

ATILIA MEHMET GÜLER

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2019





**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**KEMİK METABOLİZMASINDA ROL OYNAYAN
GENLERDEKİ VARYASYONLARIN
OSTEOPOROZ HASTALARINDA KEMİK KÜTLESİ VE
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE
ETKİSİ**

ATILLA MEHMET GÜLER

**DANIŞMAN
DOÇ.DR.SEMA SIRMA EKMEKCI**

**GENETİK ANABİLİM DALI
GENETİK PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı, Genetik Programında Yüksek Lisans öğrencisi Atilla Mehmet GÜLER tarafından Doç. Dr. Sema SIRMA EKMEKÇİ'nin danışmanlığında hazırlanan "Kemik Metabolizmasında Rol Oynayan Genlerdeki Varyasyonların Osteoporoz Hastalarında Kemik Kütlesi ve Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerine Etkisi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 30.12.2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Refik TANAKOL
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.D.

Doç. Dr. Sema SIRMA EKMEKÇİ
İ.Ü. Aziz Sancar DETAE
Genetik Anabilim Dalı

Doç. Dr. Emel ERGÜL
Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

ATILLA MEHMET GÜLER

İTHAF

AİLEME,ARKADAŞLARIMA ve KEDİME

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim döneminde ve tez çalışmamda sağladığı imkanlar, gösterdiği ilgi, alaka ve sabır için, bilgi ve deneyimleri ile katkısını esirgemeyerek bana her zaman örnek olan değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Sema Sırma Ekmekçi'ye,

Her zaman desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübesinden faydalandığım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Neslihan Abacı'ya,

Her süreçte bana destek olan ve deneyimlerini aktaran sevgili Dr. Zeliha EMRENCE'ye ve Uzman Biyolog Melda Sarıman'a,

Tez çalışmamın gerçekleşmesinde yardımlarını esirgemeyen, Dr. Aris Çakiris'e ve Dr. Ferda Paçal'a, Biyomühendis Burcu Salman'a,

Eğitimimde bana her türlü desteği veren, bana inanan ve beni bu günlere getiren değerli aileme çok teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2019-33683

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
BEYAN.....	İV
İTHAF.....	V
TEŞEKKÜR.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XII
ÖZET	XIV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.KEMİK DOKUSU ve METABOLİZMASI.....	3
2.1.1. Normal Kemik Dokusu	3
2.1.2. Kemik Hücreleri.....	4
2.1.2.1. Osteoblastlar.....	5
2.1.2.2. Osteoklastlar.....	6
2.1.2.3. Osteositler	9
2.1.2.4. Osteoprogenitör Kök Hücreler	10
2.2. Kemik Gelişimi, Kemiğin Yapılanması (Modelling) Ve Kemiğin Tekrar Yapılanması (Remodelling)	10
2.2.1. Kemiğin Yapılanması (Modeling)	12
2.2.2. Kemiğin Tekrar Yapılanması (Remodelling)	13
2.2.2.1. Aktivasyon	15
2.2.2.2. Rezorpsiyon.....	16
2.2.2.3. Geri Dönüş	16
2.2.2.4. Formasyon.....	17
2.2.2.5. Mineralizasyon	18
2.2.2.6. Dinlenme	18
2.3. Doruk Kemik Kütlesi	19

2.4. Osteoporoz	21
2.4.1. Osteoporoz Tanımı.....	21
2.4.2. Osteoporoz Hastalığında Sınıflandırma	22
2.4.3. Osteoporoz Epidemiyolojisi.....	23
2.4.4. Osteoporoz Patofizyolojisi	26
2.4.5. Osteoporoz ve Osteoporoza Bağlı Kırıklar İçin Risk Faktörleri.....	26
2.4.5.1. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	27
2.4.5.2. Değiştirilemez Risk Faktörleri	30
2.4.5.3. Sekonder Sebepler.....	31
2.5. Osteoporoz Ve Genetik.....	35
2.5.1. Interlökin 1	35
2.5.2. CYP1a1	37
2.5.3. Lrp5.....	38
2.5.4. VDR	40
2.5.5. Rank-Rankl	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
3.1. GEREÇ	46
3.1.1. Kullanılan Hasta ve Sağlıklı Örnekler	46
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	46
3.2. YÖNTEM	47
3.2.1. DNA İzolasyonu	47
3.2.2. DNA miktarının ve Kalitesinin Ölçümlemesi.....	47
3.2.3. PZR tekniği ile Hedef Gen Bölgesinin Çoğaltılması	48
3.2.4.Enzim Kesimi.....	49
3.3. İstatistiksel Analiz.....	50
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA	58
KAYNAKLAR	64
HAM VERİLER	91
FORMLAR	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
ETİK KURUL KARARI	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
PATENT HAKKI İZNİ	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	90

ÖZGEÇMİŞ **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**



TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1: Doruk Kemik Kütlesi ilişkili parametreler ve etki seviyeleri.....	20
Tablo 2-2: WHO Osteoporoz Tanısı.....	22
Tablo 2-3: Osteoporoz Sınıflandırması.....	22
Tablo 2-4: Farklı İrk ve Etnik Gruplarda Osteoporoz Prevalansı.....	24
Tablo 2-5: Osteoporoz ve Osteoporoz Bağlı Kırıklar İçin Risk Faktörleri.....	27
Tablo3-1:Varyasyonlar İçin Dizayn Edilen Primerler ve PCR Sonrası Ürün Boyutu.....	49
Tablo 3-2: RFLP Yönteminde Kullanılacak Enzimler ve Enzim Kesimi Sonrası Ürün Boyutu.....	50
Tablo 4-1: Hasta ve Kontrol Gruplarında Demografik, Biyokimyasal ve KMY Değerler.....	52
Tablo 4-2: Hasta ve Kontrol T- Skorları.....	53
Tablo 4-3: Sigara,Kahve Kullanımı ve Güneş Alımının Hastalık Üstüne Etkisi.....	53
Tablo 4-4: Sigara,Kahve Kullanımı ve Güneş Alımının Femur Boyum KMY ile İlişkisi.....	54
Tablo 4-5 Sigara,Kahve Kullanımı ve Güneş Alımının Trokanter KMY ile İlişkisi.....	54
Tablo 4-6: Sigara,Kahve Kullanımı ve Güneş Alımının Lomber KMY ile İlişkisi.....	55
Tablo 4.7: Sigara,Kahve Kullanımı ve Güneş Alımının Ward KMY ile İlişkisi.....	55
Tablo 4-8: Sigara,Kahve Kullanımı ve Güneş Alımının Total Kalça KMY ile İlişkisi.....	56
Tablo 4-9: Gruplararası Polimorfizm Genotip Dağılımı.....	57
Tablo 4-10: Polimorfizmlerin Gruplararası Allel Dağılımı.....	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1:Kemik hücresi tipleri.....	5
Şekil 2-2:Osteoklast farklılaşması ve farklılaşmada etkili olan moleküller.....	7
Şekil 2-3:OPG RANK RANKL etkileşiminin osteoklast farklılaşmasındaki rolü.....	8
Şekil 2.4: Kemikte Yıkım Bölgesine Tutunmuş Osteoklast Hücresi.....	9
Şekil2-5:Osteoklast farklılaşması aşamaları ve bu aşamalarda görev alan belirteçler.....	10
Şekil 2-6: Mekanostat teorisi.....	12
Şekil 2-7: Kemikte kullanım durumu ve dirence bağlı olarak modelling işlemi.....	13
Şekil 2-8: Kemikte Remodelling Döngüsü.....	15
Şekil 2-9: Kadın ve Erkeklerde Yaş-Kemik Kütlesi İlişkisi.....	21
Şekil 2-10: Ortadoğu ve Kuzey Afrika Ülkelerinde Osteoporoz Prevalansı.....	25
Şekil 2-11: LRP5 Protein Yapısı.....	39
Şekil 2-12: VDR geninde FokI polimorfizminin lokasyonu.....	42

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ADT:	Androjen Deprivasyon Tedavisi
ALP:	Alkalın Fosfataz
ATF4:	Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü 4
BMP-2:	Kemik Morfogenetik Proteini 2
Col1A1:	Tip 1 Kollajen
Col1A1:	Kollajen Tip 1 Alfa 1
CYP1A1:	Sitokrom P450
DMP-1:	Dentin Matrix Protein 1
DKK:	Doruk Kemik Kütlesi
HPA:	Hipotalamik Hipofiz Böbreküstü Bezleri
IL-1 α :	İnterlökin 1 Alfa
IL-1 β :	İnterlökin 1 Beta
IGF-1:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
KMY:	Kemik Mineral Yoğunluğu
LRP5:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptör İlişkili Protein 5
M-CSF:	Makrofaj CSF
NO ₂ :	Azot Dioksit
OPG:	Osteoprotegerin
OSF-2:	Osteoblast Spesifik Faktör 2
Osx:	Transkripsiyon Faktörü sp7
OCN:	Osteokalsin
PZR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PHEX:	Fosfat Regüle Edici Endopeptidaz
PTH:	Paratiroid Hormonu
PHPT:	Primer Hiperparatiroidizm
RA:	Romatoid Artirit
Runx2:	Çekirdek Bağlama Faktörü Alt Birimi Alfa 1
RANK:	NF-kB Ligand Reseptör Aktivatörü
RANKL:	NF-kB Ligand Reseptör Aktivatörü Ligandı
Remodelling:	Yeniden Yapılanma

SOST: Sklerostin

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

VDR: D Vitamin Reseptörü

WHO: Dünya Sağlık  rg t 



ÖZET

Güler, A.M. (2019). Kemik Metabolizmasında Rol Oynayan Genlerdeki Varyasyonların Osteoporoz Hastalarında Kemik Kütlesi ve Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerine Etkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genetik ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2019-33683

Osteoporoz, kemik kütlesinde düşüklük ve yapısal bozukluklar ile karakterize, kemiklerde kırık oluşma riskini arttıran bir iskelet hastalığıdır. Çevresel risk faktörlerinin yanında genetik faktörler de kemik yapım ve yıkımı arasındaki dengeyi bozarak hastalık oluşturabilmektedir. Kemik biyolojisinde rol oynayan genler ve bu genlerdeki varyasyonların araştırılması bu genetik farklılıkların hastalığın patogenezindeki yerinin keşfi için önem taşımaktadır. 105 hasta ve 29 sağlıklı gönüllünün genetik profillerinin hastalık ve ilişkili parametrelerle ilişkilerinin incelendiği çalışmamızda ‘‘IL-1 α ’’ ‘‘rs1800587’’, ‘‘IL-1 β ’’ ‘‘rs16944’’, ‘‘CYP1a1’’ ‘‘rs1799814’’, ‘‘RANK’’ ‘‘rs35211496’’, ‘‘VDR’’ ‘‘rs2228570’’, ‘‘LRP5’’ ‘‘rs4988321’’ varyasyonları incelenmiştir. Varyasyonlar ‘‘PCR-RFLP’’ yöntemi ile çalışılmıştır. İstatistiksel analizler sonucunda ileri yaş hastalığı olarak görülen ve halk arasında boy kısalması ile ilişkilendirilen osteoporoz hastalığında boy değişkenlerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hasta grubunun kontrol grubuna göre daha düşük kiloya sahip olduğu bulunmuştur. Serum D-vitamini miktarı hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu sonucun hastaların almış olabileceği muhtemel D vitamini tedavilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kalsiyum ve kalsitonin miktarları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kemik sağlığı üstüne negatif etkileri olduğu düşünülen sigara, alkol kullanımı ve D vitamini üretimi ile ilişkilendirilmiş günlük güneş alımı açısından değerlendirilen deneklerde bu parametreler ile osteoporoz hastalığı ve femur, trokanter, lomber, ward, total kalça bölgelerindeki kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Çalışmamızda D vitamini reseptör geni ‘‘VDR’de’’ bulunan ‘‘rs2228570’’ numaralı polimorfizmi ile hastalık arasında ilişki saptanmıştır. Bu polimorfizmde C allelinin hastalık riskini arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Diğer polimorfizmler ile çalışılan kemik bölgelerinde kemik mineral yoğunlukları arasında bir ilişki gözlemlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, Polimorfizm, VDR, D vitamini, Kemik mineral yoğunluğu

ABSTRACT

Güler, A.M.(2019). Effects of variations on bone metabolism related genes over bone mass and bone mineral density of osteoporosis patients. Istanbul University, Institute of Health Science, Genetics. Masters Thesis. İstanbul.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No TYL-2019-33683

Osteoporosis is a skeletal disease that increase the risk of bone fractures, characterized by low bone mass and structural defects. Along with environmental factors, genetic factors can cause osteoporosis by disrupting the balance between bone formation and resorption. Investigation of variations in genes, that play a role in the bone biology is essential for discovering the role of genetic differences in the pathogenesis of disease. In our study, we investigate the relations between genetic profiles and disease related parameters in 105 patients and 29 healthy controls. ‘IL-1 α ’ ‘rs1800587’, ‘IL-1 β ’ ‘rs16944’, ‘CYP11a1’ ‘rs1799814’, ‘RANK’ ‘rs35211496’, ‘VDR’ ‘rs2228570’, ‘LRP5’ ‘rs4988321’ variations are analyzed using PCR-RFLP method. Although osteoporosis is related to short height, there were no significant differences between patient and control groups. Patient group has been shown to have a lower weight than the control group. Vit-D levels on blood was found higher in patients comparing controls. This result is thought to be due to possible vitamin D treatments that patients may have taken. No significant statistical results were observed in two groups between calcium and calcitonine levels. Smoking, alcohol useage and daily sunlight intake were analyzed and no significant results were observed between these parameters, osteoporosis and bone mineral density of femoral neck, trochanter, lumber, ward and total hip areas. In our study significant relationship between rs2228570 polymorphism in VDR gene and disease was found. It was concluded that C allele in this polymorphism increases the risk of disease. No significant relationship observed between other polymorphisms and bone mineral densities of bone regions.

Key Words: Osteoporosis, Polymorphism, VDR, Vitamin D, Bone Mineral Density

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No TYL-2019-33683

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada en yaygın görülen metabolik kemik hastalığı olan osteoporoz, kemiğin dansite ve kalitesini düşürerek kemikleri porlu ve frajil hale getirmekte, böylece kırık riskini arttırmaktadır. Dünya genelinde her gün eklenen yeni vakalar ile birlikte osteoporoz hastalığının Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'da 75 milyon, tüm dünyada ise 200 milyon kadını etkilediği varsayılmaktadır. Ortalama yaşam süresinin artması ve yaşlı toplumların ortaya çıkması sonucunda osteoporoz hastası sayısı her geçen gün artmaktadır. Osteoporoz kaynaklı kırıkların oluşturduğu mortalite riskinin getirdiği klinik öneminin yanında büyük bir ekonomik önem de taşımaktadır. 45 yaş üstü kadınlarda osteoporozun diyabet, miyokardiyal infarksiyon ve göğüs kanseri gibi önemli hastalıklardan çok daha fazla hospitalizasyona sebep olduğu ve bununla birlikte Avrupa'da osteoporoz kaynaklı engellilik halinin kanser (akciğer kanseri dışı); romatoid artirid, astım, yüksek tansiyon ilişkili kalp hastalığı gibi çeşitli kronik hastalıklardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sebepler yüzünden kırık oluşumundan önce gerçekleştirilecek kemik mineral dansitesi ölçümü ile konulacak erken tanı ile hastalığın ilerlemeden kontrol altına alınması büyük önem taşımaktadır.

Mineralize konnektif bir doku olan kemik dokusu osteoblast, osteoprogenitör hücreler, osteosit ve osteoklastları içermekte ve hareket, destek, yumuşak doku korunumu, mineral depolama gibi konularda görev almaktadır. Sürekli değişmekte olan kemik dokusu doğumdan itibaren yeniden yapılanarak 20'li yaşların başlarında zirve kemik kütlesine ulaşır. Kemiğin yeniden yapılanması mineralize kemiğin osteoklast hücreleri ile yıkımı sonrası osteoblast ile yeni kemik matriksinin oluşmasıyla sağlanır. Zirve kemik kütlesine ulaştıktan sonra ilerleyen yaş, menopoz gibi yoğun hormonal değişikliklerin yaşandığı dönemler, kalsiyumsuz beslenme, egzersiz azlığı, sigara kullanımı ve kortikosteroidler gibi ilaçların kullanımı sebebiyle kemik yapımı azalırken yıkım olayları artmakta; bunun sonucu olarak düşük kemik kütlesi (osteopeni) ve nihayetinde osteoporoz oluşmaktadır.

Yapılan çalışmalar osteoporozun poligenik bir genetik yapıya sahip olduğunu, birbiriyle ve çevresel faktörlerle etkileşimde olan çok sayıda polimorfik allelin kemik kütlesini etkilediğini göstermektedir. İkiz ve aile bazlı çalışmalar kemik mineral yoğunluğunun %60-85 oranında genetik etkenler ile belirlendiğini ortaya koymaktadır.

Moleküler genetik çalışmalarının sonucunda kemik kütlesi üzerine etkili genler ve varyasyonlar net biçimde tanımlanmaya başlamıştır. Bu çalışmalar kemikteki yapısal proteinleri, kalsiyotropik hormonlar ve reseptörleri, cinsiyet hormonları ve reseptörleri, sitokinler, büyüme faktörleri ve lokal regülatörleri kodlayan genleri öne çıkarmıştır. Bu genlerde meydana gelecek mutasyonlar gen anlatımını değiştirerek kemik metabolizması üstüne etkide bulunmakta ve hastalık oluşumunda etkili olmaktadır.

Bu tez çalışmasında osteoporoz ve kemik bozuklukları ile ilişkili 6 farklı gendeki 6 varyasyon incelenecektir. İnterlökin 1 ailesindeki osteoblast ve osteoklast farklılaşmasında görev alan interlökin 1 alfa (*IL-1 α*) geninin promotor bölgesindeki rs1800587 , interlökin 1 beta (*IL1 β*) geninin promotor bölgesindeki rs16944, sitokrom P450 *CYP1A1* rs1799814 polimorfizmi, gelişim süresinde osteoblast farklılaşmasını etkileyen düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein 5 (*LRP5*) genindeki rs4988321 polimorfizmi, D vitamininin efektif kullanımı üstüne etkisi olan D vitamin reseptör geni (*VDR*) rs2228570 polimorfizmi, kemik mineral dansitesi ile güçlü ilişkisi gösterilmiş olan rs35211496 numaralı nükleer faktör κ B reseptör aktivatör (*RANK*) geni polimorfizminin osteoporoz ile ilişkisi araştırılacaktır. Çeşitli araştırmalarının farklı toplumlarda osteoporoz oluşumu ve kemik mineral yoğunluğu üstüne etkisi olduğunu öne sürdüğü bu genlerdeki varyasyonlar polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve restriksiyon enzim kesimiyle veya sekanslama tekniği ile saptanarak bu varyasyonların popülasyondaki dağılımı, osteoporoz ile ilişkisi, kemik mineral yoğunluğu ve kemik kütlesi üstüne etkilerinin ortaya konulması amaçlanmaktadır. Bununla birlikte varyasyonların dağılımının popülasyonlar arasında farklılık göstermesi sebebiyle Türk popülasyonunda bu varyasyonların profilinin çıkarılması ile bu boşluğun doldurulması planlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.KEMİK DOKUSU ve METABOLİZMASI

2.1.1. Normal Kemik Dokusu

Kemik, mineralize kollajen çatısı olan özelleşmiş canlı ve dinamik bir bağ dokusudur. İskeletteki kemikler vücudun geri kalanına destek sağlamakta, kaslar ile birlikte hareketi oluşturmakta, önemli organ ve yapıları korumakta, mineral homeostazı ile asit baz dengesini sağlamakta, büyüme gelişme faktörleri ve sitokinlere depo görevi görmek ve hematopoez için ortam hazırlamaktadır (1).

Kemik yapısı inorganik ve organik bileşenleri içermektedir. Kütlesinin %60' ı mineral veya inorganik maddelerden (hidroksiapatit) oluşurken, %10'u su, geriye kalanı ise organik veya ekstraselüler matrikstenden oluşmaktadır (2). Organik matriks ‘kollajen, proteoglikanlar, osteokalsin, osteonektin ve osteopontin’ gibi matriks proteinleri ve az miktarda sitokin ve büyüme faktörleri içermektedir. Organik matriksteki en önemli bileşen olan kollajen primer olarak tip 1 kollajen şeklinde bulunmaktadır ve kemiğe gerilme direncini sağlamaktadır. Organik matriks içerdiği matriks proteinler, sitokinler ve büyüme faktörleri ile mineralizasyon, kemik yapımı, kemik hücresi farklılaşması, aktivasyonu, büyüme ve gelişiminde rol oynamaktadır. Bu sebeple kemiğin mekanik ve biyokimyasal özelliklerini organik matriks belirlemektedir. İnorganik yapının %95'ini kalsiyum hidroksiapatit kristalleri oluşturmaktadır. Temel olarak kalsiyum fosfat, bikarbonat, sodyum, potasyum ve magnezyum içermektedir. Kemikte hidroksiapatit kristalleri belli bir düzen takip ederek tip 1 kollajen üstüne yerleşmektedir ve kemiğin sağlamlık, sertliği bu ilişki sonucunda sağlanmaktadır.

Yetişkin insan iskeleti makroskopik olarak % 80 kortikal (kompakt) kemik ve %20 trabeküler (spongiyöz) kemik içermektedir. Mekanik ve koruyucu bir fonksiyonu olan kortikal kısım kemiğin dış tarafını oluştururken metabolik fonksiyondan sorumlu trabeküler kemik ise kemiğin iç kısmını oluşturmaktadır. Farklı kemikler ve iskelet bölgeleri farklı oranlarda kortikal ve trabeküler kemik içermektedir. Örneğin vertebrada kortikal kemiğin trabeküler kemiğe oranı 25:75 iken bu oran uyluk kemiğinin baş bölgesinde 50:50, radyal diafizde ise 95:5'dir.

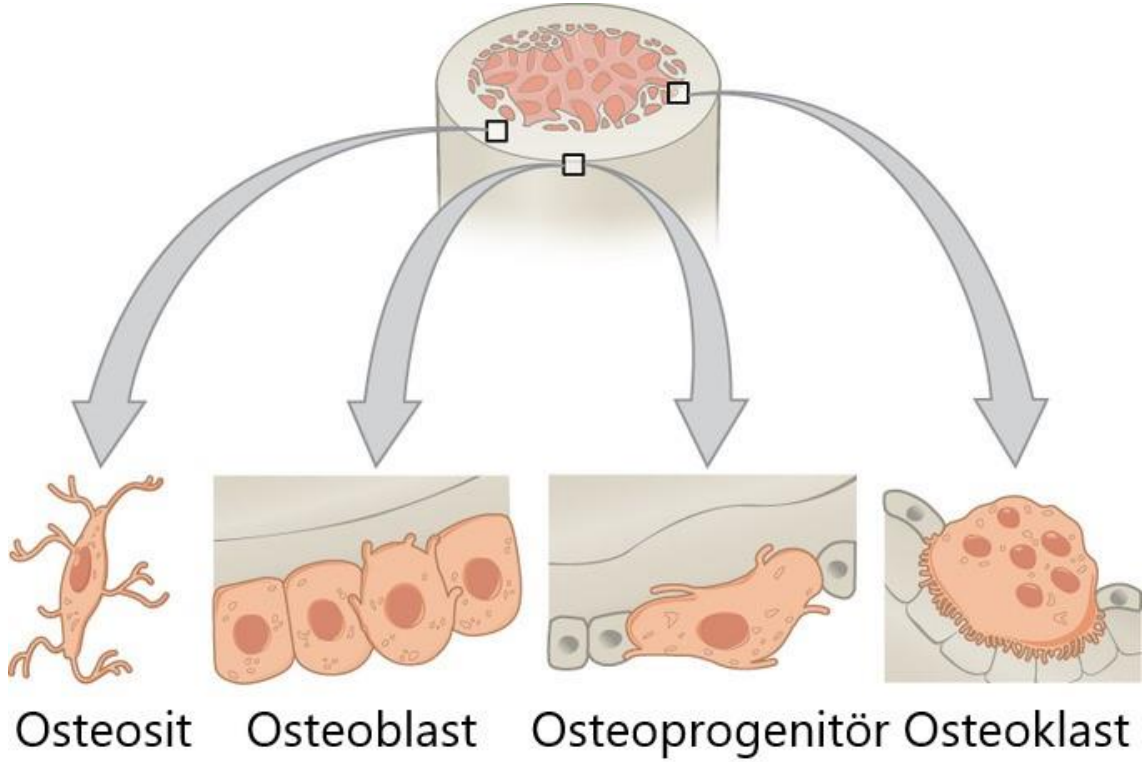
Kortikal kemik uzun kemiklerin diafizinde ve yassı kemik yüzeyinde bulunmaktadır. Kortikal kemik dışta periostal yüzey ve içte endostal yüzey

içermektedir. Periostal yüzey aktivitesi büyüme ve kırık tamiri gibi olaylarda önem taşımaktadır. Periostal yüzeyde kemik oluşumu kemik yıkımından fazla olduğu için yaş ile birlikte kemiklerin uzaması gerçekleşirken, endostal yüzeyde ise yaşlanma ile birlikte kemik yıkımı kemik yapımını geçmekte ve bunun sonucu olarak kemik iliğinin bulunduğu alan genişlemektedir. ‘‘Yeniden yapılanma (remodelling)’’ olayı endotel bölgenin kemik iliği bileşenlerine daha yakın olmasının sonucunda oluşan biyokimyasallar ve sitokinlerin etkisi sebebiyle endostal yüzeyde periostal yüzeye göre daha fazladır.

Trabeküler kemik ise uzun kemiklerin genişlemiş uçları, kaburgalar, omuzlar, kafatasındaki yassı kemikler ve vücudun diğer bölümlerindeki kısa yassı kemikler gibi aşırı mekanik strese maruz kalmayan bölgelerde bulunmaktadır. Kortikal kemiklere göre daha büyük bir yüzey alanı içeren trabeküler kemik kortikal kemiğe göre daha az yoğun ve güçsüz bir yapıya sahiptir. Trabeküler kemikler kemik iliği içinde birbiriyle bağlantılı trabeküler lamellerden oluşmaktadır. Bu trabeküller strese karşı direnci arttıracak şekilde dağılım göstermektedir. Vertebra ve kalça gibi bölgelerde bu durumun sonucu olarak karakteristik trabekül dizilimleri gözlenmektedir. Kemik yapım ve yıkımının yüzeye bağımlı bir işlem olması ve trabeküler kemiklerin yüzey alanının kortikal kemiğe göre çok daha yüksek olması sebebiyle trabeküler kemikte remodelling kortikal kemiğe göre 5-10 kat daha fazla olmaktadır. Yaşlanma, menopoza sonucunda artan kemik yıkımından yüksek yüzey alanı sebebiyle daha çok etkilenen kemik tipi trabeküler kemiklerde kortikal kemiklere göre kırık ve kemik kaybı çok daha fazla olmaktadır. Bu sebeple osteoporoz hastalığında trabeküler kemik kortikal kemiğe göre daha fazla etkilenmektedir.

2.1.2. Kemik Hücreleri

Total kemik kütlesinin %2'sini oluşturan kemik hücreleri osteoblast, osteoklast, osteosit ve osteoprogenitör (kök) hücrelerinden oluşmaktadır (3). Farklı görevleri gerçekleştirmek için değişik şekillere farklılaşmış olan kemik hücreleri Şekil 2-1’de gösterilmiştir.



Şekil 2-1:Kemik hücresi tipleri
3 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir.

2.1.2.1. Osteoblastlar

20. yüzyılın başında osteoblast adı ile adlandırılmaya başlayan bu hücreler kemik yapımı ile ilişkilendirilmiş, kemik yüzeyinde lokalize ve toplam kemik hücrelerin %4-6'sını oluşturan kübik yapılardır (4). Bu hücreler bol sayıda endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı bulundurma ve sekresyon veziküllerine sahip olma gibi protein sentezleyen hücrelerin karakterine sahiptir (4,5). Osteoblastlar “kollajen tip 1 alfa 1(Col1A1)”, “osteokalsin” ve “alkalin fosfataz (ALP)” gibi matriks proteinleri sentezlemektedir (6). Aynı zamanda kemik metabolizmasında rol alan mediatörler (“parathormon, seks steroidleri, glukokortikoidler, 1,25(OH) vitamin D3, insülin benzeri büyüme faktörü gibi”) için reseptörlere sahip olduklarından kemik döngüsünde önemli role sahiptir.

Osteoblastlar mezenşimal kök hücrelerden farklılaşmış kemik hücreleridir (7). Mezenşimal kök hücrelerden osteoblast farklılaşması spesifik genlerin ekspresyonu, “kemik morfogenetik proteinleri” ve “WNT yolağının” elemanlarının aktivitesini gerektirmektedir (8). “Çekirdek bağlama faktörü alt birimi alfa 1 (Runx2)” geni osteoblast farklılaşmasında ana rolü oynayan genlerden biridir. “Runx2” geninin

osteoblast farklılaşması üzerine etkisi “Runx2” geni susturulmuş farelerde osteoblast üretiminin olmaması ile kanıtlanmıştır (9). “Runx2” geninin ana fonksiyonunun yanında “Sox9, Msx2, Hedgehog sinyal yolağı, WNT sinyal yolağı, transkripsiyon faktörü sp7 (Osx), active edici transkripsiyon faktörü 4 (Atf4), kemik morfogenetik proteinleri, paratiorid hormonu, D vitamini” osteoblast diferansiyasyonunda rol oynar iken yer çekimi, mekanik stres, ultrason gibi mekanik etkiler de farklılaşma aktivitesini etkilemektedir (10).

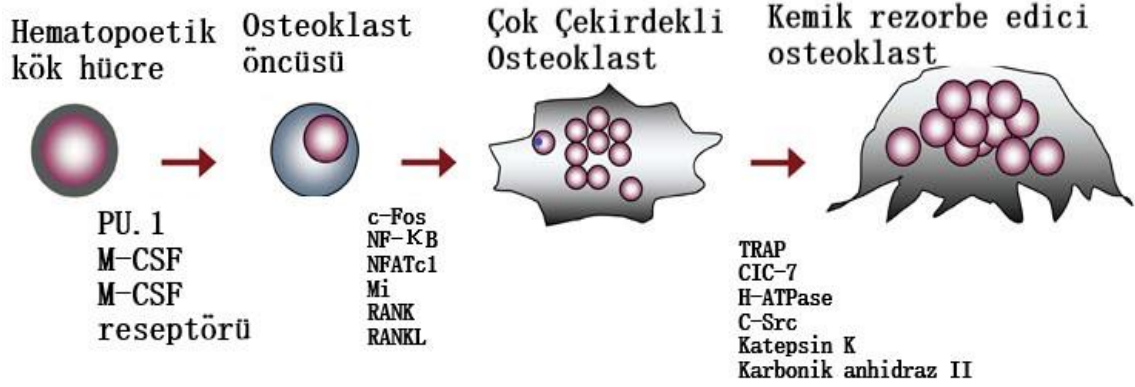
Osteoblast progenitör hücreleri “Runx2 ve Co1A1” ekspresyonuna başladığı zaman osteoblast farklılaşmasının ilk aşaması gerçekleşir. Proliferasyon aşaması denilen bu aşamada osteoblast progenitörleri “alkalin fosfataz (ALP)” aktivitesi gösterir ve artık preosteoblast olarak adlandırılır (4). “Osx” ekspresyonundaki artış ve “osteokalsin (OCN)”, kemik sialoproteini ve “kollajen tip 1” gibi kemik matriks proteinlerinin sekresyonu sonrasında preosteoblastlar daha geniş ve kübik hücelere dönüşerek yetişkin osteoblastlara farklılaşır (9).

Osteoblast populasyonları heterojen durumdadır. Bu heterojen osteoblastlar farklı gen gruplarını eksprese etmektedir. Bu da farklı iskelet bölgelerindeki mikromimari ve hastalıkların farklılıklarını ve osteoblastların tedavide kullanılan ajanlara karşı farklı tepkilerini açıklamakta yol gösterici olmaktadır.

2.1.2.2. Osteoklastlar

Osteoklast hücreleri kemiği sindirebilme özelliğine sahip tek kemik hücresidir. Aktive olmuş çok çekirdekli osteoklastlar monosit-makrofajların tek çekirdekli öncü hücrelerinden farklılaşmıştır (11). Hematopoetik kök hücrelerden bu çok çekirdekli hücreye farklılaşma iki kritik durumun etkisi altında gerçekleşmektedir. Öncü hücre sayısının aşırı artması bu faktörlerden ilkinin oluşturmakta iken “makrofaj koloni stimüle edici factor (M-CSF)” (12) ve “NF-kB ligand reseptör aktivatörü (RANKL)” (13) sitokinlerinin varlığı ikinci farklılaşma faktörüdür. Birlikte bu iki faktör transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu (12) ve osteoklastlarda gen ekspresyonunu indüklemektedir (14). Osteoklast farklılaşması ve fonksiyonunda etkili olan kritik moleküller farklı aşamalarda rol oynamaktadır. “M-CSF/M-CSF” reseptörü ve “PU.1” transkripsiyon faktörü hematopoetik kök hücrenin osteoklast öncü hücresine dönüşümünü sağlamakta, bu öncü hücreler hücre-hücre füzyon ile çok çekirdekli

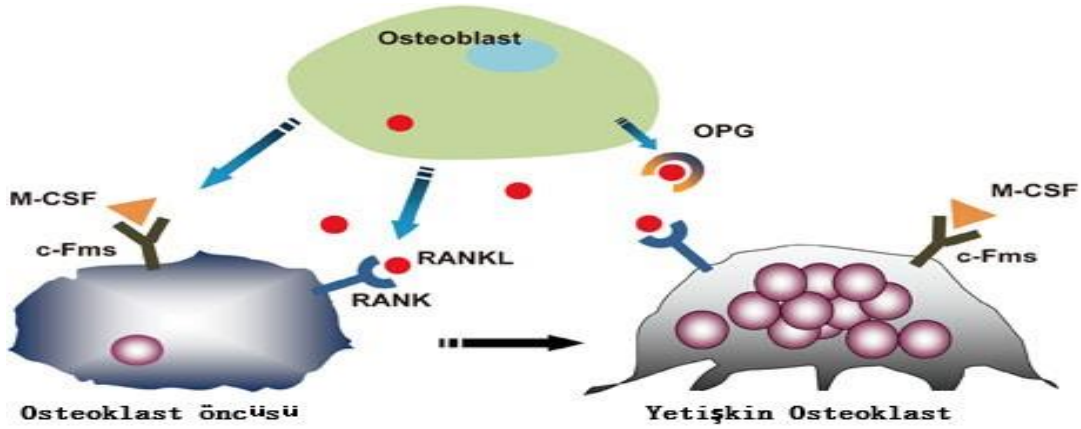
hücrelere dönüşmekte, “RANK/RANKL” sinyalinin farklı moleküllerin aktivasyonunu stimule etmesiyle ise yetişkin osteoklast oluşumu sağlanmaktadır (Şekil 2-2).



Şekil 2-2: Osteoklast farklılaşması ve farklılaşmada etkili olan moleküller

18 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir.

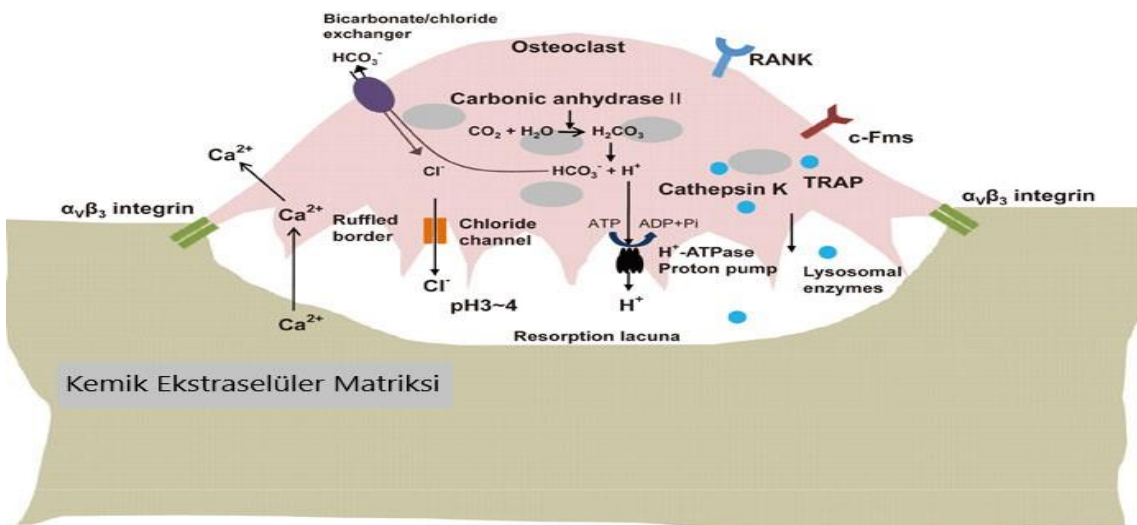
“RANKL” ve “makrofaj CSF (M-CSF)” osteoklast oluşumunda kritik rol oynayan iki sitokindir. Bu iki sitokin de genel olarak kemik iliği stromal hücreleri ve osteoblastlar tarafından üretilmekte, yani “osteoklastogenez” işlemi kemik iliğinde stromal hücreler ve osteoblast varlığını gerektirmektedir (15). “Tümör nekroz faktörü (TNF) süperailisinin” içinde bulunan “RANKL” osteoklast oluşumu için kritik rol oynamaktadır. “RANKL” osteoblast prekürsör hücresinde “RANK’a” bağlanarak osteoklast oluşumunu indüklemektedir (16). “Osteoprotegerin (OPG)” isimli başka bir faktör ise “RANKL’ye” bağlanarak “RANK-RANKL” etkileşimini engelleyebilmekte ve böylece osteoklastogenezini inhibe edebilmektedir (17). “RANKL-RANK-OPG” sistemi osteoklastogenez işlemi için ana yöneticilerden biri halindedir (18) (Şekil 2-3). “M-CSF” ise osteoklast öncülerinin proliferasyon, canlılık, farklılaşması ve kemik yıkımı olayında osteoklastların survival ve sitoskelet yeniden yapılanması olaylarında rol oynamaktadır.



Şekil 2-3: OPG RANK RANKL etkileşiminin osteoklast farklılaşmasındaki rolü

18 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir.

Farklılaşmasını tamamlamış olan osteoklastlar kemiğin mineral bileşenlerini sindirebilmek için sindirim alanı adı verilen bir bölge oluşturmakta ve bu bölgeyi asidik bir mikroçevre haline getirmektedir. Bunun gerçekleştirilmesi için hücre iskeleti ve osteoklast integrini halka şeklinde yerleşerek substrat ile sıkı bağlantı kurmaktadır. Osteoklast hücrelerinde bulunan “ $\alpha\text{V}\beta_3$ integrini” matriks proteinlerindeki “Arjinin-Glisin-Asparajin” motiflerine bağlanarak kemik ekstraselüler matriksinde sindirilecek bölgeyi belirlemektedir. “ $\alpha\text{V}\beta_3$ integrini” ile belirlenen sindirim bölgelerinde ise osteoklastlar “ H^+ -ATPase proton pompası”, “ $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ değişimi”, klor kanallarının aktivitesi ile bu bölgenin asidik hale gelmesi ve lizozomal enzimlerin yardımı ile kemik yıkımı sağlanmaktadır (Şekil 2-4) (18).



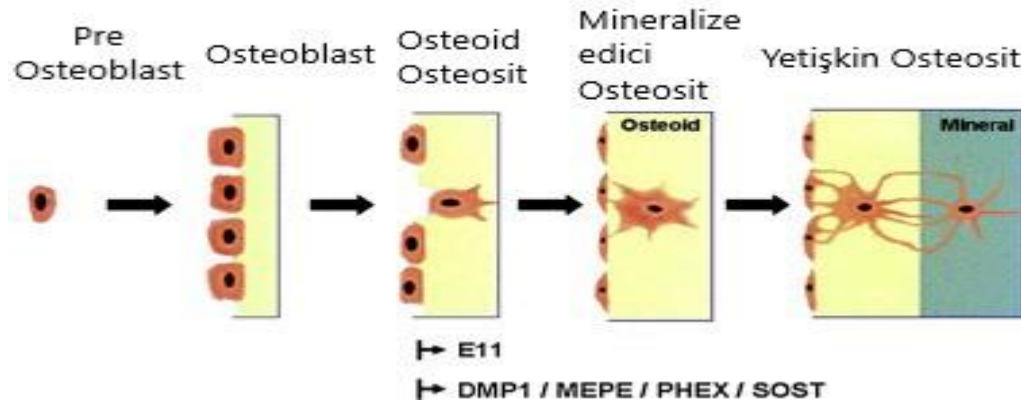
Şekil 2-4: Kemikte Yıkım Bölgesine Tutunmuş Osteoklast Hücresi

18 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir.

2.1.2.3. Osteositler

Tüm kemik hücrelerinin %95'ini oluşturan, kemik yüzeyinin %94'ünü kaplayan osteositlerin ömürleri 25 yıla kadar ulaşabilmektedir (19,20). Yakın zamana kadar pasif yer doldurucu hücreler olarak düşünülen osteositlerin günümüzde keşfedilmiş birçok fonksiyonu bulunmaktadır.

Osteositler, osteoblastlardan farklılaşmıştır. Kemik yapımı döngülerinin sonunda osteoblast popülasyonundan belli bir alt grup osteositlere dönüşerek kemik matriksine katılır. Mineralize kemik matriksi ile sarılmış küçük boşlukların içine yerleşen bu "osteoblastlar, osteoid veya osteosit" adını alır. Osteoid gömülü osteositler mineralize matriks içine geçtiklerinde yetişkin osteosit oluşumu tamamlanmaktadır. Bu dönüşüm sırasında kübik osteoblast yapısı osteositler ile özleştirilmiş dendritik şekle dönüşmektedir. Bu şekil değişimi komşu hücreleri birbirine bağlamakta ve sinyal iletim noktaları oluşturmaktadır. Bu değişim sırasında endoplazmik retikulum ve golgi aparatı sayısı azalmakta, çekirdeğin sitoplazmaya hacimsel oranı artmakta ve protein sentezi ve sekresyonda azalma görülmektedir. Bunun sonucu olarak hücredeki gen ekspresyon şablonu da büyük bir değişime uğramaktadır. Osteoblast marker enzimi olan "alkalin fosfataz (ALP)" ekspresyonunda büyük oranda; "tip 1 kollajen (ColT1), kemik morfogenetik proteini 2 (BMP-2) ve osteoblast spesifik faktör 2 (OSF-2)" ekspresyonunda ise daha az miktarda azalma gözlenmektedir. Bunun yanında "osteokalsin ve E11" proteininin ekspresyonu artmakta; "fosfat regüle edici endopeptidaz (PHEX), sklerostin (SOST) ve dentin matrix protein 1 (DMP-1)" gibi osteosit spesifik belirteçler aşırı seviyede gözlenmektedir (Şekil 2-5) (21).



Şekil 2-5: Osteoklast farklılaşması aşamaları ve bu aşamalarda görev alan belirteçler

21 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir.

Kemiklerdeki en yaygın hücre tipi olan osteositler mineralize kemik matriksi boyunca kurulmuş bir ağ gibi dağılım göstermekte ve bu dağılım sayesinde kemik yeniden yapılanması ve adaptasyon olaylarını regüle eden sistemik ve lokal uyarınları fark edip cevap üretebilmektedir. Osteositler bu regülasyon işlemini osteoblast ve osteoklastlarla aralarında kurdukları hücre-hücre etkileşimleri ve salgıladıkları mediatör moleküller ile sağlamaktadır. Osteositler aynı zamanda mineral homeostazının regülasyonunda da rol oynamaktadır (22).

2.1.2.4. Osteoprogenitör Kök Hücreler

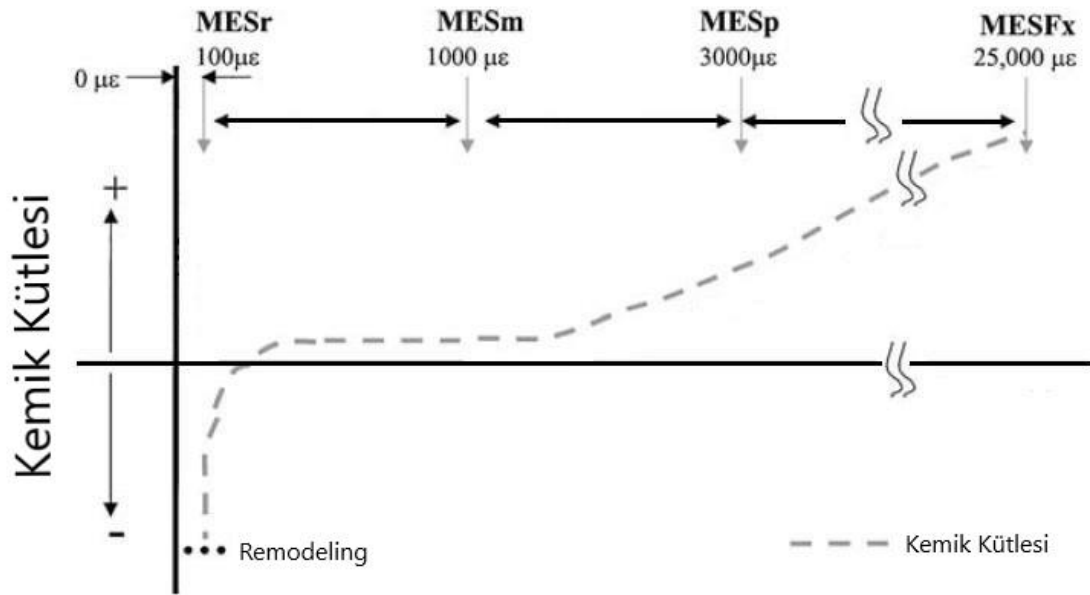
Osteoprogenitör hücreler osteoblastlara tekrardan farklılaşabilme özelliği bulunan hücrelerdir. Bu hücreler kemik kanalları, endostem, periostem ve kemik iliğinde bulunmaktadır. Primitif mezenşimal hücrelerden derive olan osteoprogenitör hücreler kök hücre popülasyonları oluşturmakta ve daha özeleşmiş kemik hücrelerine farklılaşmaktadır. Osteoprogenitör hücreler mineral iyonlarının kemik ekstraselüler matriksine doğru taşınmasını regüle edebilmektedir. Aynı zamanda bu hücreler remodeling işleminde kemik yeniden yapılanma bileşenleri (BRC)'nin üretilmesinden sorumludur.

2.2. Kemik Gelişimi, Kemiğin Yapılanması (Modelling) Ve Kemiğin Tekrar Yapılanması (Remodelling)

Yaşam süresince kemik büyümek veya şeklinde değişiklik sağlamak için “yapılanma (modelling)” ve “yeniden yapılanma (remodelling)” aşamalarından geçmektedir. Kemik yapılanması olayı iskeletin karşılaştığı mekanik güçlere veya fizyolojik etkenlere oluşan tepkilere karşı kemiğin şekil veya hacim değişimi olarak tanımlanırken, kemiğin yeniden yapılanması olayı kemiğin gücünü ve mineral homeostazını koruyabilmesi için gerçekleşen bir aktivite olarak tanımlanmıştır. Erken çocukluk döneminde yapılanma ve yeniden yapılanma olayları birlikte gerçekleşmekte ancak kemik yapılanması daha ağır basmaktadır (23). Yetişkin bir bireyde ise yeniden yapılanma aşaması baskınlaşır (24). Yaşın etkileri dışında hipotiroid gibi hastalıklar sonucunda yetişkinlerde modelling baskın hale gelebilmektedir (25).

Frost tarafından öne sürülen ve kemiğin mekanik direnç kazanmak amacıyla şeklini optimize etme çabası olarak da adlandırabileceğimiz mekanostat teorisi kemikte

yapılanma olayının temeli sayılmaktadır (26). Kemikte yaşanan deformasyon μstrain adı verilen üniteler ile ölçülmektedir. Ve bu deformasyon mekano sensitif kemik hücreleri osteositler aracılığı ile sinyalin durumuna bağlı olarak osteoblast veya osteoklast hücrelerini uyarmaktadır. Yine Frost'un yaptığı bir çalışmaya göre farklı kemikler farklı şiddette kemik deformasyonuna dayanıklılık göstermektedir. Ortalama bir kemikte uzun süreli yatak istirahati, mikro yerçekimi ortamında uzay yürüyüşü gibi kemik üstüne fiziksel etkinin az olduğu durumlarda oluşan 50-100 μstrain deformasyon kemiğin yok edilmesi ve kemik iliğine dönüştürülmesine sebep olurken, normal günlük aktiviteler 3000 μstrain lik bir deformasyon ile kemikte mikro kırıklar oluşturmakta ve kemik yapımını tetiklemekte; ağır fiziksel tramvalar sonucu oluşan 25000 μstrain in üstündeki deformasyon ise kemikte ani kırıklara neden olmaktadır (27). 1000-1500 μstrain arasındaki kemik deformasyonu ise kemik yıkımı veya kemik yapımını uyarmamaktadır. Mekanostat teorisini şekilde diagram aracılığı ile gösterilmiştir (Şekil 2-6)



Şekil 2-6: Mekanostat teorisi

29 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir.

“Kemik yeniden yapılanması (remodelling)” olayı eski kemiğin ortadan kaldırılması sonrası yeni oluşmuş kemik matriksi (osteoid) tarafından yerinin doldurulması ve bu matriksin mineralizasyonu ile yeni kemiği oluşturması aşamalarını içermektedir (28). Yeniden yapılanma işlemi doğumdan önce başlamakta ve iskelette

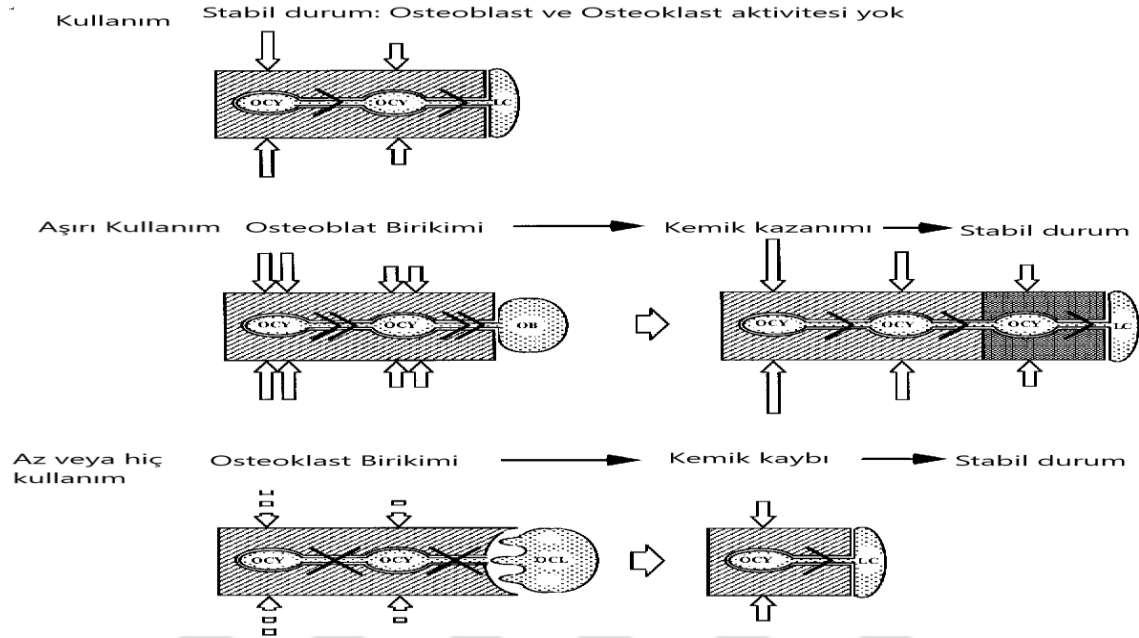
mikro hasarların birikmesini engellemek için ölene kadar devam etmektedir. Remodelling olayının tamir gerektiren bölgelerde gerçekleşmesi gerekmesine rağmen, çoğu remodelling bölgesi rastgele seçilmektedir (24). Yeniden yapılanma olayında kemik yapım ve yıkım olayları bir denge içerisinde ilerlemektedir ve bu aşamaların dengesinin bozulması kemik kaybı sonucu osteoporoz, aşırı kemik yapımı sonucu ise osteopetrozis hastalıklarına sebep olmaktadır.

2.2.1. Kemiğin Yapılanması (Modeling)

Modeling aşaması kemiğin karşılaştığı fizyolojik ve mekanik etkenlere karşı olarak kemik şekil ve yapılarında değişiklik oluşması ve iskeleti bu etkenlere karşı koyabilecek duruma getirmesini sağlayan aşamadır. Biyomekanik güçlere osteoblast ve osteoklastların vereceği cevaplar ile kemik enine ve boyuna değişim gösterebilmektedir. Kemikte yapılanma işlemi osteoblastlar tarafından yeni kemik formasyonu ile yapılanma ve osteoklast aracılı yıkım ile yapılanma olarak ikiye ayrılır. Osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen yapılanma işlemi formasyon yapılanması olarak adlandırılırken, osteoklastlar tarafından gerçekleştirilen yapılanma işlemi ise rezorptif yapılanma adını alır. İki yapılanma tipinde de ana amaç kemik kütlesini arttırmanın yanında kemiğin mevcut şeklinin korunumu veya yeni duruma uygun şeklin kazanımı ile stabil hale gelmesidir. Çocuk ve gençlerde kemik yapılanması kemiklerin şekil, boy ve pozisyonunun görevlerini yerine getirebilecek hali alması için önem içermektedir. Yetişkinlerde modelling işlemi herhangi bir patolojinin olmadığı durumlarda çocukluk dönemine göre çok daha az seviyededir.

Modeling işlenminde ana sinyal lokal dokunun maruz kaldığı direnç miktarıdır. Direnç belli bir seviyeyi aşmakta ise formasyon modellemesi yeni kemik matriksinin eklenmesi için başlamakta, strain düşük ise rezorptif yapılanma uyarılır ve kemik yok edilmektedir (29). Yapılanma olayı aktivasyon sonrası formasyon veya rezorpsiyon olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır. Aktivasyon aşamasında yetişkin osteoblast veya osteoklastlara dönüşecek öncü hücreler yapılanma olayının gerçekleşeceği bölgede toplanmaktadır. Gerekli hücreler aktive olduğunda aktivasyon aşaması bitmekte, formasyon veya rezorpsiyon aşaması yeteri kadar kemik kütlesi yok edilene veya eklenene kadar yapılanma devam etmektedir. Kullanılan ve maruz kaldıkları mekanik direnç seviyesi çok yüksek olmayan kemikler modeling açısından stabil durumda kabul

edilirken, aşırı kullanılan ve bunun sonucunda yüksek direnç ile karşılaşan kemikler ile kullanılmadıkları için hiç bir direnç ile karşılaşmayan kemikler modeling ile stabil duruma getirilmektedir (Şekil 2-7).



Şekil 2-7: Kemikte kullanım durumu ve dirence bağlı olarak modelling işlemi

29 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir.

2.2.2. Kemğin Tekrar Yapılanması (Remodelling)

Canlı ve dinamik bir doku olan kemik dokusu bir taraftan rezorpsiyon ile materyal kaybederken, diğer taraftan kaybedilen doku yerine yenisini oluşturarak sürekli yenilenir. İskelet gelişiminin bitmesinden sonra kortikal ve trabeküler kemikte eski kemiğin yenilenmesi ile sonuçlanan ve ölüme kadar devam eden bu sürece yeniden yapılanma (remodelling) adı verilir. “Remodelling” süreci kemikte strese karşı adaptasyon oluşumu, küçük kırıkların tamiri ile mekanik destek ve mineral homeostazının sağlanması için büyük önem taşımaktadır. Yeniden yapılanma sürecinde dört tip kemik hücresinin koordine çalışması gerekmektedir. Yapım ve yıkım süreçlerinden oluşan remodelling sürecinde kemiğin osteoklastlar tarafından yıkımı yaklaşık 30-40 gün sürerken, yıkılan kemiğin yerine yeni kemik yapımı ise 150 gün civarı sürmektedir (30). Ortalama altı ay içinde tamamlanan süreç, hastalıklar ve kişinin biyolojik yapısı gibi etkenlerle daha uzun sürebilmektedir.

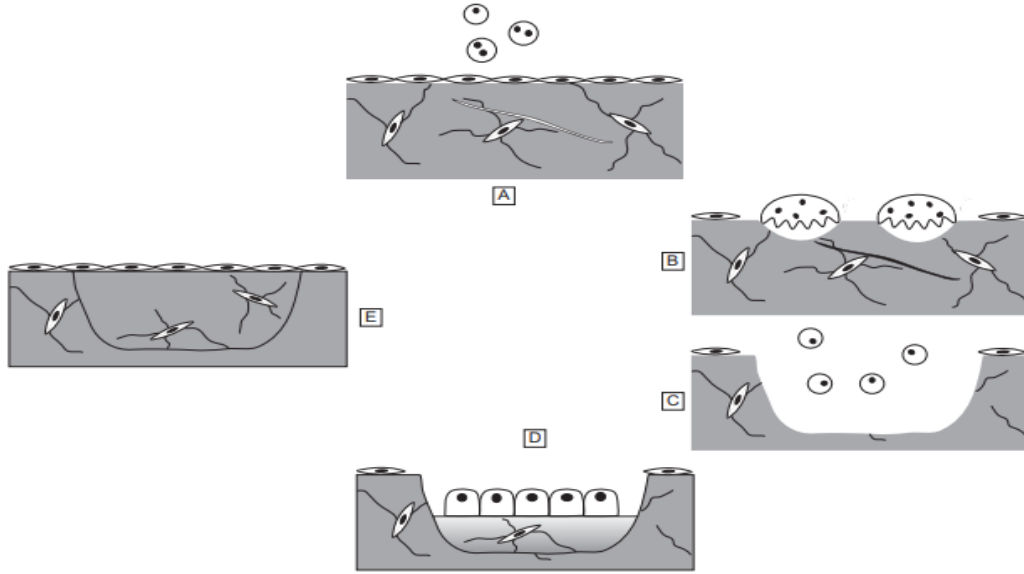
Remodelling sürecindeki dengesizlikler sonucu yapılan kemik ve yıkılan kemiğin miktarının aynı olmaması hastalıkları meydana getirmektedir. Yüksek kemik yıkımı sonrası yetersiz kalan kemik yapımı sonucunda osteoporoz hastalığı oluşmaktadır.

Remodeling olayı ‘periostal, endokortikal, krabeküler ve intrakortikal’ olmak üzere dört farklı kemik yüzeyinde de gerçekleşmektedir. İntrakortikal remodelling sırasında osteoblast ve osteoklastlar matriks içinde dağılmış bulunmaktadır. Bu hücre grupları ve onlarla ilişkili kan damarlarına kemik çok hücreli ünitesi (BMU) adı verilir. Kortekste remodeling işleminin sonucu merkezi haversian kanalı etrafında mineral katmanlar içeren osteon isimli son ürün oluşmaktadır. Remodeling olayı kan damarının bulunmadığı endokortikal/kanselöz veya periostal bir yüzeyde gerçekleşiyor ise son ürün hemiosteon adını almaktadır. Endokortikal/kansellöz ve intrakortikal remodeling gelişim, büyüme ve yetişkinlik dönemlerinde yaygın şekilde görülmekte iken periostal yüzeyde remodeling işlemi diğerlerine göre hayatın tüm aşamalarında çok daha az görülmektedir.

Kemiği yeniden yapılanması olayı hedefli veya rastgele gerçekleşmesine göre iki sınıfta sınıflandırılabilir. Hedefli yeniden yapılanma olayında spesifik bölgesel bir sinyal osteoklastları remodeling olayına başlamaları için uyarmaktadır. Hedefli remodeling olayı için kabul görmüş olan iki sinyal tipi mikro-hasar sonrası oluşan sinyaller ve buna bağlı oluşan osteosit apoptoz sinyalleridir. Mikro-hasar sonrası osteositler arasındaki sitoplazmik bağlantıların kopuşu nedeniyle hasar gören osteositler bağlantı ağından ayrılmakta ve apoptoz yolağına girmektedir. Bu hücreler apoptoz ile ölümlerine yakın bir zamanda ‘NF-kB ligand reseptör aktivatörü ligandı (RANKL)’ gibi osteoklast aktive edici faktörleri salgılamakta ve ölmek üzere olan osteositler osteoklastlara remodeling aktivitelerine başlamaları için kendilerini hedef olarak göstermektedir. Rastgele remodeling işlemi ise planlı gerçekleşmemektedir. Bu olayda osteoklastlar bölge spesifik bir sinyal almadan kemiği eritmeye başlamaktadır. Hedefli remodeling olayının mekanik baskı görmüş bölgelerde tamiri sağladığı düşünülürken rastgele remodeling olaylarının ise kalsiyum homeostazında rol oynadığı düşünülmektedir.

Remodeling işlemi hedefli veya rastgele olmasına bakılmadan aynı hücresel olaylar çerçevesinde ilerlemektedir. ‘Aktivasyon, rezorpsiyon, geri dönüş, formasyon

ve mineralizasyon’’ olarak adlandırılan beş aşama remodeling döngüsü adını almaktadır (Şekil 2-8).



Şekil 2-8: Kemikte Remodelling Döngüsü

Osteoklast farklılaşması ile aktivasyon (A), osteoklastların kemiği rezorbe edişi (B), osteoklastların yıkımı durdurması (C) ile osteoblastlar tarafından yıkılmış kavitede yeni kemik yapımı (D), osteositler ile birlikte mineralizasyon

2.2.2.1. Aktivasyon

Aktivasyon aşaması kemikte yeniden yapılanma döngüsünün ilk aşamasıdır. Bu aşamadan önce kemik istirahat evresindedir. Yeniden yapılanmayı başlatacak sinyallerin kemik tarafından algılanması ile süreç başlamaktadır. Bu sinyaller homeostazdaki sistemik değişikliklere verilen östrojen veya PTH gibi hormonal değişiklikleri içerebileceği gibi aynı zamanda mekanik sinyalleri de içermektedir. Mekanik tepki ve mikrohasar oluşturabilecek fiziksel güçler osteositler tarafından algılanabilen biyolojik sinyallere dönüştürülmekte ve aktivasyon aşamasında kullanılmaktadır (31). Aktive edici sinyalin iletiminden sonra bone lining hücreleri geri çekilir, endostal membran kollajenaz enziminin yardımı ile sinridilirken, osteoklast öncü hücreleri aktive edilir. Bu aktivasyon ‘‘RANK-RANKL’’ etkileşimi ile sağlanmaktadır (32). Farklılaşarak büyük ve çok çekirdekli hücrelere dönüşen osteoklastlar kemik yüzeyine bağlanarak hidrojen iyonları ve katepsin k gibi enzimler ile kemik matriksini eritmeye başlamaktadır (33).

2.2.2.2. Rezorpsiyon

Osteoklast bağımlı kemik rezorpsiyonu her yeniden yapılanma döngüsü için ortalama 2-4 hafta gibi bir süre almaktadır (34). Kemiği eriten osteoklastlar kemikte pH'ı 4.5'e kadar düşüren hidrojen iyonlarını proton pompaları ve hücre zarlarındaki klor kanalları ile rezorpsiyon bölgesine salgılamakta ve kemik mineralinin parçalanması sağlamaktadır (35). Aynı zamanda osteoklastların salgıladığı matriks metalloproteinaz 9, katepsin k ve benzer diğer enzimler organik kemik matriksinin sindirimini sağlamaktadır (36). Bu sindirimin sonucunda trabeküler kemiklerin yüzeyinde Howship Lagünü, kortikal kemiklerin yüzeyinde ise Haversian Kanalı adı verilen kaviteler oluşmaktadır. Rezorpsiyon evresinin sonunda çok çekirdekli osteoklastlar apoptoza uğramaktadır. Bu apoptoz sistemi kemiğe aşırı yıkımdan korunmak için destek sağlamaktadır (37).

2.2.2.3. Geri Dönüş

Osteoklastların gerçekleştirdiği rezorpsiyon işleminden sonra oluşan kaviteler sindirilmemiş demineralize kollajen matriksi ile kaplı bir şekildedir (38). Kökeni bilinmeyen tek çekirdekli bir hücre bu kollajen kalıntılarını temizleyerek osteoblastların kemik yapımını gerçekleştirebileceği bir yüzey hazırlamaktadır. Geri dönüş aşaması yeniden yapılanma işleminde yıkımdan yapıma geçilen dönemdir. Yıkım sürecinden yapım sürecine geçişi sağlayan sinyaller tam olarak bilinmemekte ancak bazı teoriler bulunmaktadır. Osteoklastlar ve osteoblastların (veya bu hücrelerin öncüllerinin) direkt olarak birbirleriyle etkileşimlerinin veya rezorpsiyon sırasında kemik matriksinden salınan "transforme edici büyüme faktör beta (TGF-B)" ve "BMP" lerin osteoblast migrasyonu ve farklılaşmasını stimüle etmesi gibi yolların bu sinyali sağladığı düşünülmektedir (39,40,41).

Rezorpsiyon aşamasını takiben oluşan rezorpsiyon kaviteleri monosit, osteosit ve osteoblast öncülleri de dahil olmak üzere bir çok hücreyi içermektedir. Bu hücreler kemik yapımının başlaması için gerekli bölgelere toplanmaktadır. Kemik yıkımının bitişi ile kemik yapımının başlayış dönemini bağlayan sinyaller ise hala keşfedilememiştir. Kemik matriksinden derive faktörlerden "TGF-B" gibi sinyallerin bu görevi gerçekleştirdiği düşünülmektedir (39). "TGF-B" osteoblastlar tarafından "RANKL" üretimini engellemekte ve böylece osteoklastlar tarafından gerçekleşen

rezorpsiyonu negatif etkilemektedir (42). Bu aşamada osteoklastların yerini kemik yapımı ile ilişkilendirilmiş osteoblast kökenli hücreler almaktadır.

Osteoklastların kemiği eritmesi sonrası kemik yüzeyinde kalan kollajen parçalarının temizlenmesi gerekmektedir. Bu temizleme işlemi bu iş için özelleşmiş bir stromal hücre tarafından gerçekleşmektedir. Bu özelleşmiş hücreler aynı zamanda yeni kemik matriksini oluşturmakta, osteon ve hemiosteonları etraflarını saran eski matriksten ayırmaktadır. Yeni oluşan kemik matriksi osteopontin gibi proteoglikanlar açısından zengin bir durumdadır. Bu matriksin mineralizasyon seviyesi konusunda farklı fikirler bulunmaktadır. Ancak bu katmanın kemiğin diğer bölgelerine göre farklı bir mineralizasyon tipine sahip olduğu ve bu mineralizasyon tipinin mekanik özellikler kazandırdığı kabul edilmektedir.

2.2.2.4. Formasyon

Kemik yapımının tamamen gerçekleşmesi 4 ile 6 ay arası bir süre almaktadır (43). Osteoblastlar osteoklastlar tarafından oluşturulmuş olan kavitetlerin doldurulması için protein bazlı yeni matriksi sentezlemektedir (44). Bu yeni kemik matriksi (osteoid) tip 1 kollajen gibi proteinleri içermektedir. Tip 1 kollajen fiberleri inorganik hidroksiapatit kristalleri için bir temel olarak görev almaktadır. Osteoblastlar aynı zamanda kalsiyum, fosfat ve proteoglikanlar gibi mineralizasyon inhibitörlerini yok edebilecek enzimleri membran bağlı veziküllerde taşıyarak mineralizasyonu regüle etmektedir (44). Osteoid kemik hacminin %50'sini oluştururken kemik kütlesinin ise %40'ını oluşturmaktadır (24). Yeni kemik matriksi aşama aşama mineralize edilerek yeni kemiği oluşturur. Osteoid mineralizasyonu iki farklı aşamada gerçekleşmektedir. Primer mineralizasyon aşaması 2-3 hafta sürmektedir ve bu aşamada kalsiyum ve fosfat iyonları kollajen matrikse katılarak matriksin son mineral bileşeninin %70'i bu aşamada oluşur. Sekonder mineralizasyon aşamasında ise mineral kristallerinin eklenmesi ve bu kristallerin matürasyonu gerçekleşmektedir. Sekonder mineralizasyon aşaması primer mineralizasyon aşamasına göre çok daha uzun sürmektedir. Osteoblastlar yeni oluşmuş kemik yüzeyini tamamen kaplamakla görevli olan sessiz lining hücrelerine transforme olana kadar yeni kemiği oluşturmaya devam ederler. Bazı osteoblastlar yeni oluşmuş kemik matriksinin içine gömülerek osteositlere dönüşerek, kanal bağlantı ağları ile yüzey lining hücreleri, osteoblastlar ve diğer osteositler ile bağlantı kurmaktadır. Kemik

yapılanmasının tamamlanmasından sonra osteoblastların %50 ile %70'i arasında bir grubu apoptoza uğrarken, geri kalan hücreler osteosit veya bone lining hücrelere farklılaşır. Bone lining hücreleri doğru uyaranlar altında tekrar osteoblastlara farklılaşabilme özelliğini barındıran ve kemikte hücre dışı sıvılara mineral iyonlarının taşınımını regüle edebilen, kan beyin bariyeri benzeri görev gören hücrelerdir (44,45).

2.2.2.5. Mineralizasyon

Remodelling sürecinin son aşaması olan mineralizasyon (kalsifikasyon) aşaması osteoidin oluşumundan yaklaşık 30 gün sonra başlamaktadır. Trabeküler kemikte bu aşama osteoid birikiminden 90 gün sonra bitmekte iken kortikal kemikte 130 günde bitmektedir. Osteoblastların tip 1 kollajen bakımından zengin osteoid matriksi oluşturmamasından sonra yine osteoblast hücreleri oluşturulan osteoidin mineralizasyonunu gerçekleştirmektedir (46). Hidroksiapatit kristallerinin kollajen fibrilleri arasına dağıtıldığı kemik mineralizasyonu aşamasının ne şekilde ilerlediği tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte kalsiyum ve fosfat konsantrasyonunun sistematik regülasyonu ve osteopontin, pirofosfatlar gibi lokal mineralizasyon inhibitörlerinin, mineralizasyonun kontrolünü gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Ayrıca inorganik fosfatın, fosfata oranı mineralizasyon olayının kritik regülatörlerinden biridir (47,48). Mineralizasyon aşamasından sonra kemik dinlenme aşamasına girmekte ve bu durumda yapılan ve yıkılan kemiğin miktarı eşit olmaktadır (49).

Mineralizasyonun tamamlanmasından sonra osteoblastlar apoptoza uğrar, bone lining hücrelerine dönüşür veya kemik matriksi içine gömülerek osteositlere farklılaşırlar. Farklılaşmış osteositler “WNT sinyal yolağı” gibi osteogenezi destekleyen yolların antagonisti olan “SOST” gibi moleküllerin sekresyonu ile remodelling işleminin bitişinin sinyalini kemiğe vermektedir (21).

2.2.2.6. Dinlenme

Kemik yeniden yapılanma sürecinin sonlanmasıyla kemik yüzeyi tamamen kemik sıralı hücreleri ile kaplanmaktadır. Bu halde kemik dinlenme aşamasına girmiştir. Yeniden yapılanmanın gerçekleştiği bölgedeki kemik matriksi remodeling döngüsü bittikten sonra bile mineralize olmaya devam etmektedir.

2.3. Doruk Kemik Kütlesi

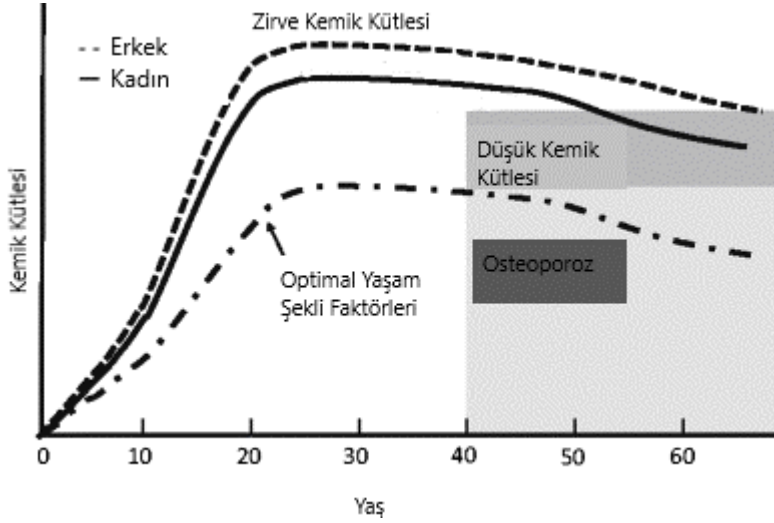
Dinamik bir doku olan kemik dokusunda remodelling yani yapım ve yıkım işlemleri hayat boyunca devam etmektedir. Genç bireylerde yapım yıkıma göre baskın iken yaş ilerledikçe genellikle yıkım oranı yapım oranının önüne geçmektedir. Gençlik döneminde yüksek yapım oranı ile kemikteki mineralizasyon artmaktadır ve bunun sonucunda kemik kütle, hacim kazanmaktadır. ‘‘Doruk kemik kütlesi (DKK)’’ büyüme ve gelişme sırasında artarak, zirve seviyeye ulaşan maksimum kemik dansitesi olarak tanımlanmıştır (50). Doruk kemik kütleinin yaklaşık % 90’ı kadınlarda 18, erkeklerde 20 yaşına kadar yapılanmaktadır. Bu sebeple bu yaşa kadar olan dönem kemik sağlığı için önem taşımaktadır (51). 20 li yaşların sonuna kadar gelişmeye ve büyümeye devam eden kemik dokusu bu yaşlarda zirve yaparak maksimum güç ve dansiteye ulaşmaktadır. Doruk kemik kütlesi bileşenleri %75 genetik bileşenler ve %25 oranında çevresel etmenleri içermektedir (52). Cinsiyet, ırk, hormonal faktörler, beslenme, fiziksel aktivite, yaşam alışkanlıkları ve çocuk emzirme gibi aktivitelerin doruk kemik kütlesi seviyesini etkilediği düşünülmektedir (53). Bu parametrelerin doruk kemik kütlesi üstüne hangi seviyelerde etki gösterdiği tabloda paylaşılmıştır (54) (Tablo 2)

Makrobesinler -Yağ -Protein	Etki Seviyesi D C
Mikrobesinler -Kalsiyum -D Vitamini -Kalsiyum ve D Vitamini dışındaki mikrobesinler	A B D
Yemek düzeni -Süt ürünleri -Lifli besinler -Meyve ve sebze -Kola ve kafeinli içecekler	B C C C
Bebek Emzirme	D
Ek Madde Kullanımı -Alkol Kullanımı -Sigara Kullanımı -Doğum Kontrol Hapı Kullanımı	D C D
Fiziksel Aktivite -Kemik Kütlesi ve Dansitesi üstüne etkisi -Kemik Yapısı Üstüne etkisi	A B

Tablo 2-1: Doruk Kemik Kütlesi ilişkili parametreler ve etki seviyeleri

‘‘A’’ güçlü ilişki, ‘‘B’’ orta seviyede ilişki, ‘‘C’’ sınırlı seviyede ilişki, ‘‘D’’ ise yetersiz ilişkiyi göstermektedir.

30 yaşından itibaren kemik kütlesi ilerleyen yaş, hormonlar, genetik faktörler, hastalık veya ilaç kullanımı gibi sebepler nedeniyle azalmaya başlamakta ve kemik kütlesindeki bu azalma osteoporoza sebep olabilmektedir (51,54) (Şekil 2-9). Düşük kemik kütlesi ileri yaşlarda fiziksel aktivite ve düşme sonucu oluşmamış olan kırıkların sebebi olarak gösterilmektedir (55). Yüksek bir doruk kemik kütlesinin yaşamın ileri dönemlerinde osteoporoz ve kırık riskini azaltacağı bilindiği için, gençlerde yüksek doruk kemik kütlesini oluşturacak faktörlere daha çok dikkat edilmelidir.



Şekil 2-9: Kadın ve Erkek Yaş-Kemik Kütlesi İlişkisi

54 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir.

2.4. Osteoporoz

Günümüzde yaşam süresinin giderek uzamasıyla, ileri yaş popülasyonu ve beraberinde getirdiği sağlık sorunları da önem kazanmaktadır. Uzayan yaşam süresi ile birlikte osteoporoz, dünyanın birçok bölgesinde önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Tıp literatürüne Fransızca'dan geçmiş olan osteoporoz, günümüzde prevalansı yaşa bağlı olarak artan, kemiğin zayıflaması ve kırık riskinin artması ile karakterize kompleks hastalıklardan birisi olup Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından “global sağlık sorunu” olarak belirlenmiştir.

2.4.1. Osteoporoz Tanımı

Osteoporoz ilk kez Lobstein tarafından 1829'da gözenekli kemik yapısı olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 1948'de Albright “too little bone in bone” “(kemik içinde çok az kemik)” tanımlamasını yapmıştır. İlk yıllarda histolojik olarak normal yapısından daha fazla gözenekli hale gelmiş kemik hastalığı tanısına “osteoporoz (porous bone)” denilmiştir. 1990'lı yılların başlangıcında “World Health Organisation (WHO)” tarafından yapılan toplantıda osteoporoz hastalığı düşük kemik kütlesi ve mikromimari bozukluk ile karakterize olarak kemik fragilitesi ve kırık yatkınlığını arttıran sistemik iskelet hastalığı olarak tanımlananmıştır (56). Hastalık ilerleyen yaş ile birlikte düşen kemik mineral yoğunluğu ve kemik kütlesinin sonucunda oluşmaktadır. Günümüzde osteoporoz tanısı kemik mineral yoğunluğu ölçümü ile WHO standartlarına

dayalı olarak konulmaktadır (Tablo 2.2). Hastalığın bir numaralı sonucu olan kırıklar; ağrı, engellilik durumu, bakıcıya bağımlılık, ölüm gibi klinik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. Bu klinik sonuçların yanında uzun süreli hospitalizasyona sebep olması ve engelliliğe sebep vermesi nedeniyle yüksek maddi maliyeti olan hastalıklardan biridir.

Tablo 2-2: WHO Osteoporoz Tanısı

Normal	Kemik Yoğunluğu Ölçümünün -1 SD üzerinde olması
Osteopeni	Kemik yoğunluğu ölçümünün -1 ile -2.5 SD arasında, genç erişkin ortalamasının altında olması
Osteoporoz	Kemik yoğunluğu ölçümünün genç, sağlıklı kontrollerden 2,5 SD' den az olması
Yerleşik Osteoporoz	Kemik yoğunluğu ölçümünün, genç sağlıklı kontrollerden 2,5 SD'den az olması ve kemikte kırık olması

2.4.2. Osteoporoz Hastalığında Sınıflandırma

Osteoporoz hastalığı için yaş, lokalizasyon, tutulan kemik dokusu, etiyoloji, histolojik görünüm gibi parametreler üstünden farklı sınıflandırma tipleri bulunmaktadır (Tablo 2.3).

Yaşa Göre	Juvenil OP Erişkin OP Senil OP
Lokalizasyona Göre	Genel OP Bölgesel OP
Tutulan Kemik Dokuya Göre	Trabeküler OP Kortikal OP
Etiyolojiye Göre	Primer OP Sekonder OP
Histolojik Görünüme Göre	Hızlı Döngülü OP Yavaş Döngülü OP

Tablo 2-3: Osteoporoz Sınıflandırması

Farklı sınıflandırma tiplerinin olmasına rağmen etiyolojiye göre yapılan sınıflandırma yaygın kullanılmaktadır. Hastalık etiyolojisine göre primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılmaktadır. Primer osteoporozda nedenler kesin olarak bilinmemektedir. Primer osteoporoz bulguların başlangıç yaşına göre juvenil, idiyopatik ve involüsyonel olarak 3 tipe ayrılmaktadır. Juvenil osteoporoz son derece nadir görülen bir metabolizma hastalığı olmakla beraber erkeklerde biraz daha sık görülmekte, hastalığın neden ise tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte bazı hastalarda kollajen metabolizması bozukluğu gösteren bulgulara rastlanmaktadır. İnvolüsyonel osteoporoz ise Tip 1 ve Tip 2 osteoporoz olarak değerlendirilmektedir. Bu iki tip kırık şekli, hormonal farklılıklar ve kemik mineral yoğunluğu bakımından farklılık göstermektedir (57). Postmenopozal osteoporoz olarak da adlandırılan Tip 1 osteoporoz 50 yaş üstü postmenopozal kadınlarda görülmekte ve östrojen yoksunluğu ile oluşmaktadır. Bu hastalarda östrojen azalması, kemik yıkımını arttıran sitokinlerin artması ve kemik yapıcı hücrelerin apoptozu sonrası kemik yıkımı artmış ve remodeling dengesi bozulmuştur. Tip 2 osteoporoz ise senil osteoporoz olarak adlandırılmaktadır. Bu osteoporoz tipinde cinsiyete göre farklı etkilenme şekli bulunmamaktadır. Osteoblastların aktivitesinin yaştan ilerlemesi sebebiyle azalması sonucu oluşmaktadır. Bununla birlikte genel hücresel yaşlanma ve hücrenin kemik yapım sinyallerine karşı cevaplarının negatif etkilenmesi de hastalığı oluşturmaktadır.

Sekonder osteoporozda ise kemik, romatizma, kan, metabolizma ilişkili hastalıklar, ilaç kullanımı, diyet gibi etkenler rol oynamaktadır.

2.4.3. Osteoporoz Epidemiyolojisi

Kemik densitometrelerinin yaygın kullanımının başlamasından önce osteoporoz nadir tanı konulan hastalıklardan biri olarak görülmüştür. Bu metabolik sendromun sonuçlarından biri olan kalça kırığı gibi sonuçlar hastalık ile ilişkilendirilmemiş, bunun yerine ilerleyen yaştan bir sonucu olarak görülmüştür. Kemik kütlesi ölçümlerinin gelecekteki omurga ve kalça kırıkları için başarılı tahminler vermesi sonrasında bu kırıklar ve osteoporoz ilişkilendirilmiştir. Bunun sonucu olarak osteoporoz hastalığının tanımı genişlemeye başlamış ve bununla birlikte hastalıktan etkilendiği düşünülen kişi sayısı da artmıştır. “WHO’nun” postmenopozal kadınlarda kalça ve omurga “KMY”

değerinin 2.5'in altında olmasının osteoporotik risk indikatörü olduğunu tanımlamasıyla birlikte hastalığın prevalansı artmıştır. ‘‘Avrupa, Amerika ve Japonya’da’’ 75 milyon, tüm dünyada ise 200 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir.

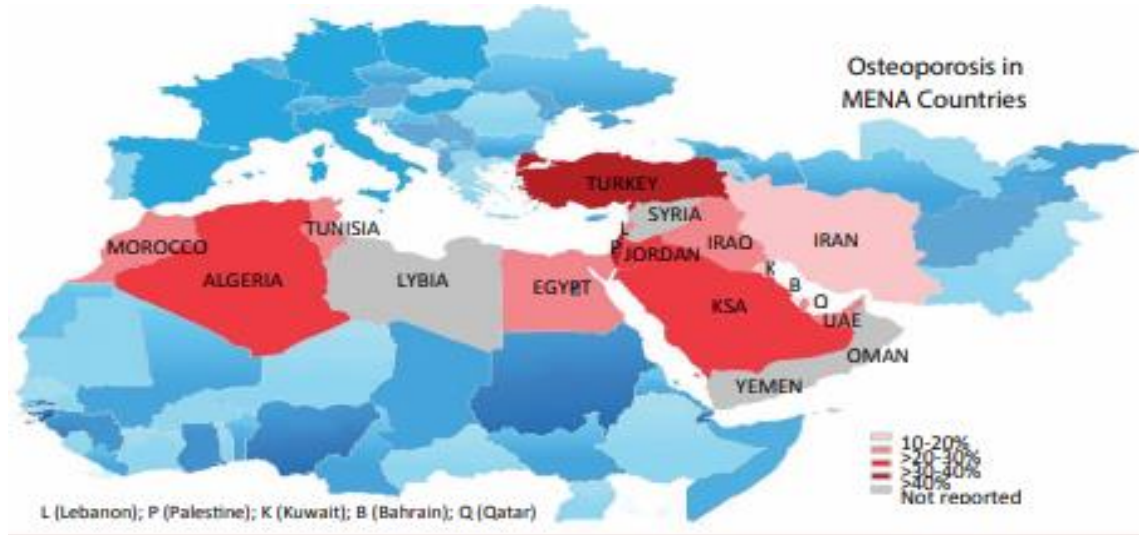
Yükselen yaş ile birlikte kemik mineral yoğunluğunun azalması sonucunda osteoporoz riskinin arttığı bilinmektedir. Bununla birlikte osteoporoz her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın tipi ve etkilediği bölgeye göre oluşacağı yaş değişim göstermektedir. Kalça kırıklarının %90'ı 50 yaş üstündeki hastalarda gözlenmekte ve bu kırıklar en yoğun seksenli yaşlarda görülmektedir. Kadınlar erkeklere göre çok daha yüksek osteoporoz riski içermektedir. Osteoporoz hastalığında kadın hastaların erkek hastalara oranı 4:1 olarak gözlenmektedir. Postmenopozal dönemdeki kadınların yarısı hayatlarının sonuna kadar en azından bir tane osteoporoz ilişkili kırık hikayesi yaşamakta, %25'inde omurga deformitesi geliştirmekte, %15'i ise kalça kırığı geçirmektedir. 50 yaş üstü erkeklerde hayat sonuna kadar osteoporoz ilişkili kırık geçirme riski ise %21 olarak raporlanmıştır.

Osteoporoz hastalığı her ırk ve etnik toplulukta görülebilmektedir. Bununla birlikte Avrupa kökenli beyaz ve Asya kökenli bireylerin hastalık için artmış risk grubunda olduğu bilinmektedir. Farklı ırklar ve etnik gruplarda osteoporoz prevalansı Tablo 2.4'de gösterilmiştir (58)

İrk/Etnik Grup	Cinsiyet(Yaş>50)	Osteoporoz Hastası	Düşük Kemik Kütlesi
Asya Kökenli	Kadın	15.8	52.6
	Erkek	3.9	36
Hispanik Olmayan Siyahiler	Kadın	7.7	36.2
	Erkek	1.3	21.3
Hispanik	Kadın	20.4	47.8
	Erkek	5.9	38.3

Tablo 2-4: Farklı İrk ve Etnik Gruplarda Osteoporoz Prevalansı

Orta doğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde osteoporoz epidemiyolojisi hakkındaki bilgi çok azdır. Türkiye'nin de dahil olduğu bu grupta 2018 yılında yapılan çalışma sonucunda ülkelerdeki kadın popülasyonunda osteoporoz prevalansı aşağıdaki Şekil 2.12'de gösterilmiştir. Türkiye bu ülkeler arasından en yüksek osteoporoz prevalansına sahiptir (59).



Şekil 2-10: Ortadoğu ve Kuzey Afrika Ülkelerinde Osteoporoz Prevalansı

59 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir.

1988/1989 yıllarında Akdeniz ülkelerinde gerçekleştirilen ‘‘MEDOS’’ çalışması Türkiye’deki osteoporoz dağılımı konusundaki ilk bilgileri vermektedir. 6 akdeniz ülkesinden 14 merkezin katıldığı çalışma Türkiye’den beş farklı merkezi içermektedir. Bu çalışmanın sonucunda Türkiye’de osteoporoz ve kalça kırığı oranları çalışmaya katılan diğer Akdeniz ülkelerine ‘‘(Fransa, Yunanistan, İtalya, Portekiz ve İspanya)’’ göre çok daha düşük olarak tanımlanmıştır (60). ‘‘MEDOS’’ çalışmasının üstünden 25 yıl geçmesinden sonra ülkedeki toplam popülasyonun yaş ve cinsiyet oranlarındaki büyük değişimlerin sonrası yeni bir araştırma ihtiyacı doğmuş ve 2012 yılında ‘‘FRACTURK’’ araştırması ile Türkiye’deki osteoporoz prevalansı tekrar araştırılmıştır. Bu çalışmada Türkiye’deki osteoporoz prevalansı 50’li yaşlarda %3-4 civarında iken, 80’li yaşlarda ise %30 civarında bulunmuştur. 50 yaş üstü deneklerdeki ortalama prevalans ise erkeklerde %7,5 iken kadınlarda %12,9 olarak raporlanmıştır. Sonuçlar Türkiye’nin Avrupa ülkeleri arasında osteoporoz ve kalça kırığı prevalansı

konusunda düşük riske sahip ülkelerden biri olmaya devam ettiğini ancak son 25 yıl içinde insidansın ciddi bir biçimde arttığını göstermektedir (61).

2.4.4. Osteoporoz Patofizyolojisi

Kemik vücuda duruş, organlara koruma sağlamakta ve önemli görevleri olan kalsiyum ve fosfor gibi minerallere ise depo olmaktadır. Kişi hayatı boyunca kemik yapımı gerçekleştirmekte , zirve kemik kütlesine yaklaşık 30 yaşında ulaşmaktadır. Bu yaştan sonra aşamalı olarak kemik kütlesi kaybedilmektedir. Zirve kemik kütlesi genetik bileşenlere büyük oranda bağımlı olmakla beraber; beslenme şekli, egzersiz, bazı hastalıklar ve/veya kullanılan ilaçlar zirve kemik kütlesini etkileyebilmektedir.

Hayat boyunca osteoklastlar tarafından yıkılan kemikler sonrasında osteoblastlar tarafından oluşan yeni kemik ile değiştirilmektedir. Bu işlem kemiğin mekanik dayanıklılık ve tamirini sağlamaktadır. Yapım ve yıkım aktiviteleri arasındaki bir dengesizlik sonucu yıkım olaylarının yapımı aştığı durumlarda oluşan patofizyolojik değişiklikler osteoporozu oluşturmaktadır.

Hormonlar ve büyüme faktörleri kemik fonksiyonunu düzenlemektedir. Östrojen ve testosteron hormonları özellikle kemik yıkımını inhibe ederek kemik yeniden yapılanmasında büyük bir etki yapmaktadır. “RANKL” gibi remodelling işlemini etkileyen sitokinler de tanımlanmıştır. Osteoblastlar tarafından üretilen “RANKL” osteoklastların “RANK” reseptörlerine bağlanmakta, bunun sonucu olarak osteoklastların aktivasyonuna ve kemik rezorpsiyonuna sebep olmaktadır. Moleküler kemik biyolojisi alanındaki son gelişmeler “katepsin K” olarak isimlendirilmiş yeni bir proteazı tanımlamıştır. “Katepsin K” kemik yıkımı sürecinde aktive edilmiş osteoklastlar tarafından salgılanmakta, kemik matriksinin degradasyonu ve kemik dokusundaki mineral bileşenlerinin yıkımında görev almaktadır. “Paratiroid hormonu (PTH)” ise kalsiyum homeostazını düzenleyerek osteoblastların proliferasyonunu indirekt olarak arttırmakta ve böylece kemik formasyonunda önemli bir rol oynamaktadır.

2.4.5. Osteoporoz ve Osteoporozla Bağlı Kırıklar İçin Risk Faktörleri

Osteoporoz kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengesizliğe bağlı olarak oluşmaktadır (62). Yapılan çalışmalar osteoporoz için risk faktörü olarak şu ana kadar

bu tez çalışmasında bahsedilmiş olan yaş, cinsiyet, ırk ve köken gibi değiştirilemez risk faktörlerinin yanında beslenme, fiziksel aktivite, kilo, alkol ve sigara kullanımı, hava kirliliği ve stres gibi değiştirilebilecek risk faktörleri, ilaç kullanımı ve hastalıklar gibi sekonder sebepleri tanımlamıştır (Tablo 2.5).

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

- Beslenme
- Fiziksel Aktivite Seviyesi
- Alkol ve Sigara Kullanımı
- Hava Kirliliği
- Stres

Değiştirilemez Risk Faktörleri

- Yaş
- Cinsiyet
- Irk ve köken

Sekonder Sebepler

- İlaç Kullanımı
 - Hastalıklar
-

Tablo 2-5: Osteoporoz ve Osteoporoza Bağlı Kırıklar İçin Risk Faktörleri

2.4.5.1. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Beslenme

Sağlıklı bir yaşam tarzı ve beslenme alışkanlığına sahip olmak osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik bozuklukların hasta üstündeki etkisini azaltmaktadır (63). Hamilelik döneminde annenin beslenme alışkanlığının bebekteki kemik kütlesini etkilediği; bazı proteinler, kalsiyum, D vitamini, meyve ve sebze tüketiminin kemik sağlığına pozitif bir etkisi varken, yüksek kalori içeren beslenme alışkanlıkları ve ağır alkol tüketiminin ise düşük kemik kütlesi ve yüksek kırık riski ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir (63). Günümüzde süt ürünleri, meyve ve tam buğday tüketiminin kemik sağlığına pozitif etki ettiği ve beslenme bazlı stratejilerin kemik sağlığını iyileştirebileceği kanıtlanmıştır (64).

Fiziksel Aktivite Seviyesi

Beslenme tarzı, sigara ve alkol gibi alışkanlıkların yanında kişinin fiziksel aktivite seviyesi de sağlıklı bir kemik yapısı için önem içermektedir. Fiziksel aktivite kemik kütlesi, kas kütlesi ve vücut dengesinin temininde rol almaktadır. Yapılan metaanaliz çalışmaları artmış fiziksel aktivitenin kemik kırığı riskini düşürdüğünü kanıtlamıştır (65). Büyüme döneminde gerçekleştirilen yeterli seviyede fiziksel aktivite daha yüksek bir zirve kemik kütlesi oluşacağı için osteoporozun önlenmesinde çok önemlidir. Bununla birlikte post menopozal kadınlarda mekanik stresin kemik kaybını engelleyici etkilerinin olduğu raporlanmıştır (66). Bu kanıt mekanik stresin kemik kütlesi korunmasında önemli bir faktör olduğunu göstermiştir. Ağırlık kaldırma egzersizlerinin ise kemiğin mineral yoğunluğu üstüne etkili olmadığı ancak kemiklerin geometrik şekillerini optimize ederek kemik sağlığına yarar gösterdiği bilinmektedir. Bunlara zıt olarak genç kadın atletlerde aşırı egzersizin östrojen seviyelerini düşürerek düşük mineral dansiteye sebep olduğu ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır (67). Egzersiz yapma eyleminin bırakılmasından sonra egzersizin kemik kütlesine etkileri kaybolacağı için ve aşırı egzersizin de kemik üstüne negatif etkileri olduğu düşünüldüğü için kişinin aşırıya kaçmayan rutin bir egzersize mümkün olduğunca devam etmesi önerilmektedir.

Alkol ve Sigara Kullanımı

Alkol tüketiminin kemiğe etkileri alınan doza ve tüketim süresine bağlıdır. Ganry ve arkadaşları hafif alkol tüketimini 1-10 g etanol, orta seviye alkol tüketimini günlük 11-30 gr, ağır tüketimi ise 30 gr üstünde etanol alımı olarak tanımlamıştır (68). Yakın zamanda yapılan çalışmalar hafif alkol tüketiminin postmenopozal kadınlarda ‘‘KMY’’ üstüne pozitif olduğunu göstermiştir. Hafif alkol alımının ‘‘KMY’’ üstüne pozitif etkisini gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır. Orta seviyede alkol tüketimi konusundaki veriler ise daha çelişkilidir. Günde 11-29 gr arası alkol tüketimi olan postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmada alkolün trokanterik bölgede ‘‘KMY’’ ‘yi arttırdığı gösterilmiş iken premenopozal kadınlarda 5-24 gr alkol tüketiminin kırık riskini arttırdığı gösterilmiştir. Tucker tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise erkeklerde günlük 2 bardak alkol tüketiminin ‘‘KMY’’ yi arttırdığı ancak iki bardaktan fazla tüketilen alkolün kalça ve omurilikte ‘‘KMY’nu’’ negatif etkilediği gösterilmiştir

(69). Kronik ağır alkol tüketimi ise erkeklerde ve kadınlarda kemik mineral yoğunluğu ve kemik kütlesinde düşüşe sebep olmaktadır. Özet olarak kadınlar için günlük 1 adet erkekler için ise günlük 2 adet içkinin kemik dokusu üstüne negatif bir etkisinin olmadığı ancak daha yüksek tüketimin (günde 2-4 içki) kemik dokusuna hasar verdiği, bununla birlikte bu etkilerin yaş, kişinin hormonal durumuna ve tüketilen alkolün cinsine bağlı olduğu söylenebilir (70).

Alkolün kemik üstünde direk ve indirekt etkileri araştırılmış ve kemik kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Ağır alkol kullanımı sonrası yağ kütlesi kaybı ile kilo azalışı ‘‘KMY’’ düşüşü ile ilişkilendirilmiştir. Bunun yanında kemik hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşmasında rol alan leptin, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1) gibi moleküllerin fonksiyonunun alkol tüketimi ile düştüğü bilinmektedir (71). Aynı zamanda alkol kullanımının parathormon, kalsitonin, testosteron ve östrojen gibi kemik biyolojisini etkileyen hormonların seviyelerini etkilediği kanıtlanmıştır (72).

Etanolün kemik üstündeki etkisinden farklı mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Etanolün osteoklast ve osteoblast hücreleri üstüne direk toksik etkisi olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda etanolün insan osteoblast hücrelerinde osteoblast aktivitesi ve farklılaşmasını negatif etkilediği gösterilmiş, in vivo ortamda alkolün osteoblast apoptozunu indüklediği kanıtlanmıştır. Etanolün kemik yıkımı üstüne etkisini araştıran çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Cheung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada farklı etanol konsantrasyonunda kültür ortamında çoğaltılan osteoklast hücreleri incelenmiş ve osteoklast aktivitesinin etanol ile birlikte arttığı sonucu gözlemlenmiştir (73). Osteoblast ve osteoklastlar ile birlikte osteositlerin de alkol tüketiminden negatif etkilendiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (74).

Sigara tüketimi ise yarattığı düşük kemik kütlesi ve artmış kırık riski gibi sonuçlarla osteoporoz için bir risk faktörü olarak görülmektedir (75,76). Bununla beraber kadınlarda sigara kullanımı ve kırık riski arasında ilişki bulunmamış olan çalışmalar da mevcuttur (77). Kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizmasında önemli bir rol oynayan paratiroid hormone (PTH) seviyelerinin fazla sigara tüketen kişilerde yüksek olduğu ve bunun sonucu olarak sigara içen bireylerde sirküle 1,25-dihidroksivitamin D seviyelerinde %10 luk bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Sigara kullanımı aynı zamanda östrojen seviyesini düşürerek hızlı kemik kaybı ile sonuçlanan folikül stimüle edici hormon ve luteinize hormonun artışı ile ilişkilendirilmektedir (78). Pasif sigara içiciliğinin kemik sağlığına negatif etkilerini gösteren kanıtlar

bulunmaktadır. Fareler ve hücre kültüründe gerçekleştirilen çalışmalarda pasif içiciliğin osteoblast ve osteolast aktivitesi üstüne direkt negatif etkileri olduğu gösterilmiştir (79,80). Pasif içiciliğe maruz kalmış deneklerde falanjiyal kemikte mineral dansitenin anlamlı seviyelerde düştüğü (81) ve femur osteoporoz riskinin sigaraya maruz kalmamış bireylere göre daha yüksek olduğunu ileri sürülmüştür (82).

Hava Kirliliği

Asya ülkelerinde artan hava kirliliği ve osteoporoz hastalığının bu ülkelerde çok yaygın gözlenmesi bu ikili arasındaki ilişkinin araştırılmasını gerekli kılmıştır. Yakın zamanda Prada ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmanın sonucunda hava kirliliğine sebep olan siyah karbon gibi havadaki partiküllerin kemik sağlığına negatif etki gösterdiği kanıtlanmıştır (83). Tayvan’da yüksek konsantrasyonda azot dioksit (NO₂) ve karbon monoksit içeren kirlenmiş havanın osteoporoz ve kemikte kırık riskini arttırdığını gösteren çalışma da hava kirliliğinin osteoporoz için bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir (84).

Stres

Son yıllarda yapılan çalışmalar kronik psikolojik stresin çeşitli sinyal yollarını üstünden osteoporozu etkilediğini göstermiştir. Hipotalamus ve merkezi sinir sisteminin kemik metabolizmasının regülasyonunda aldığı rolüne dair bir çok kanıt bulunmaktadır. Hayvan ve insan çalışmaları kronik psikolojik stresin “hipotalamik hipofiz böbreküstü bezleri (HPA)”, sempatik sinir sistemi ve diğer endokrin, immün faktörler üstüne etki göstererek kemik kütlesini negatif etkilediğini göstermektedir. Kronik stres “HPA” ve sempatik sinir sistemini aktive ederek, gonadal ve büyüme hormonlarının sekresyonunu baskılamakta ve inflamatuvar sitokinlerin sayısını artırarak baskılanmış kemik formasyonu ve stimüle edilmiş kemik yıkımı ile kemik kaybına sebep olmaktadır (85).

2.4.5.2. Değiştirilemez Risk Faktörleri

Yaş

Osteoporoz riskinin yükselen yaş ile birlikte kemik mineral yoğunluğunun azalması sonucunda arttığı bilinmektedir. Bununla birlikte osteoporoz hastalığı her

yaşıta ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın tipi ve etkilediği bölgeye göre oluşacağı yaş değişim göstermektedir. Kalça kırıklarının %90'ı 50 yaş üstündeki hastalarda gözlenmekte ve bu kırıklar en yoğun seksenli yaşlarda görülmektedir.

Cinsiyet

Kadınlar erkeklere göre çok daha yüksek osteoporoz riski içermektedir. Osteoporoz hastalığında kadın hastaların erkek hastalara oranı 4:1 olarak gözlenmektedir. Postmenepozal dönemdeki kadınların yarısı hayatlarının sonuna kadar en azından bir tane osteoporoz ilişkili kırık hikayesi yaşamakta, %25'i omurga deformitesi geliştirmekte, %15'i ise kalça kırığı geçirmektedir. 50 yaş üstü erkeklerde yaşam boyu osteoporoz ilişkili kırık geçirme riski ise %21 olarak raporlanmıştır.

İrk ve Köken

Osteoporoz hastalığı her ırk ve etnik toplulukta görülebilmektedir. Bununla birlikte Avrupa kökenli beyaz insanlar ve Asya kökenli bireylerin hastalık için artmış risk grubunda olduğu bilinmektedir. Çin, Hindistan gibi yüksek nüfuslu ülkelerde hızlı nüfus artışı yaşlı popülasyonunun da artışını getirmektedir. 2009 yılında Çin'deki 60 yaş üstü insan sayısı 178 milyon iken bu sayının 2050 yılında 437 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Önemizdeki yüzyılın nüfus ve demografik tahminlerinin yorumlanması sonucunda önemizdeki yüzyılda dünya üzerindeki tüm kalça kırığı vakalarının %50 sinin Asya bölgesinde gerçekleşeceği düşünülmektedir.

2.4.5.3. Sekonder Sebepler

İlaç Kullanımı

Otoimmün, pulmoner ve gastrointestinal hastalıklar, organ transplantasyonu geçiren bireylerin tedavisinde sentetik glukokortikoidler verilmektedir (86). Glukokortikoidler, iskelet üstünde negatif etki bırakmakta ve glukokortikoid etkileşimi osteoporozun sekonder sebeplerinden en yaygını olmaktadır (87). Glukokortikoid tedavisi ilk 3 ayda %10-20'lik hızlı bir kemik kaybından sonra yılda % 2-5 gibi yavaş kayıplara neden olur (88). Glukokortikoidler "RANKL reseptör aktivatörünün" ekspresyonunu arttırarak stromal ve osteoblastik hücrelerde "OPG" ekspresyonunu düşürmekte ve artmış kemik rezorpsiyonuna sebep olmaktadır (87). Glukokortikoidler

osteoblast hücrelerinin farklılaşmasını baskılayarak “WNT sinyal yolağının” inhibitörlerinden ‘Dickkopf’un’ ekspresyonunu arttırarak WNT sinyal yolağını baskılamaktadır (89). Aynı zamanda kemik formasyonu ve “tip 1 kollajen” salgısından sorumlu olan ‘*IGF-1*’ geninin (90) de transkripsiyonunu baskılamaktadır (87).

Glukokortikoidlerin yanında çoğu ilaç osteoporoz ile ilişkilendirilmiştir (91). Bu ilaçlardan östrojen oluşumunu engelleyen göğüs kanseri ilaçları olan aromataz inhibitörleri ve prostat kanseri tedavisinde kullanılan androjen deprivasyon tedavisinin düşük kemik mineral dansitesi ve artmış kırık riski ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir (92). Reflü ve ülser gibi hastalıkların tedavisinde midedeki asit miktarını düşürmek için kullanılan proton pompası inhibitörleri ise düşük mide asidi varlığında yiyeceklerden daha az kalsiyum absorbe edileceği için uzun süreli kullanımda kemik metabolizmasına negatif etki etmektedir (93,94). Gebelik engelleme için kullanılan Depo-Provera ilaçlarının kemik mineral dansitesinde aşırı azalmaya sebep olduğu, bu azalmanın ise ilacın bırakmasından sonra eski haline geri döndüğü gösterilmiştir (95). Tiroid hormon destek tedavisi gören hastalarda bu tedavinin kemik kalitesi ve kemik mineral dansitesine negatif etkileri olduğu, aynı zamanlarda oluşturduğu anormal kalp ritmi ve kas güçsüzlüğü sebebiyle düşme ve kırık oluşumuna sebep olabileceği gösterilmiştir. Nöbet önleyici carbamazepin ve fenitoin gibi ilaçların kalsiyum emilimi üstüne negatif etkileri olduğu ve kemik metabolizmasını etkilediği kanıtlanmıştır (96). Merkezi sinir sistemini etkileyen bu ilaçlar sersemlik, uyuşukluk ve konfüzyon gibi sonuçlara neden olarak düşürdükleri için osteoporoz nedenli kırıklara yatkınlığı arttırabilmektedir. Kadınlarda prematüre menopoza ile sonuçlanan ovaryan yetmezliğe, erkeklerde ise testislerde problemlere sebep olarak düşük testosteron seviyelerine neden olan bazı kemoterapi ilaçları da yarattıkları hormonal dengesizlik sebebiyle kemik kaybını arttırabilmektedir (97,98). Heparinin uzun süreli ve yüksek dozda kullanımının osteoklastları stimüle ettiği, osteoblast fonksiyonunu baskıladığı ve böylece kemik kütlesini azalttığı gösterilmiştir (99).

Hastalıklar

Hiperparatiroid

Postmenopozal kadınlarda insidansı yüksek olan kalsiyum metabolik bozukluğu görülen “primer hiperparatiroidizm (PHPT)” hastalığı çoğu çalışma tarafından düşük kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilendirilmiştir (100,101). Özellikle kemik ve

böbreklerde fonksiyon gösteren ‘‘PTH’’ hormonu kalsiyum homeostaz ve fonksiyonunun ana regülatörlerinden biridir (102). Bu hormon böbrek hücrelerinde kalsiyumun tekrar emilimini arttırmakta ve 1 alfa hidroksilazı aktive ederek ‘‘25-hidroksi vitamin D’’ nin ‘‘1,25(OH)2D’’ ye dönüşümünü sağlamaktadır (102). Ancak ‘‘PHPT’’ hastalığında artan ‘‘PTH’’ sekresyonu kemikteki kalsiyum depolarından kana kalsiyum salınımını sağlayarak osteoporoz riskini arttırmaktadır.

Romatoid Artirit

Romatoid artirit (RA) progresif ve sistemik inflamasyon ile karakterize olan ve yetişkinlerde en yaygın görülen inflamatuvar hastalıktır (103). RA sistemik inflamasyon, hareket kısıtlanması ve glukokortikoid kullanımı gerektirmesi sebepleriyle osteoporoz ile ilişkilendirilmiştir (104). Osteoporoz romatoid artirit hastalarında iki farklı formda görülmektedir. Bu formlardan ilkinde genel bir kemik kaybı gözükmemekte ve omurilik, pelvis, kalça, kaburga ve humerus etkilenmemekte iken ikinci formda ise iltihaplanmış eklemlere yakın kemiklerde kemik kaybı görülmektedir (105). Histomorfometrik ve biyokimyasal belirteç analizleri romatoid artirit hastalarında kemik kaybının kemik yapımındaki azalma ve yıkımdaki artışın sonucu olduğu gösterilmiştir (106). Romatoid sinovyal dokular ‘‘IL-1alfa,IL-1beta,tümör nekroz faktörü(TNF-alfa),makrofaj koloni stimüle edici faktör, IL-6, IL-11 ve IL-17’’ gibi kemik rezorbe eden sitokinler tarafından zengindir (107,108,109). Osteoklastların farklılaşması, proliferasyonu ve sağkalımını ‘‘Rank ve RANKL’’ arasındaki etkileşim sağlamaktadır. ‘‘RANKL’’ nin ekspresyonu inflamatuvar sitokinler tarafından upregüle olmakta bunun sonucunda osteoklastların yaşam süresi ve sayıları artmakta ve kemik rezorpsiyonu hızlanmaktadır.

Demans

Osteoporoz ve Alzheimer yaşlı bireylerde yaygın gözükken kronik dejeneratif hastalıklardır. Alzheimer hastalığı çoğu vakada sporadik şekilde genetik mutasyonlar, yaşlanma ve çevresel faktörlerin sonucunda oluşmaktadır. Osteoporoz ise multifaktöryel, poligenik bir hastalıktır ve hiçbir faktör tek başına hastalığın oluşumu ile ilişkilendirilmemiştir. İki hastalık için de ortak olan risk faktörleri vücut kütlelerinin kaybı, D vitamini yetmezliği, güneş ışığına az maruziyet ve az fiziksel aktiviteyi içermektedir. Evatt ve arkadaşları Parkinson hastalarının olduğu grupta Vitamin D seviyesinin Alzheimer hastalarının olduğu gruba ve kontrol grubuna göre daha düşük

olduğunu göstermiştir. Parkinson hastalarında D vitamini düşüklüğü hastaların fiziksel olarak aktivite yetersizliği ve bunun sonucunda yeteri kadar güneş ışığı alamamalarına bağlanabilmektedir. 2003 yılında Weller ve Schatzker Alzheimer hastalarında femur boynu kırıklarının hasta olmayanlara göre daha yaygın olduğunu raporlamıştır. Aynı şekilde en yaygın görülen kırık tipi olan kalça kırığı da Alzheimer hastalarında kontrol grubuna göre daha sık görülür.

Alzheimer hastalığının oluşumunda etkili 40-42 aminoasitlik bir peptid olan beta amyloid'in (AB) nörotoksik etkileri sonucunda osteoporozun insidansını arttırdığı düşünülmektedir (110). AB hidrojen peroksit seviyelerinde artışa sebep olmakta ve bu artış serbest radikallerin hücrede oluşturduğu hasar ile sonuçlanmaktadır (111). Hidrojen peroksit ve diğer peroksitler osteoklastogenezin potansiyel indükleyicileridir (112). Osteoblastlardan derive olan "RANKL, NF-KB ve ROS" u aktive ederek preosteoklastlardan osteoklast farklılaşmasında önemli bir rol oynamaktadır. Park ve arkadaşları "RANKL" stimülasyonunun osteoklastogenez için elzem olan "ROS" ve kalsiyum salınımını sağlayan yeni bir yolağı indüklediğini keşfetmiştir (113). "RANKL" tarafından sürekli indüklenen kalsiyum salınımı "NFATc1" ve osteoklast farklılaşmasını aktive ederek kemik yıkımında etkili olmaktadır (114).

Kanser

Kanser kaynaklı kemik hastalığı direk olarak primer hastalıktan oluşabileceği gibi kanserin tedavisinde kullanılan kemoterapötikler, kortikosteroidler, aromataz inhibitörleri ve radyasyon tedavisi kaynaklı da oluşabilmektedir. Kanser yaygın sonuçlarından biri olan kemik metastazları kemiklerde patolojik kırıklara sebep olabilmektedir. Kemik tüm kanser türlerinde metastaza en yatkın olan bölgedir, göğüs ve prostat kanserlerinde ise bu kanserlerin prevelansları sebebiyle büyük bir klinik öneme sahiptir. Aynı zamanda kemik metastazlarının osteoblast ve osteoklastları kanser hücrelerinin büyümesini sağlayacak faktörleri salgılamaları için indüklediği gösterilmiştir (115). Bu sebeple çoğu kanser tipinde kemik kaybı ve kırık riskini azaltacak tedavi tipleri geliştirilmiştir. Ölüm sonrası yapılan incelemelerde kanser sebebiyle ölen hastaların yaklaşık %70'inin metastatik kemik hastalığına sahip olduğunun kanıtları bulunmaktadır (116). Kemik metastazları genellikle osteolitik veya osteoblastik metastazları içermektedir. Osteolizisin kemik mikroçevresindeki tümör hücreleri tarafından salgılanan paratiroid hormon ilişkili peptidin "RANKL" nin

üretimini stimüle etmesi sonucunda oluşan osteoklast aktivasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir (117,118). Osteoblastik metastazlar osteoblast proliferasyonu, farklılaşması ve kemik formasyonu nedeniyle oluşmaktadır (119).

2.5. Osteoporoz Ve Genetik

2.5.1. Interlökin 1

“IL1” ailesi iki anti inflamatuvar sitokin “(IL-37, IL-38)”, iki reseptör antagonist “(IL-1ra, IL-36ra)”, yedi ligand antagonisti “(IL-1 α , IL-1 β , IL-33, IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ)” içermekte ve bu ailenin üyeleri intraselüler sinyaller üstüne pleiotropik etkiler göstererek pro veya anti inflamatuvar cevaplar oluşmasına sebep olmaktadır (120). “IL-1” reseptör ailesindeki spesifik reseptörlere bağlanarak inflamatuvar ve immün cevapları oluşturan bu moleküllerin aktivitesi doğal yollarla oluşan inhibitörleri tarafından baskılanmaktadır. Çoğu immün sistem hücresi kanser, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar ile ilişkilendirilmiş bu hayati molekülleri üretmekte ve bu moleküller tarafından regüle edilmektedir (121).

“IL-1 α ve IL-1B” genleri 2. Kromozomda 2q14.1 pozisyonunda bulunmaktadır. “IL-1 α ve IL-1B” proteinleri farklı genlerden kodlanmakta, aynı reseptöre bağlanmakta ve benzer biyolojik özellikler göstermektedir. “IL-1 α ” geni 7.8 kb büyüklüğünde ve 8 ekzon içermekte iken “IL-1B” geni 7.5 kb büyüklüğündedir ve 7 ekzon içermektedir (122). “IL-1a” sağlıklı dokulardaki çoğu hücre tipinde sürekli eksprese olmakta ve ekspresyonu büyüme faktörleri ve proinflamatuvar uyarılar ile artabilmektedir. Farklı hücrelerde “IL-1a” proteininin miktarı farklılık göstermekte, bununla birlikte endotel ve epitel hücreleri gibi bariyer hücrelerde dinlenme halinde iken bile fazla miktarda bulunduğu gösterilmiştir. “IL-1a” promotörü “TATA ve CAAT” regülatör bölgelerini içermemekte, bu bölgelerin yerine homeostazda housekeeping genlerin ekspresyonunu düzenleyen “Sp1” transkripsiyon faktörü için bağlanma bölgesi içermektedir (123).

“IL-1 α ve IL-1B” proteinlerinin ikisi de precursor (öncül) proteinler olup 31 kDa moleküler ağırlığa sahiptir, kesilerek 17 kDa boyutunda olgun proteinlere dönüşür. “IL-1R1” hücre yüzey reseptörüne bağlanarak, biyolojik cevapları tetikleyebilirler. “IL1B” nin sadece kesilmiş formu fonksiyonel iken “IL-1a” nın hem proformu hem de hem de kesilmiş hali biyolojik olarak aktiftir. Bununla birlikte “IL-1b” hücre dışına

salınan bir protein iken ‘‘IL-1a’’ sekrete ve membran bağlı sitokin olarak görev yapabilmektedir. ‘‘IL-1a’’ prekürsörü ‘‘(pIL-1a)’’ gastrointestinal yolak, akciğer, karaciğer, endotelyal hücreler ve astrositlerde sürekli eksprese olmaktadır. ‘‘pIL-1a’’ ekspresyonu stres ve inflamasyon gibi durumlarda artabilmektedir. Dinlenme halindeki hücrelerde ‘‘pIL-1a’’ molekülü nükleusta bulunmakta, transkripsiyon faktörü olarak görev yaparak gen ekspresyonunu arttırmakta ve hücre büyümesi ve farklılaşmasını düzenlemektedir. ‘‘pIL-1a’’ molekülü nükleusta aynı zamanda histon asetiltransferazlar ile etkileşimde bulunmakta ve transkripsiyonal regülatör olarak rol oynamaktadır. Ek olarak ‘‘LPS’’ veya ‘‘TNFalfa’’ ile stimülasyonu sonrasında ‘‘pIL-1a’’ nükleusta ‘‘IL-6 ve IL-8’’ gibi inflamator genlerin ekspresyonunu arttırmaktadır. ‘‘IL-1B’’ ye zıt şekilde ‘‘IL-1a’’ prekürsörü tam aktif durumdadır. Bu prekürsör steril inflamasyonun erken aşamalarının başlamasında rol oynamaktadır. ‘‘IL-1B’’ ise kan monositleri, doku makrofajları, deri dendritik hücreler ve beyin mikrogliası gibi hematopoietik hücreler tarafından üretilmektedir.’’ IL-1B pro-IL-1β’’ adında inaktif 31 kDa lık prekürsör bir molekül olarak, patojenlerin taşıdıkları moleküler paternlere cevap olarak oluşmaktadır. 31 kDa lık ‘‘pro-IL-1β’’ pro inflamatuvar proteaz kaspaz 1 tarafından kesilmektedir. Kaspaz 1’in aktivasyonu ise inflamazom adı verilen multi protein kompleksi ile gerçekleşmektedir. ‘‘pro-IL-1β’in’’ kaspaz 1 ile kesilmesi sonrasında oluşan aktif ‘‘IL-1B’’ hızlı bir şekilde hücre dışına çıkmaktadır.

Kemik, formasyon ve resorpsiyon olaylarının ikisini de regüle edebilen ‘‘IL-1’’ e karşı aşırı duyarlıdır. Aynı zamanda osteoklast aktive edici faktör olarak da tanımlanan ‘‘IL-1’’, in vitro osteoklast gelişiminde bir çok aşamaya katılmaktadır. Aynı zamanda IL-1 prostaglandin ‘‘E2’’ sentezini osteoblastlar/stromal hücrelerde stimüle ederek osteoklast formasyonunu da indirekt olarak stimüle etmektedir. ‘‘IL-1’’ bunlarla birlikte mononükleer osteoklastların füzyon ile multinükleasyonu indüklemektedir. Bu sitokin aynı zamanda osteoklast fonksiyonunun potansiyelini direkt ve osteoblastlar üzerinden indirekt şekilde oluşturmakta ve aynı zamanda osteoklast sağkalımına etkili olmaktadır. ‘‘IL-1’’ in osteoartrit romatoid artirit ve osteoporoz gibi patolojik durumlar altında kemik yıkımında etkisi olduğunu öne süren bir çok çalışma bulunmaktadır. ‘‘IL-1a ve IL-1B’’ genlerindeki bazı polimorfizmler kemik mineral yoğunluğu, kemik kütlesi gibi kemik sağlığını belirleyen belirteçlerle ilişkilendirilmiştir.

Bu tez çalışmasında ‘‘IL-1a’’ ve ‘‘IL-1B’’ genlerindeki ‘‘rs1800587 ve rs16944’’ polimorfizmleri incelenmiştir. ‘‘rs1800587’’ polimorfizmi ‘‘IL-1a’’ geninin

promotor bölgesinde 889. Pozisyonda T allelini oluşturmaktadır, bu polimorfizmin üretilen proteinin yapısında herhangi bir değişiklik oluşturmadığı, “interlökin-1a” proteinin ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir. “IL-1B” geninde çalışılan “rs16944” polimorfizmi de genin promotor bölgesinde yer almaktadır. Yapısal değişikliklere sebep olmadığı gösterilen bu polimorfizmlerin “IL-1B” fonksiyonunu etkilediği gösterilmiştir. Farklı populasyonlarda farklı dağılımlar gösteren ve kemik ilişkili hastalıklar ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçları bulunan bu polimorfizmlerin osteoporoz hastalığında kemik biyolojisi ile ilişkisi bu tez çalışmasında araştırılmıştır.

2.5.2. CYP1a1

15q24.1 pozisyonunda bulunan ve 7 ekson içeren sitokrom “P450A1 (CYP1a1)” geni 512 amino asitlik ve moleküler kütlesi 58165 Da olan “CYP1A1” proteinini kodlamaktadır (124). “CYP1a1” proteini “sitokrom P450 enzim süperailisine” ait olmakla beraber karsinogenik bileşenlerin vücuttan uzaklaştırılması, ilaç metabolizması; kolesterol, steroid, D3 vitamini, K vitamini ve östrojen metabolizması ve biyosentezinde görev yapmaktadır.

Göğüs kanseri üstüne gerçekleştirilen çalışmaların artması sonrasında hormon ilişkili hastalıklarda östrojen metabolizmasının önemi daha iyi anlaşılmıştır. Bu çalışmalardan bazıları östrojenlerin oksidatif metabolizmasının kemik mineral dansitesinin önemli belirteçlerinden biri olduğunu öne sürmektedir (125). Östrojen metabolizmasında görev alan dört ana enzim bulunmaktadır. Bu enzimler “CYP1a1, CYP1b1, CYP1a2 ve CYP3a4” olarak isimlendirilmektedir. Bu enzimlerin hepsi karaciğerde bulunabilmesine rağmen “CYP1a1 ve CYP1b1” genellikle karaciğer dışında lokalize olmaktadır. Östrojen molekülleri östrojen molekülünün inaktif alt metabolitlerine dönüşümü sonrası idrar veya dışkı ile atılımıyla vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Östrojen metabolizması “sitokrom P450 (CYP)” tarafından oksidasyon, “UDP-glukronosiltransferaz” tarafından glukronidasyon, sulfotransferazlar tarafından sülfasyon ve “O-metiltransferazlar” tarafından O-metilasyon aşamalarını içermektedir. Çoğu “P450” enzimi karaciğerde aşırı eksprese olmakta ve östrojen metabolizması ana olarak karaciğerde gerçekleşmektedir. Karaciğerde östradiolün yaklaşık %80’i 2-hidroksiesstradiole %20’si ise 4-hidroksiesstradiole transforme olmaktadır. “CYP1a1” katalitik aktivitesini genellikle

östradiolün 2-hidroksilasyonu için göstermektedir. Karaciğerde eksprese olmayan ‘‘CYP1A1’’ tarafından oluşturulmuş 2-hidroksiestradiol moleküllerine göğüs, uterus, plasenta, beyin ve hipofizde rastlanılmaktadır. 2 ve 4 hidroksilasyonu dışında farklı ‘‘CYP’’ izoformları tarafından daha az miktarda oluşan östrodiol metabolitleri de bulunmaktadır.

Östrojen kemik dokusundaki hücrelerde bulunan reseptörleri ile osteoklast aktivitesini inhibe ederek antirezorptif etki sağlarken osteoblast aktivitesini de arttırmakta ve kemik yapımına destek olmaktadır. Aynı zamanda dolaylı olarak D vitamini sentezinde rol oynayan ve barsaktan kalsiyum emilimini regüle eden östrojen kemik için yüksek önem arz etmektedir. İlerleyen yaşlarda östrojen miktarının azalma, östrojen metabolize eden moleküllerin defektleri gibi durumlar kemiği kırılabilirliğe ve osteoporoz hastalığına yatkın hale getirmektedir (126).

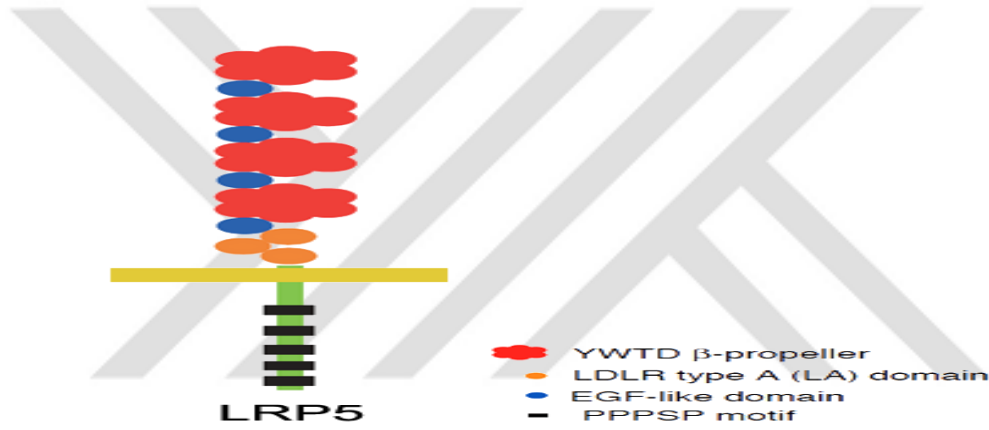
Östrojen metabolizmasına olan etkisinin sonucunda kemik biyolojisini etkileyen ‘‘CYP’ler’’ aynı zamanda osteoporoz ve kırıklar için büyük bir risk faktörü olarak görülen sigara ve ilaçlar ile alınan moleküllerin de metabolize edilmesini sağlamaktadır. Sigara kullanımı ile alınan kimyasalların kemik üstüne negatif etkileri ile ilgili araştırmalar kemik sağlığı konusunda dikkatleri sigara kullanımına çekmektedir.

Östrojen metabolizması, sigara ve ilaç kullanımı sonrası oluşan toksinlerin metabolize olması gibi kemik biyolojisinde yüksek önem taşıyan roller oynayan sitokromlardaki defektler osteoporoz gibi kemik hastalıklarında önemli araştırma konularından bir tanesidir. ‘‘CYP’’ genlerindeki polimorfizmler ile kemik kütlesi, kemik mineral dansitesi ve çeşitli kemik hastalıklarını ilişkilendirmiş çalışmalar bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında ‘‘CYP1A1’’ geninin 7. Eksonunda 4887 pozisyonunda C-A değişimi ile treonin-asparajin değişimine sebep ve östrojen katabolizmasına olan etkileri sonucunda osteoporoz hastalığında bir genetik risk faktörü olabileceği düşünülen C4887A polimorfizmi araştırılmıştır.

2.5.3. Lrp5

Düşük kemik dansitesi ile ilişkilendirilmiş aday genlerden bir tanesi de ‘‘LRP5’’ genidir. İnsanda ‘‘LRP5’’ geni 11. Kromozomun 11q13.2 pozisyonunda bulunmaktadır (127). LRP protein ailesinin üyeleri reseptör aracılı endositoz işleminde ligandlara bağlanan hücre yüzey proteinleridir. 1998 yılında tip 1 diyabet için aday genleri

araştıran Hey ve arkadaşları tarafından keşfedilen ‘‘LRP5’in’’ cDNAsı karakteristik ‘‘LDLR’’ ailesi proteini özelliklerini taşıyan 1.615 amino asitlik bir protein kodlamaktadır . Bu protein bir sinyal peptidi, 4 epidermal büyüme faktörü tekrarı ve bu tekrarlarla ilişkilendirilmiş spacer bölgeleri, 3 ‘‘LDLR’’ tekrar bölgesi, tek geçişli transmembran bölgesi ve bir sitoplazmik bölge içermektedir (128)(Şekil 2-11). ‘‘LRP5’’ in ekstrasellüler domaini 6 potansiyel glikolizasyon bölgesi içermektedir. Little ve arkadaşları 2002 yılınca fare kemiğinde remodelling olayının gerçekleştiği bölgelerde ‘‘LRP5’’ ekspresyonunun arttığını göstermiştir (129). İnsanlar üstüne yapılan çalışmalarda ise Cnossen ve arkadaşları ‘‘LRP5’’ geninin kemik ve karaciğer dokusunda yüksek ekspresyonunu raporlamıştır.



Şekil 2-11: LRP5 Protein Yapısı

128 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir.

‘‘LRP5’’ proteini frizzled ailesi proteinler ile birlikte ‘‘Wnt proteinlerinin’’ sinyal iletiminde görev yapmaktadır (130). Bu protein hücrede embriyonik gelişim ve yetişkin dokularda yenilenme dönemlerinde yaşam döngüsü ve kendini yenileme işlemlerini kontrol eden Wnt sinyal yolağını aktive etmektedir. Bununla birlikte kemik gelişiminde osteoblast proliferasyonu ve farklılaşmasını regüle ederek kemik kütlelerinin tayininde rol oynamaktadır (131). ‘‘Wnt liganı, frizzled reseptörü ve LRP5 koreseptörünün’’ oluşturduğu sinyal kompleksinin oluşumu ‘‘AXIN1 in LRP5’’ e iletimini indüklemekte böylece ‘‘beta-katenin/CTNNB1’’ i stabilize ederek ‘‘TCF/LEF’’ aracılı transkripsiyonel programları aktive etmektedir.

‘‘LRP5’’ geni polimorfik bir yapı göstermektedir. Bu gendeki defektlerin osteoporoz-pseudoglioma sendromu, obezite, polikistik karaciğer hastalığı, ailesel

vitreoretinopati, juvenil primer osteoporoz hastalıklarına sebep olduğu düşünülmektedir. Bu hastalıklar ile birlikte kemik dansitesindeki değişimler ile "LRP5" geni arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (132). Little ve arkadaşları "LRP5" geninde tanımladıkları "G171V" mutasyonunun otozomal dominant yüksek kemik kütlesi karakterine sebep olduğunu göstermiştir (129). 2003 yılında Van Wesenbeeck ve arkadaşları endostal hiperostoz, van Buchem hastalığı, otozomal dominant osteoskleroz ve osteopetroz tip 1 gibi kemik dansitesi artışına sebep olan hastalıklara sahip bireylerin oluşturduğu deney topluluğunda "LRP5" geni için mutasyon analizi gerçekleştirmiş ve "LRP5" geninin direk dizi analizi 19 varyant göstermiştir (133). Bu 10 varyanttan 13'ü polimorfizm olarak kabul edilmiş geriye kalan 6 yeni missens mutasyon ise hastalık oluşturmaya etkisi olabilecek varyantlar olarak tanımlanmıştır. Yüksek kemik kütlesi fentotipine yol açtığı gösterilmiş olan "G171V" mutasyonu gibi bu 6 mutasyonun hepsi de genin amino terminal bölgesinde bulunmuştur. 2004 yılında Mizuguchi ve arkadaşları 481 sağlıklı Japon kadın denekte kemik mineral dansitesi ve 9 aday gen arasındaki ilişkiyi araştırmış ve sadece "LRP5" ile "KMD" arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur (134). "LRP5 KMD" için bir belirleyici olarak görülmekte ve osteoporoz hastalığına etki ettiği düşünülmektedir.

"Rs4988321" numaralı polimorfizm aynı zamanda "V667M" mutasyonu olarak da adlandırılmaktadır. 9. Eksonun başlangıç bölgesinden 133 baz uzaklıkta bulunan 138351 numaralı bazda mutasyon gerçekleşmekte ve bu mutasyon amino asit değişikliğine sebep olmaktadır. Daha yaygın gözlenen "G" alleli valin amino asidini kodlamakta iken mutasyon sonrası oluşan nadir "A" alleli metiyonin amino asidini kodlamaktadır. Nadir gözlenen "A" allelinin sınırlanmış zirve kemik kütlesinde azalma, osteoporoz yatkınlığı, kemik mineral yoğunluğunda düşüklük gibi kemik biyolojisi üstüne negatif etkileri raporlanmıştır. Bu çalışmada "rs4988321" numaralı polimorfizm incelenmiştir.

2.5.4. VDR

"Vitamin D reseptörü (VDR)" "1,25(OH)₂D₃" e bağlanarak bu molekülerin etkilerinin oluşmasına aracı olan bir hücre içi hormon reseptörüdür (135). Baker ve arkadaşları tarafından 1988 yılında keşfedilen "VDR" geni 12. Kromozomun 12q12-q14 pozisyonunda bulunmaktadır (136,137). "VDR" geni 11 ekson içermektedir (138).

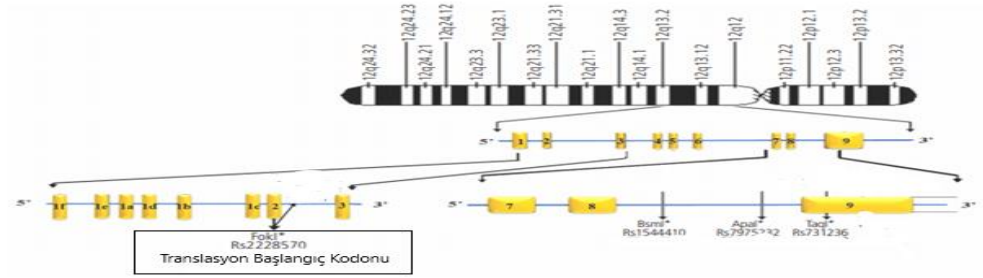
Bu genin kodlama yapmayan 5' ucu 1A, 1B ve 1C ekzonlarını içermekte iken genin ürünü ise 8 ek ekzon tarafından kodlanmaktadır. 1B ve 1C ekzonlarındaki farklı kırılma (splicing) sonucu olarak 3 farklı mRNA izoformu üretilmektedir. 1A eksonunun dizisi GC sayısı açısından zengindir ve "TATA box" içermemektedir. "VDR" üstünde transkripsiyon faktörü "SP1" ve diğer aktivatörlerin bağlanabileceği potansiyel bağlanma bölgelerinin olduğu gösterilmiştir. "VDR" geninde ekson 2 ve 3'ün DNA bağlanmada, ekson 7, 8 ve 9 un ise vitamin D ye bağlanmada görev aldığı gösterilmiştir (139).

Genin ürünü olan 427 amino asitlik protein tahmini olarak 48.3 kD moleküler kütleyle sahiptir ve steroid, tiroid hormon reseptörlerinin de içinde bulunduğu trans-acting transkripsiyonel regülatör faktör süperaillesine aittir.

D vitamini insanda başta kemikler olmak üzere vücudun pek çok bölgesinde önemli görevler alan bir vitamindir. Kas, kemik sağlığı, diyabet, bağışıklık sistemi ve kalp sağlığı ile ilişkilendirilmiş olan bu vitamene kalsitriol adı da verilmektedir. Vitamin D reseptörü vitamin D3'ün aktif formunun hücredeki etkilerini oluşturmaya aracı olmaktadır. Normal formu monodimer olan vitamin D reseptörü D3 vitamini ile bağlanması sonrasında "retinoid X reseptör (RXR)" ile heterodimer oluşturmaktadır. "VDR-RXR" heterodimerleri DNA'daki spesifik cevap elementlerine bağlanarak D3 vitamininin hedef genlerinin transkripsiyonunu aktive etmektedir. D3 vitamininin hedef genleri mineral metabolizması, immün cevap ve kanser ile ilişkili genleri içermektedir. "Vitamin D reseptörü" aynı zamanda kalsiyum homeostazında önemli bir rol oynamaktadır.

"VDR" geni bir çok polimorfik bölge içermektedir ve bu bölgelerdeki mutasyonların sonucunda bir çok hastalık ortaya çıkmaktadır (140,141). D vitamini bağımlı 2A tipi "Rickets hastalığı, hiperparatiroid, osteoartrit, Graves hastalığı, tip 1 diyabet ve tüberküloz" bu gendeki defektler ile ilişkilendirilmiş hastalıklardan bazılarıdır (142-146). Bu hastalıkların yanında "VDR" genindeki polimorfizmler kemik mineral dansitesi ve osteoporoz ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte "VDR" genindeki polimorfizmlerin kemik mineral dansitesi ile ilişkisini araştıran çalışmalarda çelişkiler bulunmaktadır. Morrison ve arkadaşları "VDR" polimorfizmlerinin kalsitriol tarafından indüklenen osteokalsinin serum seviyelerini etkilediğini göstermiştir (147). "VDR" genindeki polimorfizmler çoğu çalışmada "BsmI, TaqI, ApaI, FokI" gibi polimorfik bölgeyi kesen enzimlerin isimleri ile tanımlanmıştır (Şekil 2-12). Morrison

ve arkadaşları “BsmI” polimorfizmi için BB VDR genotipi ile düşük kemik mineral dansitesi arasında ilişki göstermiş iken Hustmyer ve arkadaşları çalışmalarında VDR polimorfizmleri ve KMD arasında ilişki bulamamış, Lim ve arkadaşları ise hiç bir osteoporoz hastasında BB genotipinin bulunmadığını raporlamıştır. Buna rağmen Garnero ve arkadaşları “VDR BsmI” genotipi ve kırık riskini araştırdığı çalışmada B allelinin kırık hikayesi olan hastalarda daha yüksek frekanslı olduğunu göstermiştir. Tao ve arkadaşları “TaqI” polimorfizminde TT genotipine sahip sağlıklı çocuklarda TT genotipine sahip çocuklara göre KMD’nin daha düşük olduğunu göstermiştir



Şekil 2-12: VDR geninde FokI polimorfizminin lokasyonu

138 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir.

“Rs2228570” numaralı polimorfizm “FokI” polimorfizmi olarak da adlandırılmaktadır. Bu polimorfizm “VDR” geninin 2. Eksonunda yer almakta, start kodonunda alternatif translasyon başlangıç bölgesi oluşturmaktadır (138). Bu polimorfizm metiyonin amino asidinin treonin’e dönüşmesine neden olmaktadır. Bu polimorfizmin yabanıl tip (wild type) alleli olan C alleli 424 amino asit varyant allel olan T alleli ise 427 amino asit’lik bir ürün oluşturmaktadır (140). Birçok çalışma farklı boyutlara sahip “VDR” proteinlerin fonksiyonlarını araştırmıştır. Bu çalışmalar kısa olan polipeptidin transkripsiyon faktörü II B “(TFIIB)” ile daha yüksek affinite gösterdiğini ve bunun sonucunda vitamin D bağımlı genlerin transkripsiyonunun artmasına sebep olduğunu raporlamıştır (148,149). “VDR” genindeki bu polimorfizmin

kemik mineral dansitesinde azalma ve bunun sonucunda osteoporoz ile ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (150,151). Türk populasyonunda gerçekleştirilen çalışmalarda ise ‘‘FokI’’ polimorfizminin osteoporoz ve kemik mineral dansitesi üstüne anlamlı etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (152,153).

2.5.5. Rank-Rankl

‘‘RANK ve RANKL’’ tümör nekroz faktör ailesinde bulunan osteoklast gelişimi ve kemik metabolizmasında rol oynayan önemli bir reseptör-ligand çiftidir. ‘‘RANKL’’ proteinini kodlayan ‘‘TNFSF11’’ geni insanda 13q14 kromozomal pozisyonunda bulunmaktadır (154). Tip 2 membran proteini olan ‘‘RANKL’’ proteini diğer ‘‘TNFSF’’ protein ailesi üyelerinden ‘‘TRAIL, FasL ve TNF-a’’ ya yüksek homoloji göstermektedir (155). Faredeki ‘‘RANKL’’ proteini insan ‘‘RANKL’’ proteini ile %83 dizi homolojisi içermektedir. İçlerinde T lenfositleri, osteoblastlar, osteositler, akciğerin de bulunduğu birçok farklı dokuda ve hücrede RANKL ekspresyonu gözlenmektedir. ‘‘RANKL’’ kemikte ise stromal hücreler, osteoblastlar ve osteoblast öncü hücreler tarafından eksprese olmaktadır. Dış etkiler ile seviyesi değişmeye çok müsait olan ‘‘RANKL ekspresyonu glukokortikoidler, vitamin D3, IL-1, TNF-a, TGF-b, WNT ligandları ve LPS’’ gibi etkenler ile regüle olmaktadır. ‘‘RANKL’’ üstüne yapılan bağlantı çalışmaları ‘‘RANKL’’ proteininin fonksiyonel reseptörü ‘‘RANK’’ ve sahte reseptör ‘‘OPG’’ ye bağlanabileceğini göstermiştir (156,157).

‘‘RANKL’nin’’ sinyal reseptörü olan ‘‘RANK’’ proteini ise ‘‘NF-kB’’ reseptör aktivatörü olarak da adlandırılmakta ve 18q22.1 pozisyonundaki ‘‘TNFRSF11A’’ geninden kodlanmaktadır. ‘‘RANK’’ proteini dört adet hücre dışı sistein zengin tekrarlar içeren 616 amino asitlik tip 1 homotrimerik transmembran proteinidir. ‘‘RANK’’ ekspresyonu timus, karaciğer, kolon, prostat, kemik iliği, kalp, beyin, kas ve deri gibi farklı bölgelerde gözlemlenebilmektedir. Kemikte ise osteoklastlar ve osteoklast öncülerinin hücre yüzey membranlarında ‘‘RANK’’ ekspresyonu görülmektedir. Osteoklast öncü hücreleri tarafından ‘‘M-CSF’’ aracılığı ile ‘‘RANKL’’ ekspresyonu indüklenmektedir.

Kemik yeniden yapılanması sağlıklı kemik varlığı için büyük önem arz etmekte, ‘‘RANK ve RANKL’’ arasındaki iletişim ise bu yeniden yapılanmanın ilk aşaması olan osteoklastogenezin regülasyonunda büyük rol oynamaktadır. ‘‘RANK ve RANKL’’ nin

keşfinden önce “makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF)” osteoklast öncülerinin apoptozunun önlenmesini sağladığı ve osteoklast gelişimi için gerekli olduğu bilinmekteydi (158). “M-CSF reseptörü c-Fms” ye bağlanarak osteoklast öncü hücrelerin proliferasyon ve sağkalımını destekler. “M-CSF” mutant farede osteoklast sayısının azlığı sebebiyle osteoporoz oluşumu gösterilmiştir. “RANKL” ile birlikte bu iki sitokin osteoblast hücrelerinin osteoklast öncü hücrelerini aktif osteoklastlara farklılaştırması için yeterlidir. “M-CSF” erken öncü hücreler için bir sağkalım faktörü olarak görev yaparken “RANKL-RANK” etkileşimi ise osteoklast farklılaşması için gereken sinyalleri sağlamaktadır. “RANKL” nin “RANK’a” bağlanması reseptör oligomerizasyonuna sebep olmakta ve içinde “TNF reseptör ilişkili faktör 6 (TRAF6)’nın” da bulunduğu bazı adaptör moleküllerin “RANK’ın” membran proksimal bölgesine toplanmasına neden olmaktadır. “TRAF6” osteoklast formasyonunda “RANKL-RANK” sinyali için eşsiz bir öneme sahiptir. “TRAF6” mutant farelerde ileri osteopetroz hastalığı gözlemlenmiştir. “RANKL-RANK” etkileşimi sonrası bu reseptör ligand çiftine eklenen TRAF6 nin NF-kb, mitojen aktive protein kinaz ailesi ve “c-Src” gibi sinyal yollarını aktive ettiği ve bunun sonucunda osteoklastogenez ile osteoklastların sağkalım ve yıkım aktivitelerini başlattığı kanıtlanmıştır. Mitojen aktive protein kinaz ailesi üyelerinin katılımının “c-Fos ve c-Jun” gibi transkripsiyon faktörlerinin nükleer translokasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. “NFATc1” aktivasyonu için PLCy tarafından salgılanan hücre içi kalsiyuma ihtiyaç duymaktadır. “M-CSF ve RANKL” immünoresptör tirozin bazlı aktivasyon motifi içeren moleküller aracılığı ile “PLCy’yi” aktive etmektedir. “NF-kB’nin” aktivasyonu ve bunun sonucunda oluşan “c-Fos” upregülasyonu osteoklastogenez için kritik aşamalardır. “C-Fos ve NFATc1” osteoklastogenez için gereken genetik programın transkripsiyonunu birlikte tetiklemektedir. “TRAF6” aynı zamanda “c-Src” ile bir kompleks oluşturarak anti-apoptotik serin/treonin kinazı aktive edebilmektedir. Tek çekirdekli osteoklast öncülerinin füzyonu sonrası “RANKL” olgunlaşmış osteoblastları hücrel polarizasyonu ve sitoskeletal yeniden organizasyonunu başlatarak hücrelerin kemik yıkıcı aktivitesini tetiklemektedir.

OPG mezenşimal kök hücreler, osteoblast/stromal hücreler ve bazı diğer hücre tipleri tarafından üretilen sahte bir reseptör olup “RANKL-RANK” sinyalini inhibe etmektedir. Kromozom 8q24.2de “OPG” proteinini kodlayan “TNFRSF11B” genindeki parsiyal bir delesyon “RANKL-RANK” etkileşimindeki yarattığı belirgin

artış sonucunda aşırı artmış kemik yenilenmesi, iskelet deformiteleri, osteopeni ve kemik kırıkları ile karakterize olan Paget Hastalığına sebep olmaktadır. ‘‘OPG’’ mutant farede ise osteoklast sayı ve aktivitesinin artması ileri seviye osteoporoza neden olmaktadır. Özet olarak ‘‘OPG’’ osteoklastogenez ve osteoklast aktivasyonunu inhibe etmekte ve bunun sonucu olarak kemikteki yeniden yapılanma olayının kırılma dengesini korumaktadır.

Kemik yeniden yapılanması, osteoklastogenez gibi kemik sağlığı ve kemik biyolojisinde büyük etkiler gösteren olaylar üstünde etkileri olan ‘‘RANKL-RANK-OPG’’ üçlüsündeki gen polimorfizmleri ‘‘KMY’de’’ farklılıklar ve osteoporotik kırıklar konusunda önem içermektedir. Bu tez çalışmasında ‘‘RANK’’ genindeki ‘‘rs35211496’’ polimorfizmi araştırılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

3.1.1. Kullanılan Hasta ve Sağlıklı Örnekler

Araştırmaya katılan hasta ve aynı yaş grubundan sağlıklı kan örnekleri 2000-2002 yılları arasında ‘‘İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalına’’ başvuran hasta ve kontrol grubundan toplanmış olup, 105 hasta ve 29 sağlıklı kontrol içermektedir.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

- ‘‘Buz Makinası (Cornelius)’’
- ‘‘Buz dolabı -80 °C (Thermo Scientific)’’
- ‘‘Buzdolabı +4 °C / -20 °C (Beko)’’
- ‘‘Distile Su Cihazı (Milipore)’’
- ‘‘PCR Cihazı (Techne, Eppendorf)’’
- ‘‘Nanodrop (Thermo Fischer Scientific)’’
- ‘‘İnkübatör (Thermo Electron Corporation)’’
- ‘‘Laminar Akışlı Steril Kabin (Nuanre)’’
- ‘‘Otoklav’’
- ‘‘Pipet Seti (Gilson)’’
- ‘‘Santrifüj (Hettich/ Thermo)’’
- ‘‘Mikrosantrifuge (Beckman Coulter)’’
- ‘‘Vorteks (Stuart)’’
- ‘‘Jel Görüntüleme Sistemi (UVP)’’
- ‘‘Tartı’’
- ‘‘Sıcak Blok(Techne)’’
- ‘‘Elektroforez Cihazı’’
- ‘‘Elektroforez Güç Kaynağı’’

3.2. YÖNTEM

3.2.1. DNA İzolasyonu

1. +4°C’de tutulan örnekler buz üstüne alınıp, 10ml lik falkon tüplere transfer edildi, tüpteki kanın 3 katı kadar ‘‘Lysis Buffer’’ eklendikten sonra karıştırılarak +4 °C’de 20-30 dakika bekletildi.
 2. 1500 rpm de 10 dk, 10 °C’de santrifüj edilen örneğin üst sıvısı atılarak kalan vortekslenerek pellet çözüldü.
 3. Çözülen pellet üstüne aynı miktarda ‘‘(30ml) Lysis Buffer’’ katıldıktan sonra tüp iyice karıştırıldı ve ‘‘1500 rpm de 10 dk 10 °C’de’’ tekrar santrifüj edildikten sonra üst tarafta kalan sıvı atılarak pellet vortex aracılığı ile çözüldü.
 4. Üst sıvısı atılan ve çözülen pellet üzerine ‘‘10ml WBL, 500ul %10 SDS, 50ul proteinaz K’’ eklenilerek iyice karıştırıldı.
 5. Karıştırılan örnek su banyosunda 56 °C’de gece boyu bekletildi.
 6. Gece boyu bekletilen örnek üzerine 4ml 9M ‘‘NH₄Ac’’ eklenildikten sonra iyice karıştırılarak -20 °C’de 20 dakika bekletildi.
 7. 4500 rpm 10 °C’de 30 dakika santrifüj edilen örneğin üst sıvısı dipteki proteinlerin gelmemesine dikkat edilecek şekilde temiz falkon tüplere aktarıldı.
 8. Aktarılan üst sıvının 2 katı kadar %99. 8’lik etanol eklenildi ve bu aşama sonrası yüzeye çıkan DNA pipet ucu ile yakalanarak 1. 5 lik ependorflara aktarıldı.
 9. Sonrasında üzerine 500 ul %70 etanol koyuldu ve 14000rpm de 5 dk santrifüj edildi.
 10. Santrifüj sonrasında dibe çöken DNA kaldırılmadan üstte kalan alkol döküldü ve 56 °C de kurumaya bırakıldı.
 11. Kurutulan pelletin büyüklüğüne göre 100-200 ul TE eklenerek çözüldü.
- Elde edilen DNA’nın bir kısmı DNA derişiminin ölçümünde kullanıldı, arta kalan DNA’lar ise kullanılacakları zamana kadar -20 °C’de saklandı.

3.2.2. DNA miktarının ve Kalitesinin Ölçümlemesi

Kandan izole edilen DNA örnekleri ‘‘NanoDrop ND-2000c (Thermo Fisher Scientific)’’ spektrofotometre ile absorbans değerleri ölçüldü. Spektrofotometre ile ölçülen 260 nm ve 280 nm dalga boylarındaki absorbans değerleri kullanılarak, DNA örneklerinin konsantrasyon ve saflık derecelerinin hesaplandı ve sonuçlar deneysel

uygulama aşamaları açısından değerlendirildi. DNA saflığı 260 nm ve 280 nm’de yapılan ölçümlerin karşılaştırılması ile elde edildi ve DNA için bu değerin ideali 1.8 olarak kabul edildi. Miktarı yetersiz örnekler kullanılmayıp, -80°C’de arta kalan kan numunelerinden tekrar DNA izolasyonu gerçekleştirildi.

3.2.3. PZR tekniği ile Hedef Gen Bölgesinin Çoğaltılması

Varyasyonların araştırılacağı gen bölgelerinin çoğaltılması için gerçekleştirilecek ‘‘polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)’’ için PZR cihazları ‘‘(Eppendorf, Techne)’’ kullanıldı. Farklı gen bölgeleri için ‘‘Ensemble, NCBI, Primer 3, Primer Blast, SNP Check, UCSC in silico PCR’’ gibi internet tabanlı programlar kullanılarak bölgeye spesifik primer dizileri tasarlandı. ‘‘PCR’’ koşulları ‘‘95 °C de 60 saniye (1 döngü) ön denatürasyondan sonra, 95 °C’de 30 saniye, 64-54 °C’de 30 saniye ve 72 °C’de 30 saniye (37 döngü)’’ olarak uygulanacak Optimizasyon çalışmaları yapılarak her gen için optimum verim alınabilecek koşullar belirlendi. Her ‘‘PZR’’ reaksiyonunda negatif kontrol olarak DNA yerine su kullanıldı. Deney sonunda ‘‘PZR’’ örnekleri boyutlarına göre farklı yoğunluklardaki agaroz jellerde yürütülerek hedef bölgenin başarıyla çoğaltılması ve kontaminasyon durumları kontrol edildi. Deney sonrası örnekler sıradaki işleme kadar -20 °C’de saklandı.

PZR reaksiyonları 25 µl hacminde;

- ✓ 5 µl 10x ‘‘PCR buffer (50 mM KCL; 10 mM Tris-HCL; 1,5 mM MgCl₂)’’
- ✓ 1 µl Primer F,
- ✓ 1 µl Primer R,
- ✓ 16.75 µl H₂O
- ✓ 0,25 µl ‘‘Taq DNA polimeraz’’,
- ✓ 1 µl cDNA içeren karışımla ‘‘Eppendorf, Mastercycler’’ PZR cihazına konuldu.

Gen ve rs numarası	Primerler	Ürün Boyutu
Interleukin-1 α (rs1800587)	F- TTACATATGAGCCTTCCATG R- AAGCTTGTTCTACCACCTGAACTAGGC	104 bp
Interleukin 1 β (rs16944)	F- GTTTAGGAATCTTCCCACTT R- TGGCATTGATCTGGTTCATC	304 bp
CYP1A1 (rs1799814)	F- CTGTCTCCCTCTGGTTACAGGAAGC R- TTCCACCCGTTGCAGCAGGATAGCC	204 bp
LRP5 (rs4988321)	F- GGAGGACAAGCTCCCGCACATTCT R- CATGCAAGTCTGCATGGCTGATCC	228 bp
VDR (rs2228570)	F- AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGCTCT R- ATGGAAACACCTTGCTTCTTCTCCCTC	265 bp
RANK (rs35211496)	F- GTACCACTGGAGCCAGGACT R- GGCCTGTATCTCGTGGA AAA	242 bp

Tablo 3-1: Varyasyonlar İçin Dizayn Edilen Primerler ve PCR Sonrası Ürün Boyutu

3.2.4. Enzim Kesimi

Çoğaltılan gen bölgelerindeki varyasyonların genetik profili restriksiyon enzim kesim yöntemi kullanılarak tanımlandı. Her varyasyon için gereken kesim enzimi ‘Nebcutter, Restriction Mapper, Enzyme Finder, Watcut’ gibi internet tabanlı programlar kullanılarak belirlendi. -20 °C’de bulunan PCR örnekleri her bir varyasyon için kullanılan enzimin önerdiği protokole uygun biçim ve sürede kesim reaksiyonuna bırakıldı. Kesim sonucunda örnekler kesim sonrası oluşacak ürünlerin bant büyüklüklerine göre farklı yüzdelerde agar içeren agaroz jelde yürütülerek bant sayısına göre varyasyon profilinin tayini gerçekleştirildi.

Enzim kesimi reaksiyonları 30 μ l hacminde;

- ✓ 10 μ l PZR ürünü
- ✓ 17 μ l H₂O
- ✓ 2 μ l Buffer,
- ✓ 1-2 μ l Kesim enzimi içeren karışımla gerçekleştirildi.

Kesim reaksiyonu kullanılan enzimin sağlanıldığı firmanın önerdiği süre ve sıcaklıkta sıcak bloklarda gerçekleştirildi. Belirlenen süre dolduğunda örnekler sıcak bloktan alınarak agaroz jelde yürütüldü ve geri kalan miktar -80 °C ye kaldırıldı.

Gen ve rs numarası	Kesen Enzim	Kesim Sonrası Ürün Boyutu
Interleukin-1 α (rs1800587)	NcoI	83-21 bp
Interleukin 1 β (rs16944)	AvaI	190-114 bp
CYP1A1 (rs1799814)	Eco31I	139-64 bp
LRP5 (rs4988321)	StuI	136-92 bp
VDR (rs2228570)	FokI	196-69 bp
RANK (rs35211496)	BseYI	141-71 bp

Tablo 3-2: RFLP Yönteminde Kullanılacak Enzimler ve Enzim Kesimi Sonrası Ürün Boyutu

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler ‘SPSS’20’ istatistik programı ile analiz edildi. Verilerin analizinde elde edilen bulgular ortalama ve yüzde (%) olarak tablolarda gösterildi. Verilerin karşılaştırmasında, parametrik veriler için independent sample T testi ile parametrik olmayan verilerin karşılaştırmasında non-parametrik test yöntemlerinden ‘Kruskal Wallis ve Mann Whitney U’ testleri kullanıldı. Veriler arasındaki korelasyonu araştırmak amacıyla, ‘Pearson ve Spearman’s testi’, nitel verilerin karşılaştırmasında ‘korelasyon ve Ki-Kare testi ‘ uygulandı. ‘P<0,05’ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza aynı yaş grubundan 105 osteoporoz hastası (ortalama yaş 56,39±10.13) ve 29 sağlıklı kontrol (ortalama yaş 51.14±9.11) deneği alındı. Boy, ağırlık, kalsitonin, D vitamini, kandaki kalsiyum miktarı ve femur, ward, kalça, trokanter, lomber bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak incelenmiş ve tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.1). Hasta grubunda ortalama boy 154,77, kontrol grubunda ise 156,39 cm olarak bulunmuştur. İki grup arasında boy bakımından istatistiksel anlamlı farklılıklar görülmemiş, kilo karşılaştırmasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir. Hasta grubunda ortalama kilo 63,83 iken kontrol grubunda ortalama kilo 73,65 bulunmuştur. Hastalık grubunda vücut ağırlığının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur.

Biyokimyasal parametrelerin istatistiksel analizinin sonucunda ise hasta ve kontrol grubu arasında kalsitonin ve Ca değeri açısından istatistiksel anlamlı ilişki gözlemlenememiş ancak D vitamini miktarı iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark göstermiştir. D vitamininin hasta grubunda kontrol grubuna göre miktarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Parametre	Hasta(mean±SD)	Kontrol	p
Boy	154,77 ± 7.024	156,39 ± 4,698	0.238
Ağırlık	63,83 ± 8.957	73,65 ± 11,314	0.028
Kalsitonin	9.0938 ± 20.40400	6.1367 ± 5,48712	0.299
D-vit	21.489 ± 13.4771	19,493 ± 10,9588	0.047
Ca	9.670 ± 0.5148	9.593 ± 0.3304	0.483
Femur KMY	0.68435 ± 0.125375	0.86018 ± 0.165534	0.250
Ward KMY	0.52975 ± 0.148754	0.76268 ± 0.194975	0.283
Kalça KMY	0.74665 ± 0.138449	0.94314 ± 0.158645	0.332
Trokanter KMY	0.57390 ± 0.104413	0.74896 ± 0.166727	0.234
Lomber KMY	0.77075 ± 0.163406	1.05643 ± 0.194265	0.183

Tablo 4-1: Hasta ve Kontrol Gruplarında Demografik, Biyokimyasal ve KMY Değerler

Hasta ve kontrol grupları T skorlarına göre belirlenmiştir (Tablo 4-2). Lomber, trokanter, kalça, ward veya femur kemiklerinden birinde veya birden çoğunda T skoru -2.5 den büyük olan denekler hasta olarak nitelendirilmiş, T skoru -2.5 den küçük olan denekler ise kontrol grubuna katılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında bu kemiklerdeki T skorlarının ortalamaları Tablo 4-2’de gösterilmiştir.

Parametre	Hasta	Kontrol
Lomber T Skor	-2.9075 ± 1.35817	-0.2368 ± 1.43965
Trokanter T Skor	-1.9474 ± 1.08174	-0.1382 ± 1.10433
Kalça T Skor	-1.8272 ± 1.18497	-0.1076 ± 1.27849
Ward T Skor	-2.5015 ± 1.18532	-0.5289 ± 1.29977
Femur T Skor	-2,2740 ± 1.13372	-0.4764 ± 1,34112

Tablo 4-2: Hasta ve Kontrol T- Skorları

Sigara, kahve kullanımı ve güneş alımı açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç saptanamamıştır (Tablo 4-3).

Parametreler		Hasta n (%)	Kontrol n (%)	p
Sigara	Düzenli Kullanıyor	22 (21.2)	5 (17.2)	0.839
	Düzenli Kullanmıyor	82 (78.8)	24 (82.8)	
Kahve	Düzenli Kullanıyor	8 (7.7)	4 (13.8)	0.225
	Düzenli Kullanmıyor	96 (92.3)	25 (86.2)	
Güneş	Düzenli Güneş Alıyor	69 (65,7)	9 (31)	0.791
	Düzenli Güneş Almıyor	35 (33,3)	20 (69)	

Tablo 4-3: Sigara, Kahve Kullanımı ve Güneş Alımının Hastalık Üstüne Etkisi

Sigara, kahve ve güneşin femur kemik mineral yoğunluğu üstüne etkisi açısından hasta ve kontrol grubunda anlamlı bir sonuç saptanamamıştır (Tablo 4-4).

Parametreler		Hasta Femur KMY	Kontrol Femur KMY	p
Sigara	Düzenli Kullanıyor	0.71±0.09	0.75±0.09	0.942
	Düzenli Kullanmıyor	0.67±0.13	0.87±0.16	
Kahve	Düzenli Kullanıyor	0.71±0.10	0.90±0.19	0.495
	Düzenli Kullanmıyor	0.68±0.12	0.85±0.16	
Güneş	Düzenli Güneş Alıyor	0.71±0.11	0.84±0.16	0.485
	Düzenli Güneş Almıyor	0.67±0.12	0.86±0.16	

Tablo 4-4: Sigara, Kahve Kullanımı ve Güneş Alımının Femur Boyum KMY ile İlişkisi

Sigara, kahve ve güneşin trokanter kemik mineral yoğunluğu ile arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (Tablo 4-5).

Parametreler		Hasta Trokanter KMY	Kontrol Trokanter KMY	p
Sigara	Düzenli Kullanıyor	0.57±0.09	0.63±0.09	0.478
	Düzenli Kullanmıyor	0.57±0.10	0.76±0.17	
Kahve	Düzenli Kullanıyor	0.61±0.14	0.82±0.26	0.242
	Düzenli Kullanmıyor	0.57±0.10	0.73±0.15	
Güneş	Düzenli Güneş Alıyor	0.59±0.09	0.76±0.22	0.425
	Düzenli Güneş Almıyor	0.56±0.10	0.74±0.14	

Tablo 4-5: Sigara, Kahve Kullanımı ve Güneş Alımının Trokanter KMY ile İlişkisi

Lomber kemikte sigara, kahve ve güneşin kemiğin mineral dansitesi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (Tablo 4-6).

Parametreler		Hasta Lomber KMY	Kontrol Lomber KMY	p
Sigara	Düzenli Kullanıyor	0.77±0.13	0.98±0.07	0.797
	Düzenli Kullanmıyor	0.76±0.16	1.06±0.20	
Kahve	Düzenli Kullanıyor	0.74±0.20	1.08±0.17	0.758
	Düzenli Kullanmıyor	0.77±0.16	1.05±0.20	
Güneş	Düzenli Güneş Alıyor	0.80±0.12	1.11±0.29	0.166
	Düzenli Güneş Almıyor	0.75±0.17	1.03±0.14	

Tablo 4-6: Sigara, Kahve Kullanımı ve Güneş Alımının Lomber KMY ile İlişkisi

Ward kemiği için sigara, kahve, güneş ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4-7).

Parametreler		Hasta Ward KMY	Kontrol Ward KMY	p
Sigara	Düzenli Kullanıyor	0.57±0.12	0.72±0.26	0.797
	Düzenli Kullanmıyor	0.51±0.15	0.76±0.18	
Kahve	Düzenli Kullanıyor	0.53±0.11	0.78±0.24	0.544
	Düzenli Kullanmıyor	0.52±0.15	0.75±0.19	
Güneş	Düzenli Güneş Alıyor	0.57±0.15	0.74±0.21	0.319
	Düzenli Güneş Almıyor	0.50±0.14	0.77±0.19	

Tablo 4-7: Sigara, Kahve Kullanımı ve Güneş Alımının Ward KMY ile İlişkisi

Total kalça bölgesindeki kemik mineral yoğunluğunun güneş, sigara ve kahve gibi etkenlerle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Tablo 4-8).

Parametreler		Hasta Total Kalça KMY	Kontrol Total Kalça KMY	p
Sigara	Düzenli Kullanıyor	0.65±0.12	0.85±0.13	0.149
	Düzenli Kullanmıyor	0.75±0.13	0.95±0.16	
Kahve	Düzenli Kullanıyor	0.73±0.15	1.05±0.07	0.616
	Düzenli Kullanmıyor	0.74±0.13	0.92±0.16	
Güneş	Düzenli Güneş Alıyor	0.75±0.13	0.94±0.16	0.883
	Düzenli Güneş Almıyor	0.74±0.14	0.94±0.16	

Tablo 4-8: Sigara,Kahve Kullanımı ve Güneş Alımının Total Kalça KMY ile İlişkisi

Ulaşılan genotip sonuçlarının hasta ve kontrol gruplarında dağılımı tabloda gösterilmiştir (Tablo 4-9). Çalışmada incelenen 5 polimorfizmin (rs1800587, rs16944, rs1799814, rs4988321, rs35211496) hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış iken, D vitamin reseptör geninde bulunan rs2228570 numaralı polimorfizm osteoporoz varlığı ile ilişkilendirilmiştir ($p<0.05$).

Polimorfizm	Hasta n=105	Kontrol n=29	p
rs1800587			0.192
CC genotipi n (%)	61(%58,1)	12(%41,4)	
CT genotipi n(%)	35(%33,3)	15(%51,7)	
TT genotipi n(%)	9(%8,6)	2 (%6,9)	
rs16944			0.578
CC genotipi n (%)	36(%34,3)	10(%34,5)	
CT genotipi n(%)	50(%47,6)	16(%55,2)	
TT genotipi n(%)	19(%18,1)	3(%10,3)	
rs1799814			0.340
CC genotipi n (%)	83(%79)	26(%89,7)	
CA genotipi n(%)	19(%18,1)	2(%6,9)	
AA genotipi n(%)	3(%2,9)	1(%3,4)	
rs4988321			0.583
GG genotipi n (%)	88(%83,8)	26(%89,7)	
GA genotipi n(%)	14(%13,3)	3(%10,3)	
AA genotipi n(%)	3(%2,9)	0(%0)	
rs2228570			0.024
CC genotipi n (%)	61(%58,1)	10(%34,5)	
CT genotipi n(%)	34(%32,4)	12(%41,4)	
TT genotipi n(%)	10(%9,5)	7(%24,1)	
rs35211496			0.119
CC genotipi n (%)	83(%79)	20(%69)	
CT genotipi n(%)	17(%16,2)	9(%31)	
TT genotipi n(%)	5(%4,8)	0(%0)	

Tablo 4-9: Gruplararası Polimorfizm Genotip Dağılımı

Polimorfizmler allel sıklığı açısından değerlendirildiğinde rs1800587, rs16944, rs1799814, rs4988321 ve rs35211496 polimorfizmlerinin sıklıkları açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4-10). Rs2228570 numaralı polimorfizmi için C allelinin hastalık yatkınlığına pozitif etkisi gösterilmiştir (p=0.024).

Polimorfizm	Hasta n=105	Kontrol n=29	p	OR
Rs1800587				
C allel n(%)	157	39	0.253	1.443 (0.768-2.711)
T allel n(%)	53	19		
Rs16944				
T allel n(%)	88	22	0.586	0.847 (0.466-1.539)
C allel n(%)	122	36		
rs1799814				
C allel n(%)	185	54	0.277	1.824 (0.608-5.470)
A allel n(%)	25	4		
Rs4988321				
A allel n(%)	190	55	0.295	0.518 (0.148-1.809)
G allel n(%)	20	3		
Rs2228570				
C allel n(%)	156	32	0.005	2.347 (1.284-4.290)
T allel n(%)	54	26		
Rs35211496				
C allel n(%)	183	49	0.599	1.245 (0.550-2.820)
T allel n(%)	27	9		

Tablo 4-10: Polimorfizmlerin Gruplararası Allel Dağılımı

5. TARTIŞMA

Osteoporoz hastalığı World Health Organisation (WHO) tarafından düşük kemik kütlesi ve mikromimari bozukluk ile karakterize olarak kemik fragilitesi ve kırık yatkınlığının arttığı sistemik iskeletsel bir hastalık olarak tanımlananmıştır. İlerleyen yaş, cinsiyet hormonlarındaki değişiklikler, beslenme, genetik faktörler, ilaç kullanımı gibi bir çok etkenin oluşumunda rol oynadığı hastalık kemik kırıkları, ağrı, engellilik durumu, bakıcıya bağımlılık, ölüm gibi klinik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında boy, ağırlık gibi vücut ölçülerinin istatistiksel ilişkileri araştırılmıştır. Artan yaş ile birlikte 40 yaşından itibaren her birey 10 yılda boyundan 1.5 santim kaybetmektedir (159). Bu sınırdan daha yüksek boy azalması osteoporoz hastalığının indikatörü olarak görülmektedir. Bu çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında boy açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Boy ile birlikte ağırlık da osteoporoz ile ilişkilidir. Düşük kilo ve 21 in altında vücut kütle indeksi osteoporoz için risk faktörüdür. Menopozal geçiş dönemindeki kilo kayıplarının büyük bir bölümü kemik kütlesi kayıpları ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda osteoporoz hastalarının vücut ağırlıklarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Kalsiyum metabolizması ve d vitamini seviyesinin kemik biyolojisi üstüne etkileri osteoporoz konusunda yoğun çalışılan alanlardan biridir. Kalsiyum kemiğin ana yapı taşıdır ve iskelet vücudun kalsiyum deposunun %99 unu içermektedir. İskeletin sağlamlığını sağlamanın yanında kaslar, kalp, sinirsel aktivite, kan pıhtılaşması gibi olaylarda rol oynayan kalsiyumun kandaki seviyesi osteoporoz hastalığının ortaya çıkmadan engellenmesi ve tedavisi için büyük önem içermektedir. Kalsiyum kemik mineral dansitesini arttırarak kemik sağlığı üstüne pozitif etkide bulunmaktadır (160). Düşük kalsiyum seviyelerini düzenlemek amacıyla artan PTH hormone kemik rezorpsiyonunun hızlanmasına, kemik kaybına ve kırık riskinin artmasına neden olabilmektedir. Osteoporozlu hastalarda kandaki kalsiyum seviyelerinin değişken olmadığı gösterilmiştir (161). Çalışmamızda osteoporoz hastaları ve kontrol grubu kandaki kalsiyum seviyeleri açısından değerlendirilmiş ve kalsiyum miktarı ile osteoporoz hastalığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Kalsiyum regülatör hormon kalsitonin osteoklastlarda formasyonunda azalma ve organ kültürü,hayvan modellerinde kemik yıkımının inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir (162). Bunların sonucu olarak kalsitonin yüksek kemik yıkımı gözlenen hastalarda tedavi metodu olarak görülmektedir. Chestnut ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada kalsitonin kullanan hastalarda yeni kırık oluşumunu riskinin plasebo kullanan deneklere göre %33 daha az olduğu gösterilmiştir (163). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının kalsitonin seviyeleri ile hastalık arasında ilişki olup olmadığı incelenmiş ve kalsitonin seviyeleri ile osteoporoz hastalığı arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki bulunmamıştır.2010 yılında Haliloğlu ve arkadaşlarının çalışmaları bizim sonuçlarımızı desteklemekte ancak kalsiyum,kalsitonin ve vit-D3 seviyelerinin osteoporoz hastalığı ile ilişkili olup olmadığının keşfi için ek araştırmalar gerekmektedir.

Vücutta bir çok görevi olan D vitamini osteoblastlar üzerindeki etkileri ve kalsiyum hemostazının düzenlenmesi konusundaki yararları sebebiyle kemik için de büyük önem içermektedir. D vitaminindeki eksiklikler osteomalasiye yol açabilecek mineralizasyon problemleri, kas zayıflığı, osteoporoza yol açabilecek kemik kaybı ve kırıklara neden olabilmektedir (164). Çalışmamızda d vitamini düzeyleri osteoporoz grubunda kontrole göre yüksek bulunmuştur. Hastalarda ortalama 21.489 ± 13.4771 kontrol grubunda ise $19,493 \pm 10,9588$ olarak bulduğumuz d vitamini seviyeleri Türkiye’de kadınlarda ortalama d-vitamini miktarını araştıran araştırmacıların yayınları ile tutarlılık göstermektedir. Bununla birlikte bu değerler normal olarak kabul edilen 30ng/ml nin altındadır ve türk toplumundaki kadınlarda d vitamini takviyesi önerilmektedir. Çalışmamızda d vitamini düzeyleri osteoporoz grubunda kontrole göre yüksek bulunmuştur ancak çalışmamıza katılan hastalar tedavi için d vitamini desteği aldığı için bu parametrede doğru bir karşılaştırma yapılamamıştır. D vitamini yüksek olan hastalarda bu vitaminin regüle ettiği kalsiyumun miktarının kontrol grubu ile farklı olmaması ise kalsiyum düzeylerinin kontrolünün d vitamini dışında diğer parametreler ile de ciddi regüle edildiğini göstermektedir.

Sigara kullanımının osteoporoz hastalığı için bir risk faktörü olduğunu öne süren ilk kanıtlar 40 yıl öncesine dayanmaktadır(165.). Tütün kullanımının kemikler, kollajen sentezi, anjiyogenez ve nöromusküler fonksiyon üstüne negatif etkileri olduğu gösterilmiştir (166) Çok sayıda çalışma sigara kullanımının kemik kütlesini düşürdüğü ve kırık riskini arttırdığını raporlamaktadır (167). Bununla birlikte sigara kullanımı ve kemik kütlesi arasında herhangi bir ilişki göstermeyen çalışmalar da mevcuttur (168).

Çalışmamızda osteoporoz hastaları ve kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından anlamlı bir istatistiksel sonuç bulunmamıştır. Bu sonuç Uğurlu ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmanın sonuçları ile çelişkilidir (169). Çalışmalar arasında incelenen kemik bölgelerinin farklı olması, deneklerin karakterizasyonu ve dizayn farklılıkları sonuçlar arasındaki tutarsızlığın oluşumuna sebep olmaktadır. Kemik mineral yoğunluğundaki değişimin direkt olarak sigara yüzünden mi yoksa sigara kullanan grupta yaygın olarak gözlenen diğer özellikler (düşük kilo, alkol kullanımı vb) yüzünden mi oluştuğunun analizi sigaranın hastalık üstüne etkisi konusunda daha temiz bilgiler verecektir.

Tüm dünyada yaygın olarak tüketilen kahvenin sağlık üstüne bir çok raporlanmış negatif ve pozitif etkisi bulunmaktadır. İçerdiği antioksidanlar ve bazı biyoaktif bileşenlerin Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşma riskini azalttığı, inflamasyonu azaltıcı etkisi olduğu ve bazı metabolik hastalıkların oluşumunun riskini düşürdüğü düşünülen kahvenin bu muhtemel yararlarının yanında uykusuzluk, gerginlik, kalp atım hızında artış, kas tremorları gibi negatif etkileri de bulunmaktadır (170). Bunun yanında kahve tüketimi oluşturduğu diüretik etki sonucunda dehidrasyon ve sıvı dengeside bozukluğa yol açarak idrar ile kalsiyum kaybına sebep olmaktadır (171).

Kahve tüketimi ile kemik mineral yoğunluğu ve osteoporoz arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları tutarsızlık içermektedir. Örneğin ülkemizde 40 yaş üstü 200 postmenopozal Türk kadın hastada ve Kore’de 2014 yılında 1761 premenopozal kadında gerçekleştirilen çalışmalarda kahve tüketimi ve kemik mineral yoğunluğu arasında ilişki bulunmamışken (172,173), İsveç’de gerçekleştirilen çalışmada kahve tüketimi kemik mineral yoğunluğunda hafif azalma ile ilişkilendirilmiştir (174). Bu tez çalışmasında ise kahve tüketimi ve osteoporoz hastalığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Vitamin D, gerek kalsiyum, fosfat dengesindeki rolü gerekse osteoblastlar üzerindeki direkt etkisi ile kemik sağlığı açısından önemlidir. Besinler ile alınması zorunlu olan diğer vitaminlerin aksine D vitamini UV radyasyonunun tetiklediği deri aracılı fotosentetik reaksiyonlar ile üretilmektedir. Bunun sonucu olarak vücutta yeterli D vitamininin bulunması için düzenli güneş alımı gerekmektedir. Çalışmamızda katılan deneklerin hastalık durumu, farklı kemiklerdeki kemik mineral yoğunlukları ve deneklerin güneşe düzenli bir şekilde maruz kalıp kalmadıkları arasındaki ilişki

araştırılmıştır. Düzenli biçimde güneşe maruz kalma ve osteoporoz hastalığı arasında hasta ve kontrol gruplarında anlamlı bir istatistiksel sonuca ulaşılmamıştır. Aynı şekilde femur,ward,kalça,trokanter,lomber bölgelerindeki kemik mineral yoğunluğunun güneş ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.

Genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı osteoporoz multifaktöriyel bir hastalıktır. Bu tip hastalıklarda hastalık genotipin çevre ile etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Aile ve ikiz çalışmalar genetik faktörlerin kemik mineral yoğunluğunu %50-80, kemik şeklini %70-85, kemikte yapım yıkım olaylarını %40-70, kemik mikroyapısını %50-60, kırık riskini ise %25-48 oranında etkilediğini göstermektedir (175).

İnterlökinler intraselüler sinyallere cevap olarak pro veya anti inflamatuvar cevaplar oluşmasına neden olan moleküllerdir. Kemik, formasyon ve rezorpsiyon olaylarının ikisini de regüle edebilen IL-1 e karşı aşırı duyarlıdır. IL-1 in osteoklast formasyonu, farklılaşması, fonksiyonu üstüne direk ve indirekt etkileri bulunduğu kanıtlanmış ve bu sonuçlar interlökin 1 i kemik ilişkili hastalıklar için hedef haline geritmiştir. Bu çalışmada araştırılan IL-1a genindeki rs1800587 polimorfizmi ile hastalık arasında allel ve genotip bazında istatistiksel bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde bulunan çalışmalar ulaştığımız sonucu desteklemektedir(176). Bu tez çalışması bu polimorfizmin bilgilerimiz dahilinde Türk popülasyonundan osteoporoz hastalarında incelendiği ilk çalışmadır.

IL-1B genindeki rs16944 numaralı polimorfizm için farklı popülasyonlarda birbiriyle tutarsız sonuçlar bulunmaktadır. Nemetz ve arkadaşlarının düşük kemik kütlesi ile ilişkilendirdiği bu polimorfizm (177),benzer şekilde Chen ve arkadaşları tarafından postmenopozal kadınlarda kemik mineral dansitesi ile ilişkili bulmuştur. Bununla birlikte bu polimorfizm ile osteoporoz hastalığı arasında allel dağılımı ve genotip dağılımı bazında anlamlı istatistiksel ilişki gözlemlemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (178). Tez çalışmamızda rs16944 numaralı polimorfizm ile osteoporoz, kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı istatistiksel bir ilişki bulunmamıştır.

Östrojen metabolizmasına olan etkisinin sonucunda kemik biyolojisini etkileyen CYP ler aynı zamanda osteoporoz ve kırıklar için büyük bir risk faktörü olarak görülen sigara,ilaçlar ile alınan moleküllerin de metabolize edilmesini sağlamaktadır.CYP genlerindeki polimorfizmler ile kemik kütlesi, kemik mineral dansitesi ve çeşitli kemik hastalıklarını ilişkilendirmiş çalışmalar bulunmaktadır (179). Gerçekleştirdiğimiz tez

çalışmasında CYP1a1 genindeki C4887a polimorfizmi allel ve genotip dağılımı bazında osteoporoz hastalığı için bir risk faktörü olarak bulunmamıştır.

LRP5 geninin Osteoblast büyüme ve farklılaşmasını regüle eden ve böylece kemik dansitesi, kemik metabolizmasında rol oynayan wNT sinyal yolağı üstüne büyük etkileri olduğu keşfedilmiştir. Aynı zamanda kan şekeri ve kan lipid metabolizması üstüne büyük rol oynayan LRP5 kemik gelişimi ve sağlığı için büyük önem taşımaktadır. Tez çalışmamızda araştırdığımız rs4988321 numaralı polimorfizm ile osteoporoz hastalığını ilişkilendiren çalışmalar bulunmaktadır (180). Bununla birlikte literatürde bu polimorfizm ile osteoporoz hastalığı arasındaki ilişki araştıran çalışmalarda çelişkiler bulunmaktadır. Çalışmamızda rs4988321 polimorfizmi ve osteoporoz hastalığı arasında allel dağılımı ve genotip dağılımı bazında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Kruk ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçları bulgularımızı desteklemektedir (181). Çalışmalar arasındaki sonuç farklılıklarının popülasyon farkı, denek ve kontrol sayılarındaki farklılıklar sebebiyle olduğu düşünülmektedir.

Vitamin D reseptörü (VDR) 1,25(OH)2D3 e bağlanarak bu molekülerin etkilerinin oluşmasına aracı olan bir intraselüler hormon reseptörüdür. VDR geni bir çok polimorfik bölge içermektedir ve bu bölgelerdeki mutasyonların sonucunda bir çok hastalık ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıkların yanında VDR genindeki polimorfizmler farklı popülasyonlarda kemik mineral dansitesi ve osteoporoz ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin Gross ve arkadaşları Meksika'lı postmenopozal kadın deneklerde VDR genindeki rs2228570 polimorfizminin varlığının düşük kemik mineral dansitesi ile anlamlı korelasyon gösterdiğini kanıtlamıştır (182). Singh ve arkadaşları da gerçekleştirdikleri çalışma sonucunda Hint kökenli postmenopozal kadınlarda T allelini osteoporoz için bir risk faktörü olarak raporlamıştır. Buna zıt olarak ülkemizde 203 postmenopozal kadın denek içeren bir çalışmada ise CC genotipi düşük kemik mineral dansitesi ile ilişkilendirilmiştir(183). Rs2228570 polimorfizmi ile osteoporoz,kemik mineral yoğunluğu arasında ilişki göstermeyen çalışmalar da bulunmaktadır (184). Çalışmamızda rs2228570 numaralı polimorfizmin için C allelinin hastalığı riskini arttırdığı gösterilmiştir. Sonuçlar arasındaki farklılıklar çalışmaların gerçekleştirildiği popülasyonların farklı olması, örneklem büyüklüğündeki farklılıklar yüzünden oluşabilmektedir.

RANK ve RANKL tümör nekroz faktör ailesinde bulunan osteoklast gelişimi ve kemik metabolizmasında rol oynayan önemli bir reseptör-ligand çiftidir. Kemik yeniden yapılanması sağlıklı kemik varlığı için büyük önem arz etmekte, RANK ve RANKL arasındaki iletişim ise bu yeniden yapılanmanın ilk aşaması olan osteoklastogenezin regülasyonunda büyük rol oynamaktadır. İşleten ve arkadaşlarının 100ü hasta 78i kontrol grubunda olan 178 postmenopozal kadında gerçekleştirdiği çalışmada osteoporoz hastalarının bulunduğu grup ile kontrol grubu arasında kemik mineral dansitesi ile rs35211496 polimorfizm genotipi arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadığı gösterilmiştir (185). Bu tez çalışmasında da rs35211496 numaralı polimorfizm hastalarda osteoporoz varlığı için femur, lomber, ward, kalça, trokanter bölge kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisi açısından değerlendirilmiş, bahsettiğimiz çalışmalar ile uyumlu olarak anlamlı istatistiksel bir sonuca ulaşılmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Taichman RS. Blood and bone: Two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem-cell niche. *Blood*. 2005. doi:10.1182/blood-2004-06-2480
2. Feng X. Chemical and Biochemical Basis of Cell-Bone Matrix Interaction in Health and Disease. *Curr Chem Biol*. 2012. doi:10.2174/2212796810903020189
3. <https://open.oregonstate.education/aandp/chapter/6-3-bone-structure/>
4. Capulli M, Paone R, Rucci N. Osteoblast and osteocyte: Games without frontiers. *Arch Biochem Biophys*. 2014. doi:10.1016/j.abb.2014.05.003
5. Marks SC, Popoff SN. Bone cell biology: The regulation of development, structure, and function in the skeleton. *Am J Anat*. 1988. doi:10.1002/aja.1001830102
6. Jensen ED, Gopalakrishnan R, Westendorf JJ. Regulation of gene expression in osteoblasts. *BioFactors*. 2010. doi:10.1002/biof.72
7. Hu L, Yin C, Zhao F, Ali A, Ma J, Qian A. Mesenchymal stem cells: Cell fate decision to osteoblast or adipocyte and application in osteoporosis treatment. *Int J Mol Sci*. 2018. doi:10.3390/ijms19020360
8. Grigoriadis AE, Heersche JNM, Aubin JE. Differentiation of muscle, fat, cartilage, and bone from progenitor cells present in a bone-derived clonal cell population: Effect of dexamethasone. *J Cell Biol*. 1988. doi:10.1083/jcb.106.6.2139
9. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. Osf2/Cbfa1: A transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell*. 1997. doi:10.1016/S0092-8674(00)80257-3
10. Rutkovskiy A, Stenslkken K-O, Vaage IJ. Osteoblast Differentiation at a Glance. *Med Sci Monit Basic Res*. 2016. doi:10.12659/msmbr.901142
11. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003. doi:10.1038/nature01658
12. Boyce BF, Hughes DE, Wright KR, Xing L, Dai A. Recent advances in bone biology provide insight into the pathogenesis of bone diseases. *Lab Invest*. 1999.

13. Crockett JC, Mellis DJ, Scott DI, Helfrich MH. New knowledge on critical osteoclast formation and activation pathways from study of rare genetic diseases of osteoclasts: Focus on the RANK/RANKL axis. *Osteoporos Int*. 2011. doi:10.1007/s00198-010-1272-8
14. Takayanagi H. Osteoimmunology: Shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol*. 2007. doi:10.1038/nri2062
15. Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet*. 2003. doi:10.1038/nrg1122
16. Sodek J, McKee MD. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontol 2000*. 2000. doi:10.1034/j.1600-0757.2000.2240106.x
17. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. 2008. doi:10.1016/j.abb.2008.03.018
18. Lee NK. Molecular Understanding of Osteoclast Differentiation and Physiology. *Endocrinol Metab*. 2010 Dec;25(4):264-269. <https://doi.org/10.3803/EnM.2010.25.4.264>
19. Marotti G. The structure of bone tissues and the cellular control of their deposition. *Ital J Anat Embryol*. 1996.
20. FROST HM. In vivo osteocyte death. *J Bone Joint Surg Am*. 1960. doi:10.2106/00004623-196042010-00011
21. Bonewald, Lynda. (2011). The Amazing Osteocyte. *J Bone Miner Res*. 26. 229-238. 10.1002/jbmr.320.
22. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: An endocrine cell . . . and more. *Endocr Rev*. 2013. doi:10.1210/er.2012-1026
23. Kobayashi S, Takahashi HE, Ito A, et al. Trabecular minimodeling in human iliac bone. *Bone*. 2003. doi:10.1016/S8756-3282(02)00947-X
24. Katsimbri P. The biology of normal bone remodelling. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017. doi:10.1111/ecc.12740
25. Harinarayan C V. Thyroid bone disease. *Indian J Med Res*. 2012. doi:10.4103/0971-5916.93417
26. Frost, H. M. (1987). "Bone 'Mass' and the 'Mechanostat': A Proposal." *The Anatomical Record* 219: 1-9.).

27. Frost, H. M. (2003). "Bone's Mechanostat: A 2003 Update." *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology* 275A(2): 1081-1101.)
28. Kenkre JS, Bassett JHD. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem.* 2018. doi:10.1177/0004563218759371
29. Geraldès, Diogo. (2013). Orthotropic Modelling of the Skeletal System.
30. Eriksen EF, Gundersen HJG, Melsen F, Mosekilde L. Reconstruction of the formative site in iliac trabecular bone in 20 normal individuals employing a kinetic model for matrix and mineral apposition. *Metab Bone Dis Relat Res.* 1984. doi:10.1016/0221-8747(84)90066-3
31. Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. In: *Annals of the New York Academy of Sciences.* ; 2007. doi:10.1196/annals.1402.018
32. Rucci N. Molecular biology of bone remodelling. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2008.
33. Troen BR. The role of cathepsin K in normal bone resorption. *Drug News Perspect.* 2005. doi:10.1358/dnp.2004.17.1.829022
34. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008. doi:10.2215/CJN.04151206
35. Silver IA, Murrills RJ, Etherington DJ. Microelectrode studies on the acid microenvironment beneath adherent macrophages and osteoclasts. *Exp Cell Res.* 1988. doi:10.1016/0014-4827(88)90191-7
36. Delaissé JM, Andersen TL, Engsig MT, Henriksen K, Troen T, Blavier L. Matrix metalloproteinases (MMP) and cathepsin K contribute differently to osteoclastic activities. *Microsc Res Tech.* 2003. doi:10.1002/jemt.10374
37. Xing L, Boyce BF. Regulation of apoptosis in osteoclasts and osteoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005. doi:10.1016/j.bbrc.2004.11.072
38. Everts V, Delaissé JM, Korper W, et al. The bone lining cell: Its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation. *J Bone Miner Res.* 2002. doi:10.1359/jbmr.2002.17.1.77
39. Bonewald LF, Mundy GR. Role of transforming growth factor beta in bone remodeling: A review. *Connect Tissue Res.* 1989. doi:10.3109/03008208909002418

40. Matsuo K, Otaki N. Bone cell interactions through Eph/ephrin: Bone modeling, remodeling and associated diseases. *Cell Adhes Migr.* 2012. doi:10.4161/cam.20888
41. Sims NA, Martin TJ. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *Bonekey Rep.* 2014. doi:10.1038/bonekey.2013.215
42. Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends Mol Med.* 2005. doi:10.1016/j.molmed.2004.12.004
43. Eriksen EF, Gundersen HJG, Melsen F, Mosekilde L. Reconstruction of the formative site in iliac trabecular bone in 20 normal individuals employing a kinetic model for matrix and mineral apposition. *Metab Bone Dis Relat Res.* 1984. doi:10.1016/0221-8747(84)90066-3
44. Anderson HC. Matrix vesicles and calcification. *Curr Rheumatol Rep.* 2003. doi:10.1007/s11926-003-0071-z
45. Burger EH, Klein-Nulend J, Smit TH. Strain-derived canalicular fluid flow regulates osteoclast activity in a remodelling osteon - A proposal. *J Biomech.* 2003. doi:10.1016/S0021-9290(03)00126-X
46. Atkins GJ, Findlay DM. Osteocyte regulation of bone mineral: A little give and take. *Osteoporos Int.* 2012. doi:10.1007/s00198-012-1915-z
47. Anderson H. C. The role of matrix vesicles in growth plate development and biomineralization. *Front Biosci.* 2005. doi:10.2741/1576
48. Cui L, Houston DA, Farquharson C, MacRae VE. Characterisation of matrix vesicles in skeletal and soft tissue mineralisation. *Bone.* 2016. doi:10.1016/j.bone.2016.04.007
49. Lind M, Deleuran B, Thestrup-Pedersen K, SØBalle K, Eriksen EF, Bünger C. Chemotaxis of human osteoblasts: Effects of osteotropic growth factors. *APMIS.* 1995. doi:10.1111/j.1699-0463.1995.tb01089.x
50. Berger C, Goltzman D, Langsetmo L, et al. Peak bone mass from longitudinal data: Implications for the prevalence, pathophysiology, and diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2010. doi:10.1002/jbmr.95
51. <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/osteoporosis/bone-mass>.

52. Leppälä J, Kannus P, Niemi S, Sievänen H, Vuori I, Järvinen M. An early-life femoral shaft fracture and bone mineral density at adulthood. *Osteoporos Int*. 1999. doi:10.1007/s001980050237
53. Gordon CM, Zemel BS, Wren TAL, et al. The Determinants of Peak Bone Mass. *J Pediatr*. 2017. doi:10.1016/j.jpeds.2016.09.056
54. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, O'Karma M, Wallace TC, Zemel BS. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 2016 Apr;27(4):1281-1386. doi:10.1007/s00198-015-3440-3. Epub 2016 Feb 8. Review. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2016 Apr;27(4):1387. PubMed PMID: 26856587; PubMed Central PMCID: PMC4791473.
55. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings SR. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. *Am J Epidemiol*. 1992. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116314
56. Bartl R. BC. Definition of Osteoporosis. In: *Bone Disorders*. Springer, Cham. ; 2017.
57. Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. Type 1/Type 2 Model for involutional osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, ed. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press; 2001. p.49-58.).
58. Wright NC, Looker AC, Saag KG, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res*. 2014;29(11):2520–2526. doi:10.1002/jbmr.2269
59. Gheita TA, Hammam N (2018) Epidemiology and awareness of osteoporosis: a viewpoint from the Middle East and North Africa. *Int J Clin Rheumatol* 13:134–147)
60. Elffors I, Allander E, Kanis JA, Gullberg B, Johnell O, Dequeker J et al (1994) The variable incidence of hip fracture in Southern Europe: the MEDOS Study. *Osteoporos Int* 4:253–263).
61. Tuzun, S., Eskiurt, N., Akarimak, U. et al. *Osteoporos Int* (2012) 23: 949. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1655-5>).

62. Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med*. 2007. doi:10.1038/nm1593
63. Cohen JE, Wakefield CE, Cohn RJ. Nutritional interventions for survivors of childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. doi:10.1002/14651858.CD009678.pub2
64. Shin S, Sung J, Joung H. A fruit, milk and whole grain dietary pattern is positively associated with bone mineral density in Korean healthy adults. *Eur J Clin Nutr*. 2015. doi:10.1038/ejcn.2014.231
65. Moayyeri A. The Association Between Physical Activity and Osteoporotic Fractures: A Review of the Evidence and Implications for Future Research. *Ann Epidemiol*. 2008. doi:10.1016/j.annepidem.2008.08.007
66. WU J, YAMAKAWA J, TABATA I, YOSHITAKE Y, HIGUCHI M. THE EFFECTS OF SWIMMING EXERCISE ON BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. *Japanese J Phys Fit Sport Med*. 2000. doi:10.7600/jspfsm1949.49.543
67. Rauh MJ, Nichols JF, Barrack MT. Relationships among injury and disordered eating, menstrual dysfunction, and low bone mineral density in high school athletes: A prospective study. *J Athl Train*. 2010. doi:10.4085/1062-6050-45.3.243
68. Ganry O, Baudoin C, Fardellone P (2000) Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women: the EPIDOS Study. *Epidemiologie de l'Osteoporose*. *Am J Epidemiol* 151:773–780
69. Tucker KL, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Qiao N, Hannan MT, Sripanyakorn S, Cupples LA, Kiel DP (2009) Effects of beer, wine, and liquor intakes on bone mineral density in older men and women. *Am J Clin Nutr* 89:1188–1196
70. Maurel, D.B., Boisseau, N., Benhamou, C.L. et al. Osteoporos Int (2012) 23: 1. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1787-7>.
71. Röjdmärk S, Rydvald Y, Aquilonius A, Brismar K. Insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF-binding protein-1 concentrations in serum of normal subjects after alcohol ingestion: evidence for decreased IGF-1 bioavailability. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Mar;52(3):313-8. PubMed PMID: 10718829.

72. Rachdaoui N, Sarkar DK. Effects of alcohol on the endocrine system. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(3):593–615. doi:10.1016/j.ecl.2013.05.008
73. Cheung RC, Gray C, Boyde A, Jones SJ (1995) Effects of ethanol on bone cells in vitro resulting in increased resorption. *Bone* 16:143–147.
74. Maurel DB, Benaitreau D, Jaffré C, et al. Effect of the alcohol consumption on osteocyte cell processes: a molecular imaging study. *J Cell Mol Med.* 2014;18(8):1680–1693. doi:10.1111/jcmm.12113.
75. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 2001. doi:10.1007/BF02390832
76. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005. doi:10.1007/s00198-004-1640-3
77. Jensen J, Christiansen C, Rødbro P. Cigarette Smoking, Serum Estrogens, and Bone Loss during Hormone-Replacement Therapy Early after Menopause. *N Engl J Med.* 2010. doi:10.1056/nejm198510173131602
78. Kline J, Tang A, Levin B. Smoking, alcohol and caffeine in relation to two hormonal indicators of ovarian age during the reproductive years. *Maturitas.* 2016. doi:10.1016/j.maturitas.2016.07.010
79. Ko CH, Chan RLY, Siu WS, et al. Deteriorating Effect on Bone Metabolism and Microstructure by Passive Cigarette Smoking Through Dual Actions on Osteoblast and Osteoclast. *Calcif Tissue Int.* 2015. doi:10.1007/s00223-015-9966-8
80. Ajiro Y, Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Nakajima S, Ogawa T. Impact of Passive Smoking on the Bones of Rats. *Orthopedics.* 2010. doi:10.3928/01477447-20100104-14
81. Holmberg T, Bech M, Curtis T, Juel K, Grønbæk M, Brixen K. Association between passive smoking in adulthood and phalangeal bone mineral density: Results from the KRAM study-the Danish Health Examination Survey 2007-2008. *Osteoporos Int.* 2011. doi:10.1007/s00198-010-1506-9
82. Kim KH, Lee CM, Park SM, et al. Secondhand smoke exposure and osteoporosis in never-smoking postmenopausal women: The Fourth Korea

National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int*. 2013. doi:10.1007/s00198-012-1987-9

83. Prada D, Zhong J, Colicino E, et al. Association of air particulate pollution with bone loss over time and bone fracture risk: analysis of data from two independent studies. *Lancet Planet Health*. 2017;1(8):e337–e347. doi:10.1016/S2542-5196(17)30136-5

84. Chang KH, Chang MY, Muo CH, Wu TN, Hwang BF, Chen CY, et al. Exposure to air pollution increases the risk of osteoporosis: a nationwide longitudinal study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(17):e733).

85. Azuma K, Adachi Y, Hayashi H, Kubo KY. Chronic Psychological Stress as a Risk Factor of Osteoporosis. *J UOEH*. 2015 Dec 1;37(4):245-53. doi:10.7888/juoeh.37.245. Review. PubMed PMID: 26667192.

86. Buehring B, Viswanathan R, Binkley N, Busse W. Glucocorticoid-induced osteoporosis: An update on effects and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2013. doi:10.1016/j.jaci.2013.08.040

87. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2005. doi:10.1007/s11914-005-0017-7

88. Ramsey-Goldman R. Missed opportunities in physician management of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Arthritis Rheum*. 2002. doi:10.1002/art.10619

89. Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R. Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005. doi:10.1016/j.bbrc.2005.01.117

90. Canalis E, Centrella M, Burch W, McCarthy TL. Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest*. 1989. doi:10.1172/JCI113885

91. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: Screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014. doi:10.1177/1759720X14546350

92. Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009. doi:10.1016/j.critrevonc.2008.07.013

93. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ*. 2008. doi:10.1503/cmaj.071330
94. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *J Am Med Assoc*. 2006. doi:10.1001/jama.296.24.2947
95. Clarke BL. Bone mineral density loss and recovery during 48 months in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Yearb Med*. 2011. doi:10.1016/s0084-3873(08)79311-8
96. Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab*. 2006. doi:10.1186/1743-7075-3-36
97. Tang Axelsen C, Bonde Jensen A, Hugger Jakobsen E, Bechmann T. Bone loss during neoadjuvant/adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer: A retrospective cohort study. *Mol Clin Oncol*. 2018. doi:10.3892/mco.2018.1615
98. <https://www.oncolink.org/support/side-effects/bone-health/bone-health-after-cancer>.
99. Muir JM, Andrew M, Hirsh J, et al. Histomorphometric analysis of the effects of standard heparin on trabecular bone in vivo. *Blood*. 1996.
100. Lundgren E, Rastad J, Thurfjell E, Åkerström G, Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery*. 1997. doi:10.1016/S0039-6060(97)90357-3
101. Wishart J, Horowitz H, Need A, Nordin BEC. Relationship between forearm and vertebral mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*. 1990. doi:10.1001/archinte.150.6.1329
102. Sneddon WB, Magyar CE, Willick GE, et al. Ligand-selective dissociation of activation and internalization of the parathyroid hormone (PTH) receptor: Conditional efficacy of PTH peptide fragments. *Endocrinology*. 2004. doi:10.1210/en.2003-1185
103. Gravallesse EM. Bone destruction in arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002. doi:10.1136/ard.61.suppl_2.ii84
104. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis*. 1995. doi:10.1136/ard.54.1.49

105. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWW, Leufkens HGM, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006. doi:10.1002/art.22117
106. Goldring SR, Gravallese EM. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: Diagnosis and therapeutic implications. *Arthritis Res.* 2000. doi:10.1186/ar67
107. Chu CQ, Field M, Feldmann M, Maini RN. Localization of Tumor Necrosis Factor α in Synovial Tissues and at the Cartilage-Pannus Junction in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991. doi:10.1002/art.1780340908
108. Chabaud M, Durand JM, Buchs N, et al. Human interleukin-17: A T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum.* 1999. doi:10.1002/1529-0131(199905)42:5<963::AID-ANR15>3.0.CO;2-E
109. Lorenzo J. Cytokines and the Pathogenesis of Osteoporosis. In: *Osteoporosis: Fourth Edition.* ; 2013. doi:10.1016/B978-0-12-415853-5.00038-8
110. Butterfield DA, Boyd-Kimball D. Amyloid β -Peptide(1-42) Contributes to the Oxidative Stress and Neurodegeneration Found in Alzheimer Disease Brain. *Brain Pathol.* 2006. doi:10.1111/j.1750-3639.2004.tb00087.x
111. Behl C, Davis JB, Lesley R, Schubert D. Hydrogen peroxide mediates amyloid β protein toxicity. *Cell.* 1994. doi:10.1016/0092-8674(94)90131-7
112. Jules J, Zhang P, Ashley JW, et al. Molecular basis of requirement of receptor activator of nuclear factor κ B signaling for interleukin 1-mediated osteoclastogenesis. *J Biol Chem.* 2012. doi:10.1074/jbc.M111.296228
113. Hye SP, Seung HL, Park D, et al. Sequential activation of phosphatidylinositol 3-kinase, β Pix, Rac1, and Nox1 in growth factor-induced production of H_2O_2 . *Mol Cell Biol.* 2004. doi:10.1128/MCB.24.10.4384-4394.2004
114. Bodmer JL, Schneider P, Tschopp J. The molecular architecture of the TNF superfamily. *Trends Biochem Sci.* 2002. doi:10.1016/S0968-0004(01)01995-8

115. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med*. 2004 Apr 15;350(16):1655–1664.
116. Coleman RE, Roodman, Smith, Body, Suva, Vessella. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-0931
117. Zhang J, Dai J, Qi Y, et al. Osteoprotegerin inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth in the bone. *J Clin Invest*. 2001. doi:10.1172/JCI11685
- 118.. Mundy GR. Metastasis to bone: Causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2002. doi:10.1038/nrc867
119. Boyde A, Maconnachie E, Reid SA, Delling G, Mundy GR. Scanning electron microscopy in bone pathology: review of methods, potential and applications. *Scan Electron Microsc*. 1986.
120. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):8–27. doi:10.1111/imr.12621
121. S. Durum, Interleukin-1 in the Immune Response and the Role of Ia Molecules in Interleukin-1 Production, *Rheumatology*, Volume XXIV, Issue suppl_1, 01 January 1985, Pages 10–11, https://doi.org/10.1093/rheumatology/XXIV.suppl_1.10
122. Bensi G, Raugei G, Palla E, Carinci V, Tornese Buonamassa D, Melli M. Human interleukin-1 beta gene. *Gene*. 1987;52(1):95-101. PubMed PMID: 2954882.
123. Alheim K, McDowell TL, Symons JA, Duff GW, Bartfai T. An AP-1 site is involved in the NGF induction of IL-1 alpha in PC12 cells. *Neurochem Int*. 1996 Nov;29(5):487-96. PubMed PMID: 8939459.
124. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CYP1A1>
125. Napoli N, Faccio R, Shrestha V, Bucchieri S, Rini GB, Armamento-Villareal R. Estrogen metabolism modulates bone density in men. *Calcif Tissue Int*. 2007 Apr;80(4):227-32. Epub 2007 Apr 4. PubMed PMID: 17406768.

126. Okman-Kilic T. Estrogen deficiency and osteoporosis. In: Dionyssiotis Y, editor. *Advances in Osteoporosis*. (Chap. 2). London: Intech Open Limited; 2015:7–18.
127. Sárová I, Březinová J, Zemanová Z, Gančarčíková M, Vydra J, Cermák J, Michalová K. A novel gene LRP5 on 11q13.2 is rearranged in two patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2011 Nov;35(11):e200-2. doi:10.1016/j.leukres.2011.07.022. Epub 2011 Aug 6. PubMed PMID: 21821287.
128. He X, Semenov M, Tamai K, Zeng X. LDL receptor-related proteins 5 and 6 in Wnt/beta-catenin signaling: arrows point the way. *Development*. 2004 Apr;131(8):1663-77. (REVIEW) PMID 15084453
129. Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, Dupuis J, Osborne M, Folz C, Manning SP, Swain PM, Zhao SC, Eustace B, Lappe MM, Spitzer L, Zweier S, Braunschweiger K, Benchekroun Y, Hu X, Adair R, Chee L, FitzGerald MG, Tulig C, Caruso A, Tzellas N, Bawa A, Franklin B, McGuire S, Nogues X, Gong G, Allen KM, Anisowicz A, Morales AJ, Lomedico PT, Recker SM, Van Eerdewegh P, Recker RR, Johnson ML. A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *Am J Hum Genet*. 2002 Jan;70(1):11-9. Epub 2001 Dec 3. PubMed PMID: 11741193; PubMed Central PMCID: PMC419982.
130. Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis*. 2008;4(2):68–75. doi:10.4161/org.4.2.5851
131. Glass DA 2nd, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H, Taketo MM, Long F, McMahon AP, Lang RA, Karsenty G. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell*. 2005 May;8(5):751-64. PubMed PMID: 15866165.
132. Norwitz NG, Mota AS, Misra M, Ackerman KE. LRP5, Bone Density, and Mechanical Stress: A Case Report and Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Mar 26;10:184. doi: 10.3389/fendo.2019.00184. eCollection 2019. PubMed PMID:30972028; PubMed Central PMCID: PMC6443714.

133. Van Wesenbeeck L, Cleiren E, Gram J, et al. Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. *Am J Hum Genet.* 2003;72(3):763–771. doi:10.1086/368277
134. Mizuguchi, T., Furuta, I., Watanabe, Y. *et al.* LRP5, low-density-lipoprotein-receptor-related protein 5, is a determinant for bone mineral density. *J Hum Genet* **49**, 80–86 (2004) doi:10.1007/s10038-003-0111-6
- 135.R. Koren, “Vitamin D receptor defects: The story of hereditary resistance to vitamin D,” *Pediatr. Endocrinol. Rev.*, 2006.
- 136.A. R. Baker et al., “Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1988.
- 137.M. Labuda et al., “Two hereditary defects related to vitamin D metabolism map to the same region of human chromosome 12q13–14,” *J. Bone Miner. Res.*, 1992.
- 138.K. I. Miyamoto et al., “Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter,” *Mol. Endocrinol.*, 1997.
- 139.M. R. Hughes et al., “Point mutations in the human vitamin D receptor gene associated with hypocalcemic rickets,” *Science* (80-.), 1988.
- 140.A. G. Uitterlinden, Y. Fang, J. B. J. Van Meurs, H. A. P. Pols, and J. P. T. M. Van Leeuwen, “Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms,” *Gene*. 2004.
- 141.J. M. Valdivielso and E. Fernandez, “Vitamin D receptor polymorphisms and diseases,” *Clinica Chimica Acta*. 2006.
- 142.K. Arita, A. Nanda, V. Wessagowit, M. Akiyama, Q. A. Alsaleh, and J. A. McGrath, “A novel mutation in the VDR gene in hereditary vitamin D-resistant rickets,” *Br. J. Dermatol.*, 2008.
- 143.T. Carling, J. Rastad, G. Åkerström, and G. Westin, “Vitamin D receptor (VDR) and parathyroid hormone messenger ribonucleic acid levels correspond to polymorphic VDR alleles in human parathyroid tumors,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998.
- 144.A. G. Uitterlinden et al., “Vitamin D receptor genotype is associated with radiographic osteoarthritis at the knee,” *J. Clin. Invest.*, 1997.

- 145.Y. Ban, M. Taniyama, and Y. Ban, "Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with Graves' disease in the Japanese population," J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000.
- 146.P. Selvaraj, S. M. Kurian, G. Chandra, A. M. Reetha, N. Charles, and P. R. Narayanan, "Vitamin D receptor gene variants of BsmI, ApaI, TaqI, and FokI polymorphisms in spinal tuberculosis [7]," Clinical Genetics. 2004.
- 147.N. A. Morrison, R. Yeoman, P. J. Kelly, and J. A. Eisman, "Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin," Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 1992.
- 148.P. Costanzo, A. Santini, L. Fattore, E. Novellino, and A. Ritieni, "Toxicity of aflatoxin B1 towards the vitamin D receptor (VDR)," Food Chem. Toxicol., 2015.
- 149.P. W. Jurutka, G. K. Whitfield, J. C. Hsieh, P. D. Thompson, C. A. Haussler, and M. R. Haussler, "Molecular Nature of the Vitamin D Receptor and its Role in Regulation of Gene Expression," Rev. Endocr. Metab. Disord., 2001.
150. C. Gross, T. R. Eccleshall, P. J. Malloy, M. L. Villa, R. Marcus, and D. Feldman, "The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal mexican-American women," J. Bone Miner. Res., 2010.
- 151.M. Singh, P. Singh, S. Singh, P. K. Juneja, and T. Kaur, "Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism influences the risk of osteoporosis in postmenopausal women of Northwest India," Arch. Osteoporos., 2013.
- 152.T. Yoldemir, D. G. Yavuz, G. Anik, N. Verimli, and M. Erenus, "OOP in ANSI-C," Climacteric, 2011.
- 153.M. Durusu Tanrioer et al., "Evaluation of the effects of vitamin D receptor and estrogen receptor 1 gene polymorphisms on bone mineral density in postmenopausal women," Clin. Rheumatol., 2010.
154. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond. Front Immunol. 2014;5:511. Published 2014 Oct 20. doi:10.3389/fimmu.2014.00511
155. TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a

dendritic cell-specific survival factor. Wong BR, Josien R, Lee SY, Sauter B, Li HL, Steinman RM, Choi Y *J Exp Med*. 1997 Dec 15; 186(12):2075-80.156. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function.

156.Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D, Galibert L *Nature*. 1997 Nov 13; 390(6656):175-9.

157. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation.

Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ *Cell*. 1998 Apr 17; 93(2):165-76.

158. Tumor necrosis factor-alpha increases circulating osteoclast precursor numbers by promoting their proliferation and differentiation in the bone marrow through up-regulation of c-Fms expression.Yao Z, Li P, Zhang Q, Schwarz EM, Keng P, Arbini A, Boyce BF, Xing L *J Biol Chem*. 2006 Apr 28; 281(17):11846-55.

159. Walston JD. Common clinical sequelae of aging. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016:chap 25.)

160. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015 Sep 29;351:h4183. doi:10.1136/bmj.h4183. Review. PubMed PMID: 26420598; PubMed Central PMCID:PMC4784773.

161. Karaoğlu B, Saracoğlu M, Tetik S, Ozet S, Erdem R, Koca I.:Primer ve sekonder osteoporozlu hastalarda serum Ca, P, alkalen fosfataz, idrar Ca ve kreatinin değerleri. *Osteoporoz* 1996;30:103-5

162. Yamamoto Y, Noguchi T, Takahashi N. [Effects of calcitonin on osteoclast].*Clin Calcium*. 2005 Mar;15(3):147-51. Review. Japanese. PubMed PMID: 15741694.

163. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P,

Watts N, Baylink D. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures

study. PROOF Study Group. *Am J Med.* 2000 Sep;109(4):267-76. PubMed PMID:10996576.

164. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug;25(4):585-91. doi:

10.1016/j.beem.2011.05.002. Review. PubMed PMID: 21872800.

165. Daniell HW. Osteoporosis of the slender smoker. Vertebral compression fractures and loss of metacarpal cortex in relation to postmenopausal cigarette smoking and lack of obesity. *Arch Intern Med.* 1976;136(3):298–304

166. Wong PK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clin Sci (Lond).* 2007 Sep;113(5):233-41. Review. PubMed PMID: 17663660.

167. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 2001 May;68(5):259-70. PubMed PMID:11683532; PubMed Central PMCID: PMC5352985.

168. Cox ML, Khan SA, Gau DW, Cox SAL, Hodgkinson HM. Determinants of forearm bone density in premenopausal women: a study in one general practice. *Br J Gen Pract.* 1991;41:194–196.).

169. Ugurlu U, Nayki U, Nayki C, Ulug P, Kulhan M, Yildirim Y. Assessment of smoking for low bone mineral density in postmenopausal Turkish women. *Wien Klin Wochenschr.* 2016 Feb;128(3-4):114-9. doi: 10.1007/s00508-015-0867-7. Epub 2015 Oct 5. PubMed PMID: 26438103.

170. Antonioli L, Haskó G. Caffeine and Bones: If Less Is Good, More May Not Be Better. *J Caffeine Adenosine Res.* 2019 Jun 1;9(2):38-39. doi:

10.1089/caff.2019.29011.ah. Epub 2019 Jun 19. PubMed PMID: 31745536; PubMed Central PMCID: PMC6860002.).

171. Heaney RP. Effects of caffeine on bone and the calcium economy. *Food Chem Toxicol.* 2002 Sep;40(9):1263-70. Review. PubMed PMID: 12204390.).

172. Coffee consumption and bone mineral density in korean premenopausal women. Choi EJ, Kim KH, Koh YJ, Lee JS, Lee DR, Park SM *Korean J Fam Med.* 2014 Jan; 35(1):11-8

173. Demirbag, D., Ozdemir, F. & Ture, M. *Rheumatol Int* (2006) 26: 530. <https://doi.org/10.1007/s00296-005-0020-4>
174. Hallström H, Byberg L, Glynn A, Lemming EW, Wolk A, Michaelsson K. Long-term coffee consumption in relation to fracture risk and bone mineral density in women. *Am J Epidemiol*. 2013;178:898–909.
175. Tural Ş, Kara N, Alaylım G. Osteoporoz genetiği. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2011;17:100-9.).
176. Kim JG, Lim KS, Ku SY, Kim SH, Choi YM, Moon SY. Relations between interleukin-1, its receptor antagonist gene polymorphism, and bone mineral density in postmenopausal Korean women. *J Bone Miner Metab*. 2006;24(1):53-7. PubMed PMID: 16369899.
177. Allelic variation at the interleukin 1beta gene is associated with decreased bone mass in patients with inflammatory bowel diseases. Nemetz A, Tóth M, García-González MA, Zágóni T, Fehér J, Peña AS, Tulassay Z *Gut*. 2001 Nov; 49(5):644-9.
178. G, Altarescu & V, Gross & H, Hirsch & Zimran, Ari & Weintraub, Amir & T, Eldar. (2017). Bone Mineral Density in Prader Willi Syndrome: A Search for Genetic Markers. *Journal of Osteoporosis and Physical Activity*. 05. 10.4172/2329-9509.1000187.
179. Napoli N, Villareal DT, Mumm S, Halstead L, Sheikh S, et al. (2005) Effect of CYP1A1 gene polymorphisms on estrogen metabolism and bone density. *J Bone Miner Res* 20: 232-239.).
180. van Meurs JB, Trikalinos TA, Ralston SH, Balcells S, Brandi ML, Brixen K, Kiel DP, Langdahl BL, Lips P, Ljunggren O, Lorenc R, Obermayer-Pietsch B, Ohlsson C, Pettersson U, Reid DM, Rousseau F, Scollen S, Van Hul W, Agueda L, Akesson K, Benevolenskaya LI, Ferrari SL, Hallmans G, Hofman A, Husted LB, Kruk M, Kaptoge S, Karasik D, Karlsson MK, Lorentzon M, Masi L, McGuigan FE, Mellström D, Mosekilde L, Nogues X, Pols HA, Reeve J, Renner W, Rivadeneira F, van Schoor NM, Weber K, Ioannidis JP, Uitterlinden AG; GENOMOS Study. Large-scale analysis of association between LRP5 and LRP6 variants and osteoporosis. *JAMA*. 2008 Mar 19;299(11):1277-90. doi: 10.1001/jama.299.11.1277. PubMed PMID: 18349089; PubMed Central PMCID: PMC3282142.

181. Kruk M, Ralston SH, Albagha OM. LRP5 Polymorphisms and response to risedronate treatment in osteoporotic men. *Calcif Tissue Int.* 2009 Mar;84(3):171-9. doi:10.1007/s00223-008-9207-5. Epub 2009 Jan 16. PubMed PMID: 19148563.
182. Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D (1996) The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res* 11:1850–1855
183. Kurt O, Yilmaz-Aydogan H, Uyar M, Isbir T, Seyhan MF, Can A. Evaluation of ER α and VDR gene polymorphisms in relation to bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Mol Biol Rep.* 2012 Jun;39(6):6723-30. doi:10.1007/s11033-012-1496-0. Epub 2012 Feb 7. PubMed PMID: 22311020
184. Mohammadi Z, Keshtkar A, Fayyazbakhsh F, et al. Prevalence of osteoporosis and vitamin D receptor gene polymorphisms (FokI) in an Iranian general population based study (Kurdistan) (IMOS). *Med J Islam Repub Iran.* 2015;29:238. Published 2015 Jul 20.
185. İşleten, B., Durmaz, B., Durmaz, B. et al. *Arch Gynecol Obstet* (2013) 288: 917. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2831-y>

FORMLAR

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
AZİZ SANCAR DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ**

MOLEKÜLER ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Araştırmanın Adı: KEMİK METABOLİZMASINDA ROL OYNAYAN GENLERDEKİ VARYASYONLARIN OSTEOPOROZ HASTALARINDA KEMİK KÜTLESİ VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİSİ

Hastalık Adı: Osteoporoz

Araştırmanın süresi: 1 yıl

Versiyon no:1

Tarih:18.09.2018

Araştırmaya katılacak gönüllü sayısı: 259

‘KEMİK METABOLİZMASINDA ROL OYNAYAN GENLERDEKİ VARYASYONLARIN OSTEOPOROZ HASTALARINDA KEMİK KÜTLESİ VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİSİ’ adını verdiğimiz çalışmaya katılma üzere davet edilmiş bulunmaktasınız.Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir.Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağım bilgiler yazılı olarak da bir sonraki bölümde sunulacaktır.Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir.Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız.Okuma ve yazma konusunda engelleriniz olduğu takdirde bir tanğın gözetiminde bu belgeyi onaylamanız istenecek ve gerektiğinde parmak iziniz alınacaktır.

Araştırmanın Konusu:

Osteoporoz(Kemik Erimesi) dünyada en yaygın görülen metabolik kemik hastalığıdır.Hastalık kemik kütlesinin düşmesi,kemik yıkımının yapımdan fazla olması ile kendini göstermekte bunun sonucu olarak kemik kırıklarına sebep olmaktadır. Sürekli değişmekte olan kemik dokusu doğumdan itibaren yeniden yapılanarak 20 li yaşların başlarında zirve kemik kütlesine ulaşır.Zirve kemik kütlesine ulaştıktan sonra ilerleyen yaş,menopoz gibi yoğun hormonal değişikliklerin yaşandığı dönemler,kalsiyumsuz beslenme,egzersiz azlığı,sigara kullanımı ve kortikosteroidler gibi ilaçların kullanımı sebebiyle kemik yapımı azalırken yıkım olayları artmakta ; bunun sonucu olarak düşük kemik kütlesi(osteopeni) ve nihayetinde osteoporoz(kemik erimesi) oluşmaktadır.Sinsi bir hastalık olan osteoporoz(kemik erimesi) genellikle kırık oluşumuna kadar belirti göstermemekte ,bununla birlikte en yaygın raporlanan belirtiler sırt ağrısı,kamburluk,boy kısalmasını içermektedir.Osteoporoz(Kemik erimesi) tanısında bel omurları,kalça ve el bileğinden yapılan kemik yoğunluğu ölçümleri kullanılmaktadır.Hastalıktan korunma için kalsiyum zengin diyet,yeterli vitamin tüketimi,omurganın korunması,düzenli egzersiz ve alkol,sigara gibi negatif etkenlerden kaçınma önem içermektedir.Osteoporoz(Kemik erimesi) hastalarında kendiliğinden oluşmuş bir kırığın vücuttaki yeni kırık riskini %86 arttırdığı raporlanmıştır.Başka belirti göstermemesi ve ileri yaşta vücutta oluşabilecek kırıkların içerdiği yüksek ölüm riski sebebiyle osteoporozda erken tanı yüksek ilgi çeken bir konudur.Genetik ve çevresel etmenlerin birlikte rol oynadığı ve poligenik bir genetik yapıya sahip olan bu hastalık tipinde kemik kütlesi ve yoğunluğu üstüne etlisi olduğu düşünülen genler ve bu genlerdeki farklılıklar araştırmamızın konusunu oluşturmaktadır.

Araştırmanın Amacı:

Yapacağımız genetik çalışmada osteoporoz hastalığında kemik mineral yoğunluğu ve kemik kütlesi üstüne etkisi olduğu düşünülen genlerdeki değişimlerin Türk hastalardaki dağılımını moleküler yöntemlerle incelemek istiyoruz. Ulaşacağımız sonucun hastalık oluşumunda etkili olacak genlerdeki değişimlerin keşfi ile erken tanıda etkili olacağını düşünmekteyiz. Böylesi bir çalışmaya katılma kararı vermeden önce sizleri çalışmanın amacı, riskleri ve yararları konusunda bilgilendirmek istiyoruz. Aşağıdaki **Moleküler Araştırmalar için Bilgilendirilmiş Olur Formunu** okuduktan sonra çalışmaya katılma kararı verirseniz formu lütfen imzalayınız.

Osteoporoz Hasta Grubu DNA Materyali İçin Bilgilendirme Onamı

“ KEMİK METABOLİZMASINDA ROL OYNAYAN GENLERDEKİ VARYASYONLARIN OSTEOPOROZ HASTALARINDA KEMİK KÜTLESİ VE

KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİSİ ” başlıklı yüksek lisans tez projesinde osteoporoz hastalığının gelişiminde rol oynadığı düşünülen aday genlerin İstanbul Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Endokrinoloji Servisinden toplanan osteoporoz hasta ve sağlıklı kan örneklerinden genetik yöntemler kullanılarak hastalığın moleküler ilerleyişinde doğrudan ya da dolaylı ilişkileri ortaya çıkarmaktadır.

Bu amaçla geriye dönük toplanan bu projede kullanılan hasta ve kontrol grubundaki kişiler bilgilendirilerek, bilgilendirilmiş onamları alınacaktır.

Yapılan genetik çalışmalar, bu hastalığa genetik faktörlerin yol açabileceğini düşündürmektedir. Hastalığa neden olduğu düşünülen gen ve bu genlerdeki değişimlerin tayini amacı ile rutin analiz için elimizde olan DNA materyalinden yapılacak analizler için sizden herhangi bir ücret ve kan materyali istenmeyecektir. Çalışmada gönüllü katılım esas alınmıştır.

1.Yapılacak işlemin tanımı ve izlenecek yöntem:

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları bilim dalı Endokrinoloji Servisinde 2000-2002 yılları arası yeni tanı alan veya tedavi altında gözlenen 209 Osteoporoz(Kemik erimesi) tanılı hasta ve kan alınan hastalarla akrabalık ilişkisi olmayan 50 sağlıklı kişiden kontrol (donör) grubu olarak kan örnekler temin edilmiş ve bu örneklerden DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın amacı size yukarıda belirtildiği gibi osteoporoz hastalığına yol açtığı düşünülen genlerdeki değişimlerin profilini tanımlamaktır. Bu çalışma Doç. Dr. Sema Sırma Ekmekci tarafından Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü’nde yürütülecektir.

Eldeki örneklerin yetersiz olması ya da kullanılamaması durumunda sizden yeniden kan örneği istenmeyecektir, sadece rutin analiz için gönderilecek olan materyalde araştırmalar yapılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmada gönüllü katılım esas alınmıştır. Sizden alınan kemik iliğinden ve kanlardan elde edilecek biyoloji materyal (DNA/RNA/ Serum) örnekleri yukarıda bahsi geçen başka bir çalışma için kullanılmayacaktır.

2. Olası riskler ve faydalar:

Yapılacak genetik çalışmada getirebileceği olası riskler: Genetik bilginin kullanılmasına bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Size ait genetik bilgi kesinlikle gizli kalacaktır. Ancak yaptığımız testlerin sizin veya ailenizin bir

bireyinin gelecekte bu genetik hastalıktan etkileneceğini ortaya çıkarabileceğini belirtmek isteriz. Bu bilginin kötü yönde kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizde psikolojik sorun da yaratabilir. Sizde böyle bir varyasyon bulunduğunu saptadığımızda bulgularımızı istediğiniz takdirde size bildireceğiz. Ancak bu bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkınızdır. Bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninize bağlı olacaktır. Genetik testlerin önemli bir riski de bu testler sonucunda anne ya da babanın biyolojik kimliğinin saptanmasıdır. Bu durumlarda da gizlilik ilkesine bağlı kalınacaktır.

Olası yararlar: Bu çalışmanın esas amacı osteoporoz(kemik erimesi) hastalığına neden olduğu düşünülen veya ortaya çıkmasını kolaylaştıran genetik değişimlerin Türk toplumundaki dağılımını öğrenmektir. Biz bu aşamada size doğrudan ya da dolaylı bir yararının olup olmayacağını henüz bilmemekteyiz. Fakat kesin olan bu hastalığın nedenleri konusunda daha çok şey öğrenebileceğimiz ve böylece gelecekte diğer hastalara daha çok yardımcı olabileceğimizeyizdir.

Diğer seçenekler: Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Uygulanacak işlemin yapısı ve amacı hakkında, olası riskleri ve yararları tarafımdan,

(Doktor Adı)

hastaya,

(Gönüllü Adı)

anlatılmıştır. Sorulan sorular tarafımdan cevaplandırılmış ve cevaplandırılmaya devam edilecektir. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek yeni riskler ve/veya yararlar tarafımdan katılımcıya iletilecektir.

Tarih :

Doktorun imzası:

Araştırma süresince 24 saat ulaşılabilecek kişiler: Doç.Dr.Sema Sırma Ekmekci

Yüksek Lisans Öğrencisi Atilla Mehmet Güler

Ulaşılabilecek Tel. No.' ları: Dahili hat: (0212) 414 20 00 - 31316

Doç.Dr.Sema Sırma Ekmekci: 05068609993

Yüksek Lisans Öğrencisi Atilla Mehmet Güler:05546832678

Ulaşım Adresi: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Aziz Sancar Deneysel Tıp

Araştırma Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı Lab II

Vakıf Gureba Caddesi Şehremini 34093 - İSTANBUL

Elektronik Posta Adresi: semasirma@gmail.com /a.mehmet.guler@gmail.com

İzin: Sayın Dr tarafından (kurum adı) (anabilim dalı adı, ünite adı vb.)' da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.

.....

(Doktor

ismi),

..... (telefon ve adres)' ten
arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde 'katılımcı (denek)' olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.



GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-Soyadı-İmzası-Tarih -----

İletişim Bilgileri

Tanık olan kişinin Adı-Soyadı-İmzası-Tarih -----

İletişim Bilgileri

Araştırmacının Adı-Soyadı-İmzası-Tarih -----

İletişim Bilgileri

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1368

Konu: Doç. Dr. Sema Sırma EKMEKÇİ hk.

Tarih : 11.10.2018

Sayın Doç. Dr. Sema Sırma EKMEKÇİ
Genetik Anabilim Dalı

İlgi : Genetik Anabilim Dalının 07/09/2018 gün ve 264331 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Atilla Mehmet GÜLER' in yürüteceği 2018/1328 dosya numaralı "Kemik Metabolizmasında Rol Oynayan Genlerdeki Varyasyonların Osteoporoz Hastalarında Kemik Kütlesi ve Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerine Etkisi" başlıklı çalışma kurulumuzun 28/09/2018 tarih ve 16 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağz ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

KEMİK METABOLİZMASINDA ROL OYNAYAN GENLERDEKİ
VARYAYSONLARIN OSTEOPOROZ HASTALARINDA KEMİK
KÜTLESİ VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİSİ

ORIJINALLIK RAPORU

%**5**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	ATILLA MEHMET	Soyadı	GÜLER
Doğ.Yeri		Doğ.Tar.	
Email		Uyruğu	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Hacettepe Üniversitesi	2013
Lise	Ümitköy Anadolu Lisesi	2009

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Uluslararası Hasta Danışmanı	Sanita Sağlık Kurumu	2018-Devam Ediyor
2.	Klinik Araştırma Kordinatörü	Merck-Medex SMO	2015-2017
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok İyi	Çok İyi	Çok İyi	91.75	Yökdil-100
Almanca	Orta	Zayıf	Zayıf		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	86.25		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Office	Çok İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):



