gelinmesi gereken genetik engellerin anlaşılmasının yolu açılacağı düşünülmekte olup, bu derlemede tendon ve bağ yaralanmaları açısından genetik risk faktörleri literatür bilgileri ışığında sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Genetik, tendon, bağ, spor yaralanmaları, tek nükleotit polimorfizmi

SUMMARY

SPORTS INJURIES AND GENETICS

Musculoskeletal soft tissue injuries constitute the majority of sports-related injuries. Along with genetic factors, multiple risk factors are implicated in the etiology of soft tissue injuries. The Achilles, patellar and rotator cuff tendons, and anterior cruciate ligament injuries were proved to be common soft tissue injuries for which a genetic contribution has been proposed. The relationship between COL1A1, COL5A1, COL12A1, COL14A1 and TNC gene polymorphisms and soft tissue injuries has been revealed in recent studies. With predictive genomics DNA profiling for

*Hacettepe Üniversitesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara

**Hacettepe Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara

athletic performance and sport injuries, there will be a way to understand genetic advantages, and which genetic barriers are to be overcome. The present review article focuses on recent developments on the identification of genetic risk factors related to tendon and ligament injuries.

Key words: *Genetics, tendon, ligament, sports injuries, single nucleotide polymorphism*

GİRİŞ

İskelet kası ile birlikte tendon ve bağ yaralanmaları, kas iskelet sistemi yumuşak doku yaralanmaları olarak adlandırılır ve oluş biçimine göre akut veya aşırı kullanım yaralanmaları olarak sınıflandırılır. Akut yaralanmalar daha çok bir makrotravma sonrası oluşurken, aşırı kullanım yaralanmaları ise tekrarlayan mikrotravmatik olayların birikimi sonucu oluşur (25). Sporcularda aşırı kullanım yaralanmalarının büyük bölümünü tendinopatiler ve bağ yırtılmaları oluşturur (20). Tendinopati tanımı; tendon çevresinde aşırı kullanıma bağlı oluşan klinik ve patolojik değişiklikleri kapsar. Histopatolojik olarak kanıtlanmış, tendon ve çevresinde enflamasyonun eşlik etmediği dejeneratif değişiklikler “tendinosis”; enflamasyonun eşlik ettiği değişiklikler ise “tendinit” olarak adlandırılır (22). Sporcularda aşırı kullanım yaralanmaları en sık Aşıl tendonu, patellar tendon ve rotator manşet tendonlarında görülür (33).

Tendinopatilerde; artmış tenosit proliferasyonu, bozulmuş kollajen fibrilleri ve kollajen dışı matrikste artış nedenleriyle yüksek mekanik instabilite ve yaralanma oranı gözlenir ve asemptomatik dönemden, tendon rüptürüne kadar geniş klinik seyir bulunur (1). Güncel çalışmalar bazı genetik özelliklerin sporcularda tendinopati geliştirme riski açısından anlamlı düzeyde etkili olduğunu göstermiştir (19,24).

Ön çapraz bağ (ÖÇB) rüptürü, profesyonel sporcularda en sık görülen bağ yaralanmalarından biri olup, tam kopmaları çoğunlukla cerrahi tedavi gerektirir (5). ABD’de yılda yaklaşık 175000 ÖÇB onarımı yapılmakta olup, bunun maliyeti iki milyar dolardan fazladır (40). Etiyolojisi netleşmemiş olmakla birlikte; ÖÇB rüptürü ile ilişkili pek çok içsel ve dışsal risk faktörü tanımlanmıştır (9). Anatomik, hormonal, biyomekanik ve nöromüsküler faktörlerin yanı sıra ailesel yatkınlık ve özel gen sekansı da ÖÇB rüptürü risk faktörleri arasında değerlendirilir (6,30,31).

Genetik, canlı organizmalar arası kalıtım ve çeşitliliği inceleyen bilim dalıdır. Genetik bilimi ile; gen fonksiyonları, genom yapısı, kromatin organizasyonu, rekombinasyon hızı, mutasyon işlemleri incelenerek insan

genomu ile biyoloji, fizyoloji ve hastalık süreçleri arasındaki ilişki araştırılmaktadır. Tek nükleotid polimorfizmleri ile tendon ve bağ yaralanmalarına yatkınlık arasındaki ilişki, son yıllarda merak edilen ve araştırılan bir konudur (17,19,33).

ABO kan grubu ve tendon yaralanmaları

ABO geni 9q34 kromozomu üzerinde bulunur ve kırmızı kan hücrelerinin üzerinde yer alan glikoprotein yapıdaki antijenler ile tendonun bazı ekstrasellüler matriks proteinlerinin yapısını belirleyebilen transferazı kodlar (13). Genetiğin tendon yaralanmaları üzerindeki etkisi, O kan grubu ile Aşil tendinopatisi arasındaki ilişkinin ortaya konmasından sonra önem kazanmıştır (13,16). Jozsa ve ark.ın (13) bu konuya ilişkin yaptığı ilk çalışmada, tendon rüptürü olan 832 Macar hastanın kan grupları retrospektif olarak değerlendirilmiş, genel popülasyonda gözlenen (%31.1) kıyasla tendon rüptürü olan kişilerde O kan grubunun anlamlı oranda yüksek (%52.8) olduğu görülmüştür.

Finlandiya'da yapılan bir başka çalışmada ise belirli kas iskelet yaralanması geçiren 917 hastada, ABO kan grubu ile kas iskelet sistemi yaralanması arasındaki ilişki incelenmiş (16); kontrol grubu (%31.4) ile Aşil tendon rüptürü geçiren kişilerde (%31.2) O kan grubu açısından fark saptanmazken, Aşil tendinopatisi olan kişilerde O kan grubu oranı daha yüksek (%42.9) bulunmuştur. Maffulli ve ark.ın Aşil tendon rüptürü geçiren 78 İskoç hastada yaptığı çalışmada, ABO kan grubu ile rüptür arasında herhangi bir ilişki gözlemlenmemiştir (23).

Kollajen yapısı

Kollajen; ekstrasellüler matriks ve bağ dokuda yer alan, üçlü sarmal yapıda çözünmez fibröz bir proteindir. Kollajenleri oluşturan α zincilerinin farklılıklarına göre günümüzde en az 27 kollajen tipi tanımlanmış olup, insan vücudundaki kollajenin %80-90'ını tip I, II ve III kollajenler oluşturur (18,28). Fibril oluşturan veya fibriler kollajen ailesi, kollajen süper-ailesinin ilk keşfedilen üyesidir. Görece basit yapılarından ve ilk keşfedilen kollajen olmaları nedeniyle fibriler kollajenler, klasik kollajenler olarak da adlandırılır. Non-fibriler kollajen ailesinden FACIT alt grubu ise (Fibril Associated Collagens with Interrupted Triple-helices), üçlü heliks yapısının arada kesintiye uğraması ile oluşmakta ve kollajen liflerinin kollajen dışı matriks bileşenleri ile bağlantılar kurabilmesine yardımcı olmaktadır. Tip I, II, III, V and XI fibriler kollajen ailesine; tip IX, XII, XIV ise non-fibriler kollajen ailesinden FACIT alt grubuna aittir (34).

COL1A1 (Kollajen tip I α1 geni)

Tip I kollajen vücutta en çok bulunan protein olup; fibroblastlar, osteoklastlar ve odontoblast tarafından sentezlenir (35). Tip I kollajen; 2:1 oranında kollajen 1α1 ve kollajen 1α2 polipeptitlerinden oluşur, bu polipeptitler ise sırayla COL1A1 ve COL1A2 genleriyle kodlanır (11). COL1A1 geni 17q21.33 kromozomu üzerinde yer alır. Genin intron-1 Sp1 transkripsiyon faktör bağlanma bölgesindeki (rs1800012) guaninin timine dönüşümüyle polimorfizm oluşur (24). Khoschnau ve ark.ın (15) 358 hasta (233 ÖÇB rüptürü ve 126 omuz çıkığı) ve 325 kontrolle yaptığı, COL1A1 Sp1 polimorfizmi ile ÖÇB rüptürü ve omuz dislokasyonu ilişkisinin araştırıldığı olgu-kontrol çalışmasında; COL1A1 GG genotipi ile karşılaştırıldığında, COL1A1 Sp1 TT genotipi olanlarda ÖÇB rüptürü ve omuz dislokasyonu görülme riskinin %85 düşük olduğu belirlenmiştir.

COL1A1 Sp1 polimorfizmi ile ÖÇB rüptürü arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir diğer olgu-kontrol çalışmasında ise, cerrahi olarak tanı konulmuş 117 ÖÇB rüptürü hastası ve 130 kontrol değerlendirilmiş; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ÖÇB rüptürü grubunda COL1A1 Sp1 TT polimorfizmi anlamlı oranda düşük bulunmuştur (p=0.031) (30). Literatür bilgileri COL1A1 TT polimorfizminin ÖÇB rüptürü ve omuz dislokasyonu riskini azalttığını göstermektedir (15,30).

COL5A1 (Kollajen tip V α1 geni)

Tip V kollajen tendon ve bağlarda eksprese olmakta, yapısındaki α1 zinciri ise COL5A1 geni ile kodlanmaktadır (10). COL5A1 geni 9q34 kromozomu üzerinde yer alır (2). Tip V kollajen, tip I kollajen fibrillerinin merkezinde yer alarak fibrillerin kalınlığını düzenler (29). COL5A1 geninin 3' translasyon olmayan bölgesinde (3-UTR), *BstUI* ve *DpnII* restriksiyon parça uzunluğu polimorfizmleri (RFLP) bulunmuştur (8). Çalışmalar COL5A1 *BstUI* polimorfizmi ile ÖÇB rüptürü, Aşil ve kuadriseps tendon yaralanmaları arasında ilişki ortaya koymuştur (19,27,31,37). Bilateral kuadriseps tendon rüptürü olan bir erkek hastanın sunulduğu olgu raporunda COL5A1 geni *BstUI* polimorfizmi gösterilmiş olup, COL5A1 *BstUI* RFLP'nin bilateral kuadriseps tendon rüptürü ile ilişkili aday gen olabileceği belirtilmiştir (19).

Mokone ve ark.ın (27) 111 Aşil tendon patolojisi ve 129 kontrol ile yapmış olduğu; *BstUI* RFLP A1-A2-A3 alel genleri ile Aşil tendon yaralanması arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada ise; COL5A1 *BstUI* RFLP açısından Aşil tendon patolojisi ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlı (p=0.006) çıkmış olup, kontrol grubunda A2 allel geninin

anlamli oranda yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0.004$). Bu çalışma ile A2 alleli bulunan kişilerde tendon patolojisi semptomlarının gelişme olasılığının daha az olduğu öne sürölmüştür.

Posthumus ve ark.ın (31) cerrahi olarak tanı konmuş 129 ÖÇB rüptürü (38 kadın) ve 216 kontrol (84 kadın) ile yapmış olduğu, COL5A1 *Bst*UI ve DpnII RFLP ile ÖÇB rüptürü arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada; *Bst*UI CC genotipinin ÖÇB rüptürü olan kadınlarda anlamlı oranda azalmış olduğu ($p=0.006$), DpnII genotipinde ise anlamlı bir değişimin olmadığı bulunmuştur. September ve ark.ın Aşil tendinopatisi olan Avusturyalı ve Güney Afrikalı hastalar ve kontrol grupları ile yapmış olduğu çalışmada (37); her iki popölyasyonda tendinopatisi olan grupta *Bst*UI RFLP CC genotipinde anlamlı oranda azalma ($p=0.017$) görölrken, Güney Afrikalı tendinopati grubunda TC genotipinde anlamlı oranda artış ($p=0.008$) gözlemlenmiştir.

COL12A1 (Kollajen tip XII α 1 geni)

Tip XII kollajen, non-fibriler kollajen ailesinden FACIT alt grubuna aittir (39). Üç alfa zinciri ile heterotrimer yapıda olan tip XII kollajen, COL12A1 geni ile kodlanır ve fibril kalınlığını düzenler (41). COL12A1 geni 6q12-q13 kromozomu üzerinde yer alır (7). September ve ark.ın (38) 137 Aşil tendon yaralanmalı hastada (93 tendinopati ve 44 rüptür) ve 131 kontrol üzerinde yaptığı, COL12A1 tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ile Aşil tendon yaralanması arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada; COL12A1 SNP'si ile Aşil tendon yaralanması arasında ilişki bulunmamıştır. Bir başka çalışmada ÖÇB rüptürü geçiren kadınlarda COL12A1 Alul RFLP AA genotipinde anlamlı oranda artış ($p=0.048$) gözlemlenmiş, diğer polimorfizmlerle ilgili herhangi bir fark saptanmamıştır (32).

COL14A1 (Kollajen tip XIV α 1 geni)

Tip XIV kollajen; tip XII kollajen gibi non-fibriler kollajen ailesinden FACIT alt grubuna ait, kollajen fibril yüzeyi ile ilişkili bir kollajendir (39). Üç α 1 zinciri ile homotrimer yapıda olan tip XIV kollajen, COL14A1 geni ile kodlanır. COL14A1 geni 8q23 kromozomu üzerinde yer alır (36). COL14A1 SNP'si ile Aşil tendon yaralanması arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (38).

TNC (Tenascin C geni)

Ekstraselöler matriks glikoproteini olan tenascin-C, tenascin-C (TNC) veya hexabrachion (HXB) genleri ile kodlanır (21). Tenascin-C ekstraselöler matriksin diğer bileşenleri ile hücre reseptörü arası ilişkiyi kontrol etmekte; özellikle tendondaki mekanik gücün iletiminde anahtar

rol oynamaktadır (3,4,12). Mokone ve ark.ın 114 Aşil tendon yaralanması ve 127 kontrol ile yapmış olduğu, TNC genindeki guanin-timin (GT) dinükleotid tekrar polimorfizmi ile Aşil tendon yaralanması arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada (26); kontrol grubuna kıyasla Aşil tendon yaralanması geçiren kişilerde artmış 12 ve 14 GT tekrarı ile azalmış 13 ve 17 GT tekrarı bulunmuştur ($p<0.001$). Bu sonuçlarla; 12 ve 14 GT tekrarı tendinopati açısından risk faktörüken, 13 ve 17 GT tekrarı ise koruyucu faktör olarak öne sürülmüştür.

SONUÇ

Genetik, bireylerin kendilerini çevreleyen ortama karşı verdikleri tepkilerin belirlenmesinde önemli rol oynar. Atletik performans ve spor yaralanmaları için genomik DNA profillemeye ile, genetik avantajların ve üstesinden gelinmesi gereken genetik engellerin anlaşılmasının yolu açılacaktır. Ancak sporcunun bir spor dalında başarıyla, diğer dalda başarısız olmasında ve yaralanmalara daha açık olmasında genetiğin yanında diğer birçok çevresel faktörün de etkili olduğu unutulmamalı, yaralanma mekanizmalarına uygun önlemler ile yaralanma oranlarının azaltılması hedeflenmelidir (14,20).

KAYNAKLAR

1. Arya S, Kulig K: Tendinopathy alters mechanical and material properties of the Achilles tendon. *J Appl Physiol* (1985) **108**: 670-5, 2010.
2. Caridi G, Pezzolo A, Bertelli R, et al: Mapping of the human COL5A1 gene to chromosome 9q34.3. *Hum Genet* **90**:174-6, 1992.
3. Chiquet M, Fambrough DM: Chick myotendinous antigen. I. A monoclonal antibody as a marker for tendon and muscle morphogenesis. *J Cell Biol* **98**: 1926-36, 1984.
4. Chiquet M, Fambrough DM: Chick myotendinous antigen. II. A novel extracellular glycoprotein complex consisting of large disulfide-linked subunits. *J Cell Biol* **98**: 1937-46, 1984.
5. Cook JL, Purdam CR: Is tendon pathology a continuum? A pathology model to explain the clinical presentation of load-induced tendinopathy. *Br J Sports Med* **43**: 409-16, 2009.
6. Flynn RK, Pedersen CL, Birmingham TB, Kirkley A, Jackowski D, Fowler PJ: The familial predisposition toward tearing the anterior cruciate ligament: a case control study. *Am J Sports Med* **33**: 23-8, 2005.
7. Gerecke DR, Olson PF, Koch M, et al: Complete primary structure of two splice variants of collagen XII, and assignment of alpha 1(XII) collagen (COL12A1), alpha 1(IX) collagen (COL9A1), and alpha 1(XIX) collagen (COL19A1) to human chromosome 6q12-q13. *Genomics* **41**: 236-42, 1997.
8. Greenspan DS, Pasquinelli AE: BstUI and DpnII RFLPs at the COL5A1 gene. *Hum Mol Genet* **3**: 385, 1994.

9. Griffin LY, Albohm MJ, Arendt EA, et al: Understanding and preventing noncontact anterior cruciate ligament injuries: a review of the Hunt Valley II meeting, January 2005. *Am J Sports Med* **34**: 1512-32, 2006.
10. Hildebrand KA, Frank CB, Hart DA: Gene intervention in ligament and tendon: current status, challenges, future directions (Review). *Gene Ther* **11**: 368-78, 2004.
11. Hoffmann A, Gross G: Tendon and ligament engineering in the adult organism: mesenchymal stem cells and gene-therapeutic approaches. *Int Orthop* **31**: 791-7, 2007.
12. Jones FS, Jones PL: The tenascin family of ECM glycoproteins: structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodeling (Review). *Dev Dyn* **218**: 235-59, 2000.
13. Jozsa L, Balint JB, Kannus P, Reffy A, Barzo M: Distribution of blood groups in patients with tendon rupture. An analysis of 832 cases. *J Bone Joint Surg Br* **71**: 272-4, 1989.
14. Junge A, Lamprecht M, Stamm H, et al: Countrywide campaign to prevent soccer injuries in Swiss amateur players. *Am J Sports Med* **39**: 57-63, 2011.
15. Khoschnau S, Melhus H, Jacobson A, et al: Type I collagen alpha1 Sp1 polymorphism and the risk of cruciate ligament ruptures or shoulder dislocations. *Am J Sports Med* **36**: 2432-6, 2008.
16. Kujala UM, Järvinen M, Natri A, et al: ABO blood groups and musculoskeletal injuries. *Injury* **23**: 131-3, 1992.
17. Lippi G, Longo UG, Maffulli N: Genetics and sports (Review). *Br Med Bull* **93**: 27-47, 2010.
18. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J: *Molecular Cell Biology*, 4th ed. New York, NY, WH Freeman and Company, 2000.
19. Longo UG, Fazio V, Poeta ML, et al: Bilateral consecutive rupture of the quadriceps tendon in a man with BstUI polymorphism of the COL5A1 gene. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* **18**: 514-8, 2010.
20. Longo UG, Rittweger J, Garau G, et al: No influence of age, gender, weight, height, and impact profile in achilles tendinopathy in masters track and field athletes. *Am J Sports Med* **37**: 1400-5, 2009.
21. Mackie EJ: Molecules in focus: tenascin-C (Review). *Int J Biochem Cell Biol* **29**: 1133-7, 1997.
22. Maffulli N, Khan KM, Puddu G: Overuse tendon conditions: time to change a confusing terminology. *Arthroscopy* **14**: 840-3, 1998.
23. Maffulli N, Reaper JA, Waterston SW, Ahya T: ABO blood groups and achilles tendon rupture in the Grampian Region of Scotland. *Clin J Sport Med* **10**: 269-71, 2000.
24. Mann V, Hobson EE, Li B, et al: A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest* **107**: 899-907, 2001.
25. Meeuwisse WH: Assessing causation in sport injury: a multifactorial model. *Clin J Sport Med* **4**: 166-70, 1994.
26. Mokone GG, Gajjar M, September AV, et al: The guanine-thymine dinucleotide repeat polymorphism within the tenascin-C gene is associated with achilles tendon injuries. *Am J Sports Med* **33**: 1016-21, 2005.

27. Mokone GG, Schwellnus MP, Noakes TD, Collins M: The COL5A1 gene and Achilles tendon pathology. *Scand J Med Sci Sports* **16**: 19-26, 2006.
28. Myllyharju J, Kivirikko KI: Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms (Review). *Trends Genet* **20**: 33-43, 2004.
29. Niyibizi C, Kavalkovich K, Yamaji T, Woo SL: Type V collagen is increased during rabbit medial collateral ligament healing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* **8**: 281-5, 2000.
30. Posthumus M, September AV, Keegan M, et al: Genetic risk factors for anterior cruciate ligament ruptures: COL1A1 gene variant. *Br J Sports Med* **43**: 352-6, 2009.
31. Posthumus M, September A V, O'Cuinneagain D, van der Merwe W, Schwellnus MP, Collins M: The COL5A1 gene is associated with increased risk of anterior cruciate ligament ruptures in female participants. *Am J Sports Med* **37**: 2234-40, 2009.
32. Posthumus M, September AV, O'Cuinneagain D, van der Merwe W, Schwellnus MP, Collins M: The association between the COL12A1 gene and anterior cruciate ligament ruptures. *Br J Sports Med* **44**: 1160-5, 2010.
33. Rees JD, Wilson AM, Wolman RL: Current concepts in the management of tendon disorders. *Rheumatology (Oxford)* **45**: 508-21, 2006.
34. Ricard-Blum S, Ruggiero F: The collagen superfamily: from the extracellular matrix to the cell membrane. *Pathol Biol (Paris)* **53**: 430-42, 2005.
35. Rossert J, Terraz C, Dupont S: Regulation of type I collagen genes expression (Review). *Nephrol Dial Transplant* **15(Suppl 6)**: 66-8, 2000.
36. Schnittger S, Herbst H, Schuppan D, Dannenberg C, Bauer M, Fonatsch C: Localization of the undulin gene (UND) to human chromosome band 8q23. *Cytogenet Cell Genet* **68**: 233-4, 1995
37. September AV, Cook J, Handley CJ, van der Merwe L, Schwellnus MP, Collins M: Variants within the COL5A1 gene are associated with Achilles tendinopathy in two populations. *Br J Sports Med* **43**: 357-65, 2009.
38. September AV, Posthumus M, van der Merwe L, Schwellnus M, Noakes TD, Collins M: The COL12A1 and COL14A1 genes and Achilles tendon injuries. *Int J Sports Med* **29**: 257-63, 2008.
39. Shaw LM, Olsen BR: FACIT collagens: diverse molecular bridges in extracellular matrices. *Trends Biochem Sci* **16**: 191-4, 1991.
40. Spindler KP, Wright RW: Clinical practice. Anterior cruciate ligament tear (Review). *N Engl J Med* **359**: 2135-42, 2008.
41. Young BB, Zhang G, Koch M, Birk DE: The roles of types XII and XIV collagen in fibrillogenesis and matrix assembly in the developing cornea. *J Cell Biochem* **87**: 208-20, 2002.

Yazışma için e-mail: gurhan.donmez@hacettepe.edu.tr