T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GERİATRİ ÜNİTESİ

ALTMIŞ BEŞ YAŞ VE ÜZERİ ERKEK OSTEOPOROZ HASTALARINDA ÖSTROJEN VE VİTAMİN D RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMLERİ

Uzm. Dr. Zekeriya ÜLGER

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2011

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GERİATRİ ÜNİTESİ

ALTMIŞ BEŞ YAŞ VE ÜZERİ ERKEK OSTEOPOROZ HASTALARINDA ÖSTROJEN VE VİTAMİN D RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMLERİ

Uzm.Dr. Zekeriya ÜLGER

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Servet ARIOĞUL

ANKARA
2011

TEŞEKKÜR SAYFASI

Tez çalışması boyunca danışmanlığımı yürüten, bana bu konuda çalışma imkanı sağlayan, engin tecrübesi ile bana yol gösteren, tez danışmanım saygıdeğer hocam Dahili Tıp Bilimleri ve Geriatri Ünitesi Başkanı Prof. Dr. Servet Arıoğul'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bana zevkli bir çalışma ortamı sunan, çalışmalarımın her evresinde desteklerini hissettiğim, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. Serhat ÜNAL'a ve değerli çalışma arkadaşlarım Doç. Dr. Dr. Mustafa Cankurtaran, Doç. Dr. Meltem Halil, Uzm. Dr. Burcu Balam Yavuz, Uzm. Dr. Yusuf Yeşil, Uzm. Dr. M. Emin Kuyumcu, Hemş. Münevver Özcan ve tüm Geriatri Ünitesi personeline en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmasının temel konusu olan genetik polimorfizmlerin çalışılmasında deneyim ve emeklerini esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Hayat Erdem Yurter ve Dr. Gamze Bora'ya ve kıymetli yönlendirmeleri için Endokrinoloji Ünitesi'nden Prof. Dr. Alper Gürlek'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca bana her an destek olan ve varlıklarıyla güç veren sevgili eşim Uzm. Dr. Şükran Ülger ile kızlarım Zeynep ve Gülsüm'e destek ve sabırları için teşekkür ederim.

ÖZET

Ülger, Z., Altmış beş yaş ve üzeri erkek osteoporoz hastalarında östrojen ve vitamin D reseptör gen polimorfizmleri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Geriatri Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011.

Osteoporoz (OP) başta kalça kırıkları olmak üzere önemli morbiditelere yol açabilen ve yaşlılarda her iki cinsiyeti de ilgilendiren bir sağlık sorunudur. Yaşlanmayla birlikte OP görülme sıklığı artmasına rağmen, yaşlı erkeklerde OP taraması önerilenden daha az yapılmakta, tanı ve tedavide gecikmeler olmaktadır. Erkek OP'u ile genetik polimorfizmlerin ilişkisinin saptanması risk altındaki grubun daha erken dönemde saptanarak OP'u önlemeye yönelik önlemlerin alınmasını sağlayacaktır. Bu nedenle erkeklerde OP ile genetik polimorfizmlerin ilişkisini saptamaya yönelik bir çalışma yapılması planlanmıştır. Bu proje kapsamında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri Polikliniği'ne başvuran 75 sekonder OP nedenleri ekarte edilmiş primer OP tanısı konulan ve 75 OP olmayan geriatrik yaş grubundaki erkek hastadan onamları dahilinde 2 ml periferik kan örneği alınarak DNA izolasyonları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen DNA örneklerinde vitamin D reseptör geni ve östrojen reseptör geni genetik polimorfizmleri çalışılmış ve OP olan ve olmayan hasta grupları birbiri ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta VDR geni Bsml polimorfiziminde B alleli %46.0, b aleli %54.0; TaqI polimorfizminde T aleli %67.3, t aleli %32.7; ESR geni Xbal polimorfizminde X aleli %41.3, x aleli %58.7 ve Pvull polimorfizminde P aleli %54.0, p aleli %46.0 sıklığında temsil edildiği gözlendi. ESR geni Xbal ve Pvull polimorfizmleri ve VDR geni Bsml ve TaqI polimorfizmleri genotiplerinin osteoporoz ve kontrol gruplarındaki dağılımına bakıldığında hiçbir genotip için aradaki farkın anlamlı düzeye ulaşmadığı gözlendi. Ülkemizde daha geniş serilerde ve daha fazla gendeki genetik polimorfizmlere bakılarak yapılacak çalışmalar, osteoporoz açısından risk altındaki grubu belirlemek için yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: yaşlı, osteoporoz, östrojen reseptör geni, vitamin D reseptör geni, polimorfizm

ABSTRACT

Ülger, Z., Estrogen and vitamin D receptor gene polymorphisms in elderly male patients with osteopotrosis, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Internal Meidicne, Thesis of Geriatrics. Ankara, 2011.

Osteoporosis (OP) is a health problem seen in both sex in the elderly, causing important morbidities like hip fractures. Although frequency of OP increases with aging, OP screening is usually not as common as advised and this causes delay in diagnosis and treatment. Determination of genetic polymorphisms related to male OP would give opportunity to find out high risk population earlier and to take preventive measures. For this reason, we planned to make a study to find genetic polymorphisms related to male OP. Within the scope of this study, among the patients who have admitted to Hacettepe University Department of Internal Medicine Division of Geriatric Medicine clinics, 75 male patients diagnosed as having primary OP, discluding any disorder causing secondary OP and 75 patients without OP will be enrolled. After their written consent, 2 ml of peripheral blood sample will be taken for DNA isolation. The isolated DNA samples were analyzed for vitamin D receptor and estrogen receptor gene polymorphisms and the results were compared in patients with and without OP. As a result; it is found that B alel is represented by 46.0%, b alel by %54.0 in VDR gene BsmI polymorphism; T alel is represented by %67.3 and t alel by %32.7 in VDR gene TaqI polymorphism; X alel is represented by 41.3% and x allel by %58.7 in ESR gene XbaI polymorphism; and P alel is represented by 54.0% and p allel by %46.0 in Pvull polymorphism. When we look at the distribution of different genotypes in osteoportic and control groups, the differences were found to be statistically nonsignificant for all polymorphisms. Larger studies with more polymorphism analyses in the future would be usefull to determine the under-risk population for osteoporosis.

Key words: elderly, osteoporosis, estrogen receptor gene, vitamin D receptor gene, polymorphism.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR SAYFASI…….	iii
ÖZET ……..….	iv
ABSTRACT……...…	vi
İÇİNDEKİLER……....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR…….	x
TABLOLAR……..	xii
GİRİŞ ve AMAÇ……	1
GENEL BİLGİLER……	3
2.1.Epidemiyoloji…….....	3
2.2.Patogenez……..	4
2.3. Tanı…….	5
2.4. Tedavi…….	8
2.4.1. Bifosfonatlar.....	8
2.4.2. Stronsiyum ranelat…….	10
2.4.3. Paratiroid hormon (teriparatit)……	10
2.4.4. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)……	10
2.4.5. Kalsitoninler……	11
2.5. Osteoporoz ve Genetik…….	11
2.5.1.Osteoporozla İlişkili Gen Polimorfizmleri……	12
2.6. Östrojen Reseptör Geni……..	14
2.7. Östrojen Reseptör Gen Polimorfizmi……	15
2.8. Vitamin D Reseptörü ……	16
2.9. Vitamin D Reseptör (VDR) Gen Polimorfizmleri……..	17
BİREYLER ve YÖNTEM…….	20
3.1. Çalışmanın yapıldığı yer, hastaların seçimi……..	20
3.2. Hastalara uygulanan değerlendirmeler ve yapılan tetkikler.....	20
3.3 Bazı hastalıklar için kullanılan tanı kriterleri……..	21
3.4. Genetik analiz yöntemleri…… …….....	22

3.5. İstatistiksel yöntemler……. 24
3.6. Etik kurul onayı…… 25
BULGULAR……... 26
4.1. Genel özellikler……. 26
4.2. Laboratuar sonuçları ve eşlik eden hastalıklar……. 28
4.3. Genetik Analiz Sonuçları…….. 33
TARTIŞMA…… 35
SONUÇ ve ÖNERİLER……... 43
KAYNAKLAR…….. 45

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AD	Anabilim Dalı
cm	Santimetre
dl	Desilitre
Dr	Doktor
EGYA	Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Testi
ESR	Östrojen Reseptörü
GDS	Geriatrik Depresyon Skalası
gr	Gram
GYA	Günlük Yaşam Aktiviteleri Testi
HDL	High Density Lipoprotein
kg	Kilogram
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
l	Litre
LDL	Low Density Lipoprotein
m	Metre
m^2	Metrekare
m^3	Metreküp
mcg	mikrogram
MCV	Mean Corpuscular Volume
mEq	Miliequvalan
mgr	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
mm^3	Milimetreküp
MMSE	Mini Mental Durum Değerlendirme Testi
MNT	Mini Nütrüsyon Testi
ng	Nanogram
OP	Osteoporoz
Prof	Profesör

VDR	Vitamin D Reseptörü

TABLOLAR

Tablo		Sayfa
4.1.	Hastaların bazı demografik özellikleri…….	26
4.2.	Hastaların ortalama yaş ve vücut ölçüm parametreleri……..……...	27
4.3.	Yaş ve vücut ölçüm parametrelerinin osteoporoz ve kontrol hasta gruplarında değişimi…….	27
4.4.	Çalışmaya alınan hastalarda eşlik eden hastalıkların bulunma oranları…….…….	28
4.5.	Osteoporoz ve kontrol gruplarında eşlik eden hastalıkların bulunma oranları…….	29
4.6.	Osteoporoz ve kontrol gruplarında çeşitli ilaçların kullanılma oranları……...	29
4.7.	Hastaların bazı laboratuar tetkiklerinin sonuçları…….……	31
4.8	Osteoporoz ve kontrol grubundaki hastaların ortalama T skorları……	32
4.9.	Bazı laboratuar tetkiklerin osteoporotik ve kontrol gruplarındaki değerleri…….	32
4.10.	Osteoporoz ve kontrol gruplarında VDR ve ESR1 genleri alellerinin sıklığı…….	33
4.11.	Osteoporoz ve kontrol gruplarında VDR ve ESR1 genotiplerinin dağılımı…….	34

GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşlılarda sık görülen problemlerden birisi olan Osteoporoz (OP) azalmış kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikroyapısında bozulma ile karakterli, kemik kırılganlığına ve kırık riskinde artışa yol açan bir sistemik iskelet hastalığıdır. Yaşlılarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olan kırıklara yol açması nedeniyle büyük önem taşımaktadır (1,2).

OP her iki cinsi de etkileyen en sık görülen kemik hastalığıdır. Dünya sağlık örgütü dünyadaki 50 yaş üzeri her 8 erkekten birinde kırık riski mevcut olduğunu rapor etmiştir (3). Yaşlanmayla birlikte erkeklerde de OP görülme sıklığı artmasına rağmen, yaşlı erkeklerde OP taraması önerilenden daha az yapılmakta, tanı ve tedavide gecikmeler olmaktadır. Erkeklerde görülen primer OP'un tama yakını yaşlı erkeklerde görülmektedir (4,5).

OP hormonal, çevresel, yaşam şekli (sigara içilmesi, fiziksel egzersizler gibi) ve beslenme faktörlerinin (kalsiyum alımı, alkol tüketimi) etkisi altındaki genetik faktörlerin kontrol ettiği multifaktoriyel bir hastalıktır. Kemik yoğunluğu üzerine pek çok çevresel faktörün etkili olmasına rağmen kemik kitlesi bakımından bireyler arasında görülen farklılıkların önemli bir kısmının genetik kökenli olduğu düşünülmektedir (6,9).

Osteoporotik kırık riskiyle en çok ilişkilendirilen genler vitamin D reseptör (VDR) geni, östrojen reseptör (ESR) genidir. Polimorfizm, bir toplumda farklı allellere bağlı olarak genetik açıdan belirlenmiş iki veya daha çok alternatif fenotipin görülmesidir. Eğer toplumda herhangi bir lokusta en az iki tane yaygın bulunan allel varsa bu lokusun polimorfizm gösterdiği söylenir ve bir allelin toplumdaki sıklığı %1'den fazla olursa bu allel polimorfik olarak adlandırılır. ESR genindeki polimorfizmler ve çeşitli klinik fenotipler arasındaki ilişkileri araştıran çalışmalarda PvuII, XbaI polimorfizmleri üzerine yoğunlaşılmıştır. VDR geninde ise osteoporoz ile ilişkisi üzerinde durulan en sık polimorfizmler TaqI ve BsmI'dir (10-14).

Erkek OP patogenezinde çeşitli hormonal faktörlerin rolü belirlense de erkek OP ve genetik konusu tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde yapılmış olan çoğu çalışmalar gibi, genetik polimorfizmlerin OP ile ilişkisini gösteren çalışmaların da önemli bir kısmı OP'un daha sık görüldüğü kadın cinsiyette yapılmıştır. Erkek OP'u ile genetik polimorfizmlerin ilişkisinin saptanması risk altındaki grubun daha erken dönemde saptanarak OP'u önlemeye yönelik önlemlerin daha erken dönemde alınmasını sağlayacaktır (15-19).

Bu nedenle erkeklerde OP ile genetik polimorfizmlerin ilişkisini saptamaya yönelik bir çalışma yapılması planlanmıştır. Bu çalışmanın amacı yaşlı erkeklerde OP ile ESR ve VDR gen polimorfimlerinin ilişkisinin saptanmasıdır.

GENEL BİLGİLER

Osteoporoz (OP) tanım olarak, düşük kemik kitlesi ve kemik mikromimarisinde bozulma ile karakterize, kemik kırılganlığında artışa ve kırıklara yatkınlıkta artışa neden olan sistemik metabolik bir kemik hastalığıdır (20).

Primer OP; Tip 1 OP (postmenopozal OP) ve Tip II OP (Senil OP) olarak 2 grupta incelenebilir. Tip I OP (postmenopozal OP); doğal menopozla ortaya çıkan, östrojen eksikliğine bağlı gelişen kemik kaybıdır. 50-75 yaşları arasında sık görülen, daha çok trabeküler kemik kaybıyla giden, vertebral ve distal radius kırıklarının ön planda olduğu OP şeklidir. Tip II OP (Senil OP) ise genellikle 70 yaşından sonra yaşlanmaya ikincil olarak görülen, kadın ve erkekte benzer oranlarda izlenen, kortikal ve trabeküler kemik kaybının görüldüğü OP tipidir. Senil OP'da erkek osteoporozu da önem kazanmaktadır (21-23).

2.1. Epidemiyoloji

OP her iki cinsi de etkileyen en sık görülen kemik hastalığıdır. Dünya sağlık örgütü (WHO) dünyadaki 50 yaş üzeri kadınların %30'una yakınının OP kriterlerini karşıladığı ve yine bu grubun çoğunun artmış kırık riski taşıdığını rapor etmiştir. Erkeklerde ise aynı yaş grubunda her 8 erkekten birinde kırık riski mevcuttur. National Institutes of Health (NIH) verilerine göre OP, ABD'de 28 milyondan fazla hastayı etkileyen bir hastalıktır (24-29).

50 yaş öncesi kırıklar daha çok erkeklerde görülmektedir ve bunlar yüksek enerjili kırıklardır. 50 yaş sonrasında ise bu eğilim tersine dönmektedir ve tüm kırıkların insidansı kadınlarda daha yüksektir. Hem kadınlarda hem de erkeklerde kırık insidansı (özellikle de kalça kırığı) 75 yaşından sonra artmaktadır. Erkeklerdeki osteoporotik kırıklar özellikle kalça, vertebra, önkol ve humerusta oluşmaktadır. Bunları pelvis, kosta ve klavikula kırıkları izlemektedir. Bir çalışmada 2000 yılında tüm dünyada 9 milyon yeni osteoporotik kırık oluştuğu ve bunların %39'unun erkeklerde oluştuğu bildirilmiştir (30-36).

Tüm kırıklar morbidite ve mortalitesi en yüksek olan kalça kırıklarıdır.Kalça kırıkları kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, mortalite ve morbiditesi erkeklerde daha yüksektir. Çalışmalarda kalça kırığı sonrası 1 yıllık mortalite oranları erkeklerde %31-35, kadınlarda ise %17-22 bulunmuştur. Buna rağmen erkekler osteoporoz açısından daha az taranmakta ve tedavi edilmektedir (37-40).

Vertebra kırıkları her zaman ağrıya neden olmadığı için genellikle radyogramlarda insidental olarak tespit edilmektedir. The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS)'de 50 yaş üstü 6788 erkek ve kadının ortalama 3.8 yıl izlemi sonunda yaş-standardize morfometrik vertebra kırığı insidansı erkeklerde 5.7/1000 yıl, kadınlarda 10.7/1000 yıl bulunmuştur. Kalitetif değerlendirmeyle ise insidans erkeklerde 6.8/1000 yıl, kadınlarda 12.1/1000 yıl olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalarda da vertebra kırığı oranları kadınlarda erkeklerden yaklaşık 2 kat fazla bulunmuştur. Vertebra kırıkları erkek ve kadınlarda en sık T12 ve L1'de saptanmıştır. Kalça kırığında olduğu gibi vertebra kırık insidansı da yaşlanmayla birlikte artmaktadır. Vertebra kırıkları ağrıyla birlikte deformite, kifoz, boy kısalması, uyku bozuklukları, immobilite, sosyal izolasyon, günlük aktivitede azalma, verimsizlik, solunum güçlüğü, anksiyete ve depresyon, kendine güven kaybı, yaşam kalitesinde azalma ve fonksiyonel bozukluklara neden olmaktadır. Vertebra kırıkları ve negatif sağlık sonuçları arasındaki ilişki erkeklerde daha belirgin gibi görünmektedir (41-43).

2.2. Patogenez

Erkek osteoporozunun patogenezinde aşağıdaki faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (44-49):

- Hormonal faktörler
    - Azalan estradiol seviyelerinin hem kadınlarda hem de erkeklerde azalmış kemik kitlesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
    - Azalan testosteron seviyelerinin erkeklerde osteoporoza katkısı olduğu düşünülmektedir. Testosteron hem anti-rezorbtif etkisi olması,

hem de aromatizasyonla estradiole dönüşmesi ile kemik üzerine etki göstermektedir.

- Yaşlanmayla birlikte paratiroid hormon (PTH) düzeyinde artış olması.
- Yaşlanmayla birlikte büyüme hormonu, insulin like growth factor-1 (IGF-1) ve IGF-2 düzeyinde azalma olması.
- IGF bağlayıcı protein-2 (IGFBP-2) düzeyinde yaşla birlikte artış olması: IGFBP-2 inhibitör bir bağlayıcı proteindir. Çalışmalarda IGFBP-2 düzeyleri kemik dansitometrisi (KMD) ile ters ilişkili, kemik döngü belirteçleri ile pozitif ilişkili bulunmuştur.
- Stem hücre veya osteoprogenitör hücrelerdeki intrensek değişiklikler.

- Nutrisyonel faktörler
  - Vitamin D eksikliği: Birçok çalışmada serum 25-OH vitamin D düzeyi yaşlılarda düşük bulunmuştur. Sekonder hiperparatiroidiye neden olarak kemik kitlesi üzerine etki etmektedir.
  - Yetersiz kalsiyum alımı
  - Yetesiz protein alımı
- Yaşlanmayla birlikte kas kitlesinde ve fiziksel aktivitelerde azalma
- Genetik

2.3. Tanı

Osteoporoz taraması 65 yaş üstü tüm kadınlara, 70 yaş üstü tüm erkeklere, 50-70 yaş erkeklerde ise frajilite kırığı ya da risk faktörleri varsa önerilmektedir. National Osteoporosis Foundation (NOF) tarafından genel popülasyonda kemik mineral dansite (KMD) ölçümleri şu gruplara önerilmektedir (50-53):

- 65 yaş ve üstü bayanlar/70 yaş ve üstü erkekler,
- Klinik risk faktör profiline dayanarak şüpheli olduğunu düşünülen genç postmenopozal ve 50-70 yaş arası erkekler,
- 50 yaşından sonra kırığı olanlar,
- Düşük kemik kitlesiyle ilişkili olabilecek sağlık durumu olan (romatoid artrit gibi) ya da tedavi alan (5mg ve üstü glukokortikoid en az 3 ay boyunca alıyor olmak) yetişkinler,

- OP için farmakolojik tedavi düşünülenler,
- OP tedavisi alanlarda tedavi etkinliğini görmek amacıyla,
- Tedavi almayıp kemik kaybının tedaviye yönlendireceği kişiler.

Bazı risk faktörleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 10-yıl kırık gelişme riski modeline (FRAX) eklenmiştir. Bu modeldeki risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, 50 yaş sonrası kişisel kırık öyküsü, düşük vücut kitle indeksi (kg/m2), oral glukokortikoid tedavi kullanımı, romatoid artrit varlığı, sekonder osteoporoz nedenleri, ailede kalça kırığı öyküsü, halen sigara içiyor olmak, günde 3 ünite veya daha fazla alkol kullanımı yer almaktadır. Kırık riskinin belirlenmesinde risk faktörleri ile KMD ölçümleri birlikte değerlendirilmelidir (54-55).

KMD ölçümü çeşitli metodlarla yapılabilir; santral Dual-energy x-ray absorptiometry (santral-DXA), periferal DXA, kantitatif bilgisayarlı tomografi ve kalkaneal ultrason. Bunlar arasında en sık kullanılan santral DXA yöntemidir. Kalça ve lumbar bölgeden ölçümler yapılır. Osteoporoz tanısı, kırık riskinin belirlenmesi ve hasta izlemi için uygun bir yöntemdir. Kalça DXA ölçümü kalça kırık riskini en iyi gösteren parametredir. Femur boyun KMD ölçümü FRAX risk hesaplama yönteminde yer almaktadır. Kalça ve lomber bölgeden ölçüm yapılamadığı durumlarda 1/3 distal radiustan yapılan ölçümler kullanılabilir. Standart olarak ölçüm sonuçlarında T-skoru kullanılır ki bu aynı ırk ve cinsteki genç sağlıklı insanların kemik yoğunluğu ile hastanın kemik yoğunluğunun karşılaştırılmasıdır. Z-skoru ise hastayı aynı yaş grubundaki ama yine aynı ırk ve cinsteki bireyler ile karşılaştırır. Son yıllarda postmenapozal kadınlarda ve 50 yaş üstü erkeklerde T skorununa göre yaklaşım daha kabul görmektedir. WHO'ya göre T skoru >-1 ise normal KMD, -1 ile -2.5 arası osteopeni, ≤-2.5 ise osteoporoz, Tskoru ≤-2.5 ve frajilite kırığı varsa ciddi osteoporoz olarak sınıflandırılmaktadır. KMD ölçümü yapılan hastanın klinik değerlendirme ve tedavisini etkilemesi açısından beraberinde mutlaka lumbal ve torasik vertebra grafileri görülmelidir (56-58).

Primer-sekonder OP ayrımı yapmak için bazı laboratuar testlerine ihtiyaç vardır. Rutin testler; serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve kreatinin düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, tirotropin düzeyi ve tam kan sayımını içerir. Her hastada serum

25-OH vitamin D düzeylerine bakılmalı, eğer 30 ng/ml (75 nmol/l)'den düşükse tedavi edilmelidir. Osteoporozu olan tüm erkek hastalarda serum testosteron düzeyleri ve estradiol düzeyleri başta olmak üzere patogenezde rol oynayabilecek hormonlara da bakılması önerilmektedir. Klinik şüphe varsa, protein elektroforezi ve idrarda Bence Jones proteinleri, anti-transglutaminaz antikorları, 24 saat idrarda kortizol ve kalsiyum düzeyine bakılabilir (59).

Biyokimyasal kemik döngü belirteçlerinin biyolojik değişkenliği çok olduğu için rutin bakılması pek önerilmemektedir. Ancak, rezorbsiyon belirteçleri kemik dansitometrisinden bağımsız olarak kırık riskinin belirlenmesinde kullanılabilirler. Bu belirteçlerin primer kullanıldığı alan tedaviye yanıtın değerlendirilmesidir; tedaviye yanıt KMD'den daha erken dönemde (4-6. ayda) değerlendirilebilir. Kemik döngü belirteçleri; formasyon ve rezorbsiyon belirteçleri olmak üzere 2 grupturlar. Formasyon belirteçleri arasında serumda kemik alkalen fosfataz, tip I kollajen C-terminal propeptidleri, tip I kollajen N-terminal propeptidleri ve osteokalsin düzeyi ölçümleri yer alır. Rezorpsiyon belirteçleri arasında ise; idrarda tip I kollajen C-telopeptidleri (CTx), deoksipridinolin (Dpd), crosslinked N-telopeptidleri (NTx) ve pridinolin (Pyd), serumda ise crosslinked N-telopeptidleri (NTx) düzeyi ölçümü yer alır (60).

Düşmeler önemli geriatrik sendromlardan biridir. Her yıl 65 yaş üstü kişilerin 1/3'ünden fazlası düşmektedir. Bu düşmelerin yarısı tekrarlayıcıdır ve her on düşmeden biri kalça veya başka bölge kırığı, subdural hematom, ciddi kafa ve yumuşak doku travması gibi ciddi sonuçlara neden olmaktadır. Bu nedenle her geriatrik hasta düşme ve düşme risk faktörleri açısından mutlaka değerlendirilmelidir (61).

2.4. Tedavi

Farmakolojik tedaviye başlamadan önce tüm hastalara kırık riskini azaltmak amacıyla yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı, ağırlık-taşıyıcı ve kas güçlendirici egzersizler, sigaranın bırakılması, alkol alımının azaltılması ve diğer risk faktörlerinin modifiye edilmesi önerilmelidir. NOF 50 yaş üstü bireylerde günlük ortalama 1200 mg kalsiyum ve 800-1000 U vitamin D alımını önermektedir (62,63).

NOF rehberi postmenopozal bayanlarla 50 yaş ve üzeri erkeklerde; tedavi edilmesi gereken grubu şu şekilde sınıflandırılmıştır (52,62):

1. Kalça veya vertebral (klinik/morfometrik) kırık
2. Düşük kemik kitlesiyle (T skoru femur boyun, total kalça veya spinal bölgede –1 ile –2.5 arası) birlikte kırık hikayesi
3. T skorunun femur boyun, total kalça veya spinal bölgede ≤-2.5 olması (sekonder nedenler ekarte edildikten sonra)
4. Düşük kemik kitlesiyle birlikte (T skoru femur boyun, total kalça veya spinal bölgede –1 ile –2.5 arası) kırık riskini artıran ikincil nedenlerin olması (immobilizasyon, glukokortikoid kullanımı gibi)
5. Düşük kemik kütlesi (T skoru femur boyun, total kalça veya spinal bölgede –1 ile –2.5 arası) + 10 yıllık kalça kırık olasılığı riski≥%3 veya 10 yıllık herhangi bir OP ilişkili kırık olasılığı riski ≥%20

2.4.1. Bisfosfonatlar:

Osteoklast aktivitesini (gelişim, farklılaşma, aktivasyon) bloke ederek etki gösteren antirezorbtif ajanlardır. OP tedavisinde kullanılan bisfofonatlar alendronat, risedronat, ibandronat ve zolendronattır. Etidronat ile kırık dataları yetersizdir ve uzun süreli kullanımda osteomalazi riski vardır. Bu sebeple etidronat daha nadiren kullanılmaktadır. Bisfosfonatlarla yapılan büyük klinik çalışmaların çoğunda ortalama hasta yaşlarının 65 ve üzeri olduğu görülmektedir (örneğin alendronatla yapılan çalışmalarda ortalama yaş FIT I'de 71, FIT II'de 68; risedronatla yapılan çalışmalarda ortalama yaş VERT-MN'de 71, VERT-NA'da 69, HIP'de 78; ibandronatla yapılan BONE'da ortalama yaş 69, zolendronatla yapılan HORIZON'da ise ortalama yaş 73'tür) .

Alendronatla yapılan çalışmalarda hem Vertebra kırığı olan (FIT I çalışması) ve vertebra kırığı olmayan postmenapozal kadınlarda (FIT II çalışması) alendronat tedavisiyle vertebra, vertebra dışı ve kalça kırıklarında istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır. Risedronatla yapılan çalışmalarda da vertebra, vertebra dışı ve kalça kırıklarında istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır. Osteoporozlu erkeklerde alendronat ve risedronatla yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar saptanmıştır. Hem alendronat hem de risedronat haftada bir formülasyonlar şeklinde vardır ve günde tek doz formülasyonları ile benzer KMD artışlarına dayanılarak onaylanmıştır (alendronat 10mg/gün veya 70 mg/hafta, risedronat 5 mg/gün veya 35 mg/hafta). Yaşlılarda kalça kırık riskini en çok azaltan ilaçlar bisfosfonatlardır. Bisfosfonatlar kesildikdikten sonra da kemik üzerine olumlu etkileri devam etmektedir (64,65).

İbandronat daha yeni bir bisfosfonat grubu ilaçtır. BONE çalışmasında 2.5 mg/gün p.o ibandronatın vertebral kırıklara karşı etkili olduğu (vertebral kırık azalması: % 52) gösterilmiştir, fakat sadece post-hoc analizde vertebra dışı kırıklara da etkili gösterilmiştir (Femur boynu T<-3 olanlarda % 69 risk azalması). MOBILE çalışmasında 150 mg/ay p.o dozunun günlük doza eşdeğer olduğu, DIVA çalışmasında da 2mg/2ay veya 3 mg/3ay i.v dozun günlük doza eşdeğer olduğu gösterilmiştir (66,67).

HORIZON çalışmasında ortalama yaşı 73 olan postmenapozal kadınlarda 3-yıl süreyle yılda bir 5mg i.v zolendronik asit infüzyonunun hem vertebra, hem kalça, hem de diğer kırıkları anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Fakat ilaç grubunda atriyal fibrilasyon insidansı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (67).

Yaşlılarda bisfosfonatlarla tedaviye devamı en çok sıkıntıya sokan sebep, gastrointestinal yan etkilerdir. Oral kullanımda ösefajit, ösefajial ve gastrik ülser gelişimine neden olabilir. Kontrendikasyonlar; hipokalsemi, bilinen alerjik reaksiyon, en az 30 dk. ayakta dik duramamak ve kreatinin klerensinin 30 ml/dk'nın altında olmasıdır (68).

2.4.2. Stronsiyum ranelat:

Kemik yıkımını azaltıp, yapımını artırarak etki eden çift etki mekanizmasına sahip tek ajandır. SOTI çalışmasında ortalama yaşı 70 olan ve en az bir vertebral kırığı olan kadınlarda stronsiyum ranelat 2gr/gün tedavisi ile 1. yılda %49, 3.yılsonunda %41 risk azalması saptanmıştır. TROPOS çalışmasında ise kalça kırık riskini yüksek riskli kadınlarda (> 74 yaş veya > 70 y + risk faktörleri) %36 oranda istatistiksel anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. 80 yaş üstü kadınlarda hem vertebra, hem de vertebra dışı kırıklara etkinliği dökümente edilmiş tek ajandır ve 80 yaş üstü kadınlarda OP tedavisinde ilk tercih edilecek ajan gibi görünmektedir (69,70).

2.4.3. Paratiroid hormon (teriparatit);

İlk kemik formasyon arttırıcı ilaçtır. Sürekli verilmesi kemik yıkımını arttırır, aralıklı injeksiyonlar şeklinde verildiğinde ise kemik yapımını artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda postmenapozal kadınlarda vertebral ve nonvertebral kırık riskini azalttığı gösterilmiştir, erkek osteoporotik hastalarda yapılan küçük ve kısa süreli çalışmalarda ise sadece vertebral kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. rhPTH'nın 20, 40, 80 µg'lık, hPTH'nın 25, 50, 75, 100 µg'lık injeksiyon formları vardır. FDA onayı 20 µg günlük sc uygulama içindir ve kullanım süresi 18 aydır. 65 yaş ve üzeri grupta, yaygın vertebral kırığı olanlarda ve T < - 2.5 ilk seçenek olabilir ama maliyet nedeniyle diğer ilaçlara cevap alınmayan hastalara saklanmalıdır. Hiperkalsemi riski nedeniyle tedavi öncesi ve 1. ayda mutlaka serum kalsiyum düzeyine bakılmalıdır. Hayvan deneylerinde osteosarkom riski gösterilmiştir. Kontraendikasyonları; hiperkalsemi, osteosarkom, metastatik kemik hastalığı ve Paget hastalığıdır (71-74).

2.4.4. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM):

OP tedavisinde FDA onayı olan tek SERM raloksifendir. MORE çalışmasında ortalama yaşı 66.5 olan postmenapozal kadınlarda vertebral kırıkları azalttığı gösterilmiştir, fakat kalça kırık datası yetersizdir ve 70 yaş üstü kadınlarda

kullanımı tartışmalıdır. Östrojenler gibi venöz tromboemboli riskini artımaktadır, fakat bir avantajı meme kanseri riskini azaltmasıdır (75-78).

2.4.5. Kalsitoninler:

Çalışmalarda vertebral kırıklara etkiliyken, vertebra dışı kırıklara etkisi saptanmamıştır. Analjezik etkisi de olması sebebiyle ağrılı vertebral kırıklarda tercih edilebilir. Yan etki profili düşüktür ve diğer ilaçların kullanılamadığı durumlarda hem erkeklerde hem de kadınlarda tercih edilebilir (79-80).

2.5. Osteoporoz ve Genetik:

Osteoporoz, hormonal, çevresel, yaşam şekli (sigara içilmesi, fiziksel egzersizler gibi) ve beslenme faktörlerinin (kalsiyum alımı, alkol tüketimi) etkisi altındaki genetik faktörlerin kontrol ettiği multifaktoriyel (poligenik) bir hastalıktır (81). KMY üzerine pek çok çevresel faktörün etkili olmasına rağmen kemik kitlesi bakımından bireyler arasında görülen farklılıkların %50-80'i genetik kökenlidir.

Osteoporozun ortaya çıkmasına neden olan çok sayıdaki genlerden bazılarının KMY üzerine etkisi oldukça fazla (majör genler), bazılarının etkisi ise oldukça azdır (minör genler). Osteoporoz için; kalsitropik hormonlar ve reseptörleri (vitamin D ve reseptörü, kalsitonin ve reseptörü, Parathormon ve reseptörü, kalsiyum reseptörü), adezyon molekülleri (integrin gibi) ve ligandları, kemik matriks proteinleri (kollajenik veya kollajenik olmayan), sitokinler, büyüme faktörleri ve reseptörleri (IL-6,IL-1,IGF-I gibi), bazı enzimler (aromatase, metalloproteinase vb), cinsiyet hormonları ve reseptörleri (östrojen ve androjen) potansiyel aday genlerdir (82).

Osteoporoz benzeri kompleks hastalıkların patogenezinde rol alan genleri belirlemek için ikiz çalışmaları, çok nesilli geniş ailelerde linkage analizi, kardeşler arasında (sib-pair) allel paylaşım yöntemi, akraba olmayan kontrol ve hastalarda assosiyasyon çalışmaları ve hayvanlarda çaprazlama deneyleri gibi birkaç farklı yaklaşım olmakla birlikte pratikte fenotiple polimorfik genetik marker ilişkisi

saptanmaktadır. Osteoporoza katkıda bulunan genetik varyasyonlara ait bilgilerin çoğu aday genlerle KMY çalışmalarından gelmektedir. Bu çalışmaları değerlendiren meta analizlere göre vitamin D reseptör geni (VDR), östrojen reseptör alfa geni (ESRα), tip 1 kollajen alfa A1 zinciri geni (Col1A1) ve İnterlökin 6 (IL-6) geninin allelik varyasyonları ile KMY ve/veya kırıklar arasında önemli ilişkilerin olduğu saptanmıştır. VDR, ESR1, Col1A1ve interlökin-6 (IL-6) genlerinden başka ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) – benzeri protein 5 (LRP5) genlerinin polimorfizmlerinin de osteoporozla ilişkisi çalışılmaktadır. Col1A1 hariç diğer dört gen pleitropik etkili (master gen) olup bazı çalışmalarda osteoporozdan başka yaşlanmaya bağlı bazı hastalıklar, göğüs kanseri ve kolerektal ile de ilişkili olduğu belirtilmiştir (83,84).

Bazı fenotipler ise genetiğin ve çevre faktörlerinin etkileşimi sonucu ortaya çıkar; sorumlu alleller olduğu halde fenotipte görülmemesi (eksik penetrans) veya sorumlu allel olmadığı halde bazı bireylerin yaşlanma gibi genetik olmayan faktörler sonucu osteoporoza yakalanması gibi.

2.5.1.Osteoporozla İlişkili Gen Polimorfizmleri

Osteoporotik kırık riskiyle en çok ilişkilendirilen genler vitamin D reseptör (VDR) geni, östrojen reseptör (ERα) geni ve tip I kollajen genidir (COLIA1). Erkek OP'da son yıllarda aynı zamanda IGF-1 gen polimorfizmleri ve aromataz genini kodlayan CYP 19 genindeki tetranükleotid (TTTA)-tekrar gen polimorfizmlerinin de rol oynadığı düşünülmektedir. VDR geninin serum osteokalsin düzeyleri ile bağlantısı olduğunun gösterilmesi ve sonrasında KMD üzerindeki etkilerinin anlaşılmasıyla, bu genin polimorfizmlerinin osteoporoz ve kırıkla ilişkisi birçok kez çalışılmıştır. BsmI, ApaI, TaqI, FokI ve Cdx2 en çok çalışılan VDR polimorfizmleridir. VDR polimorfizminin KMD, diyetteki kalsiyum ve vitamin D desteğine cevap gibi parametreler üzerindeki pozitif etkileri gösterilmiştir. Ancak, çalışmaların çoğunda kırık riski ile bu polimorfizmler arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (83,84).

ERα geninde mutasyon olan bir erkekte eşlik eden osteoporoz saptanmasıyla, bu genin polimorfizmlerinin osteoporoz gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüştür. ERα geni polimorfizmleri PvuII ve XbaI'nin ostoporoz ve kırık riski üzerindeki etkileri için de değişik sonuçlar elde edilmiştir.

Kemiğin ana proteini olan tip I kollajeni kodlayan genin intronundaki COLIA1 geni Sp1 polimorfizmi ise birçok çalışmada osteoporoz ve kırık için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu polimorfizmin KMD'den bağımsız olarak kırık riskini belirlediği gösterilmiştir. Bahsedilen genlerin birbirleriyle etkileşimleri de rapor edilmiştir.

IL-6 pleitropik bir sitokin olup immünite, enflamatuar ve akut faz cevaplarında, hemotopoez, aterogenez ve çeşitli endokrin ve metabolik olaylarda merkezi görev yapar. Kemikte osteoblast, monosit ve T hücreleri tarafından üretilen IL-6 osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunda rol oynadığından post-menopozal dönemindeki kemik kaybında da önemli bir rol oynar. IL-6 promotorunda bulunan iki SNP (-174 G>C ve - 572 G>C) ile yaş, menopoz, KMY, östrojen durumu ile kalsiyum ve Vitamin D alımı arasında önemli ilişkiler saptanmıştır. Örneğin östrojeni düşük ve kalsiyum alımı zayıf kadınlarda KMY -174CC genotiplerinde en yüksek, GC genotiplerinde orta, GG genotiplerinde ise düşük bulunmuştur. Özetle IL-6 promotor varyantları interlökin-6 aktivitesi ve yaşlanmaya bağlı osteoporoz ve ateroskleroz gibi hastalıkları etkilemektedir.

Tip 1 kollajen üreten genler (Col1A1 ve Col1A2) osteoporoz patogenezi açısından önemli aday genlerdendir. Col1A1 geninin transkripsiyonunu düzenlediği düşünülen ve bir transkripsiyon faktörü olan Sp1'in bağlanma bölgesinde oluşan bir polimorfizmin osteoporotik kırıklarla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Col1A1 polimorfizmi ile osteoporotik kırıkların oranı arasında etnik farklılıklar bulunmaktadır. Bu polimorfizim Kafkas populasyonunda oldukça yaygın olmasına rağmen Afrikalılar da ve Asyalılar da nadiren görülmektedir.

Osteoporozla ilişkili olduğu düşünülen diğer genler şunlardır (83,84);

· Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) – Benzeri Protein 5
· Androjen Reseptör Geni
· Progesteron Reseptör Geni
· Transforming Büyüme Faktörü β
· Apolipoprotein E Geni
· Paratiroid Hormon (PTH)
·Paratiroid Hormon Reseptörü Geni

2.6. Östrojen Reseptör Geni

ESRα ve ESRβ sırasıyla ESR1 ve ESR2 genlerinden ifadelenmektedir73,93. ESR2 geni 14. kromozomda (14q23.2) 40 kb'lık bir bölgeyi içermektedir. ESR1 geni, 6. kromozomda (6q25) 140 kb'lık bir bölgeyi kapsar ve 8 ekson, 7 intron içermektedir. Eksonlar sırasıyla 684, 191,117, 336, 139, 134, 184 ve 4537 bç (toplam 6322 bç) büyüklüğündedir(85).

ESRα geninin transkripsiyonu karmaşıktır ve bir kaç tane kontrol bölgesinin aktivitesi rol almaktadır96. ESRα' nın da yer aldığı çekirdek reseptör ailesinin diğer üyelerinden elde edilen bulgular, çoklu kontrol bölgelerinin, steroid hormon reseptörlerinin ortak bir özelliği olduğunu göstermektedir. İnsan ESRα geninin, en az 7 kontrol bölgesine bağlı 7 çeşit mRNA transkripsiyonu yapılmaktadır. Bu kontrol bölgelerinin bazıları reseptörün ligandı olan östrojenle düzenlenmektedir. Çoklu kontrol bölgelerinin en önemli olası işlevi, kontrol bölgelerinin dokuya özgün düzenlenmesi ve dokulardaki farklı mRNA varyantlarının ifadelenmesinin düzenlenmesinde iş görebileceğidir. Örneğin normal meme ve uterin dokusunda kontrol bölgesi A, kontrol bölgesi B' ye oranla daha az kullanılmaktadır. Farklı kontrol bölgeleri gelişimin farklı aşamalarında kullanılabilmektedir. Sıçan embriyonik gelişiminde ESRα mRNA varyantlarının düzeylerinde farklılıkların olduğu belirlenmiştir (83, 86-91).

Çoklu kontrol bölgesi mekanizmasının diğer bir işlevi de farklı kontrol bölgelerinden üretilen mRNA'ların farklı alternatif intron çıkartılması ve ekson

birleştirilmesi işlemine (alternatif splicing) uğrayabileceği ve bunun da çeşitli protein izoformlarını kodlayan mRNA' larla sonuçlanabileceğidir. Bu sayede ESRα' nın farklı mRNA işlenmesine uğramış formları tanımlanmıştır.

2.7. Östrojen Reseptör Gen Polimorfizmi

ESRα genindeki polimorfizmler ve çeşitli klinik fenotipler arasındaki ilişkileri araştıran çalışmalarda PvuII, XbaI ve kontrol bölgesindeki TA tekrar polimorfizmleri üzerine yoğunlaşılmıştır (92-94).

PvuII polimorfizmi, intron 1' de sitozin nükleotitinin timine dönüşümü (C>T) sonucu oluşur. Pvu II enziminin tanıma dizisi timin nükleotitini içeren TTCATCTGAGTTCCAAATGTCCCAGCTGTTTTATGCTTTGTCTCTGTTTCCC şeklindedir, orijinal dizisi ise sitozin nükleotitini içeren; TTCATCTGAGTTCCAAATGTCCCAGCCGTTTTATGCTTTGTCTCTGTTTCC C şeklindedir106. Bu dönüşümün belirlenmesinde kullanılan restriksiyon enziminden yola çıkarak bu polimorfizme PvuII polimorfizmi denilmektedir. C>T dönüşümü 2. eksonun başlangıcından 397 nükleotit yukarısında gerçekleşmektedir106. PvuII enziminin kesim bölgesinin olması p alleli ya da T alleli olarak adlandırılmaktadır. Enzimin kesim bölgesinin olmaması ise P alleli veya C alleli olarak isimlendirilmektedir. Bu çalışmada kesim bölgesinin olması p, kesim bölgesinin olmaması P ile belirtilmiştir (95-96).

PvuII polimorfizminin ESRα mRNA'sında intronların çıkması ve eksonların birleşmesine (splicing) etki ettiği ve meydana gelen C>T dönüşümünün protein sentezinde bir değişime yol açtığı düşünülmektedir.

XbaI polimorfizmi, intron 1' de adenin nükleotidinin guanine dönüşümü A>G sonucunda oluşmaktadır. Xba I enzimi orijinal diziyi keser ve bu orijinal dizi adenin nükleotitini içeren; TTTCCCAGAGACCCTGAGTGTGGTCTAGAGTTGGGATGAGCATTGGTCTC TA şeklindedir. Aynı dizide adenin nükleotitinin guanine dönüştüğü

TTTCCCAGAGACCCTGAGTGTGGTCTGGAGTTGGGATGAGCATTGGTCTC TA şeklindeki diziyi ise kesmez. Bu dönüşümün belirlenmesinde kullanılan restriksiyon enziminden yola çıkarak bu polimorfizm XbaI polimorfizmi olarak adlandırılmaktadır. A>G değişimi 2. eksonun başlangıcından 351 nükleotid önce gerçekleşmektedir. XbaI polimorfizmine neden olan A>G değişimi, PvuII polimorfik bölgesinden 46 baz aşağı kısımda yer almaktadır. XbaI enziminin kesim bölgesinin olması x alleli ya da A alleli olarak adlandırılmaktadır. Enzimin kesim bölgesinin olmaması ise X alleli veya G alleli olarak isimlendirilmektedir. Bu çalışmada kesim bölgesinin olması x, kesim bölgesinin olmaması X ile belirtilmiştir (97-98).

ESRα geninin kontrol bölgesinde yer alan TA tekrar sayısına bağlı olarak oluşan TA tekrar polimorfizmi birinci eksonun 1kb'lık üst bölgesinde yer almaktadır. ESRα gen kontrol bölgesi alternatif eksonlar ve farklı gen transkriptlerinin ifade edilmesi ile sonuçlanan alternatif kesim bölgeleri içeren çoklu kontrol bölgelerine sahip oldukça karmaşık bir genomik organizasyona sahiptir. TA dinükleotid tekrar uzunluğunun alternatif kontrol bölgesi kullanımını etkileyerek belirli dokularda farklı ESRα ifadelenmesine yol açtığı bildirilmiştir. Diğer taraftan steroid yanıt elementi gibi davranabilecek bir düzenleyici elementinin TA tekrarının yaklaşık 200 bç aşağısında yer aldığı belirlenmistir. Her ne kadar bu enhancer'ın rolü belirlenememiş olsa da polimorfik tekrar bölgesine yakınlığı onu TA tekrar büyüklüğünün işlevsel etkileri için potansiyel bir hedef yapmaktadır (99,100).

2.8. Vitamin D Reseptörü

Vitamin D'nin doğal şekli olan kolekalsiferol (vitamin D3) ya günlük gıdalarla alınır ya da derideki 7-dehidrokolesterolün ultraviyole ışığı etkisi ile vitamin D3'e dönüşmesinden elde edilir. Vitamin D3, karaciğerde 25(OH)2 Vit D3'e böbrekte de aktif form olan kalsitriole [1,25(OH)2D3] metabolize olur.

Sağlıklı bireylerde kemik kitlesi farklılıklarını vücut ağırlığı, beslenme, egzersiz, hormonal ve genet,k faktörler belirlemektedir. Kemik kitlesini belirleyen nütrisyonel faktörlerin başında yeterli miktarda protein vitamin D, C, K, kalsiyum,

Magnezyum, çinko, bakır ve fosfor alımı gelmektedir. Bireysel farklılıklardan %75 oranında genetik faktörler sorumludur. Kemik yoğunluğu, büyüklüğü, yapım ve yıkım döngüsü genetik kontrol altında olup bazı genlerdeki polimorfizmler bireysel kemik yoğunluğunu belirlemektedir. Bu polimorfik genlerden ilk tanımlanan VDR (Vitamin D reseptör) genidir. VDR geni 12q12-14 de haritalanmıştır ve 75 kb uzunluğundadır. 11 eksondan oluşan genin 1A, 1B, 1C ekzonları 5'UTR bölgesini kodlar ve VDR transkriptlerinde polimorfik olarak bulunur. Diğer 8 ekzon yapısal gen ürünü olan proteini kodlamaktadır (101-102).

Vitamin D gerçek steroid hormon olmamakla birlikte, steroid hormonlar gibi nukleer reseptörler aracılığı ile görev yapmaktadır. Kalsitriol [1,25(OH)2D3], VDR'ye bağlanarak kalsiyumun bağırsaktan emilmesini, böbrekten kalsiyum ve fosfatın geri emilimini ve paratiroid hormon düzeyini ayarlamaktadır. VDR osteoporoz aday genlerinden kemik kitlesi üzerinde etkisi olduğu belirlenen ilk gendir. İkiz ve populasyon çalışmalarında KMY ile ilgili varyasyonların % 75'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir (103).

Proteini nükleer ormon reseptör ailesinin üyesidir. Kalsiyum ve kemik metabolizmasını kontrol eden Vitamin D hormonunun 1,25 dihidroksi Vitamin D3) etkisini düenlemektedir. Bu düzenlemeyi farkl genlerin transkripsiyonu kontrol ederek yapar. VDR proteini ligand bağlayıcı ve DNA bölgeler içerir. Ligand bağlayıcı bölgesi ile vitamin D ye bağlanırken, DNA bağlayıcı bölgesi ile hedef gende bulunan vitamin D cevap elelmanına (vitamin D response element) bağlanır. Bu bağlanmanın gerçekleşebilmesi için VDR proteininin öncelikle transkripsiyon başlangıç faktörleririn bir araya toplanmasını sağlayan retinoik asit X reseptörü ile komleks oluşturması gereklidir. VDR proteinini paratiroid hücrelerde pankres adacık hücrelerinde hematopoetik hücrelerde keratinositlerde, üreme organları ve immün sistem üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir (104).

2.9. Vitamin D Reseptör (VDR) Gen Polimorfizmleri

VDR geninde (12q12-14) transkripsiyona uğramayan ilk ekzonla birlikte toplam 10 ekzon, 8 intron vardır ve büyüklüğü yaklaşık 100 kb'dır. İnsan VDR

geninde önemli sayıda RFLP polimorfizmi saptanmıştır. Genin 3' ucunda Taq I, Apa I ve Bsm I enzimlerinin, 2. ekzonda transkripsiyon başlangıç noktasında Fok I enzimini kesim yaptığı polimorfik bölgeler bulunur. Her bir endonukleaz için restriksiyon alanının bulunması geleneksel olarak enzimin ilk harfinin küçüğü ile (t, a, b, f), restriksiyon bölgesinin olmaması da büyük harfleri (T, A, B veya F) ile gösterilmektedir. Kesim durumuna göre bireylerin genotipi homozigotlar için tt, aa, bb, ff veya TT, AA, BB, FF ve heterozigotlar için Tt, Aa, Bb ve Ff olur.

Genin 3' ucundaki 3 kesim noktasının oluşturduğu Taq I, Apa I ve Bsm I polimorfizmine ait alleler birbirine çok yakın (bağlı alleller) olup örneğin t allelinin varlığı diğer ikisinin de (a, b) olduğuna veya A ve B allellerinin (Bsm I ve Apa I restriksiyon alanlarının) yokluğuna işaret etmektedir.

Ekzon 2 de bulunan Fok1 polimorfizmi fonksiyonel olup kesimin olduğu allelde (f) transkripsiyon ilk ATG dizisinden başladığından normal, kesim yoksa (F alleli) transkripsiyon bir sonraki allelden başladığından transkrip daha kısa (ama gene fonksiyonel) olur. Yapılan çalışmalarda Fok1 allelik varyantlarının KMY üzerine etkisi ırk, yaş, menopoz durumu ve iskelet bölgesine göre değişmekte, ayrıca kalsiyum alımı gibi çevresel faktörlerden de etkilenmektedir.

VDR geni içinde 3 önemli polimorfik bölge bulunmaktadır. Bunlardan birincisi 2. ekzonda bulunan Fokl (başlangıç kodon) polimorfizmidir Başlangıç kodonu alan ATG de bulunan TRCdeğişimi sonucunda ATG, ACG'ye dönüşür ve translasyon 2. ATG'den başlar. Bunun sonucunda 424 aminoasit uzunluğunda VDR proteini sentezlenir. T→C değişimi olmadığı durumda ise translasyon ilk ATG'den başlar ve 3 aminoasit dahauzun olan (+'/ aminoasit) VDR proteini sentezlenir. Bu polimorizmi belirlemek için Foql restrisksiyon enzimi kullanılmaktadır. İkinci polimorfizm 8. intronun 5' ucundan 1280 baz çifti ilerde olan Apal polimorfimidir. Bu polimorfizmi belirlemek için Apal restriksiyon enaimi kullanılmaktadır. Üçüncü polimorfizm iswe 9. ekzonda bulunan Taql polimorfizimidir ve T→C değişimi sonucunda ATT kodonu ATC'ye dönüşür. Hem ATT, hem de değişim sunucunda

oluşan ATC kodonu izolösünü kodlamaktadır. Bu polimorfizmi belirlemek için Taql restriksiyon enzimi kullanılır (83,104).

BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer, Hastaların Seçimi

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Ünitesinde planlanmış ve yürütülmüştür. Bir yıllık süre zarfında, Geriatri Ünitesi'ne başvuran 65 yaş ve üzeri erkek hastalara, çalışma hakkında bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmaları talep edilmiş ve kabul eden hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri olarak hastanın 65 yaş veya üzerinde olması, Türkiye vatandaşı olması, hikaye veremeyecek derecede ileri kognitif fonksiyon kaybı olmaması belirlenmiştir. Bu kriterlere uyan ve aydınlatılmış onam formunu imzalayan 75 yeni tanı osteoporozu olan, 75 osteoporozu olmayan erkek hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Osteoproz tanısı konulan hastalarda sekonder osteoporoz nedenleri (hipertiroidi, hiperparatirioidi, kronik böbrek yetmezliği, steroid kullanımı, antikonvülzan kullanımı, malignansi, immobilite, sigara kullanımı ve kronik alkolizm) ekarte edilmiştir.

3.2. Hastalara uygulanan değerlendirmeler ve yapılan tetkikler:

Kapsamlı geriatrik değerlendirme kapsamında tüm hastalardan detaylı öykü alınmış ve fizik muayene yapılmıştır. Hastaların yaşı, medeni durumu, eğitim durumu, kiminle birlikte yaşadıkları, daha önceden tanı konuluş hastalıkları, düzenli olarak kullanmakta oldukları ilaçları ayrıntılı bir şekilde sorgulanmıştır. Boy ve kilo ölçümleri yapılmış ve vücut-kitle indeksleri hesaplanılmıştır.

Hastaların mental fonksiyonları, duygu-durumları, beslenme durumları, yaşam kalitesi, temel ve enstrumental günlük yaşam aktivitelerinin objektif olarak değerlendirilmesi için Mini-mental durum derlendirme testi (MMSE), Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası (GDS), Mini nütrüsyon testi (MNT), Barthel Yaşam

Aktiviteleri Testi (GYA) ve Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Testi (EGYA) uygulanmıştır. MMSE, 30 puan üzerinde değerlendirilen bir test olup, 24 puan altı bozulmuş kognitif fonksiyonu düşündürürken, GDS 15 soruluk bir test olup, 6 puan üzeri depresyon tanısını desteklemektedir. MNT 14 puan üzerinden değerlendirilip, 10 puan altı beslenme bozukluğunu göstermektedir. GYA testinde 0 puan tam bağımsızlığı gösterirken, puan yükseldikçe bağımlılık derecesinin artışını; ters olarak EGYA testinde ise 17 puan tam bağımsızlığı gösterirken, puan azaldıkça bağımlılık derecesinin artışını düşündürmektedir.

Hastalara laboratuar tetkiki olarak, kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı ölçümü, açlık plazma glukozu, serum elektrolitleri, üre ve kreatin düzeyleri, ürik asit, serum protein ve albümin, karaciğer enzimleri, biluribin düzeyi, C-reaktif protein, kan lipid profili, TSH, vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeylerine bakılmıştır. Tetkikler için kanlar en az 8 saatlik açlığı takiben sabahları alınmıştır.

3.3 Bazı hastalıklar için kullanılan tanı kriterleri:

Kemik mineral dansitesi ölçümleri dual enerji X-ray absorptiometre (DEXA) yöntemi ile Holojik QDR-4500A kemik dansitometre cihazı kullanılarak yapılmıştır. Ölçümler lumbar spine ve femur boynundan yapılmış ve T-skoru toplam lumbar, toplam femur veya femur boynunda -2.5'in altına olması osteoporoz olarak değerlendirilmiştir. Primer-sekonder OP ayrımı yapmak için bazı laboratuar testleri yapılmıştır; serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve kreatinin düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, tirotropin düzeyi ve tam kan sayımı, serum 25-OH vitamin D düzeyleri, OP ile ilişkili olabilecek serum testosteron düzeyleri ve estradiol düzeyleri başta olmak üzere patogenezde rol oynayabilecek hormonlara da bakılmıştır.

Hipertansiyon, muayene sırasında ölçülen sistolik kan basıncının ≥140 mmHg, diastolik kan basıncının ≥90 mmHg olması, ve/veya hastanın daha önceden hipertansiyon tanısının olduğunu söylemesi ve/veya hastanın antihipertansif amaçlı

bir ilaç kullanıyor olması olarak değerlendirilmiştir. Daha önceden hipertansiyon tanısı olmayan ve muayene sırasında kan basınçları yüksek ölçülen hastalarda, beyaz önlük hipertansiyonu ekarte etmek amacıyla, kan basınçları ev ölçümleriyle konfirme edilmiştir.

Dislipidemi, total kolesterolün 200 mg/dl'nin ve/veya trigliseritin 150 mg/dl'nin ve/veya LDL'nin 130 mg/dl'nin (diyabet veya koroner kalp hastalığı olanlarda 100 mg/dl'nin) üzerinde ve/veya HDL'nin erkekte 40 mg/dl, kadında 50 mg/dl'nin altında olması şeklide tanı konulmuştur.

Demans tanısı, klinik olarak günlük yaşamı etkileyen kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalarda mini-mental durum değerlendirme testinde 24'den düşük puan alan hastalardan, geçici demans nedenleri ekarte edilerek ve kraniyel magnetik rezonans tetkiki ile değerlendirilerek konulmuştur. Depresyon ise uzun süreli depresif semptom tariflenmesi ve geriatrik depresyon skalasında 7 ve daha üstü puan alınması olarak tanımlanmıştır

Diabetes mellitus tanısı açlık plazma glukozunun 126 mg/dl, spot plazma glukozunun veya 75 gram oral glıkoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dl'nin üzerinde olması ile konulmuş ve tüm testler ikinci bir günde konfirme edilmiştir.

3.4. Genetik Analiz Yöntemleri

Genetik analizler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Laboraturarlarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan hastalardam 10ml periferik kan örneği alınarak DNA izolasyonları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen DNA örnekleri vitamin D reseptör geni ve östrojen reseptör geni genetik polimorfizm yönünden araştırılmıştır.

VDR geni BsmI ve TaqI polimorfimleri, ER geni PvuII ve XbaI polimorfizmlerinin erkek osteoporozu ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu analizlerin gerçekleştirilmesi için ilgili DNA bölgeleri özgül primerler kullanılarak PCR yöntemiyle amplifiye edilmiştir. Amplifiye edilen DNA örnekleri uygun restriksiyon endonükleaz enzimleriyle kesilerek (PCR-RFLP yöntemi) analiz edilmiştir. Genetik analiz sonuçları, hastaların ve kontrol grubunda karşılaştırılmıştır.

3.4.1. DNA İzolasyonu

Hastalardan EDTA'lı tüplere alınan 10 ml periferik kan 50ml'lik tüplere aktarıldı. Üzerine 40ml soğuk steril distile su eklendi. Tüpler iyice çalkalandıktan sonra 10 dakika 2000rpm'de santrifüj edildi. Ardından pelet üzerine 25ml soğuk distile su eklendi ve pelet resüspanse edildi. Tekrar 10 dakika 2000rpm'de santrifüj edildi. Ardından pelet üzerine 3 ml Nuclei liziz buffer, 150µl Proteinaz K (10mg/ml) ve 200 µl Sodyum Dodesil Sülfat (%10'luk) eklendi ve vorteksle karıştırıldı. Tüpler 370C'de 16-18 saat inkübasyona bırakıldı. Ertesi gün üzerlerine 2ml Amonyum Asetat eklenir ve çalkalandı. 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Süpernatan başka bir tüpe transfer edildi. Miktarının 2 katı kadar saf etanol eklendi. Yavaşça alt-üst edilerek DNA toplandı. 1,5'luk ependorf tüplere 500 µl TE buffer konuldu. DNA'da tüplere transfer edildi.

3.4.2. Polimorfizm Çalışmaları

3.4.2.1. VDR Geni

VDR geni için BsmI ve TaqI polimorfizmleri çalışılmıştır.

VDR geni BsmI polimorfizm analizi amacıyla yapılacak amplifikasyon için gerekli primer dizileri:

F 5'- CAA CCA AGA CTA CAA GTA CCG CGT CAG TGA – 3'

R 5' – AAC CAG CGG GAA GAG GTC AAG GG – 3'

PCR reaksiyonu, 940C 4 dk, 940C 20 sn, 650C 50 sn, 720C 20 sn ve 720C 5 dk olacak şekilde 30 döngü olarak gerçekleştirilecektir. BsmI için kesim reaksiyonu

650C' de 4 saatte tamamlanır. %3'lük agaroz jelde analiz edildiğinde BB: 825 bp ,Bb: 825, 650, 175bp, bb: 650 ve 175bp

VDR geni TaqI polimorfizm analizleri amacıyla aşağıdaki primerler kullanılmıştır.

F 5' – CAG AGC ATG GAC AGG GAG CAA – 3'

R 5' – GCA ACT CCT CAT GGC TGA GGT CTC – 3'

PCR reaksiyonu, 940C 4 dk, 940C 30 sn, 630C 30 sn, 720C 30 sn ve 720C 5 dk şeklinde 35 döngü olarak gerçekleştirildi. TaqI enzimi ile kesim 650C'de 1 saatte tamamlandı ve %3'lük agaroz jelde analiz edildi. TT: 490 ve 245bp , Tt: 490, 290, 245 ve 205bp , tt: 290, 245 ve 205bp

3.4.2.2. ERα Geni:

ERα geni içinde yer alan PvuII ve XbaI polimorfizmleri çalışıldı. İki polimorfizm için aşağıdaki primerler kullanıldı:

F 5' – CTG CCA CCC TAT CTG TAT CTT TTC CTA TTC TCC – 3'

R 5'- TCT TTC TCT GCC ACC CTG GCG TCG ATT ATC TGA – 3'

PCR şartları 940C 4 dk, 940C 60 sn, 640C 78 sn, 720C 78 sn ve 720C 5 dk olacak şekildedir. Toplam 30 döngü gerçekleştirildi.

XbaI enziminin kesim reaksiyonu 370C'de 5 saatte tamamlandı ve kesim sonrası %3'lük agaroz jelde analiz edildi. XX: 1372bp , Xx: 1372, 982 ve 390bp, xx: 983 ve 390bp olarak bantlar ayrıldı.

PvuII enziminin kesim reaksiyonu 370C'de 5 saatte tamamlandı ve kesim sonrası %3'lük agaroz jelde PP: 1372bp, Pp: 1372, 936 ve 436bp , pp: 936 ve 436bp olarak bantlar ayrıldı.

3.5. İstatistiksel Yöntemler

Tüm verilerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları ayrı ayrı Kolmogorov-Simirnov yöntemi ile test edilmiş ve sonucuna göre uygun istatistik yöntemi seçilmiştir. Numerik değişkenler ortalama± standart deviasyon olarak

tanımlanarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenler ise yüzde olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ve ilişkilerin saptanması için ki-kare testi, gruplar arası ortalama düzeylerin karşılaştırılması için Student t-test kullanılmıştır. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. Verilerin analizi ve istatistiksel yöntemlerin uygulanması için SPSS-15.0 istatistik paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılmıştır.

3.6. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 27.02.2009 tarih ve TBK 09/5-43 sayılı karar ile tıbbi etik açısından uygun bulunduğuna dair onay alınmıştır.

BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya alınan 150 hastanın ortalama yaşı 74.54±5.51 olarak bulundu. Hastaların %5.1'inin okur-yazar olmadığı öğrenilirken, üniversite mezunlarının oranı %27.4'du. Yalnız yaşayanların oranı %5.7 olurken, %85.4'ünün eşi ile birlikte ve %8.5'inin akrabalarının yanında yaşadığı gözlemlendi. Çalışmaya alınan hastalar arasında huzurevinde kalan hasta yoktu. Hastaların bazı demografik özellikleri tablo-4.1 de gösterilmektedir.

Tablo-4.1: Hastaların bazı demografik özellikleri (n=150)

	%
➢ Eğitim durumu	
▪ Okur-yazar değil	5.1
▪ Okur-yazar,mezun değil	6.0
▪ İlkokul mezunu	38.5
▪ Ortaokul mezunu	12.0
▪ Lise mezunu	11.1
▪ Üniversite mezunu	27.4
➢ Kiminle yaşıyor?	
▪ Yalnız	5.7
▪ Eşi ile birlikte	85.8
▪ Akrabalarının yanında	8.5
▪ Bakımevinde	-
TOPLAM	**100.0**

Hastaların ortalama±SD 168.18±7.54 cm boy ve 74.50±13.15 kg ağırlığa sahip oldukları ve ortalama±SD vücut kitle indeksinin 26.24±3.73 kg/m^2 olduğu gözlendi. Hastaların ortalama yaş ve vücut ölçüm parametreleri tablo-4.2'de gösterilmektedir.

Tablo-4.2: Hastaların ortalama yaş ve vücut ölçüm parametreleri (n=150)

	Ortalama	**Standart deviasyon**
Yaş (yıl)	74.54	5.51
Boy (cm)	168.18	7.54
Ağırlık (kg)	74.50	13.15
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	26.24	3.73

Hastaların ortalama yaş ve boylarının osteoporoz ve kontrol hasta gruplarında benzer olduğu gözlenirken, ağırlık ve BMI değerlerinin osteoporoz grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı (Tablo-4.3).

Tablo-4.3: Yaş ve vücut ölçüm parametrelerinin osteoporoz ve kontrol hasta gruplarında değişimi

	Osteoporoz	**Kontrol**	**P**
Yaş (yıl)	74.65±5.99	74.44±5.02	0.820
Boy (cm)	167.46±7.54	169.02±7.53	0.321
Ağırlık (kg)	69.84±9.93	80.11±14.40	<0.001
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	24.91±2.98	27.79±3.95	<0.001

4.2. Laboratuar Sonuçları ve Eşlik Eden Hastalıklar

Çalışmaya alınan hastalarda eşlik eden hastalıklara bakıldığında hipertansiyonun %72.7 ile en sık gözlenen hastalık olduğu gözlenirken, diabetes mellitusun %18.0, demansın ise %5.3 oranında saptandığı görüldü. Hastalarda bazı hastalıkların bulunma oranları tablo-4.4'de gösterilmektedir. Gruplar arasında hastalıkların görülme oranları arasındaki farklara bakıldığında, tüm hastalıklarda osteoporoz ve kontrol hasta gruplarında görülme oranları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptandı (Tablo-4.5). Hastaların eşlik eden hastalıkların tedavisinde kullandıkları ilaçların kullanılma oranlarına bakıldığında gruplar arasında hiçbir ilaç için anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Tablo-4.6).

Tablo-4.4: Çalışmaya alınan hastalarda eşlik eden hastalıkların bulunma oranları (n=150)

	Sayı	**Yüzde**
Hipertansiyon	109	72.7
Koroner arter hastalığı	30	20.0
Üriner inkontinans	29	19.3
Diabetes Mellitus	27	18.0
Vitamin B12 eksikliği	25	16.7
Depresyon	13	8.6
Demans	8	5.3

Tablo-4.5: Osteoporoz ve kontrol gruplarında eşlik eden hastalıkların bulunma oranları

	Osteoporoz	**Kontrol**	**P**
Hipertansiyon	%72.0	%73.3	0.986
Diabetes Mellitus	%20.0	%16.0	0.554
Koroner kalp hastalığı	%18.7	%21.3	0.737
Vitamin B12 eksikliği	%18.7	%16.0	0.722
Depresyon	%10.7	%6.7	0.574
KOAH	%10.7	%2.7	0.141
Demans	%4.0	%5.3	0.752

Tablo-4.6: Osteoporoz ve kontrol gruplarında çeşitli ilaçların kullanılma oranları

	Osteoporoz	**Kontrol**	**P**
Antihipertansif	%53.3	%50.7	0.744
Asprin	%29.3	%37.7	0.484
Multivitamin	%21.6	%18.4	0.762
Diüretik	%20.0	%26.7	0.334
Antihiperlipidemik	%14.7	%24.0	0.148
Antihiperglisemik	%10.7	%9.3	0.785
Vitamin B12	%10.7	%9.3	0.785
Proton pompa inhibitörü	%9.3	%6.7	0.547
İnhale kortikosteroid	%4.0	%5.3	0.699
Antidepresan (SSRI)	%4.0	%4.0	1.000

Hastaların ortalama±SD kalsiyum düzeyi 9.25±0.46 mm/s iken, ortalama±SD fosfor düzeyi 3.29±0.47 mg/dl olarak saptandı. Ortalama±SD hemoglobin düzeyleri 14.55±1.39 g/dl, açlık plazma glukozu 102.92±26.70 mg/dl'ydi. Hastaların bazı laboratuar tetkik sonuçlarının ortalama değerleri tablo-4.7'de, kemik mineral yoğunluğu ölçümleri T skorları tablo-4.8'da gösterilmiştir.

Hastaların kalsiyum, fosfor, 25-OH Vitamin D, Parathormon, ALP düzeylerinin osteoporoz ve kontrol grubundaki ortalamalarının farkına bakıldığında p değerlerinin anlamlı değerlere ulaşmadığı görüldü (p değerleri sırasıyla 0.314, 0.404, 0.405, 0.914, 0.574). Laboratuar değerlerinden serum protein, albumin ve açlık plazma glukozu değerlerinin osteoporoz grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak saptandı (p değerleri sırasıyla 0.038, 0.01, 0.02) (Tablo-4.9).

Tablo-4.7: Hastaların bazı laboratuar tetkiklerinin sonuçları

	Ortalama	**Standart deviasyon**
Hemoglobin (g/dl)	14.55	1.39
Hematokrit (%)	42.12	3.87
Lökosit (10^3/ mm^3)	7.40	1.98
Trombosit (10^5/mm^3)	2.20	0.58
MCV (fl)	88.52	6.42
Açlık plazma glukozu (mg/dl)	102.92	26.70
Sodyum (mEq/l)	142.07	2.78
Potasyum (mEq/l)	4.51	0.44
Kalsiyum (mg/dl)	9.25	0.46
Fosfor (mg/dl)	3.29	0.47
Üre (mg/dl)	21.06	6.94
Kreatin (mg/dl)	1.06	0.31
Ürik asit (mg/dl)	5.78	1.43
Serum protein (g/dl)	7.54	0.48
Albumin (g/dl)	4.33	0.31
AST (U/l)	24.83	9.67
ALP (U/l)	77.90	29.44
GGT (U/l)	32.09	42.86
Total biluribin (mg/dl)	0.69	0.33
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/s)	15.51	15.26
Total kolesterol (mg/dl)	190.65	37.02
LDL (mg/dl)	118.53	30.74
HDL (mg/dl)	58.20	15.21
Trigliserit (mg/dl)	125.60	61.12
TSH (uIU/ml)	1.68	1.30
Vitamin B12 (pg/ml)	425.03	266.41
Folik asit (ng/ml)	9.68	3.39
İntakt PTH (ng/ml)	77.24	53.17

Tablo-4.8: Osteoporoz ve kontrol grubundaki hastaların ortalama T skorları

	Osteoporoz	**Kontrol**	**P**
Total Hip T skoru	-2.02±0.77	-0.40±0.82	<0.001
Femur Neck T skoru	-2.59±0.77	-1.02±0.79	<0.001
L1-L4 T skoru	-1.50±1.49	0.33±1.28	<0.001

Tablo-4.9: Bazı laboratuar tetkiklerin osteoporotik ve kontrol gruplarındaki değerleri

	Osteoporoz	**Kontrol**	**P**
Kalsiyum (mg/dl)	9.22±0.37	9.28±0.35	0.314
Fosfor (mg/dl)	3.26±0.46	3.33±0.48	0.404
25 OH vitamin D (pg/ml)	21.51±11.58	23.83±11.32	0.405
İntakt PTH (ng/ml)	86.43±72.54	70.94±33.60	0.914
ALP (U/l)	81.94±35.01	73.92±22.25	0.574
Sodyum (mEq/l)	142.07±2.72	142.07±2.85	0.8
Potasyum (mEq/l)	4.58±0.42	4.44±0.46	0.053
Üre (mg/dl)	21.67±7.97	20.43±5.70	0.299
Kreatin (mg/dl)	1.09±0.37	1.04±0.24	0.352
Ürik asit (mg/dl)	5.69±1.49	5.85±1.38	0.535
Serum protein (g/dl)	7.44±0.50	7.62±0.45	**0.038**
Albumin (g/dl)	4.24±0.33	4.42±0.30	**0.01**
ESR(mm/s)	15.94±13.33	15.06±17.21	0.781
Total kolesterol (mg/dl)	192.91±37.50	188.46±36.70	0.489
LDL (mg/dl)	118.17±31.26	118.89±30.37	0.891
Glukoz (mg/dl)	97.73±20.58	108.20±31.01	**0.02**
Hemoglobin (g/dl)	14.51±1.47	14.60±1.31	0.727
Lökosit (10^3/ mm^3)	7.54±2.29	7.26±1.61	0.382
TSH (uIU/ml)	1.73±1.60	1.63±0.90	0.658
Vitamin B12 (pg/ml)	459.68±312.09	385.26±197.21	0.123

4.3 Genetik Analiz Sonuçları:

İncelenen gen polimorfizmlerindeki allel sıklıklarına bakıldığında VDR geni Bsml polimorfiziminde B alleli %46.0, b alleli %54.0; TaqI polimorfizminde T alleli %67.3, t alleli %32.7; ESR geni Xbal polimorfizminde X alleli %41.3, x alleli %58.7 ve Pvull polimorfizminde P alleli %54.0, p alleli %46.0 sıklığında temsil edildiği gözlendi. Tüm polimorfizmlerdeki allel sıklıklarının osteoporoz ve kontrol grubundaki farklarının istatistiksel olarak anlamsız düzeyde olduğu saptandı (Tablo-4.10).

ESR geni Xbal ve Pvull polimorfizmleri ve VDR geni Bsml ve TaqI polimorfizmleri genotiplerinin osteoporoz ve kontrol gruplarındaki dağılımına bakıldığında hiçbir genotip için aradaki farkın anlamlı düzeye ulaşmadığı gözlendi (Tablo-4.11)

Tablo-4.10: Osteoporoz ve kontrol gruplarında VDR ve ESR1 genleri allellerinin sıklığı

			Osteoporoz	**Kontrol**	**P**
VDR geni	BsmI	B	%45.3	%46.7	0.87
		b	%54.7	%53.3	
	TaqI	T	%65.3	%69.3	0.601
		t	%34.7	%30.7	
ESR geni	XbaI	X	%41.3	%41.3	1.00
		x	%58.7	%58.7	
	PvuII	P	%49.3	%58.7	0.25
		p	%50.7	%41.3	

Tablo-4.11: Osteoporoz ve kontrol gruplarında VDR ve ESR1 genotiplerinin dağılımı

			Osteoporoz	**Kontrol**	**P**
VDR geni	BsmI	BB	%26.7	%33.3	0.359
		Bb	%37.3	%26.7	
		bb	%36.0	%40.0	
	TaqI	TT	%44.0	%52.0	0.571
		Tt	%42.7	%34.7	
		tt	%13.3	%13.3	
ESR geni	XbaI	XX	%14.7	%16.0	0.944
		Xx	%53.3	%50.7	
		xx	%32.0	%33.3	
	PvuII	PP	%25.3	%21.3	0.792
		Pp	%48.0	%48.0	
		pp	%26.7	%30.7	

TARTIŞMA

Bu çalışmada ESR geni Xbal ve Pvull polimorfizmleri ve VDR geni Bsml ve TaqI polimorfizmlerdeki allel sıklıklarının ve genotiplerinin dağılımlarının erkek osteoporoz ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark göstermediği saptanmıştır. Çalışmanın erkek osteoporozu ile ilgili ülkemizdeki ilk genetik polimorfizm çalışması olması yönüyle değerli olduğu düşünülmektedir.

Kadınların daha çok osteoporoz riski altında olmaları nedeniyle, osteoporoz sanki sadece kadınların hastalığıymış gibi görülmüş ve erkek osteoporozu hakkındaki bilgiler sınırlı olarak kalmıştır. Hâlbuki osteoporoz, erkekleri kadınlar kadar etkilemese de, erkeklerde de önemli bir problemdir ve erkekler de yaşlanmayla birlikte ciddi miktarda kemik kaybına uğrar. Yaşlı erkeklerin yaşa özgü kalça kırığı insidansları ve vertebral kırık prevalansları kadınlardakinin en az yarısı kadardır. Ülkemizdeki rakamlar net olarak bilinmemekle birlikte ABD'de 2001 yılında osteoporoz için yaklaşık 17 milyar dolar harcama yapıldığı, bunun da 3-4 milyar dolarının erkek osteoporozu için harcandığı tahmin edilmektedir. Osteoporozun erkeklerde de önemli bir problem olduğunun anlaşılması sonucu bu alandaki çalışmalar ve bilgiler de giderek artmaktadır. Bu nedenle bu çalışma gibi da erkek osteoporozunu değişik yönleriyle ele alan çalışmalara ihtiyaç vardır (105-111).

Ülkemizdeki erkek osteoporozu hakkında elimizde yeterli veri yoktur. 2002 yılı verilerine göre, ABD'de 2 milyon erkekte osteoporoz mevcuttur ve ilaveten 12 milyon erkekte de düşük kemik kitlesi bulunmaktadır. Buna karşın 4-6 milyon Amerikalı kadında osteoporoz, 13-17 milyon Amerikalı kadında da düşük kemik kitlesi mevcuttur. Erkekler için hayat boyu osteoporotik kırık riski %13'tür ve tüm kalça kırıklarının 1/3'ü osteoporotik kırıktır. Yukarıdaki verilerin de işaret ettiği gibi osteoporoz erkeklerde kadınlara oranla daha az görülür, bu farkın nedenleri çok çeşitli olabilir. En önemli neden menopozdur. Erkeklerin beklenen yaşam süreleri daha kısa olduğu için, erkeklerin osteoporoz komplikasyonları ile karşılaşacak yeterli sürelerinin olmadığı yönünde bir tespit yapılmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre

daha az osteoporoz görülmesine karşın osteoporozla ilişkili istenmeyen sonuçlar daha çok görülmektedir ve bununla ilişkili mortalite oranları da kadınlara göre daha yüksek olmaktadır. Osteoporozun erkeklerde ileri yaşta görülmesi bu sonuçların önemli bir nedeni gibi görülmektedir (107-111).

Erkeklerle kadınlar arasında iskelet boyutu ve toplam kemik mineral içeriği açısından önemli farklar vardır. Doruk kemik kitlesine ulaşılan yaşlarda volümetrik yoğunluklar arasında (g/cm3) belirgin bir fark olmamasına rağmen alansal yoğunluk ölçüldüğünde erkekler kadınlara oranla yaklaşık %8-10 civarında daha fazla doruk kemik kitlesi kazanır. Bu fark erkeklere mekanik bir avantaj sağlar. Ek olarak, erkeklerde yaşlanma ile birlikte, tübüler ve aksiyel kemiklerin boyutlarında artma olur çünkü erkek iskeletindeki periosteal kemik yapımı kadınlardakine göre daha fazladır. Bu da erkek iskeleti için bir avantaj sağlar. Ancak bu koruyucu mekanizma, kemik periosteal bölgelerinin daha az aktif olduğu kalça bölgesinde çok fayda sağlayamaz. Yaşa bağlı kemik kaybı her iki cinste de görülmesine rağmen menopozda kadınlarda ortaya çıkan östrojen yetersizliği kemik kaybının daha fazla olmasına neden olur. Bunun aksine erkeklerde testesteron düzeyleri nispeten sabit kalır (4,5,14).

Kadınlar menopozdan sonraki 10 yılda hızlandırılmış, geçici bir kemik kaybı evresine girer ve bu süngerimsi kemik kayıplarının (vertebra ve distal ön koldaki) %20-30'undan, kortikal kemik kayıplarının da (proksimal femur ve orta ön koldaki) %5-10'undan sorumludur. Bu kemik kaybı evresi, tip 1 osteoporoz sendromuna yol açar ki; bu da menopozdan sonraki 15-20 yıl boyunca sürer ve akut vertebral kompresyon kırıkları ve distal önkol (Colles') kırıkları ile karakterizedir. Daha sonra kemik kaybının bu hızlı safhası yavaşlar ve altta yatan sürekli olarak devam eden yavaş kemik kaybı evresinin geç safhası ile birleşir. Bu modelin tersine, erkeklerde menopozdakine benzer bir dönem yoktur ve bundan dolayı da hızlı kemik kaybı evresi görülmez, bununla birlikte erkeklerde yavaş ve sürekli bir kemik kaybı süreci vardır. Yaşam boyu, bu yavaş evre kortikal kemik kayıplarının yaklaşık %20-30'undan sorumludur ve her iki cinste tip 2 osteoporoz sendromuna neden olur. Bu sendromla ilişkili majör kırıklar proksimal femurdaki ve vertebra kenarlarındaki

kırıklardır. Süngerimsi ve kortikal kemiklerin değişik bölgelerinde de bu sendromla ilişkili kırıklar görülebilir. Erkeklerde kırıklar kadınlara nazaran daha az görülür (31-34).

Kadınlarda östrojenin kemik metabolizmasını düzenlemedeki rolü iyi bilinmekle birlikte, erkeklerde östrojen ve testesteronun kemik döngüsüne rölatif katkıları tam bilinmemektedir. Erkeklerdeki dominant seks steroidi testesteron olduğundan doğal olarak kadınlarda kemik metabolizmasında östrojenin oynadığı majör rolün erkeklerde testesteron tarafından oynandığı düşünülebilir. Ancak gerçekte durum tam da böyle değildir. İki nadir doğal deneysel gözlem erkek osteoporozunda östrojenin oynadığı rol hakkında ilginç bilgiler edindirmiştir. Bunlardan biri Smith ve arkadaşlarının bildirdiği östrojen reseptör-α (ER-α) geninde homozigot mutasyonlar taşıyan (östrojene yanıtsız) osteoporotik bir erkektir. Bu erkekte testesteron ve östrojen seviyeleri normal olmakla birlikte östron ve östradiol seviyeleri normalin iki-üç katı kadar yüksek bulunmuştur. Bir diğeri ise Morishima ve Karani tarafından ayrı ayrı tanımlanmış aromataz geninde mutasyonu olan (östrojen sentezleyemeyen), osteopenisi olan epifizleri kapanmamış ve kemik dönüşüm belirteçleri yüksek olan iki erkeğin tanımlandığı vakalardır. Bu erkeklerde ise üç majör androjen androstenedion, testesteron ve dihidrotestesteron seviyeleri yüksek olmakla birlikte östron ve östradiol düzeyleri ölçülememiştir (75-78).

Aromataz geninde mutasyon olan vakalarda östrojen tedavisi kemik kitlesinde artmaya yol açmıştır. Fakat Smith ve arkadaşlarının tanımladığı vakada östrojen tedavisi östrojene hedef organ direnci nedeniyle işe yaramamıştır. Tüm bu vakalar, erkeklerde doruk kemik kitlesine ulaşmada östrojenin rolünü ortaya koymaktadır. Fakat yaşlanan erkeklerde östrojenin kemik döngüsü düzenlemede (dolayısıyla kemik kaybını önlemede) rolü olduğu konusunda bir fikir vermemektedir. Son zamanlarda erkeklerde yapılan kesitsel gözlemsel çalışmalarda östradiolün özellikle de “sex hormone binding globulin (SHBG)”e bağlı olmayan serbest östradiolün total ya da serbest testesterona göre kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümleri ile daha iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Amin ve arkadaşları, testesteron eksikliği olan [testesteron seviyeleri 10.4 mmol/L (300

ng/dL)'nin altında] erkeklerin seçildiği bir çalışmada, serum östradiol düzeylerinin serum testesteron düzeylerine göre KMD'yi belirlemede daha güçlü bir belirleyici olduğunu ortaya koymuştur. Başka bir çalışmada, ortalama yaşları 68 olan 59 erkekte endojen testesteron ve östrojen yapımları elimine edilmiş, önce fizyolojik testesteron ve östrojen replasmanı altında kemik döngüsü üzerine olan etkiler değerlendirilmiş, daha sonra testesteron ve östrojenin her ikisinin birden kesilmesinin, sadece östrojen kesilmesinin, sadece testesteron kesilmesinin ya da her ikisine birden devam etmenin kemik döngüsü üzerindeki etkisi incelenmiş ve sonuçta östrojen ve testesteronun her ikisinin de kemik oluşumunu devam ettirmede önemli olmasına rağmen östrojenin kemik rezorpsiyonunu düzenleyen majör seks steroidi olduğu gerçeği ortaya konulmuştur. Ancak bu veriler erkeklerde androjenlerin kemik metabolizmasında rolü olmadığı yönünde yanlış bir düşünceye kapılmamıza da neden olmamalıdır (83,84).

Osteoporoza neden olan veya oluşumunu hızlandıran yaş dışındaki nedenler ise genetik, çevresel faktörler ve diğer hastalıklar olarak özetlenebilir. Osteoporoz oluşumunda genetik faktörler ve çevresel etkilerin birlikte rol oynayabildiği multifaktöriyel hastalıklar grubunda kabul edilmektedir. KMY üzerine pek çok çevresel faktörün etkili olmasına rağmen kemik kitlesi bakımından bireyler arasında görülen farklılıkların %50-80'i genetik kökenlidir Kişilerin genetik yapılarındaki küçük farklılıklar (polimorfizmler) aynı çevresel faktörlerin bireylerde değişik sonuçlar doğurmasına yol açmaktadır. Bunlar fizyolojik fonksiyonlara etki ederek bireyler arasında hastalıklara karşı değişik yatkınlık düzeyleri oluştururlar. Aynı polimorfik çeşitlilikler bireylerin tedaviye olan tepkilerini de belirlemektedir (112-116).

Osteoporoz benzeri kompleks hastalıkların patogenezinde rol alan genleri belirlemek için ikiz çalışmaları, çok nesilli geniş ailelerde linkage analizi, kardeşler arasında (sib-pair) allel paylaşım yöntemi, akraba olmayan kontrol ve hastalarda assosiyasyon çalışmaları ve hayvanlarda çaprazlama deneyleri gibi birkaç farklı yaklaşım olmakla birlikte pratikte fenotiple polimorfik genetik marker ilişkisi saptanmaktadır. Osteoporoza katkıda bulunan genetik varyasyonlarla ilgili çalışmaları değerlendiren meta analizlere göre vitamin D reseptör geni (VDR),

östrojen reseptör alfa geni (ESR1), tip 1 kollajen alfa A1 zinciri geni (Col1A1) ve İnterlökin 6 (IL-6) geninin allelik varyasyonları ile KMY ve/veya kırıklar arasında önemli ilişkilerin olduğu saptanmıştır. VDR, ESR1, Col1A1ve interlökin-6 (IL-6) genlerinden başka ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) – benzeri protein 5 (LRP5) genlerinin polimorfizmlerinin de osteoporozla ilişkisi çalışılmaktadır. Ancak literatürdeki çalışmaların büyük bir kısmı kadınlar üzerinde yapılmış ve erkek osteoprozunda dab u genlerin etkin oluğ olmadığı konusunda veriler yersizdir. Bu bakımdan, bizim çalışmamızın bu konudaki eksikliği giderecek bir çalışma olduğu söylenebilir (83,84).

Osteporotik hastalarda yapılan ve genetik polimorfizmlerin kemik ve mineral metabolizması üzerine etkili olduğu öne sürülen çalışmalardan VDR (Vitamin D reseptör) ve ER (Östrojen reseptör) gen polimorfizmleri ön plana çıkmaktadır. Örneğin; H-W. Deng ve arkadaşları postmenapozal beyaz kadınlarda yaptıkları çalışmada (placebo kontrollü HRT alan) her iki grupta da VDR ve/veya ER genotiplerinin kemik kütlesindeki değişikliklere önemli etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Ancak Yunanlı kadınlarda yapılan bir çalışmada ise benzer etki gözlenmemiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Keza; VDR allelleri ve diyetle alınan kalsiyum arasında gen-çevre ilişkisi araştırılmış, BB genotiplî hastaların kalsiyum destekleme tedavisine en iyi yanıt veren grup olduğu tespit edilmiştir. Ancak yüksek ve etkili dozdakalsiyum alımının VDR genotipinin etkisini baskıladığı gösterilmiştir. Sonuç olarak VDR gen polimorfizminin kemik yoğunluğu, kemik şekli, kalsiyumun barsaktan emilimi ve kemik döngüsündeki değişiklerle ilişkisi vardır. Bu da kalsiyum ve D vitamini tedavisine neden farklı cevapların alındığını açıklamaktadır (83,91,104).

İnsan ESRα. geni kromozom 6q25 yerleşimli gen ürünü (östrojen) ligantla aktive olan bir transkripsiyon faktörüdür; 8 ekzon ve 7 introndan oluşan 140 kb büyüklüğünde bir gendir. Intron I deki Xba I ve Pvu II genotipleri ile pre ve post menopozdaki kadınların kemik kütleleri arasında Japon populasyonunda bir ilişki bulunmuşsa da Belçika, Danimarka, İtalya ve Kore populasyonlarında bir ilişki saptanamamıştır. Çin ve Amerikan populasyonlarında bu enzimlerin kesim

noktalarına ilişkin genotiplerde çelişkili sonuçlar alınmıştır. Xba I ve Pvu II etnik gruplar arasında fark göstermediğinden ve 46 bp lik bir mesafede olduklarından P ile X ve p ile x allelleri bağlı durumdadır. Ancak Px haplotipi daha fazla görülürken pX haplotipi pek görülmez ve Px haplotipi Kafkas toplumlarına göre Asya toplumlarında iki kez daha fazladır. Asya kökenli toplumlarda yapılan çalışmaların çoğunda PP ve/veya xx genotipli bireylerin çoğunda KMY değerleri düşük iken Avrupa kökenli Kafkas toplumlarında pp ve/veya xx genotiplerinde osteoporotik risk artmıştır, İngiltere'de Px genotipinde düşük kemik kitlesi saptanmıştır. Yine Erdoğan ve ark. PP genotipine sahip olguların lomber omurga ortalama KMY değeri, pp genotipli olguların lomber omurga ortalama KMY değerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ve XbaI polimorfizmi ile yapılan değerlendirmelerde gruplar arasında KMY değerleri, genotip ve allel frekansları açısından fark bulunmadığını, sonuç olarak, çalışma gruplarındaki postmenopozal kadınlarda lomber omurga KMY değeri üzerine ERα geni PvuII polimorfizminin etkili olduğunu göstermişlerdir. Oi ve ark.'ları da pp genotipli Avustrulyalı kadınlarda düşük lomber omurga KMY değeri olduğunu gözlemlemiştir. Kobayashi ve ark.'ları ise Japon populasyonunda PPxx genotipine sahip bireylerde düşük lomber omurga KMY değeri olduğunu saptamışlardır. 5000'in üzerinde kadının dahil olduğu bir meta analize göre; XX genotipine sahip bireylerin, xx genotipine sahip bireylere oranla daha yüksek lomber omurga KMY değerlerine ve daha düşük kırık riskine sahip oldukları belirlenmiştir. Bustamante ve ark.'nın çalışmasında Px haplotipi yüksek femur femur boyun KMY ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise değişik polimorfizmlerin erkeklerde osteoporoz ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Yapılan diğer çalışmalar ile görülen bu tutarsızlık; etnik gruplar arasındaki varyasyonlara, yaşa ve hepsinden önemlisi cinsiyet farkı ile ilişkili olabilir (83,89).

Erdoğan ve ark. ERα geni PvuII polimorfizmi, pp genotip frekansı açısından normal olgular ile osteopenik ve osteoporotik olgular arasında anlamlı fark bulmuş, pp genotip frekansının, normal olgularda anlamlı düzeyde düşük olduğunu ve yine ERα geni PvuII polimorfizmine ait P ve p allel frekansları değerlendirildiğinde osteoporotik olguların p allel frekansının normal olgulardan anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır. Bustamante ve ark.'nın 719 postmenopozal osteoporozlu

hastada yaptıkları çalışmaya göre Pvu II polimorfizmi bakımından minor alleli "P" (C nükleotiti), minor allel frekansını 0,46, Xba I polimorfizmi bakımından ise minor alleli "X" (G nükleotiti), minor allel frekansını 0,38 bulmuştur. Bizim çalışmamızda ESR geni Xbal polimorfizminde X alleli %41.3, x alleli %58.7 ve Pvull polimorfizminde P alleli %54.0, p alleli %46.0 sıklığında temsil edildiği gözlenmiştir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları genotip ve haplotip frekansları bakımından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanamamıştır (83).

Çalışmamızda değerlendirilen diğer polimorfizmler VDR geni Bsml, ve Taql polimorfizmleridir. Popülasyona göre farklılık gösteren ve birçok hastalıkla ilişkili olduğu bilinen VDR gen polimorfizmlerinin büyümenin düzenlenmesini ve kemik kitlesini etkilediği bilinmektedir. Literatürde çeşitli gruplar VDR gen polimorfizminin osteoporoz, vitamin D rezistan rikets, osteoartrit, hiperparatiroidizm, psoriazis, prostat ve meme kanseri, insülin bağımlı diyabet, enflamatuar barksa hastalıkları, primer biliyer siroz, tüberküloz gibi çeşitli hastalıklara yatkınlığı üzerine birçok çalışma yapmıştır. D vitamininin aktif metabolitleri vitamin D reseptör (VDR) 'üne bağlanarak kemik hücre fonksiyonu ve serum kalsiyum dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar.

VDR geni osteoporoza genetik yatkınlık düzenleyen potansiyel bir aday olarak incelenmiştir. Morrison ve ark VDR'nin 3 bölgeyi etkileyen polimorfizmleri ile dolaşımdaki osteokalsin düzeyleri arasında bir ilişki göstermiştir. Bir sonraki çalışma, aynı grup tarafından yapılan toplum temelli bir ikiz çalışmasıdır ve VDR BsmI polimorfizmi ve KMY arasında anlamlı bir ilişki rapor edilmiştir. Ancak daha sonraki incelemelerde genotipleme hataları nedeniyle bu ilişkinin çok da kuvvetli olmadığı yorumları yapılmıştır. Daha sonra VDR gen polimorfizmleri ve osteoporoz ilişkisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmış ve birçoğu zayıf çalışma olması nedeniyle halen ilişkinin net olarak ortaya konabildiğini söylemek güçtür. 26.000 katılımcı rakamına ulaşan büyük bir metaanaliz olan GENOMOS konsorsiyumu sonuçlarına göre VDR geni BsmI, ApaI ve TaqI polimorfizmlerinin düşük KMY ve kırık riski ile net bir ilişkisi görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da erkeke osteoprozu ile VDR gen polimorfizmleri arasında bir ilişki görülmemiştir. Sonuç

olarak VDR gen polimorfizmlerinin kemik yoğunluğu üzerine etkilerinin diyetsel kalsiyum alınımı, vitamin D statüsü gibi çevresel faktörler tarafından etkilenebileceği sonucuna varılmıştır, ancak bu ilişkiyi ortaya koymak için güçlü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (83,104).

Çalışmamızın bazı limitasyonlarından bahsetmek gerekir. Öncelikle genetik polimorfizmlerin bir hastalık ile ilişkisini ortaya koymak için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır. Her ne kadar çalışmamızdaki hasta sayısı benzer birçok çalışmaya göre yüksek kabul edilebilirse de, daha yüksek sayıda hasta gruplarında ilişki gösterilme şansı artabilirdi. Yine osteoporoz gibi birçok çevresel faktörden etkilenen bir hastalık ile ilgili çalışmalarda, hastalığa etkide bulunabilecek tüm faktörlerin gruplar arsında eşit olması gerekir. Çalışmamızda birçok demografik, medikal, laboratuar parametrelerin ve ilaçların iki grup arasında eşit olmasına dikkat edilse de tüm faktörlerin, özellikle diyet faktörünün daha ayrıntılı olarak ele alınması gerekebilirdi. Son olarak literatürde osteoporoz ile ilişkili olabilecek gen sayısı oldukça fazla olmasına rağmen bu çalışmada yalnızca iki gen polimorfizlerine bakılmış olması da bir eksiklik olarak kabul edilmelidir.

Sonuç olarak çalışmamız Türk erkeklerinde osteoporoz ile VDR ve ESR gen polimorfizmleri arasında ilişkiye bakılmış ve anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir. Benzer çalşımalar ile Türk toplumu için kemik metabolizmasını etkileyen genetik polimorfimlerin gösterilmesi ile, osteoporoz geliştirme riski yüksek kişiler erken yaşta tanımlanabilecektir. Bu kişilere kemik mineral yoğunluğu kaybın önlemeye yönelik egzersiz ve kalsiyum desteği gibi erken müdahale ile osteoporozu primer olarak önleme imkânı doğabilecektir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Ünitesinde takip edilen 75 normal, 75 primer osteoproz tanısı konulan, toplam 150 yaşlı erkeğin incelendiği bu çalışmada şu çıkarımlarda bulunulabilir;

- Osteoporoz, erkeklerde de önemli bir problemdir ve erkekler de yaşlanmayla birlikte ciddi miktarda kemik kaybına uğrar. Bu nedenle bu çalışma gibi da erkek osteoporozunu değişik yönleriyle ele alan çalışmalara ihtiyaç vardır.

- Osteoproz gelişimizde birçok çevresel faktörün yanısıra genetik faktörlerin de etkili olduğu unutulmamalıdır.

- Çalışmamızda hastaların ortalama yaş ve boylarının osteoporoz ve kontrol hasta gruplarında benzer olduğu gözlenirken, ağırlık ve BMI değerlerinin osteoporoz grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı.

- Eşlik eden hastalıklarda ve kullanılan ilaçlarda osteoporoz ve kontrol hasta grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

- Hastaların kalsiyum, fosfor, 25-OH Vitamin D, Parathormon, ALP düzeylerinin osteoporoz ve kontrol grubundaki ortalamalarının farkına bakıldığında p değerlerinin anlamlı değerlere ulaşmadığı görüldü.

- Laboratuar değerlerinden serum protein, albumin ve açlık plazma glukozu değerlerinin osteoporoz grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak saptandı.

- VDR geni Bsml polimorfiziminde B alleli %46.0, b alleli %54.0; TaqI polimorfizminde T alleli %67.3, t alleli %32.7; ESR geni Xbal polimorfizminde X alleli %41.3, x alleli %58.7 ve Pvull polimorfizminde P alleli %54.0, p alleli %46.0 sıklığında temsil edildiği gözlendi.

- ESR geni Xbal ve Pvull polimorfizmleri ve VDR geni Bsml ve TaqI polimorfizmleri genotiplerinin osteoporoz ve kontrol gruplarındaki dağılımına balkıdığında hiçbir genotip için aradaki farkın anlamlı düzeye ulaşmadığı gözlendi.

- Ülkemizde daha geniş serilerde ve daha fazla genetik polimorfizmlere bakılarak yapılacak çalışmalar, osteoproz açısından risk altındaki grubu belirlemek için yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

REFERANSLAR

1. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2008;19(4):399-428.
2. Bass E, French DD, Bradham DD, Rubenstein LZ. Risk-adjusted mortality rates of elderly veterans with hip fractures. Ann Epidemiol. 2007;17:514–519
3. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. N Engl J Med. 2008;358:1474-82.
4. Liu H, Paige N, Goldzweig C, et al. Screening for osteoporosis in men: a systematic review and background paper for a guideline of the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2008;148: 685–701.
5. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. Endocr Rev. 2008;29(4):441-64.
6. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. J Clin Densitom. 2008;11:75-91.
7. Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res. 2002;17:716 –724.
8. Holick MF.Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357:266–281.
9. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2006;17:1726–1733.
10. Bustamante M, Nogues X et al. COL1A1, ESR1, VDR and TGFB1 polymorphisms and haplotypes in relation to KMY in Spanish postmenopausal women.Osteoporos Int 2007 18:235-243.

11. Carey J, White B. Medical Genetics. Third Edition. Missouri: Mosby; 2006.p.29.

12. Chen D, Pace PE, Coombes RC, Ali S. Phosphorylation of Human Estrogen Receptor a by Protein Kinase A Regulates Dimerization. Mol.Cell. Biol 1999; 19: 1002–1015.

13. Cohn CS, Sullivan JA, Kiefer T, Hill SM. Identification of an enhancer element in the estrogen receptor upstream region: implications for regulation of ER transcription in breast cancer. Mol Cell Endocrinol 1999;158(1-2):25-36.

14. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, et al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. J Clin Invest 2000; 133:951-63.

15. Gennari L, Becherini L, Falchetti A, Masi L, Massart F, Brandi M L. Genetics of osteoporosis: role of steroid hormone receptor gene polymorphisms. The Journal of Steroid Biochemistry and molecular Biology, 2002; 81(1): 1-24.

16. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:4358-65.

17. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. Endocr Rev. 2008;29(4):441-64.

18. Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ, et al. Relationship of sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:2266-74.

19. Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:3555-61.

20. Kavuncu V. Osteoporozda Sınıflama. Osteoporozda tanı ve tedavi. Ed: Göksoy T İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:205–214.

21. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. J Bone Miner Res 1998; 13:763-33.

22. Srivastava M, Deal C. Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. Clin Geriatr Med, 2002; 18:529-55.

23. Tuck SP, Francis RM. Osteoporosis. Postgrad Med J, 2002;78:526-532.

24. Van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HAP, Lamberst SWJ. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:3276-82.

25. Trombetti A, Herrmann F, Hoffmeyer P, et al. Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and agematched women. Osteoporos Int 2002; 13:731-7.

26. Szulc P, Munoz F, Claustrat B, Garnero P, Marchand F. Bioavailable estardiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:192-9.

27. Arasıl T. Günümüzde osteoporoz. Gökçe Kutsal Y (Ed). Osteoporoz cep kitabı. Ankara. Güneş Kitapevi; 2005. s. 1–8.

28. Selby PL, Davies M, Adams JE. Do men and women fracture bones at similar bone densities? Osteoporosis Int 2000; 11:153-7.

29. Riggs BL, Melton LJ III. The worldwide problem of osteoporosis: nsights afforded by epidemiology. Bone 1995; 17(5 Suppl):505-11.

30. Ringe JD, Dorst A, Kipshoven C, et al. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three year therapy with calcium and low-dose intermittent monofluorophosphate. Osteoporos Int 1998; 8:47-52.

31. Rivadeneira F, Houwing-Duistermaat JJ, Beck TJ, et al. The influence of an insulin-like growth factor I gene promoter polymorphism on hip bone geometry and the risk of nonvertebral fracture in the elderly: the Rotterdam Study. J Bone Miner Res. 2004 Aug;19(8):1280-90.

32. Tamaya-Orozco J, Arzac-Palumbo P, Peon-Vidales H. Vertebral fractures associated with osteoporosis: patient manegement. Am J Med, 1997;18:445-85.

33. Van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. Osteoporos Int, 2001;12:630-638.

34. Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. Calcif Tissue Int 2000; 67: 277-85.

35. Yazdanpanah N, Rivadeneira F, van Meurs JB, et al. The -1997 G/T and Sp1 polymorphisms in the collagen type I alpha1 (COLIA1) gene in relation to changes in femoral neck bone mineral density and the risk of fracture in the elderly: the Rotterdam study. Calcif Tissue Int. 2007 Jul;81(1):18-25.

36. Angela M. Cheung, Denice S. Feig, Moira Kapral, Natalia Diaz-Granados, Sylvie Dodin, Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ, 2004;170(11).

37. Bass E, French DD, Bradham DD, Rubenstein LZ. Risk-adjusted mortality rates of elderly veterans with hip fractures. Ann Epidemiol. 2007;17:514–519

38. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, Tao JL, Cummings SR. Factors associated with appendicular bone mass in older

women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med. 1993;118(9):657-65. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after al major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet 1999; 353:878-82.

39. Cheng S, Suominen H, Sakari-Rantala R, et al. Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence: a five-year follow-up study in the elderly people. J Bone Miner Res 1997; 12:1075-82.

40. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. J Bone Miner Res 1992; 7:221-7.

41. Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res. 2002;17:716 –724.

42. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. Calcif Tissue Int 2001; 69:242-7.

43. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med, 1998;339:733-8.

44. Burgess E, Nanes MS. Osteoporosis in men: pathophysiology, evaluation, and therapy. Curr Opin Rheumatol 2002; 14:421-8.

45. American association of clinical endocrinologists hypogonadism task force. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients-2002 update. Endocr Pract 2002; 8:439-56.

46. Seeman E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. Endocrinol Metab Clin North Am, 2003;32:25-38.

47. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:3431-4.

48. Choi JW, Pai SH. Bone mineral density correlates strongly with basal metabolic rate in postmenopausal women. Clin Chim Acta, 2003;333(1):79-84.

49. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. N Engl J Med. 2008;358:1474-82.

50. Kanis JA, Gl er CC, for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Osteoporos Int 2000; 11:707-30.

51. Melton LJ III. Epidemiology of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ III (eds). Osteoporosis, etiology, diagnosis, and management. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995; 225-47.

52. National Institutes of Health. NIH consensus statement: osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement, 2000;17:1-45.

53. Dennison E, Cole Z, Cooper C. Diagnosis and epidemiology of osteoporosis. Current Opinion in Rheumatology, 2005;17:456-461.

54. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2006; 194:3-11.

55. NIH Consensus Statement Online. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. 2000;17(2);1- 34.

56. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consensus Statements 2000; 17:1-45.

57. Seeman E. Advances in the study of osteoporosis in men. In: Meunier PJ (ed). Osteoporosis: diagnosis and management. London: Dunitz, 1998; 211-32

58. Baran DT, Faulkner KG, Genant HK, Miller PD, Pacifici R. Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry. Calcif Tissue Int, 1997;61(6):433-40.

59. Brown JP, Josse RG, for the Scientific Advisory Council, Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada (published in CMAJ. 2003; 168:400). CMAJ 2002; 167(Suppl 10):1-34.

60. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 94:646-50.

61. Duthie EH Jr. Falls. Med Clin North Am 1989; 73(6): 1321-36.

62. Ray NF, Chan JK, Thamer M, et al. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. J Bone Miner Res 1997; 12:24-35.

63. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet, 2002;359:2018-2026.

64. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 2004 Aug;19(8):1241-9. Epub 2004 Mar 29.

65. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000; 343:604-10.

66. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a

randomized, double blind, placebo-controlled extension trial. Arthritis Rheum 2001; 44:202-11.

67. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007 May 3;356(18):1809-22.

68. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH 2002. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. Arch Intern Med. 2002;162:2217–2222.

69. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2004;350:459-68.

70. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:2816-22.

71. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. N Engl J Med 2003; 349:1216-26.

72. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, et al. Parathyroid homone as a therapy for idiopathic osteoporosisin men: effects of bone mineral density and bone markers. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:3069-76.

73. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res 2003; 18:9-17.

74. Harris SS, Soteraides E, Coolidge JA, et al. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:4125-30.

75. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. J Bone Miner Res 1998; 13:763-33.

76. Rochira V, Faustini-Fustini M, Balestrieri A, Carani C. Estrogen replacement therapy in a man with congenital aromatase deficiency: effects of different doses of transdermal estardiol on bone mineral density and hormonal parameters. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:1841-5.

77. Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, et al. Sex steroids and bone mass in older men: positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. J Clin Invest 1997; 100:1755-9.

78. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:3689-98.

79. Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, et al. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodelling. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69:523-7.

80. Trovas GP, Lyritis GP, Galanos A, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers. J Bone Miner Res 2002; 17:521-7.

81. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Genetics in medicine. Sixth Edition Philadephia: Saunders Elsevier; 2004.p.87.

82. Rizzoli R, Bonjour J-P, Ferrari S L. Osteoporosis, genetics and hormones. Journal of Molecular Endocrinology, 2001; 26: 79–94.

83. Bulca S. Östrojen reseptör alfa geni xba ı ve pvu ıı Polimorfizmlerinin postmenopozal osteoporozlu hastalarda incelenmesi. Yüksek lisans tezi. Danışman: Halil Kasap. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı. Adana-2010.

84. Aerssens J, Dequeker J, Peeters J, Breemans S,Broos P,Bonen S. Polymorphisms of the VDR, ER and COL1A1 Genes and Osteoporotic Hip Fracture in Elderly Postmenopausal Women. Osteoporos Int, 2000; 11: 583-591.

85. Becherini L, Gennari L, Masi L, Mansani R, Massart F, Morelli A, et al. Evidence of a linkage disequilibrium between polymorphisms in the human estrogen receptor alpha gene and their relationship to bone mass variation in postmenopausal Italian women. Hum Mol Genet 2000;9(13):2043-50.

86. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. N Engl J Med 1998; 339:599-603.

87. Couse JF, Bunch DO, Lindzey J, Schomberg DW, Korach KS. Prevention of the polycystic ovarian phenotype and characterization of ovulatory capacity in the estrogen receptor-alpha knockout mouse. Endocrinology. 1999;140(12):5855-65.

88. Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, Jordan VC, Katzenellenbogen JA, Korach KS, et al. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors.Pharmacol Rev. 2006;58(4):773-81.

89. Dubey RK, Jackson EK, Keller PJ, Imthurn B, Rosselli M. Estradiol metabolites inhibit endothelin synthesis by an estrogen receptorindependent mechanism. Hypertension 2001;37:640-4.

90. Hall JM, Couse JF, Korach KS. The Multifaceted Mechanisms of Estradiol and Estrogen Receptor Signaling. J. Biol. Chem 2001; 276: 36869-36872

91. Joyce B.J van Meurs, Stephanie C.E. Schuit et al. Association of 5' estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density, vertebral bone area and fracture risk. Human Molecular Genetics, 2003; 12:14-19.

92. Klinge CM. Estrogen Receptor Interaction with Co-activators and Corepressors. Steroids. 2000; 65:227-251.

93. Klinge CM. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements.Nucleic Acids Res. 2001;29(14):2905-19. Review.

94. Kong EH, Pike ACW, Hubbard RE, Structure and Mechanism of the Oestrogen Receptor, Biochem. Soc. Trans 2003; 31: 56-59.

95. Matsubara Y, Murata M, Kawano K, Zama T, Aoki N, Yoshino H, et al. Genotype distribution of estrogen receptor polymorphisms in men and postmenopausal women from healthy and coronary populations and its relation to serum lipid levels. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17(11):3006-12.

96. Matsubara Y, Murata M, Kawano K, Zama T, Aoki N, Yoshino H, et al. Genotype distribution of estrogen receptor polymorphisms in men and postmenopausal women from healthy and coronary populations and its relation to serum lipid levels. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17(11):3006-12.

97. Metzger D, Ali S, Bornert J, Chambon P. Characterization of the Amino-terminal Transcriptional Activation Function of the Human Estrogen Receptor in Aminal and Yeast Cells. J. Biol. Chem 1995; 270: 9535-9542.

98. Nilsson S, Makela S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Anderson G, et al. Mechanisms of Estrogen Action. Phsiol. Rev 2001; 81:1535-1565.

99. Ogawa S, Inoue S, Watanabe T, Hiroi H, Oeimo A, Hosoi T, et al. The Complete Primary Structure of Human Estrogen Receptor β (hERβ) and Its Heterodimerization with ER α in Vivo and in Vitro. Biochem. Biophys. Res. Commun 1998;243:122-126.

100. Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, Piaseu N, Chailurkit L. Serum estradiol and estrogen-receptor gene polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal males. Clin Endocrinol (Oxf) 1998; 49:803-9.

101. Thakkinstian A, D'Este C, Eisman J, Nguyen T, Attia J. Meta-Analysis of Molecular Association Studies: Vitamin D Receptor gene Polymorphisms and KMY as a Case Study Journal Of Bone And Mıneral Research, 2004; 19(3): 419–428.

102. Duman B.S, Tanakol R, Erensoy N, Öztürk M, Yılmazer S. Vitamin D Receptor Alleles, Bone Mineral Density and Turnover in Postmenopausal Osteoporotic and Healthy Women. Med Princ Pract. 2004;13:260–266.

103. Malloy P J, Pike J W, Feldman D. The Vitamin D Receptor and the Syndrome of Hereditary 1,25- Dihydroxyvitamin D-Resistant Rickets. Endocrine Reviews, 1999; 20(2): 156–188.

104. Morrison N, Qi JC, Tokita A et al. Prediction of bone density from Vitamin D Receptor Alles. Nature, 1994; 367:284-287.

105. Bağış S. Osteoporozda klinik bulgular, tanı ve ayırıcı tanı. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2002;1:83-88.

106. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet,2002;359:1761-7.

107. Erdoğan C. Osteoporoz: Tanımı ve sınıflaması. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2001; 4: 484–487.

108. Eryavuz M. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Osteoporoz. Ed: Kutsal YG. İstanbul, 1998: 8-32.

109. Eryavuz M. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. Osteoporoz. Ed: Kutsal YG. İstanbul 1998: 1-7.

110. Eryavuz Sarıdoğan M. Osteoporozda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Eryavuz Sarıdoğan M, Gökçe Kutsal Y (Ed). Osteoporoz tanı ve tedavi klavuzu. 1. Baskı. İstanbul, Deomed Medikal Yayıncılık; 2005. s. 15–23.

111. Eskiyurt N. Osteoporozda korunma ve rehabilitasyon. Gökçe Kutsal Y (Ed). Osteoporoz cep kitabı. Ankara, Güneş Kitabevi; 2005. s.147-58.

112. Michael R. McCLUNG. Clinical risk factors and evaluation of the risk of osteoporosis in clinical practice. Ann Med Interne, 2000: 151(5); 392-398.83.

113. Moyad MA. Osteoporosis: a rapid review of risk factors and screening methods. Urol Oncol, 2003;21(5):375-9.

114. Mussolino ME, Looker AC, Madans JH, et al. Risk factors for hip fracture in white men: the NHANES I epidemiologic follow-up study. J Bone Miner Res 1998; 13:918-24.

115. Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti CM, et al. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. A randomized controlled trial. JAMA 1994; 272:1909-14.

116. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M,Wasnich RD. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. J Bone Miner Res, 1999;14:1622-7.