T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

OSTEOPOROZDA ADAY GENLERE AİT POLİMORFİZMLERİN İNCELENMESİ

ÖZLEM KURT

DANIŞMAN
PROF.DR. AYŞE CAN

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
BİYOKİMYA DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL-2010

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

06/07/2010

Prof. Dr. Taner DEMİRALP
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Biyokimya
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ☐ Doktora ☒
Anabilim Dalı : Biyokimya
Tez Sahibi : Özlem KURT
Tez Başlığı : Osteoporozda Aday Genlere Ait Polimorfizmlerin İncelenmesi
Sınav Yeri : İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Sınav Tarihi : 16 / 03 / 2010

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

1.Prof. Dr. Müjdat UYSAL İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

2.Prof. Dr. Ayşe CAN (Tez Danışmanı) İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

3.Prof. Dr. Nuriye AKEV (Tez İzleme Komitesi Üyesi) İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

4.Prof. Dr. Turgay İSBİR (Tez İzleme Komitesi Üyesi) Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

5.Prof. Dr. Hakan BERKKAN İstanbul Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya 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.



Özlem Kurt

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora tez eğitimim süresince danışmanlığımı üstlenen, her konuda bana destek olan İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Prof.Dr. Ayşe Can'a,

Doktora tezimin deneysel çalışmalarını yapabilmem için gerekli olan laboratuvar olanaklarının ve tezim için gerekli hasta örneklerinin sağlanmasındaki katkılarından dolayı, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Moleküler Tıp Anabilim Dalı eski başkanı ve Yeditepe Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Turgay İsbir'e,

Doktora tezimin konusunu veren, tezimin tüm aşamalarındaki çalışmalarımda bana yardımcı olan ve pozitif düşünmemi sağlayan ikinci tez danışmanım, İstanbul Üniversitesi DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Doç.Dr. Hülya Yılmaz Aydoğan'a,

Tezim için gerekli hasta örneklerinin sağlanmasında ve tezin yazımı sırasındaki katkılarından dolayı Üsküdar Devlet Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği sorumlu doktoru Uzm.Dr. Mehmet Uyar'a,

Tezim için gerekli hasta örneklerinin sağlanmasındaki katkılarından dolayı İstanbul Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Önder Kılıçoğlu'na,

Tez çalışmam süresince yardım ve destekleri için İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı Doç.Dr. İlhan Yaylım Eraltan, Doç.Dr. Oğuz Öztürk, Doç.Dr. Bedia Ağaçhan, Doç.Dr. Ş.Ümit Zeybek, Doç.Dr. Arzu Ergen, yüksek lisans öğrencilerinden M. Fatih Seyhan ve tüm Moleküler Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına,

Her zaman yanımda olan İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof.Dr. Nuriye Akev'e ve Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma,

Hiçbir zaman sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen değerli aileme,

Doktora tezim süresince bana maddi destek sağlayan TUBİTAK'a sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-68/15122006.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI 2
BEYAN 3
İTHAF 4
TEŞEKKÜR 5
İÇİNDEKİLER 6
TABLOLAR LİSTESİ 9
ŞEKİLLER LİSTESİ 12
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ 14
ÖZET 17
ABSTRACT 18
1. GİRİŞ VE AMAÇ 19
2. GENEL BİLGİLER 23
2.1. Osteoporoz Tanımı ve Sınıflandırılması 23
2.2. Osteoporoz Epidemiyolojisi 27
2.3. Osteoporoz Patogenezi 29
2.3.1. Kemik Yapısı 29
2.3.2. Kemiğin Yeniden Yapılanması (Remodeling) 33
2.3.3. Doruk Kemik Kütlesi 35
2.3.4. Kemik Kaybı 36
2.4. Osteoporoz Risk Faktörleri 40
2.5. Osteoporoz ve Genetik 45
2.5.1. *ERα* Gen Polimorfizmi 45
2.5.2. *VDR* Gen Polimorfizmi 49
2.5.3. *COL1A1* Gen Polimorfizmi 51
2.5.4. *ADRB3* Gen Polimorfizmi 53
2.6. Osteoporozda Kemik Yoğunluğu Ölçümü 56
2.6.1. Tek Enerji Dansitometrisi 56
2.6.2. Dual Enerji Dansitometrisi 56
2.6.3. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi 58
2.6.4. Kantitatif Ultrasonografi 58

2.6.5. Kemik Yoğunluğu Ölçüm Yöntemlerinde Kullanılan Terimler 58
2.6.6. KMY Ölçüm Endikasyonları 59
3. GEREÇ VE YÖNTEM 60
3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı 60
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler 61
3.3. Kullanılan Gereçler 61
3.4. Kullanılan Çözeltiler 62
3.4.1. DNA İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler 62
3.4.2. Agaroz Jel Elektroforezinde Kullanılan Çözeltiler 64
3.5. Kullanılan Yöntemler 64
3.5.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu 64
3.5.1.1. Elde Edilen DNA'nın Konsantrasyon ve Kalitesinin Tayini 65
3.5.2. *ERα* Geni Amplifikasyon Ürünlerinde Gen Polimorfizminin Tespiti 66
3.5.2.1. *ERα* Geni İntron 1 Bölgesinin PZR Yöntemi ile Çoğaltılması 66
3.5.2.2.*Pvu*II ve *Xba*I PZR Sonuçlarının Agaroz Jel Elektroforezi ile Görüntülenmesi 68
3.5.2.3.*Pvu*II Restriksiyon Enzimi ile Restriksiyon Fragman Uzunluğu Polimorfizminin (RFUP) Analizi: 68
3.5.2.4.*Xba*I Restriksiyon Enzimi ile Restriksiyon Fragman Uzunluğu Polimorfizminin (RFUP) Analizi: 70
3.5.3. *VDR* Geni Amplifikasyon Ürünlerinde Gen Polimorfizminin Tespiti: 71
3.5.3.1. *VDR* Geni Ekzon 2 Bölgesinin PZR Yöntemi ile Çoğaltılması 71
3.5.3.2.*VDR Fok*I PZR Sonuçlarının Agaroz Jel Elektroforezi ile Görüntülenmesi 72
3.5.3.3.*Fok*I Restriksiyon Enzimi ile Restriksiyon Fragman Uzunluğu Polimorfizminin (RFUP) Analizi: 73
3.5.3.4. *VDR* Geni Ekzon 9 Bölgesinin PZR Yöntemi ile Çoğaltılması 74
3.5.3.5.*VDR Taq*I PZR Sonuçlarının Agaroz Jel Elektroforezi ile Görüntülenmesi 76
3.5.3.6.*Taq*I Restriksiyon Enzimi ile Restriksiyon Fragman Uzunluğu Polimorfizminin (RFUP) Analizi: 76
3.5.4. *COL1A1* Geni Amplifikasyon Ürünlerinde Gen Polimorfizminin Tespiti 77
3.5.4.1. *COL1A1* Geni İntron 1 Bölgesinin PZR Yöntemi ile Çoğaltılması 77
3.5.4.2.*COL1A1* Sp1 PZR Sonuçlarının Agaroz Jel Elektroforezi ile Görüntülenmesi 79

3.5.4.3.Msp20I Restriksiyon Enzimi ile Restriksiyon Fragman Uzunluğu Polimorfizminin (RFUP) Analizi: 79
3.5.5. *ADRB3* Geni Amplifikasyon Ürünlerinde Gen Polimorfizminin Tespiti: 81
3.5.5.1. *ADRB3* Geninin PZR Yöntemi ile Çoğaltılması 81
3.5.5.2.*ADRB3* Trp64Arg PZR Sonuçlarının Agaroz Jel Elektroforezi ile Görüntülenmesi 82
3.5.4.3.MvaI (=BstOI) Restriksiyon Enzimi ile Restriksiyon Fragman Uzunluğu Polimorfizminin (RFUP) Analizi: 82
3.6. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatiksel Yöntemler 84
4. BULGULAR 85
5. TARTIŞMA 153
KAYNAKLAR 180
FORMLAR 202
ETİK KURUL KARARI 205
ÖZGEÇMİŞ 206

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Dünya Sağlık Örgütü'nün osteoporoz tanı kategorileri 24
Tablo 2-2: Osteoporozun sınıflandırılması 24
Tablo 2-3: Osteoporozda etiyolojik sınıflama 25
Tablo 2-4: Tip 1 (postmenopozal) ve Tip 2 (senil) osteoporoz karşılaştırması 26
Tablo 2-5: Osteoporoza ve düşük kemik mineral yoğunluğuna neden olan faktörler 40
Tablo 2-6: Kemik yoğunluğu ölçümünde kullanılan yöntemler 56
Tablo 3-1: *ERα* (*Pvu*II ve *Xba*I) polimorfizmlerinin gözlendiği intron 1 bölgesi PZR reaksiyonu için termal profil şartları 67
Tablo 3-2: *VDR Fok*I polimorfizminin gözlendiği ekzon 2 bölgesi PZR reaksiyonu için termal profil şartları 72
Tablo 3-3: *VDR Taq*I polimorfizminin gözlendiği ekzon 9 bölgesi PZR reaksiyonu için termal profil şartları 75
Tablo 3-4: *COL1A1* Sp1 polimorfizminin gözlendiği intron 1 bölgesi PZR reaksiyonu için termal profil şartları 79
Tablo 3-5: *ADRB3* Trp64Arg polimorfizmi PZR reaksiyonu için termal profil şartları 82
Tablo 4-1: Çalışma gruplarının karakteristik özellikleri 86
Tablo 4-2: Kontrol ve osteopeni gruplarının karakteristik özellikleri 87
Tablo 4-3: Kontrol ve osteoporoz gruplarının karasteristik özellikleri 88
Tablo 4-4: Osteopeni ve osteoporoz gruplarının karakteristik özellikleri 89
Tablo 4-5: *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I), *ADRB3* Trp64Arg polimorfizmlerine ait genotip ve allel frekanslarının kontrol, osteopeni ve osteoporoz gruplarında dağılımı 91
Tablo 4-6: *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I), *ADRB3* Trp64Arg polimorfizmlerine ait genotip ve allel frekanslarının kontrol ve osteopeni gruplarında dağılımı 92
Tablo 4-7: *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I), *ADRB3* Trp64Arg polimorfizmlerine ait genotip ve allel frekanslarının kontrol ve osteoporoz gruplarında dağılımı 93
Tablo 4-8: Çalışma gruplarında KMY değerlerinin dağılımı 98
Tablo 4-9: Kontrol ve osteopeni gruplarında KMY değerlerinin dağılımı 100

Tablo 4-10: Kontrol ve osteoporoz gruplarında KMY değerlerinin dağılımı 101
Tablo 4-11: Osteopeni ve osteoporoz gruplarında KMY Değerlerinin dağılımı 102
Tablo 4-12: Kontrol ve toplam hasta (osteopeni+osteoporoz) gruplarında KMY değerlerinin dağılımı 103
Tablo 4-13: Çalışma gruplarında T skoru değerlerinin dağılımı 104
Tablo 4-14: Kontrol ve osteopeni gruplarında T skoru değerlerinin dağılımı 105
Tablo 4-15: Kontrol ve osteoporoz gruplarında T skoru değerlerinin dağılımı 106
Tablo 4-16: Osteopeni ve osteoporoz gruplarında T skoru değerlerinin dağılımı 107
Tablo 4-17: Kontrol ve toplam hasta (osteopeni+osteoporoz) gruplarında T skoru değerlerinin dağılımı 108
Tablo 4-18: Çalışma gruplarında Z skoru değerlerinin dağılımı 109
Tablo 4-19: Kontrol ve osteopeni gruplarında Z skoru değerlerinin dağılımı 110
Tablo 4-20: Kontrol ve osteoporoz gruplarında Z skoru değerlerinin dağılımı 111
Tablo 4-21: Osteopeni ve osteoporoz gruplarında Z skoru değerlerinin dağılımı 113
Tablo 4-22: Kontrol ve toplam hasta (osteopeni+osteoporoz) gruplarında Z skoru değerlerinin dağılımı 114
Tablo 4-23: *ERα PvuI*I genotiplerinin çalışma gruplarında KMY'ye etkisi 116
Tablo 4-24: *ERα XbaI* genotiplerinin çalışma gruplarında KMY'ye etkisi 117
Tablo 4-25: *VDR TaqI* genotiplerinin çalışma gruplarında KMY'ye etkisi 118
Tablo 4-26: *VDR FokI* genotiplerinin çalışma gruplarında KMY'ye etkisi 120
Tablo 4-27: *COL1A1* Sp1 genotiplerinin çalışma gruplarında KMY'ye etkisi 121
Tablo 4-28: *ADRB3* Trp64Arg genotiplerinin çalışma gruplarında KMY'ye etkisi 122
Tablo 4-29: *ERα PvuI*I genotiplerinin çalışma gruplarında T skoruna etkisi 124
Tablo 4-30: *ERα XbaI* genotiplerinin çalışma gruplarında T skoruna etkisi 125
Tablo 4-31: *VDR TaqI* genotiplerinin çalışma gruplarında T skoruna etkisi 126
Tablo 4-32: *VDR FokI* genotiplerinin çalışma gruplarında T skoruna etkisi 128
Tablo 4-33: *COL1A1* Sp1 genotiplerinin çalışma gruplarında T skoruna etkisi 129
Tablo 4-34: *ADRB3* Trp64Arg genotiplerinin çalışma gruplarında T skoruna etkisi 130
Tablo 4-35: *ERα PvuI*I genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoruna etkisi 132
Tablo 4-36: *ERα XbaI* genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoruna etkisi 133
Tablo 4-37: *VDR TaqI* genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoruna etkisi 134
Tablo 4-38: *VDR FokI* genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoruna etkisi 136

Tablo 4-39: *COL1A1* Sp1 genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoruna etkisi 137
Tablo 4-40: *ADRB3* Trp64Arg genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoruna etkisi ...138
Tablo 4-41: *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I), *ADRB3* Trp64Arg genotiplerinin kontrol, osteopeni ve osteoporoz gruplarında VKİ değerlerine etkisi ...140

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Kemik yapısı 30
Şekil 2-2: Osteoklast ve osteoblast olgunlaşması 31
Şekil 2-3: Kemik yapım ve yıkımında osteoklast ve osteoblastlar 31
Şekil 2-4: Kemik anatomisi a) Kortikal kemik b) Trabeküler kemik 32
Şekil 2-5: Kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) 34
Şekil 2-6: Osteoporoz ve kırıklara yol açabilecek yaşam değişiklikleri 36
Şekil 2-7: Normal ve osteoporotik trabeküler kemikte yeniden yapılanma: Rezorpsiyon ve formasyon fazı 37
Şekil 2-8: Normal ve osteoporotik trabeküler kemik yapısı 38
Şekil 2-9: Tip 1 (postmenopozal) osteoporoz patogenezi 39
Şekil 2-10: Tip 2 (senil) osteoporoz patogenezi 39
Şekil 2-11: *ERα* gen yapısı 47
Şekil 2-12: *ERα* gen bölgeleri 48
Şekil 2-13: *VDR* gen yapısı 50
Şekil 2-14: *COL1A1* gen yapısı 52
Şekil 2-15: *ADRB3* yapısı 54
Şekil 2-16: *ADRB3* Trp64Arg mutasyonu 55
Şekil 3-1: *ERα* (*Pvu*II ve *Xba*I) polimorfizmleri için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR). 67
Şekil 3-2: İntron 1 primerleriyle çoğaltılan 345 bç'lik PZR ürünlerinin % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. 68
Şekil 3-3: *Pvu*II enzim kesimi sonucunda ürünlerin % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. .69
Şekil 3-4: *Xba*I enzim kesimi sonucunda ürünlerin % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü .71
Şekil 3-5: Ekzon 2 primerleriyle çoğaltılan 265 bç'lik PZR ürünlerinin % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. 73
Şekil 3-6: *Fok*I enzim kesimi sonucunda ürünlerin % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. .74
Şekil 3-7: Ekzon 9 primerleriyle çoğaltılan 735 bç'lik PZR ürünlerinin % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. 76
Şekil 3-8: *Taq*I enzim kesimi sonucunda ürünlerin % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. .77

Şekil 3-9: İntron 1 primerleriyle çoğaltılan 264 bç'lik PZR ürünlerinin % 3'lük nusieve agaroz jeldeki görüntüsü. 79
Şekil 3-10: Msp20I enzim kesimi sonucunda ürünlerin % 3'lük nusieve agaroz jeldeki görüntüsü. 80
Şekil 3-11: *ADRB3* Trp64Arg gen bölgesi primerleriyle çoğaltılan 248 bç'lik PZR ürünlerinin % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. 82
Şekil 3-12: MvaI enzim kesimi sonucunda ürünlerin % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. 84
Şekil 4-1: Kontrol grubuna ait KMY rapor örneği 95
Şekil 4-2: Osteopeni grubuna ait KMY rapor örneği 96
Şekil 4-3: Osteoporoz grubuna ait KMY rapor örneği 97
Şekil 4-4: Kontrol grubunda allellerin KMY değerlerine etkisinin incelenmesi 142
Şekil 4-5: Osteopeni grubunda allellerin KMY değerlerine etkisinin incelenmesi 143
Şekil 4-6: Osteoporoz grubunda allellerin KMY değerlerine etkisinin incelenmesi 144
Şekil 4-7: Kontrol grubunda allellerin T skoru değerlerine etkisinin incelenmesi 146
Şekil 4-8: Osteopeni grubunda allellerin T skoru değerlerine etkisinin incelenmesi 147
Şekil 4-9: Osteoporoz grubunda allellerin T skoru değerlerine etkisinin incelenmesi 148
Şekil 4-10: Kontrol grubunda allellerin Z skoru değerlerine etkisinin incelenmesi 150
Şekil 4-11: Osteopeni grubunda allellerin Z skoru değerlerine etkisinin incelenmesi 151
Şekil 4-12: Osteoporoz grubunda allellerin Z skoru değerlerine etkisinin incelenmesi 152

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

$1,25(OH)_2D_3$	: 1,25-dihidroksivitamin D_3
3'UTR	: 3' kodlanmayan bölge
5'UTR	: 5' kodlanmayan bölge
ADRB3	: Beta3-adrenerjik reseptör
AF-1	: Aktivasyon fonksiyonu-1
AF-2	: Aktivasyon fonksiyonu-2
ALP	: Alkalen fosfataz
Altboyun	: Femur boynunun alt kısmı
Arg	: Arginin
Boyun	: Femur boynu
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
cDNA	: Komplementer DNA
COL1A1	: Tip 1 kollajen α1
CSF	: Koloni stimüle edici faktör
dNTP	: Deoksiribonukleotid trifosfat
DPA	: Dual foton absorpsiyometri
DXA=DEXA	: Dual X-ray absorpsiyometri
EDTA	: Etilendiamin tetraasetat
ERα	: Östrojen reseptörü α
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GA	: Güven aralığı
IGF-1	: İnsulin benzeri büyüme faktörü-1
IL-1	: Interlökin 1
IL-11	: İnterlökin 11

KMY=BMD	: Kemik mineral yoğunluğu (Body mass index)
L	: Lomber
OPG	: Osteoprotegerin
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PTH	: Parathormon
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
QCT	: Kantitatif bilgisayarlı tomografi
QUS	: Kantitatif ultrasonografi
RANK	: Nükleer faktör-kappaB reseptör aktivatörü
RANKL	: Nükleer faktör-kappaB reseptör aktivatörü ligandı.
RFUP	: Restriksiyon fragmanı uzunluk polimorfizmi
SD	: Standart deviasyon (standart sapma)
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
SPA	: Single foton absorpsiyometri
SXA	: Single X-ray absorpsiyometri
TBE	: Tris-borik asit-EDTA
TE	: Tris-EDTA
TGFβ	: Transforme edici büyüme faktörü beta
Trp	: Triptofan
Üstboyun	: Femur boynunun üst kısmı
VDR	: D vitamini reseptörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
Wards	: Ward's üçgeni
WBL	: Lökositleri parçalama tamponu (White Blood Cell Buffer)
WHO	: Dünya sağlık örgütü

χ^2	: Ki-kare
Trokanter	: Femur (uyluk) kemiğinin üst ucundaki iki tümseğin ortak adı
Şaft	: Femur kemiğinin gövde kısmı
Toplam	: Toplam kalça

ÖZET

Kurt, Ö. (2010). Osteoporozda Aday Genlere Ait Polimorfizmlerin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Tezi, İstanbul.

Osteoporoz, kişide artmış kırık riskine yol açan, bozulmuş kemik gücüyle karakterize olan iskelet bozukluğudur. Osteoporozda önemli aday genlerden olan östrojen reseptör alfa [(ERα (PvuII, XbaI)], tip I kollajen alfa1 (COL1A1 Sp1), D vitamini reseptörü [(VDR (FokI, TaqI)] ve beta3-adrenerjik reseptör (ADRB3 Trp64Arg) genlerine ait polimorfizmler, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), restriksiyon fragmanı uzunluk polimorfizmi (RFUP) ve agaroz jel elektroforezi teknikleri kullanılarak incelendi. Hasta ve kontrol gruplarında genotip ve allel dağılımları istatistiksel analizle incelenip, osteoporoz gelişiminde risk oluşturup oluşturmadıkları tespit edilmeye çalışıldı. Osteopeni ve osteoporoz gruplarında vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri düşük bulunmuştur. Bu bulgu, yüksek VKİ değerinin osteoporoza karşı koruyucu etkisinin olduğunu desteklemektedir. Osteopeni ve osteoporoz gruplarında kemik mineral yoğunluğu (KMY), T ve Z skoru değerleri kontrol grubundakilere göre düşük gözlenmiştir. ERα (PvuII, XbaI), COL1A1 Sp1, VDR (FokI, TaqI), ADRB3 Trp64Arg polimorfizmlerine ait genotip ve allel frekansları, osteopeni ve osteoporoz gruplarında kontrol grubundakilere göre farklı bulunmamıştır. ERα PvuII 'PP' genotipinin ve ERα XbaI 'X' allelinin osteopeni riskini arttırdığı ('pp' genotipi ve 'p' allel ile 'xx' genotipi ve 'x' allelin azalttığı) saptanmıştır. Ayrıca osteopenik grupta, XbaI 'X' alleli düşük VKİ ile ilişkili bulunmuştur. Kontrol ve osteoporotik hasta grubunda ise ERα PvuII ve XbaI genotiplerinin KMY, T skoru ve Z skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır. Osteopenik ve osteoporotik gruplarda VDR TaqI genotiplerinin KMY ve T skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir. Kontrol grubunda ise, 't' alleli taşımanın düşük femur boynu Z skoru değeri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. VDR FokI 'ff' genotipinin, osteopenik grupta lomber vertebra KMY, T skoru ve Z skoru değerlerine, osteoporotik hastalarda ise 'f' allelinin femur boynu KMY değerine pozitif etkisi gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise böyle bir ilişkinin varlığına rastlanmamıştır. Bulgularımız COL1A1 Sp1 polimorfizmi 'SS' genotipinin osteopeniklerde lomber vertebrada düşük KMY ve T skoru değerleri ile, osteoporotik hastalarda ise yüksek L2 T ve Z skoru değerleri ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca, osteopenik grupta COL1A1 Sp1 'Ss' genotipinin düşük VKİ ile ilişkili olduğu saptanmıştır. ADRB3 'Trp/Arg' genotipinin, osteoporoz hastalarında toplam kalça KMY, T ve Z skorları üzerinde, 'Arg' allelinin ise femur boynu ve toplam kalça KMY, T ve Z skoru değerleri üzerinde pozitif etkisinin olduğu saptanmıştır. Ayrıca osteoporotik hastalarda 'Arg' alleli yüksek VKİ ile ilişkili bulunmuştur. 'Arg' allelinin VKİ üzerindeki arttırıcı etkisi ile de osteoporoz gelişimine karşı koruyucu bir rol oynadığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, östrojen reseptörü, kollajen, D vitamini reseptörü, beta3-adrenerjik reseptör

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-68/15122006.

ABSTRACT

Kurt, O. (2010). Investigation of Candidate Gene Polymorphisms in Osteoporosis. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Biochemistry Doctorate Thesis, Istanbul.

Osteoporosis is a skeletal disorder characterized by compromised bone strength predisposing a person to an increased risk of fracture. Polymerase chain reaction (PCR), restriction fragment lenght polymorphism (RFLP) and agarose gel electrophoresis techniques were used to determine estrogen receptor alpha [ERα (PvuII, XbaI)], collagen type I alpha1 (COL1A1 Sp1), vitamin D receptor [VDR (FokI, TaqI)] and beta3-adrenergic receptor (ADRB3 Trp64Arg) gene polymorphisms which are candidate genes for osteoporosis. The genotype and allel frequencies were statistically measured in patient and control groups in order to detect whether these frequencies pose a risk about osteoporosis development. The body mass index (BMI) values were found to be lower in the osteopenia and osteoporosis groups. The finding supports that high BMI values have a protective effect against osteoporosis. The bone mineral density (BMD), T and Z score values in the osteopenia and osteoporosis groups were observed to be lower than the values in control group. The genotype and allel frequencies of ERα (PvuII, XbaI), COL1A1 Sp1, VDR (FokI, TaqI), ADRB3 Trp64Arg in the osteopenia and osteoporosis groups were not statistically different from the frequencies in the control group ($p>0,05$). It was ascertained that ERα PvuII 'PP' genotype and ERα XbaI 'X' allel increase the osteopenia risk, which'pp' genotype and 'p' allel, 'xx' genotype and 'x' allel decrease the risk. In addition, in the osteopenic group, XbaI 'X' allel was found to be related with lower BMI values. ERα PvuII and XbaI genotypes in the control and osteoporotic groups have no significant effect on BMD, T and Z score values. It was observed that VDR TaqI genotypes in the osteopenic and osteoporotic groups have no significant effect on BMD and T score values. In the control group, 't' allel was found to be related with lower femoral neck Z score value. In the osteopenic group, VDR FokI 'ff' genotype has a positive effect on lumbar spine BMD, T and Z score values, and also in the osteoporotic group 'f' allel influences positively femoral neck BMD values. However, in the control group, the existence of such a relationship was not observed. While individuals with COL1A1 Sp1 'SS' genotype showed a significantly lower lumbar spine BMD and T score values in osteopenics, 'SS' genotype showed higher L2 T and Z score values in the osteoporotic patients. Besides, in the osteopenic group, COL1A1 Sp1 'Ss' genotype was found to be related with lower BMI values. In osteoporotic patients, ADRB3 'Trp/Arg' genotype has a positive effect on total hip BMD, T and Z score values, and 'Arg' allel also affects positively femoral neck and total hip BMD, T and Z score values. Furthermore, 'Arg' allel was found to be related with high BMI values. We believe that 'Arg' allel might have protective impact against osteoporosis development through its additive effect.

Key Words: Osteoporosis, estrogen receptor, collagen, vitamin D receptor, beta3-adrenergic receptor.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No: T-68/15122006.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz, kişide artmış kırık riskine yol açan, bozulmuş kemik gücüyle karakterize olan iskelet bozukluğudur (Consensus Development Conference 2001, Kaynak: Sipos ve ark. 2009). Osteoporoz günümüzde, gelişmiş ülkelerde en çok görülen metabolik hastalıklardan biri olması nedeniyle, önemli ve ilerleyen bir sağlık problemi olarak ortaya çıkmaktadır. Bu sorunun temel nedeni frajilite kırıklarıdır. Kırıklara bağlı olarak morbidite ve mortalite hızlarının artması, hem halkın sağlığı hem de ekonomi üzerinde ağır bir yük oluşturmaktadır. Amerika'da her yıl yaklaşık 1,3 milyon insanın osteoporotik kırıkla karşı karşıya kaldığı ve bu kırıkların çoğunun omurga, kalça ve el bileği kırığı olduğu açıklanmıştır (Consensus Development Conference 1993, Kaynak: Genant ve Compston 2004 p. 25). Kalça kırıklarının sayısı dünyada 1990'da 1,66 milyon iken, bu sayının 2050'de 6,26 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Cooper ve ark. 1992). Osteoporotik kırıkların sadece Amerika'daki yıllık maliyetinin 17,9 milyar dolar, İngiltere'de ise 1,7 milyar sterlin olduğu bildirilmiştir (Holroyd ve ark. 2008).

Osteoporoz, multifaktöryel ve multigenik bir hastalıktır. Hastalığın gelişiminde kabul edilen risk faktörleri arasında yaşam biçimi (inaktif ve sedanter yaşam), beslenme (sigara ve alkol kullanımı, diyet vb.), tıbbi koşullar (ilaçlar, amenore), kas zayıflığı, yapısal ve genetik yatkınlık (düşük kemik kütlesi, beyaz ırk, cinsiyet, yaşlanma, erken menopoz vb.) yer almaktadır (Rizzoli ve ark. 2001; Genant ve Compston 2004 pp. 25-26).

Osteoporozda genetik faktörlerin önemli rol oynadığı uzun zamandır bilinmektedir. Osteoporoz tanısında önemli göstergelerden biri olan kemik mineral yoğunluğunun (KMY) kalıtımsal olduğu gösterilmiştir (Smith ve ark. 1973; Pocock ve ark. 1987; Arden ve ark. 1996). Bu konuda aday gen yaklaşımını kullanan çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu aday genler arasında östrojen reseptör α (*ERα*), D vitamini reseptörü (*VDR*) ve tip I kollajen α1 (*COL1A1*) genleri bulunmaktadır ve bu genlerin KMY ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Grant ve ark. 1996; Gross ve ark. 1996; Kobayashi ve ark. 1996). Bu aday genlerden *ERα*, osteoporozda en çok araştırılan genlerden biridir. Östrojenin iskelet oluşumu ve gelişiminde yararlı etkileri

bulunmaktadır. Bu etkiler arasında kortikal ve trabeküler kemik metabolizmasının düzenlenmesi, doruk kemik kütlesine ulaşılması ve kemik kaybının önlenmesi önemli bir yer tutar (Compston 2001). Östrojen bu etkilerini sitozol ve çekirdekte bulunan spesifik östrojen reseptörlerine bağlanarak gösterir. Bugüne kadar farklı genler tarafından kodlanan iki östrojen reseptörü tanımlanmıştır: *ERα* ve *ERβ*. İnsan *ERα* geni, 6q25. kromozomda lokalizedir. Bu gen, 7 intronik bölge ile ayrılmış 8 ekzondan oluşmakta olup, yaklaşık 140 kilobaz uzunluğundadır (Green ve ark. 1986, Kaynak: Gennari ve ark. 2005 p. 308). *ERα* kemikteki östrojen fonksiyonunda major reseptör olarak görev alır (Gennari ve ark. 2005). *ERα* geninin intron 1 bölgesinde tanımlanmış *Pvu*II ve *Xba*I restriksiyon fragmanı uzunluk polimorfizmleri (RFUP), birçok çalışmada osteoporoz ve KMY ile ilişkili bulunmuş (Kobayashi ve ark. 1996; Willing ve ark. 1998; Yamada ve ark.; 2002; Nam ve ark. 2005; Ivanova ve ark. 2007), bazı çalışmalarda ise böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır (Bagger ve ark. 2000; Becherini ve ark. 2000; Brown ve ark. 2001; Jian ve ark. 2005).

Osteoporoz genetik çalışmalarında en çok incelenen genlerden biri *VDR* genidir. *VDR* geni, kemik kütlesinin genetik kontrolünde önemli aday genlerden biridir (Stewart ve Ralston 2000; Rizzoli ve ark. 2001). D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D_3'ün [$1,25(OH)_2D_3$], kemik metabolizmasında ve kalsiyum homeostazında düzenleyici görevi vardır. $1,25(OH)_2D_3$ bu etkilerini, ligand-bağımlı transkripsiyon faktörü olarak fonksiyon gören ve steroid reseptör ailesinden olan *VDR*'ye bağlanarak gösterir (Christakos ve ark. 1996). *VDR* geni kromozom 12q13.11'de lokalize olup, 14 ekzon ve birçok polimorfik bölge içerir (Crofts ve ark. 1998). Bu polimorfizmlerden *Taq*I (ekzon 9) ve *Fok*I (ekzon 2) RFUP'leri ile KMY arasındaki ilişkinin araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, *VDR Taq*I 'TT' genotipi ve 'T' allelinin KMY değerleri üzerinde pozitif etkisi gözlenirken (Langdahl ve ark. 2000; Mitra ve ark. 2006), bazı çalışmalarda negatif ilişki bulunmuş, (Douroudis ve ark. 2003; Morita ve ark. 2004) bazı çalışmalarda ise ilişkisiz olduğu (Zajickova ve ark. 2002; MacDonald ve ark. 2006) bildirilmiştir. *VDR Fok*I genotipi ile osteoporoz ilişkisini araştıran çalışmalarda ise genel olarak, lomber vertebra ve femur boynu KMY değerleri 'ff' genotipli bireylerde düşük gözlenirken (Gross ve ark. 1996; Zajickova ve ark. 2002; Mitra ve ark. 2006; Falchetti ve ark. 2007), bazı çalışmalarda *Fok*I genotipleri ile KMY değerleri ve

osteoporoz gelişimi ilişkisiz bulunmuştur (Langdahl ve ark. 2000; MacDonald ve ark. 2006; Wengreen ve ark 2006).

Osteoporozda incelenen bir diğer aday gen ise, tip I kollajen α1 (*COL1A1*) genidir. Tip 1 kollajen, bağ dokusunun en önemli yapısal proteinlerinden biridir ve iki [α]1 ve bir [α]2 zincirinden oluşan bir heterotrimerdir [α1(I)2α2(I)] (Mann ve ark. 2001; Kuivaniemi ve ark. 1991). *COL1A1* geni kromozom 17q21.31- q22'de lokalize olup, tip 1 kollajenin α-1 protein zincirini kodlar (Rodrigues ve ark. 2008) Transkripsiyon faktörü Sp1 için bağlanma bölgesinde bir polimorfizm tanımlanmıştır (Grant ve ark. 1996). Bu polimorfizm, *COL1A1* geni intron 1'de lokalize olup, kollajen trankripsiyonunun düzenlenmesinde önemli bir bölgedir (Bornstein ve ark. 1987). Sp1 transkripsiyon faktörünün tanıma bölgesini etkileyen tek nukleotid polimorfizmi olan guanidinin timidine (G→T) substitusyonu sonucu, Sp1 faktörüne bağlanma afinitesi ve *COL1A1* transkript düzeyleri artar. Bu nedenle bu polimorfizm, anormal α-1 kollajen zincirlerinin oluşumuna ve böylece normal heterotrimerler [α1(I)2α2(I)] yerine homotrimer [α1(I)3] oluşumuna neden olur (Mann ve ark. 2001). *COL1A1* Sp1 gen polimorfizminin osteoporoz ve KMY üzerine etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. 'T' (s) alleli taşıyan bireylerin kemik matriksindeki *COL1A1* ekpresyonunun arttığı, bu allelin osteoporoz, düşük KMY (Grant ve ark. 1996; Uitterlinden ve ark. 1998; Sainz ve ark. 1999; Suurinemi ve ark. 2006; Yazdanpanah ve ark. 2007) ve artmış kırık riski (Langdahl ve ark. 1998; Uitterlinden ve ark. 1998; Keen ve ark. 1999; Bernad ve ark. 2002; Mann ve Ralston. 2003) ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. 's' alleli taşıyan bireylerde anormal α-1: α-2 zinciri oranının olduğu ve bu etkinin de kemik kompozisyonu ve mekanik gücü üzerine olumsuz etkilerinin olduğu belirtilmiştir (Mann ve ark. 2001). Buna karşılık, *COL1A1* Sp1 polimorfizmiyle KMY değerleri ve osteoporoz arasında anlamlı bir ilişkinin tespit edilmediği çalışmalar da mevcuttur (Lidén ve ark. 1998; Ashford ve ark. 2001; Barros ve ark. 2002; Wynne ve ark. 2002; Hubacek ve ark. 2006).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, β3-adrenerjik reseptörün (*ADRB3*), vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkili olduğunu ve böylelikle KMY'yi etkileyebileceğini düşündürmüştür. Obez bireylerin obez olmayanlarla karşılaştırıldıklarında, daha yüksek KMY değerlerine sahip olduğu ve kırık risklerinin daha düşük olduğu ortaya konmuştur (Margolis ve ark. 2000; Nguyen ve ark. 2005). Bu sebeple, KMY değerlerindeki

farklılıkların bir nedeninin de bireyler arasındaki VKİ değişikliklerinden kaynaklanabileceği ve VKİ'nin KMY ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (Orozco ve Nolla 1997; Blum ve ark. 2001). β3-adrenerjik reseptör, esas olarak adipoz dokuda eksprese edilir (Krief ve ark. 1993) ve sempatik sinir sistemini aktive ederek, enerji metabolizmasının ve termojenezin düzenlenmesinde görev alır (Lafontan ve Berlan 1993). Ayrıca, β3-adrenerjik uyarının osteoblast hücrelerindeki osteoklast farklılaşmasını sağlayan faktörlerin ekpresyonunu indüklediği ve osteoklastojenezise neden olduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (Takeuchi ve ark. 2001). İnsan *ADRB3* geni, kromozom 8p12-p11.2'de lokalizedir ve 1 intron ile ayrılmış 2 ekzondan oluşur. Bu gen üzerinde tanımlanan polimorfizmlerden Trp64Arg mutasyonu, β3-adrenerjik reseptör geninin ilk intrasellüler kıvrımının başlangıcında meydana gelir. 190. nukleotid pozisyonunda timidin sitozine dönüşür (T→C). Bu baz değişimi, reseptörün ilk üç intrasellüler kıvrımındaki (kodon 64) triptofan amino asidinin yerini arginin amino asidinin (Trp→Arg) almasına neden olur (Walston ve ark. 1995).

ADRB3 Trp64Arg polimorfizmi ile VKİ arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalardan birinde, Walston ve ark. (1995), 'Arg64' mutasyonunu taşıyan Hintlilerin metabolizmalarının daha yavaş olduğunu rapor etmişlerdir. Clement ve ark. (1995) ise, 'Trp/Arg' heterozigot olan obez bireylerin kilo alımlarının daha fazla olduğunu, de Luis ve ark. (2008a; 2008b), 'Trp/Arg' genotipli bireylerin 'Trp/Trp' genotipli bireylerle karşılaştırıldıklarında, daha yüksek VKİ değerlerinin olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda, 'Arg/Arg' homozigotların VKİ değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Kurokawa ve ark. 2001; Oizumi ve ark. 2001). *ADRB3* Trp64Arg polimorfizmi, obezite ve VKİ arasında bir ilişkinin kurulamadığı çalışmalar da mevcuttur (Gagnon ve ark. 1996; Büettner ve ark. 1998; Matsushita ve ark. 2003; Kasznicki ve ark. 2005). *ADRB3* Trp64Arg polimorfizminin KMY ile arasındaki ilişkinin araştırıldığı az sayıda epidemiyolojik çalışma mevcuttur (Katsumata ve ark. 2002; Wang ve ark. 2006).

Yapılan literatür araştırmasında Türk populasyonunda, osteoporozda aday genlerin ülkemizde yeterince incelenmediği gözlenmiştir. Bu amaçla çalışmamızda, osteoporoz tanısı konmuş olgularda, *ERα*, *VDR*, *COL1A1* ve *ADRB3* genlerine ait kritik polimorfizmlerin incelenerek, bu genetik faktörlerin, osteoporoz gelişiminde ve seyrinde etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoporoz Tanımı ve Sınıflandırılması

Osteoporoz, kişide artmış kırık riskine yol açan, bozulmuş kemik gücüyle karakterize olan iskelet bozukluğudur (Consensus Development Conference 2001, Kaynak: Sipos ve ark. 2009).

Osteoporoz terimi ilk olarak 19. yüzyılda Fransız ve Almanlar tarafından ortaya atılmıştır. 'Gözenekli kemik' anlamına gelen bu terim başlangıçta histolojik tanıyı ifade etmekteydi. Ancak daha sonraları mineralizasyonu normal, fakat içeriği azalmış kemik anlamında kullanılmaya başlanmıştır (Harvey ve ark. 2008 p.1; Holroyd ve ark. 2008).

Osteoporozu kusursuz bir şekilde tanımlamakta bazı problemler mevcuttur. Sadece kırık varlığına dayanan bir tanım, henüz kırık oluşmamış yüksek riskli bireylerin klinik olarak teşhis edilmesine engel olur. Kemik kütlesine dayanan bir tanım ise, hiç kırık gelişmemiş bireyleri kapsarken, kırık gelişen bireyleri kemik kütleleri belirlenen eşik değerin üzerinde diye dışlamaktadır (Russell 2008 p. 33). Osteoporoz, kırık veya omur cisimlerinde deformite gibi komplikasyonların ortaya çıkmadığı dönemde asemptomatiktir. Klinik olarak osteoporoz, düşük travma sonucu oluşan kırıklarla tanınır. Ancak kırık oluşumu tanının geciktiğini gösterir. Kırık olmaksızın düşük kemik kütlesi ile karakterize dönem ise 'osteopeni' olarak adlandırılır. Son yıllarda kemik kütlesini ölçebilen ve kırık riskini öngörebilen yoğunluk ölçümleri önem kazanmıştır (Wolker-Bone ve ark. 2001).

1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kırık oluşumunu kapsayan bir osteoporoz tanımı geliştirmiştir (World Health Organization Study Group, 1994) (Tablo 2-1). Kemiğin yoğunluğu, kemiğin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesidir. Bu nedenle KMY, kişilerin kırık riskini ortaya koyan en temel ölçülerden biri olarak kabul edilmektedir. KMY'nin kırık riskinin tahmin edilmesindeki değeri, kan basıncının serebrovasküler veya serum kolesterolünün koroner arter hastalık riskini belirlemedeki değerine benzemektedir (Tüzün Ş 1999).

Tablo 2-1: Dünya Sağlık Örgütü'nün osteoporoz tanı kategorileri

Kategori	KMY (SD)	Kemik Yoğunluğuna Göre Tanım
Normal	0 - (-1)	Genç erişkin ortalama değerine göre 1 SD'den fazla sapma göstermeyen KMY değeri
Osteopeni	(-1) - (-2,5)	Genç erişkin ortalama değerine göre 1 SD ile 2,5 SD arasında düşük bulunan KMY değeri
Osteoporoz	< (-2,5)	Genç erişkin ortalama değerine göre 2,5 SD'den daha düşük KMY değeri
İleri (yerleşmiş) osteoporoz	< (-2,5)+ op kırık	Genç erişkin ortalama değerine göre 2,5 SD'den daha düşük KMY değeri ve 1 veya daha fazla osteoporotik kırık varlığı

SD: Standart deviasyon veya standart sapma (SS) değeri

Osteoporoz sınıflandırılması çeşitli kriterlere göre yapılmaktadır (Tablo 2-2). Buna göre en yaygın kullanılanı etiyolojiye göre yapılan sınıflandırmadır (Tablo 2-3). Bu tür sınıflamada, osteoporoz primer ve sekonder osteoporoz olarak ikiye ayrılır. Primer osteoporozda hastalığa neden olabilecek bilinen bir hastalık veya faktör yoktur. Sekonder osteoporozda ise osteoporoza neden olabilecek başka bir hastalığın varlığı söz konusudur (Genant 1997 p.56; Tüzün F 1999; Gennari ve ark. 2002).

Tablo 2-2: Osteoporozun sınıflandırılması

Yaşa göre	Juvenil Erişkin Senil
Etiyolojiye göre	Primer Sekonder
Lokalizasyona göre	Genel Bölgesel
Tutulan kemik yapıya göre	Trabeküler Kortikal
Histolojik görünüme göre	Hızlı yapım-yıkım (turnover) döngülü Yavaş yapım-yıkım döngülü

Tablo 2-3: Osteoporozda etiyolojik sınıflama

Primer	• Postmenopozal (Tip 1) • Senil (Tip 2)
Sekonder	**Endokrin nedenler** • Hipogonadizm • Over agenezisi • Hipertiroidi • Hiperparatiroidi • Cushing hastalığı • Diabetes mellitus **Malign nedenler** • Multipli myelom • Lösemi, lenfoma **Hepatik ve gastrointestinal nedenler** • Primer biliyer siroz • Kronik obstrüktif sarılık • Subtotal gastrotektomi • Malabsorpsiyon **Kollajen sentez bozuklukları** • Ehler-Danlos sendromu • Osteogenezis imperfekta • Marfan sendromu • Homosistinüri **İlaçlar** • Heparin • Kortikosteroidler • Antikonvülzanlar • Metotreksat **Beslenme** • Diyette kalsiyum azlığı • Artmış protein tüketimi **İmmobilizasyon** **Diğer nedenler** • Sigara, alkol

Postmenopozal osteoporoz (Tip 1), daha çok 50-65 yaş aralığındaki kadınlarda ortaya çıkan, östrojen eksikliği ile ilişkili, hızlanmış trabeküler kemik rezorpsiyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu tipte, omurga ve el bileği kırıkları ön plandadır. Bu bölgelerdeki hızlanmış ve orantısız trabeküler kemik kaybı, kemik yapısının zayıflamasına ve dolayısıyla kırıklara neden olmaktadır. Senil osteoporozda (Tip 2) ise, orantılı bir kortikal ve trabeküler kemik kaybı söz konusudur. Bu tip osteoporoz, genelikle 70-75 yaş ve üzeri kadın-erkekte görülmekte olup kalça, proksimal humerus, tibia ve pelviste oluşabilecek kırıklarla karakterizedir. Senil osteoporoz etiyolojisi tam belirgin olmamakla beraber yaşa bağlı olarak kemik yapımındaki azalma, adrenal fonksiyon yetersizliği, kalsiyumun barsak absorpsiyonunun azalması ve sekonder hiperparatiroidizm gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (Genant 1997 p.57) (Tablo 2-4).

Tablo 2-4: Tip 1 (postmenopozal) ve Tip 2 (senil) osteoporoz karşılaştırması

	TİP 1	**TİP 2**
Kadın/Erkek	6/1	2/1
Yaş	50-65	>70-75
Tutulan kemik	Trabeküler	Kortikal+Trabeküler
Kırık bölgesi	Vertebra, El bileği	Kalça
Kemik kaybı	Hızlı	Yavaş
PTH	N, ↓	↑
Serum Ca^{+2}	N	N
Serum P	N	N
ALP	N	N
İdrar Ca^{+2}	↑	N
Ca^{+2} emilimi	↓	↓

N: Normal, PTH: Parathormon, ALP: Alkalen fosfataz

2.2. Osteoporoz Epidemiyolojisi

Osteoporoz önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu sorunun temel nedeni frajilite kırıklarıdır. Kırıklara bağlı olarak morbidite ve mortalite hızlarının artması, hem halkın sağlığı hem de ekonomi üzerinde ağır bir yük oluşturmaktadır. Amerika'da her yıl yaklaşık 1,3 milyon insanın osteoporotik kırıkla karşı karşıya kaldığı ve bu kırıkların çoğunun omurga, kalça ve el bileği kırığı olduğu açıklanmıştır (Consensus Development Conference 1993, Kaynak: Genant ve Compston 2004 p. 25). Avrupa'da 50 yaş ve üstü kadınların % 30'unun osteoporozu olduğu ve bu kadınların kalça, omurga ve distal ön kol kırık insidansının sırasıyla % 14, % 11 ve % 13 olduğu açıklanmıştır (Dennison ve Cooper 2000). 1990 yılında tüm dünyada 1 197 000'i kadın ve 463 000'i erkek olmak üzere 1,66 milyon kişide kalça kırığı görülmüştür. Kalça kırıklarının sayısı dünyada 1990'da 1,66 milyon iken, bu sayının 2050'de 6,26 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Cooper ve ark. 1992). Osteoporotik kırıkların sadece Amerika'daki yıllık maliyetinin 17,9 milyar dolar, İngiltere'de ise 1,7 milyar sterlin olduğu bildirilmiştir (Holroyd ve ark. 2008).

Johnell ve Kanis (2006), osteoporotik kırık prevalansını dünya çapında araştırdıkları çalışmalarında, osteoporotik kırık sayısının 2000 yılı itibariyle 9 milyon olduğunu, bunun 1,6 milyonunun kalça kırığı, 1,7 milyonunun ön kol ve 1,4 milyonunun da vertebral kırık olduğunu hesaplamışlardır. Kalça kırıklarının % 70'inin, bütün kırıkların da % 61'inin kadınlarda görüldüğü belirtilmiştir. Kalça kırıklarının 75-79 yaş aralığında, bütün kırıkların ise 50-59 yaş aralığında daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Kırık vakalarının en çok Avrupa'da daha sonra Batı Pasifik bölgesi, Asya'nın güneydoğusu ile Amerika'da görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca, Johnell ve Kanis (2004), diğer bir çalışmalarında, her yıl kalça kırığına bağlı olarak yaklaşık 740 000 ölümün meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Omurga ve kalça kırıklarının insidansı yaşla birlikte artar ve ileri yaş gruplarında, kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Radyografik olarak tanımlanmış omurga kırıkları üzerinde yapılan incelemeler, bu kırıkların sadece % 30'unun klinik olarak belirti verdiğini, ancak gerçek insidansın kalça kırıklarından daha yüksek olduğunu göstermiştir (Cooper ve ark. 1992). Avrupa'da 50-54 yaş aralığında olan kadınlarda prevalans % 11,5 iken, 75-79 yaş aralığındaki kadınlarda ise % 34,8'dir (O'Neill ve ark. 1996). Postmenopozal kadınların % 26'sında omurga deformitesi

olduğu gösterilmiştir (Lau ve ark. 2001). Omurga kırıklarının daha çok göğüs ve lomber vertebra bağlantı bölgelerinde oluştuğu, bu kırıkların sırt ağrısı, kifoz ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Papaioannou ve ark. 2002). 50 yaşını aşmış her iki kadından ve her beş erkekten birinin osteoporoza bağlı kırıkla karşı karşıya kalması söz konusudur. Kadınlarda el bileği kırığı geçirme yaş ortalaması 65, kalça kırığı 80 ve vertebral kırık geçirme yaş aralığı ise 65-80'dir. Erkeklerde, ön kol kırıkları ile yaş arasında bir ilişki gözlenmemekle birlikte, kalça kırığı insidansının 75 yaş ve sonrasında arttığı, vertebral kırık prevalansının ise yine yaşla birlikte arttığı fakat kadınlardakinden daha yavaş seyrettiği belirtilmiştir (Compston 2009).

Distal ön kol kırıkları da osteoporozda görülen kırıklardandır. Bu tür kırıkların insidansındaki artış, omurga ve kalça kırıklarının aksine menopozdan sonraki erken dönemde yavaştır, daha sonraları bu artışın pek fazla bir değişiklik göstermediği bildirilmiştir (Nevitt ve Cummings 1993).

Farklı ırk ve coğrafi bölgelere ait toplumlar arasında kırık eğilimi açısından farklılıklar vardır. Kalça kırığı oranları, Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da en yüksek düzeyde iken, bu oran güneye doğru azalmaktadır. Siyah ırkta kırık oranı en azdır. Ayrıca siyah ırkın KMY değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kas kuvveti ve yağ kitlesi de siyahlarda yüksektir ve bu durum kırıklarda koruyucu rol oynamaktadır (Tüzün ve ark. 2002d). Kuzey Amerika'da beyaz ırka mensup kadınların yaşam boyunca kalça kırığı geçirme riskinin % 17,5, erkeklerde ise bu riskin % 6 olduğu gösterilmiştir (Cooper 2008).

İklim de kırık insidansını etkiler. Kalça kırığı kış aylarında daha sık görülür. Bunun nedeninin kışın güneş ışınları ve D vitamini eksikliği ile birlikte, hipoterminin nöromusküler koordinasyonu etkilemesi olduğu düşünülmektedir (Tüzün ve ark. 2002d).

Osteoporotik kırıkların sadece fiziksel değil aynı zamanda psikolojik ve sosyal etkileri de vardır. Vertebra kırıkları, boyda kısalmaya, sırt ağrısına, immobiliteye ve deformiteye neden olabilir ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya yol açabilir (Gold 1996; Nevitt ve ark. 1998; Schlaich ve ark. 1998). Kalça kırıkları ise kronik ağrıya, engelliliğe ve başkalarına bağımlılığa neden olabilir (Kene ve ark. 1993). Depresyon ve vücut algısında bozulma meydana gelebilir ve sonuçta kendine güven kaybolur (Robbins ve ark. 2001; Lyles 2001).

Bütün kırık tiplerinde prevalans yaşla artmaktadır. Bu, giderek yaşlanan dünya nüfusunda osteoporoz insidansının ve kırık riskinin dramatik bir şekilde artacağını göstermektedir.

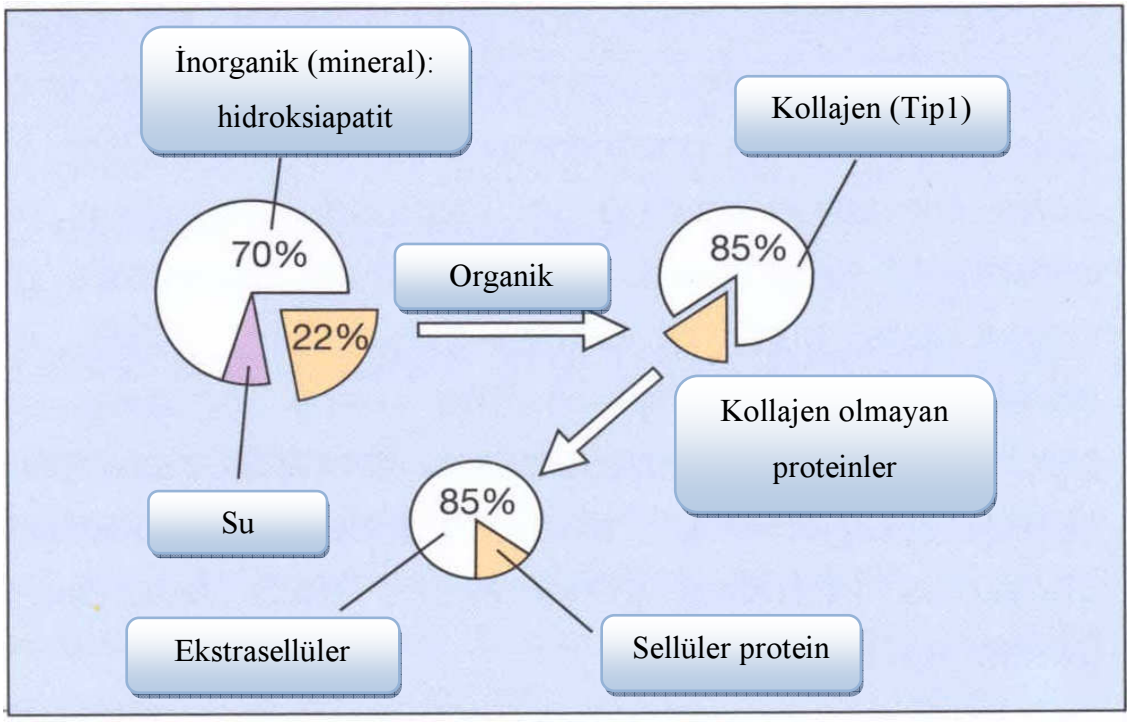
2.3. Osteoporoz Patogenezi

Osteoporoz patogenezi, genetik, metabolik ve çevresel faktörler arasındaki kompleks iletişimi yansıtır. Patofizyolojik temel, düşük kemik kütlesine genetik yatkınlık yanında, sistemik ve lokal hormonların değişikliklerine bağlı kemiğin yeniden yapılanmasındaki ince değişimleri ve çevresel etkilenmeleri içerir.

2.3.1. Kemik Yapısı

Kemik, kıkırdak ile birlikte iskelet sistemini oluşturan özelleşmiş bir dokudur. Bu doku, vücutta mekanik, metabolik ve koruma gibi önemli işlevleri yerine getirir. Kemikler, vücut hareketi için destek görevinin yanında hayati organların korunmasını da sağlar. Ayrıca, özellikle kalsiyum ve fosfat iyonları gibi iyonlar için depo görevi görerek serum homestazının sağlanmasına katkıda bulunur (Baron 1997 p.3).

Kemik, mineral ve ektrasellüler matriksten oluşur. Matriks, tip 1 kollajen, proteoglikanlar ve kollajen olmayan proteinlerden (osteokalsin, matriks gla proteini, trombospondin, osteopontin, fibronektin ve sialoproteinler) oluşur. Matriks ayrıca, insulin benzeri büyüme faktörü-IGF, transforme edici büyüme faktörü beta-TGFβ, fibroblast büyüme faktörü-FGF, platelet kaynaklı büyüme faktörü-PDGF ve kemik morfojenik proteinleri gibi büyüme faktörleri açısından da zengindir. Bu faktörlerin üretimindeki ve aktivitesindeki değişikliklerin osteoporoz patojenezinde önemli olduğu bildirilmiştir. Kemiğin mineral kısmı ise daha çok hidroksiapatitten oluşur (Ringe 2004 p.1) (Şekil 2-1).



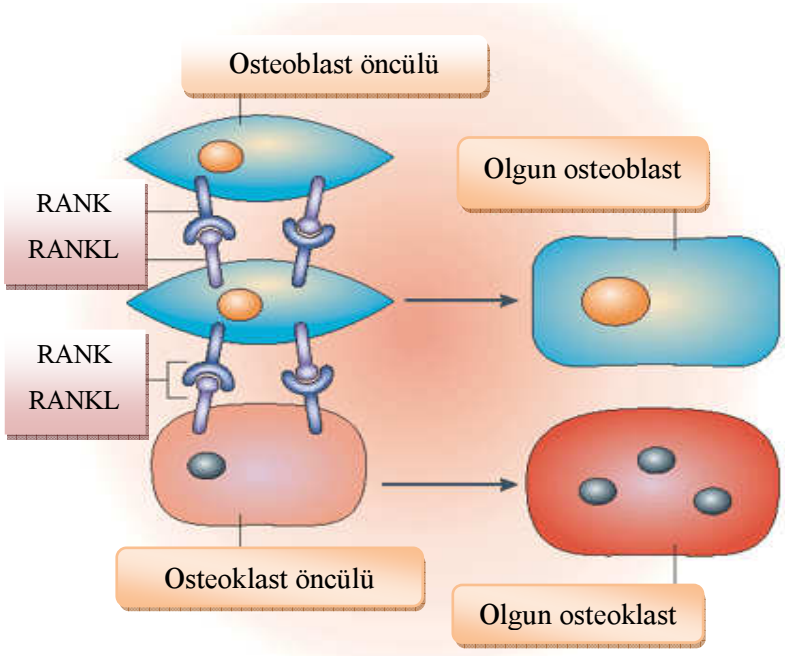
Şekil 2-1: Kemik yapısı- Ringe (2004)'ten değiştirilerek

Kemik hücreleri üç çeşittir:

1. Osteoklast
2. Osteoblast
3. Osteosit

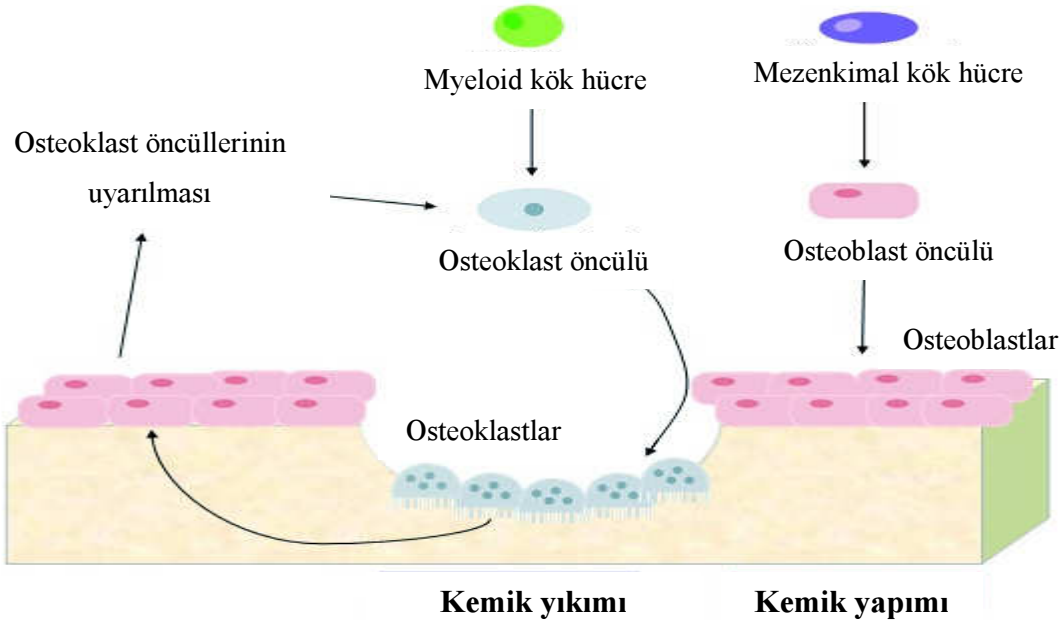
Osteoklastlar, hematopoetik sistemin ana hücrelerinden köken alan kemik yıkımında görevli hücrelerdir. Osteoklastlar, RANK-RANKL* sistemi, koloni stimüle edici faktörler-CSF, interlökinler (IL-1, IL-11) gibi sitokinler ve diğer faktörlerin etkisiyle hematopoetik kök hücre öncülerinden farklılaşırlar (Russell 2008 p.36) (Şekil 2-2). Osteoblastlar, osteoid sentezi, mineralizasyonu ve kemik yapımından sorumlu kemik iliği kökenli hücrelerdir. Bu hücreler, aynı zamanda çeşitli büyüme faktörlerini ve osteoklast fonksiyonu için gereken bazı faktörleri de sentezlerler (Şekil 2-3). Osteoblastlar giderek farklılaşarak kemik matriksinin içine hapsolur ve osteosit haline dönüşür. Osteositlerin kemik içinde mekanik uyarıları algıladığı ve kemiğin yeniden yapılanmasında rol oynadığı düşünülmektedir (Baron 1997 p. 5; Tüzün ve ark. 2002a; Ringe 2004 p.1; Javaid ve Holt 2008).

*: RANK: Nükleer faktör-kappaB reseptör aktivatörü, RANKL: Nükleer faktör-kappaB reseptör aktivatörü ligandı.



Şekil 2-2: Osteoklast ve osteoblast olgunlaşması-
www.nature.com/.../v4/n8/fig_tab/nrg1122_F5.html

Osteoblast ve osteoklast öncüllerinin her ikisi de RANK ve RANKL eksprese eder. RANKL, osteoblast ve öncüllerinin plazma membranında bulunur ve osteoklast öncüllerinin üzerindeki RANK'e bağlanır, böylece osteoklast farklılaşmasını hızlandırır. RANKL aynı zamanda, osteoblast öncüllerinin üzerindeki RANK'i de aktive ederek osteoblastojenezisi tetikler.

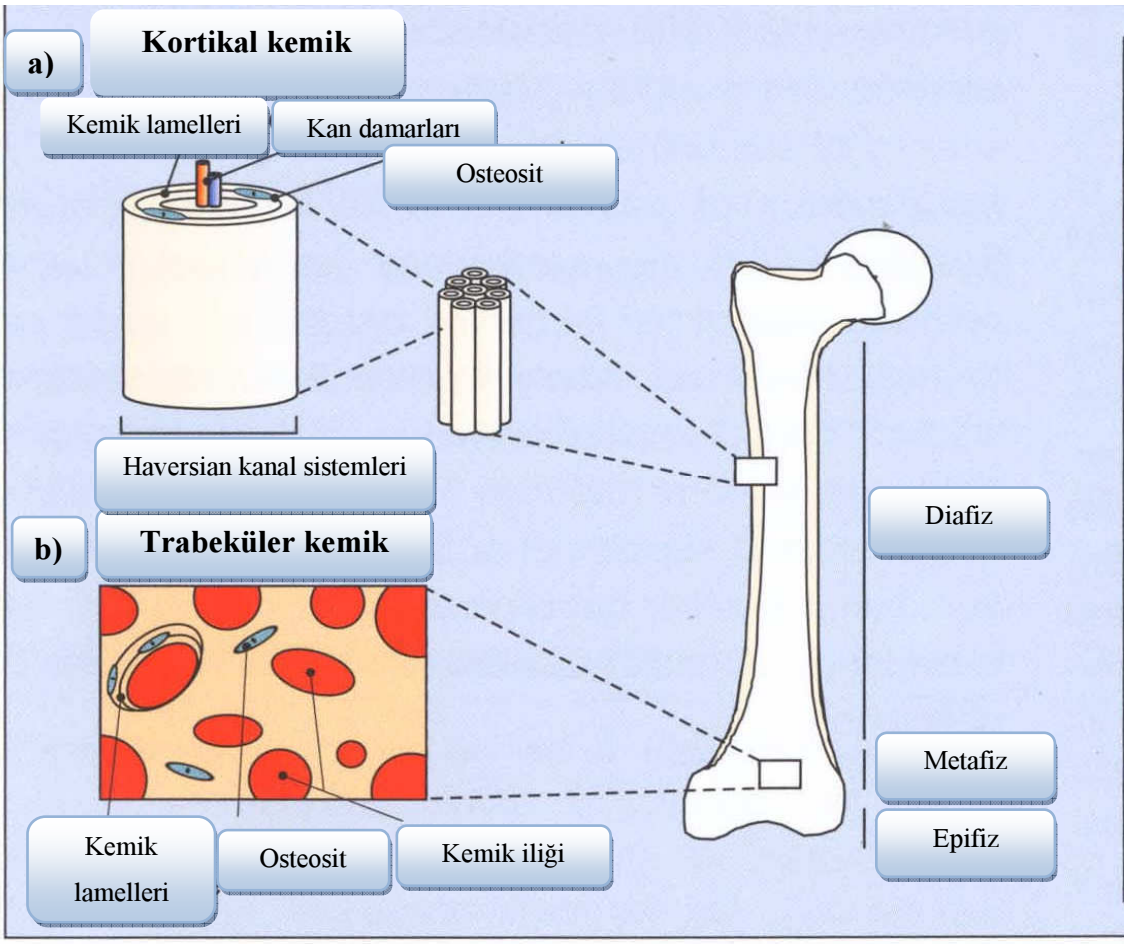


Şekil 2-3: Kemik yapım ve yıkımında osteoklast ve osteoblastlar-
http://www.spreumatologia.pt/publicacoes/?file_main=artigo_detalhe&cod=395&id_pub=1&id_edicao=683&opcao=1

Kemik, kortikal (kompakt) ve trabeküler (spongiyoz) bölümlerden oluşur:

Kortikal kemik: İskelet kemiklerinin % 80'ini oluşturur. Uzun kemiklerin diafizinde, yassı kemiklerin dış yüzeyinde bulunur (özellikle femur boynu). Ortasındaki Haversian kanal sistemleri içinde kan damarları ve lenfatik damarlar, sinirler ve etrafında düzgün dizilimli tabakalardan oluşur (Şekil 2-4a).

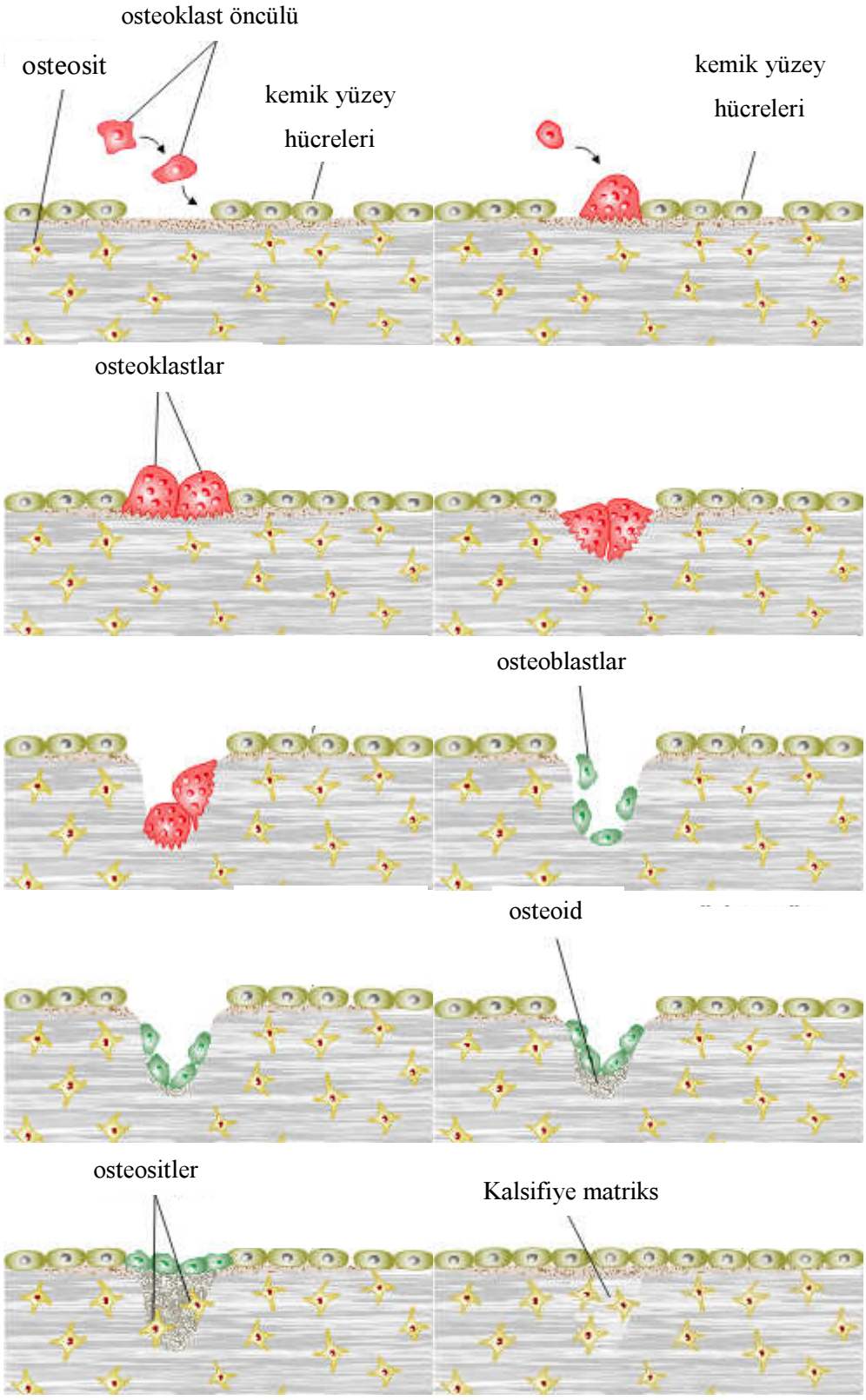
Trabeküler kemik: Uzun kemiklerin uçlarında ve yassı kemiklerin iç yüzeyinde bulunur (özellikle vertebra kemikleri). Kemik iliği içeren boşluklar ve bağlantılı plaklardan oluşur (Tüzün ve ark. 2002a; Ringe 2004 p.1; Javaid ve Holt 2008) (Şekil 2-4b).



Şekil 2-4: Kemik anatomisi a) Kortikal kemik b) Trabeküler kemik- Ringe (2004)'ten değiştirilerek

2.3.2. Kemiğin Yeniden Yapılanması (Remodeling)

Yetişkin iskeletinde yeniden yapılanma (remodeling) adı verilen bir işlem ile eski kemiğin yerini yeni kemik alır. Bu süreçte, kemiğin bir bölümünün osteoklastik aktivite ile yıkılmasını, osteoblastlar tarafından yeni kemiğin oluşturulması izler. Osteoblastların sentezlediği osteoid adı verilen kemik matriksinin mineralize olmasıyla işlem tamamlanır (Şekil 2-5). Yeniden yapılanmanın amacı, kemiğin mekanik kuvvetlerin dağılımındaki değişikliklere uyum sağlamak ve tekrarlayan yüklenmelere cevap olarak oluşan mikrohasarları tamir etmektir. Normal koşullarda yıkımı hep bir yapım izler, yıkılan kemik miktarı yapılan kemik miktarına eşittir. Böylece yeniden yapılanma sürecinde kemik içindeki toplam kemik miktarı sabit kalmaktadır. Her yeniden yapılanma döngüsünün tamamlanması 4-6 ay kadar sürer. Her yıl iskeletin % 10'luk bir bölümü yeniden yapılanmaktadır (Ringe 2004 p.1; Russell 2008 p. 34).



Şekil 2-5: Kemiğin yeniden yapılanması (remodeling)-
http://alliraph.wordpress.com/2007/11/03/bone-remodeling/

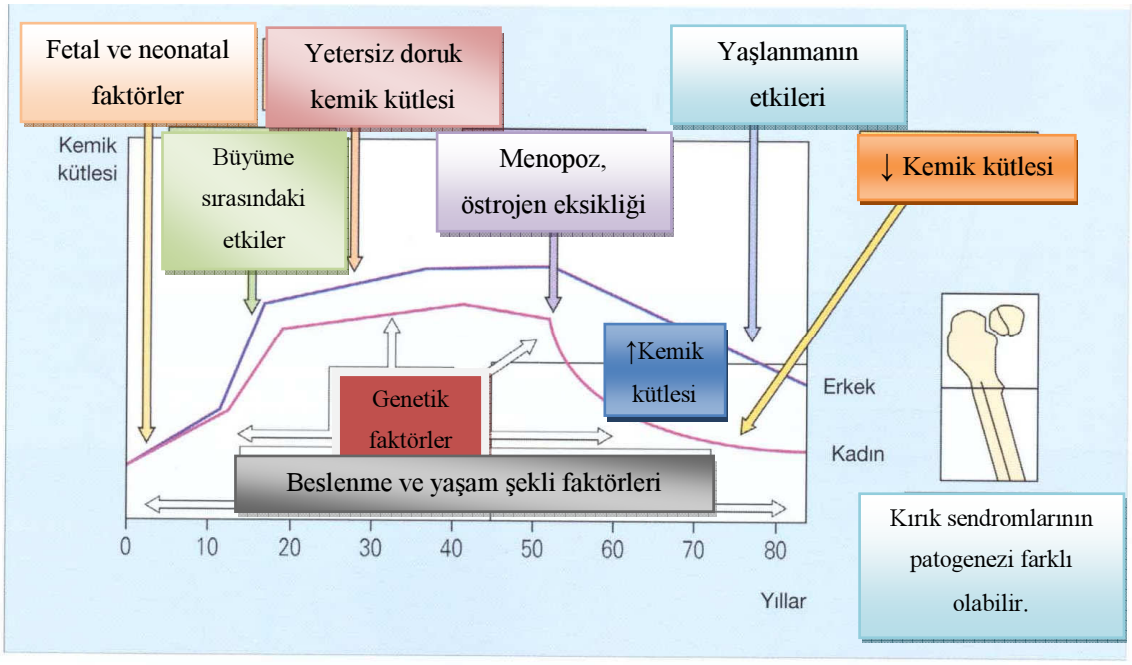
2.3.3. Doruk Kemik Kütlesi

Doruk kemik kütlesi, erken veya orta erişkin döneme kadar biriktirilebilen ve hayatın diğer dönemlerine göre daha fazla olan kemik miktarıdır (Russell 2008 p.35). Çocukluk ve yetişkinlik dönemi süresince kemik kütlesi artar, yaşamın üçüncü onyılında doruk noktasına ulaşır. Bundan sonra kemik kütlesi azalmaya başlar. 30-80 yaş aralığındaki kadınlarda, femur boynu kemik mineral yoğunluğunun % 22'si kaybedilir (Peacock ve ark. 2002). Kızlarda kemik kütlesindeki artış menarştan sonra hızlanırken, erkeklerde bu artış 16-17 yaş civarında daha belirgindir. Cinsiyet steroidleri doruk kemik kütlesine ulaşmada ve kadın ve erkekteki iskelet farklılığının oluşumunda önemli rol oynar. Bununla birlikte doruk kemik kütlesinin KMY değeri kadın ve erkekte benzerdir (Ringe 2004 p. 2).

Doruk kemik kütlesi birçok faktör tarafından belirlenir. Genetik faktörler bunlar arasında en önemlisidir. Ayrıca, fiziksel aktivite, hormonal durum, beslenme, çevresel faktörler de doruk kemik kütlesini etkileyen faktörler arasındadır (Ringe 2004 p. 2; Russell 2008 p.35).

Geç dönemlerde, herhangi bir zamandaki kemik kütlesi, hayatın erken döneminde ulaşılan doruk kemik kütlesi ile daha sonra görülen kemik kaybının (özellikle bayanlarda menopozdan sonra) net toplamıdır (Şekil 2-6). En hızlı kemik kaybı menopozdan sonraki erken dönemde olur. Kayıp hızı trabeküler kemikte daha fazladır. Bunun nedeni, trabeküler kemikte metabolik aktivitenin kortikal kemiğe göre daha fazla olmasıdır. Yaşa bağlı kemik kaybı, kadında menopozdan önce başlar ve kadın ve erkekte sonraki 30-50 yıl boyunca devam eder. Yaşlanmayla birlikte kemik kütlesi azalır ve bu durum kırığa yatkınlık sağlayan en önemli faktördür (Tüzün ve ark. 2002a; Russell 2008 p.35).

Doruk kemik kütlesi ve kemik kayıp hızı osteoporoz gelişimi için önemli göstergelerden biridir. Doruk kemik kütlesinin yüksek olması, ileriki yaşlardaki kemik kaybına ve kırık riskine karşı koruyucu bir etkendir (Peacock ve ark. 2002; Tüzün ve ark. 2002a).



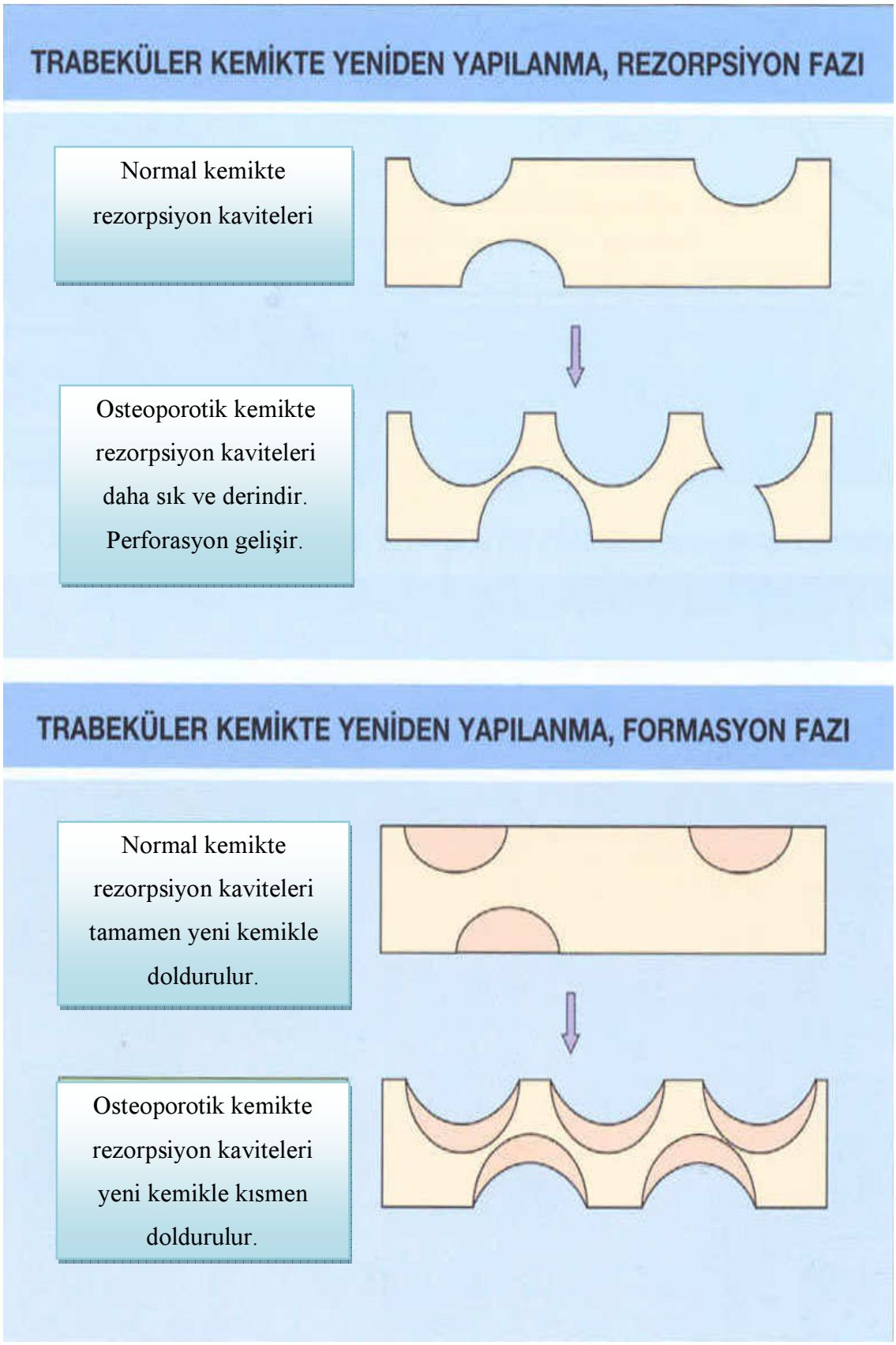
Şekil 2-6: Osteoporoz ve kırıklara yol açabilecek yaşam değişiklikleri- Hochberg ve ark. 2003, Kaynak: Russell 2008 p. 35'ten

2.3.4. Kemik Kaybı

Osteoporozdaki kemik kaybı, kemiğin yenilenme sürecindeki yapım ve yıkım arasındaki dengesizlik sonucu oluşur. Bu durum osteoporozun temelini oluşturur. Özellikle, kemiğin yeniden yapılanma gösteren bölümlerinin sayısı artar, rezorbe olan kısımın genişliği büyüyebilir, fakat yerine konan kemik miktarı daha azdır (Rizzoli ve ark. 2001; Russell 2008 p.34) (Şekil 2-7). Daha az kemik yapılır ve daha çok kemik kaybedilir, ya da her iki durum da birlikte görülür.

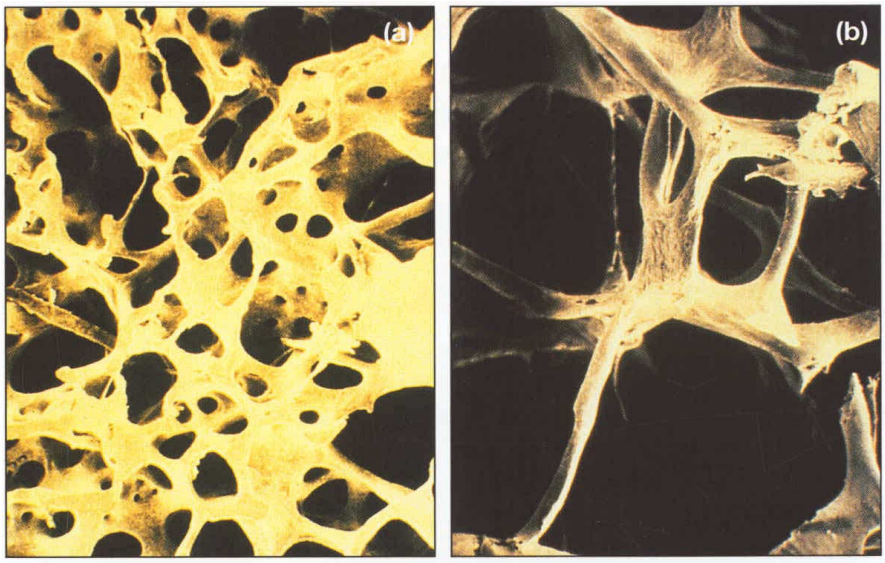
Kemik yapımı= Kemik yıkımı (Denge durumu)

Kemik yapımı ↓ , Kemik yıkımı ↑ → **Osteoporoz!**



Şekil 2-7: Normal ve osteoporotik trabeküler kemikte yeniden yapılanma: Rezorpsiyon ve formasyon fazı-Hochberg ve ark. 2003, Kaynak: Russell 2008 p. 35'ten değiştirilerek.

Kortikal kemikteki etkiler, korteksin incelmesi ve intrakortikal porozitenin artması şeklindedir. Trabeküler kemikte ise trabeküler incelme ve trabeküler bağlantıda kayıp olur (Peacock ve ark. 2002) (Şekil 2-8).



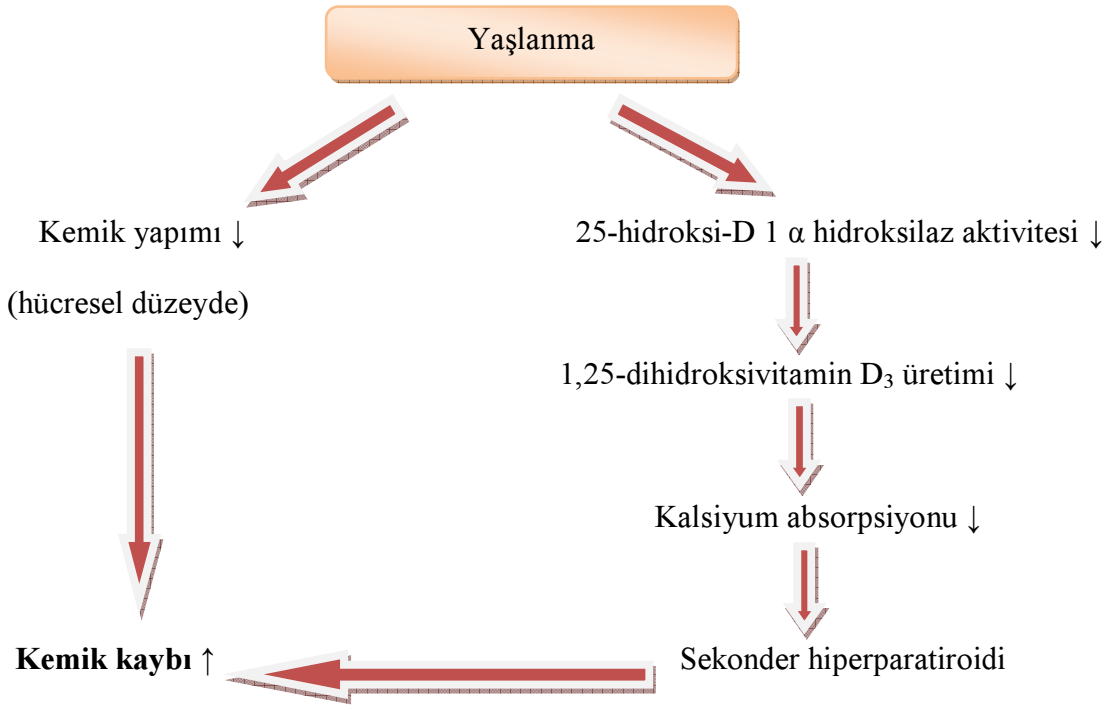
Normal kemik **Osteoporotik kemik**

Şekil 2-8: Normal ve osteoporotik trabeküler kemik yapısı-Ringe (2004)'ten

Tip 1 (postmenopozal) osteoporozun patogenezinde osteoklast aktivasyonu artışıyla kemik kaybı görülür. Tip 2 (senil) osteoporozda ise, osteoblastik kemik yapımı azalmıştır (Tüzün ve ark. 2002a) (Şekil 2-9 ve Şekil 2-10).



Şekil 2-9: Tip 1 (postmenopozal) osteoporoz patogenezi



Şekil 2-10: Tip 2 (senil) osteoporoz patogenezi

2.4. Osteoporoz Risk Faktörleri

Epidemiyolojik ve diğer çalışmalarda tanımlanan, osteoporoza neden olan faktörler Tablo 2-5'te gösterilmiştir (Russell 2008 p. 34).

Tablo 2-5: Osteoporoza ve düşük kemik mineral yoğunluğuna neden olan faktörler

Yaş
Cinsiyet (kadın>erkek)
Irk (özellikle beyaz ırk ve Asya ırkı)
Düşük vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi
Yüksek kemik döngüsü
Ailede kırık öyküsü
Seks hormonu eksikliği (özellikle östrojen)
Erken menopoz, overiektomi, amenore
Hafif travma ile geçirilmiş kırık
Endokrin bozukluklar
Neoplastik hastalıklar (Multiple miyelom)
Gastrointestinal bozukluklar
Romatoid artrit
Fiziksel inaktivite
İlaçlar (özellikle glukokortikoidler, antikonvülsanlar)
Yetersiz kalsiyum alımı
D vitamini eksikliği
Yüksek proteinli diyet
Sigara
Alkol

Yaş önemli bir faktördür. Hem erkeklerde hem kadınlarda osteoporoz riski yaş ile birlikte artar. Yaşlanmayla birlikte kemik kütlesi azalır ve bu durumda kırığa yatkınlık artar (Genant ve Compston 2004 p. 25).

Cinsiyet de önemli etkenlerden biridir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda kırklı yaşların başında KMY değerlerinde azalma görülür. Kadınlarda menopoz sonrası bu azalma iyice belirginleşir. Kadınlarda menopoz sonrası dönemde östrojen eksikliği, yaşla ilişkili kemik kütlesindeki azalmayı tetikler. Kadınlar erkeklerden daha uzun yaşam süresine, daha küçük kemiklere sahip oldukları ve kadınlarda menopoz sonrası kemik kütle kaybı arttığı için yaşam boyu osteoporotik kırık riski erkeklerden daha fazladır (Genant ve Compston 2004 p.25; Kulik ve Adachi 2004 p. 123).

Irk da bir diğer etkendir. Beyaz ırkta ve Asyalı kadınlarda osteoporozun daha yaygın görüldüğü belirtilmiştir. Bu durum doruk kemik kütlesinin ve vücut kilolarının daha düşük olması ile açıklanabilir (Genant ve Compston 2004 p. 25).

Düşük vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi (VKİ) de önemli bir risk faktörüdür. Vücut ağırlığı ile KMY arasında doğru bir bağlantı bulunmaktadır. Yağ dokusu aynı zamanda düşmeye bağlı kırık riskini de azaltmaktadır. Yüksek vücut kitle indeksinin osteoporoz gelişimine karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir. Yapılan birçok çalışma ile obez bireylerin daha yüksek KMY değerlerine sahip olduğu ve bu bireylerin kırık risklerinin obez olmayanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiş (Margolis ve ark. 2000; Nguyen ve ark. 2005), VKİ değerlerindeki azalmanın kalça kırık riskini arttırdığı ortaya konmuştur (Gnudi ve ark. 2009). KMY değerlerindeki değişimin VKİ ile açıklanabileceğini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (Orozco ve Nolla 1997).

Ailenin veya kişinin kendisinin osteoporoz veya kırık öyküsü de risk faktörlerinden biridir. Vertebral bir kırık öyküsü olan bir kişide 1 yıl içinde bir kırık daha oluşma insidansının % 19,2 olduğu saptanmıştır (Lindsay ve ark. 2001).

Östrojenin, osteoblastları ve öncülerini uyararak kemik üzerinde önemli anabolik etkileri olduğu, eksikliğinde (ör. menopoz) osteoklastlar üzerindeki direkt etkinin ortadan kalkmasıyla kemik kaybı görüldüğü, bu durumun da osteoporoz için önemli bir risk olduğu bilinmektedir (Raisz 2005).

Erken menopoz da osteoporoz gelişiminde önemli bir faktördür. Anoreksiya veya aşırı egzersiz gibi durumlardan dolayı menopoz öncesinde menstruasyonu duran

kadınlarda da kemik kaybı görülebilmekte ve bu da osteoporoza neden olabilmektedir (Genant ve Compston 2004 p.25).

Yetersiz kalsiyum alımı, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi, yüksek proteinli diyet ve fiziksel inaktivite gibi yaşam şekilleriyle ilgili etkenler de birer risk faktörüdür (Genant ve Compston 2004 p.26).

Kadınlarda menopozdan sonraki hormonal kayıp dolayısıyla, kemik kütlesi vücut tarafından fazla gibi algılanır. Bu durumda kemiğin yaklaşık % 15'lik bir bölümü yeniden yapılanma süreci içinde hızlı bir şekilde kaybedilir. Bu kayıp özellikle egzersiz ve diyet ile ilişkili değildir, eğer egzersiz ve diyet uygun ise kayıp % 15'te duracaktır. Yaşla birlikte kalsiyum gereksinimi artar, fakat genellikle kalsiyum alımı ve egzersiz yeterli düzeyde olmadığı için kemik kayıpları hızlanarak devam eder (Heaney 1997b). Fiziksel aktivite eksikliği her yaşta kemik yapımını olumsuz yönde etkiler. Düzenli egzersizin KMY artışı ile birlikte kalça kırığı riskini azalttığı bildirilmiştir (Cummings ve ark. 1995).

Kalsiyum metabolizmasının ve iskeletin yeniden yapılanmasının fizyolojik kontrolünü sistemik hormonlar olan parathormon (PTH), 1,25-dihidroksivitamin D_3 (kalsitriol) ve kalsitonin, diğer hormonlar ve lokal mediyatörler birlikte sağlarlar. Tiroid ve hipofiz hormonları, adrenal ve gonadal steroidler gibi pek çok hormonun da, anormal olarak yüksek veya düşük salınımları durumunda ortaya çıkan klinik durumlarda görüldüğü gibi, iskelet üzerine önemli etkileri vardır. Kalsiyumun barsaktan emilimi kalsitriol tarafından arttırılır, fakat emilimin etkinliği yaşla değişebilir. Kalsitriol üretimi, özellikle renal fonksiyonlar azaldığında bozulmuş olabilir (Russell 2008 p. 37; Broadus 1997 p. 37). Kalsiyum alımının ve kalsiyumun yaşlanmaya ve hastalıklara bağlı barsak absorpsiyonun azalması ile D vitamini eksikliği, sekonder hiperparatiroidizme neden olur. Kalsitriol, kalsiyum ve fosforun barsak absorsiyonunu arttırmakla kalmaz, aynı zamanda parathormon sentezi üzerine inhibitör etkisi de vardır. D vitamini eksikliğinin ve sekonder hiperparatiroidizmin hızlanmış kemik kaybı ve nöromüsküler iletinin azalması ile ilişkili olduğu, bunun da düşme riskini arttırdığı belirtilmiştir (Raisz 2005). PTH hormon düzeyi, kalsiyumun yaş ilerledikçe barsaklardan emiliminin azalmasına cevap olarak yaşla birlikte artar ve bu da kemik kaybına neden olabilir (Russell 2008 p.37). Absorbe olan kalsiyum seviyesi yeterli değilse kemik rezorpsiyonu artar ve kemik kütlesi azalır. Çocukluk çağında yetersiz

kalsiyum alımı ileriki yaşlarda oluşabilecek osteoporoz için tetikleyici bir faktördür. Yaşamın bütün evrelerinde özellikle yaşlılarda kalsiyum gereksiniminin arttığı fakat alımının azaldığı durumlarda, kalsiyum alımı kemik kütlesi ile pozitif bir korelasyon gösterir. Kalsiyum takviyesi kemik kayıplarını ve kırık oranlarını azaltmaktadır (Heaney 1997a).

Yaşlıların yaklaşık % 80'inde D vitamini yetersizliği bildirilmiştir. Bunun nedenlerinin vitamin alımının kısıtlanması, emilimin azalması ve güneşe daha az maruz kalma olduğu düşünülmektedir. Barsaktan D vitamini emilimi yaşlandıkça % 40 azalırken, derideki üretimi de düşer (Tüzün ve ark. 2002b).

Sigara kullanımı ve osteoporozun ilişkilendirildiği çalışmaların birçoğunda sigaranın kemik yoğunluğunu azalttığı sonucuna varılmıştır (Bauer ve ark. 1993; Hollenbach ve ark. 1993; Bjarnason ve Christiansen 2000; Payne ve ark. 2000; Rapuri ve ark. 2000b; Lee ve ark. 2002). Sigara içen kadın ve erkeklerde kırık riskinin, içmeyenlere oranla daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Kanis ve ark. 2005). Sigara içen kadınların, içmeyenlere oranla menopoza daha erken yaşta girdikleri ve daha düşük beden kitlesine sahip oldukları bildirilmiştir (Slemenda 1994, Kaynak: Dinç ve Eryavuz 2002). Ayrıca sigaranın, hepatik östrojen metabolizmasında değişikliğe neden olarak, daha az aktif form olan 2-hidroksiöstradiol oluşumunu indüklediği ve seks hormonu bağlayıcı globulin düzeylerinin artışı ile serum östrojen düzeylerinin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Tüzün ve ark. 2002b).

Alkol kullanımının kemik ve kalsiyum metabolizması üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. Alkol, osteoblast aktivitesini ve yeni kemik oluşumunu baskılar. Alkolün ayrıca osteoklast aktivitesini uyararak kemik rezorpsiyonuna neden olduğu, kronik alkol tüketiminin bireylerde osteopenik iskelet oluşumuna ve osteoporoz riskinin artmasına neden olduğu gösterilmiştir (Chakkalakal 2005). Kronik alkolizmde kemik kütlesi azalır. Ayrıca bu vakalarda görülen kalsiyum emilimi bozukluğuna neden olan D vitamini yetersizliği, zayıflık, karaciğer fonksiyon bozuklukları, metabolik asidoz, idrar kalsiyum atılımı artışı, fiziksel aktivite azlığı ve düşmeye yatkınlık osteoporoz ve kırık riskini arttırıcı nedenlerdir (Holbrook ve Barrett-Conner 1993; Tüzün ve ark. 2002b). Alkol tüketen bireylerde kemik kaybının daha yüksek oranda olduğu, KMY değerlerinin daha düşük olduğu ortaya konmuştur (Maddalozzo ve ark. 2009; Nackaerts ve ark. 2009). Alkol kullanımının, KMY üzerine koruyucu etkisinin olduğunu, alkol kullanan

kadınların kullanmayanlara göre daha yüksek KMY değerlerine sahip olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Holbrook ve Barrett-Conner 1993; Rapuri ve ark. 2000a).

Asitli içecek tüketiminin kemik üzerine olumsuz etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Karbonatlanmış içeceklerin özellikle 'kola'nın içerdiği fosforik asidin kalsiyum absorpsiyonunu bozarak kalsiyum dengesizliğine ve bunun sonucunda da kalsiyum kaybına neden olduğu gösterilmiştir (Amato ve ark. 1998). Ayrıca bu içeceklerin içerdikleri kafeinin de osteoporoz için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (Massey ve Whiting 1993; Rapuri ve ark. 2001). Kola tüketiminin, kadınlarda düşük KMY değerleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Tucker ve ark. 2006).

Proteinden zengin diyetlerin idrarla kalsiyum atılımını arttırdığı bilinmektedir. Bu etki, yüksek fosfat içeriği ve beraberindeki asidik yüklenme nedeniyle, hayvansal proteinlerde bitkisel kaynaklı proteinlere oranla daha fazladır (Sellmeyer ve ark. 2001). Yüksek protein alımı, zorunlu kalsiyum kaybının bir belirleyicisidir. Eğer kalsiyum alımı düşük ise, protein alımındaki artış kalsiyum dengesizliğine yol açabilir (Barzel ve Massey 1998; Dawson-Hughes ve Harris 2002). Protein alımı, kemik matriks yapısının sağlanmasında, üriner kalsiyum atılımının ve barsaktan kalsiyum absorpsiyonunun arttırılmasında ve IGF-1 seviyelerinin düzenlenmesinde rol alarak kemik üzerinde etkili olur (Heaney ve Layman 2008).

Protein, kalsiyum metabolizmasını çeşitli şekillerde etkileyebilir. Proteinler vücutta organik asitlere metabolize olurlar ve bu asitler de kemik mineralleri yardımıyla tamponlanırlar. Aşırı hayvansal protein yüklü diyetle beslenme, özellikle böbrek fonksiyonlarında yavaşlama nedeniyle, tamponlama kapasitesinin azaldığı yaşlı kişilerde kalsiyum homeostazını olumsuz etkileyebilir (Frassetto ve ark. 2000). Protein alımı ile üriner kalsiyum atılımı arasındaki bu etkileşim iyi bilinmesine rağmen, doğal ortamda protein alımının kemikler üzerine negatif etkili olup olmadığı yeterince açık değildir. Vücuttaki mekanizmalar ile fazla protein alımının kalsiyum kaybettirici etkisinin, barsaktan kalsiyum emiliminin artması ile sağlıklı kişilerde büyük oranda karşılandığı düşünülmektedir (Heaney ve Layman 1998). Yüksek protein içeriğinin yanı sıra, proteinden fakir beslenmenin de kemik kütlesine olumsuz etkisi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Munger ve ark. 1999; Rizzoli ve Bonjour 2000). Proteinden fakir beslenme, kas kuvvetsizliği ve hareket koordinasyonunda bozulmalara neden

olarak düşmelere meyli de arttırmaktadır. Özellikle kalça kırıklı yaşlı hastalarda gösterildiği gibi yetersiz protein alımı durumunda, uygun diyet desteği sağlandığı takdirde, klinik olarak önemli düzelmeler sağlanabilmektedir (Schürch ve ark. 1998). Yapılan bir çalışmada, artmış protein alımının azalmış kalça kırığı riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Wengreen ve ark. 2004). Ayrıca hayvansal kaynaklı proteinle beslenmenin kemik üzerine olumlu etkileri olduğu Promislow ve ark. (2002) tarafından bildirilmiştir.

Kullanılan bazı ilaçlar da osteoporoz için birer risk faktörüdür. Antikonvülsan ilaç kullanan epilepsi hastalarının KMY değerleri %10-30 oranında düşük bulunmuştur. İlaçların hepatik mikrozomal D vitamini metabolizmasını etkileyerek biyolojik olarak inaktif D vitamini oluşturduğu ve plazmada 25-hidroksivitamin D_3 düzeylerinin düşmesine neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca ilaçların barsaktan kalsiyum emilimini de azalttıkları görülmüştür. Kortikosteroid kullanımının ise kemik yapımını inhibe ettiği ve kemik rezorpsiyonunu arttırdığı belirtilmiştir (Tüzün ve ark. 2002b).

2.5. Osteoporoz ve Genetik

Osteoporozda genetik faktörlerin önemli rol oynadığı uzun zamandır bilinmektedir. İkiz ve aile çalışmalarında kemik kütlesindeki değişikliğin % 50-85 oranında kalıtımsal olduğu saptanmıştır. Osteoporozun önemli göstergesi olan kemik mineral yoğunluğunun da yüksek derecede kalıtımsal olduğu gösterilmiştir (Smith ve ark. 1973; Pocock ve ark. 1987; Arden ve ark. 1996). Osteoporotik kırıklar için bilinen risk faktörlerinden, azalmış kemik kalitesi, femur boynu geometrisi, kemiğin ultrasonik özelliklerinin de kalıtımsal olduğu bilinmektedir (Arden ve ark. 1996; Albagha ve ark. 2005). Bu konuda aday gen yaklaşımını kullanan çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu aday genler arasında östrojen reseptör α geni (*ERα*), kollajen tip1-α 1 geni (*COL1A1*) ve D vitamini reseptörü (*VDR*) bulunmaktadır ve bu genlerin KMY ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Grant ve ark. 1996; Gross ve ark. 1996; Kobayashi ve ark. 1996).

2.5.1. *ERα* Gen Polimorfizmi

Östrojenin iskelet oluşumu ve gelişiminde yararlı etkileri bulunmaktadır. Bunlar arasında kortikal ve trabeküler kemik metabolizmasının düzenlenmesi, doruk kemik kütlesine ulaşılması ve kemik kaybının önlenmesi önemli bir yer tutar (Compston 2001). Östrojenin sadece kadınlarda değil, erkeklerde de iskelet homeostazının

düzenlenmesi için gerekli olduğu yapılan çalışmalarla belirtilmiştir (Khosla ve ark. 2001; 2002; Gennari ve ark. 2003).

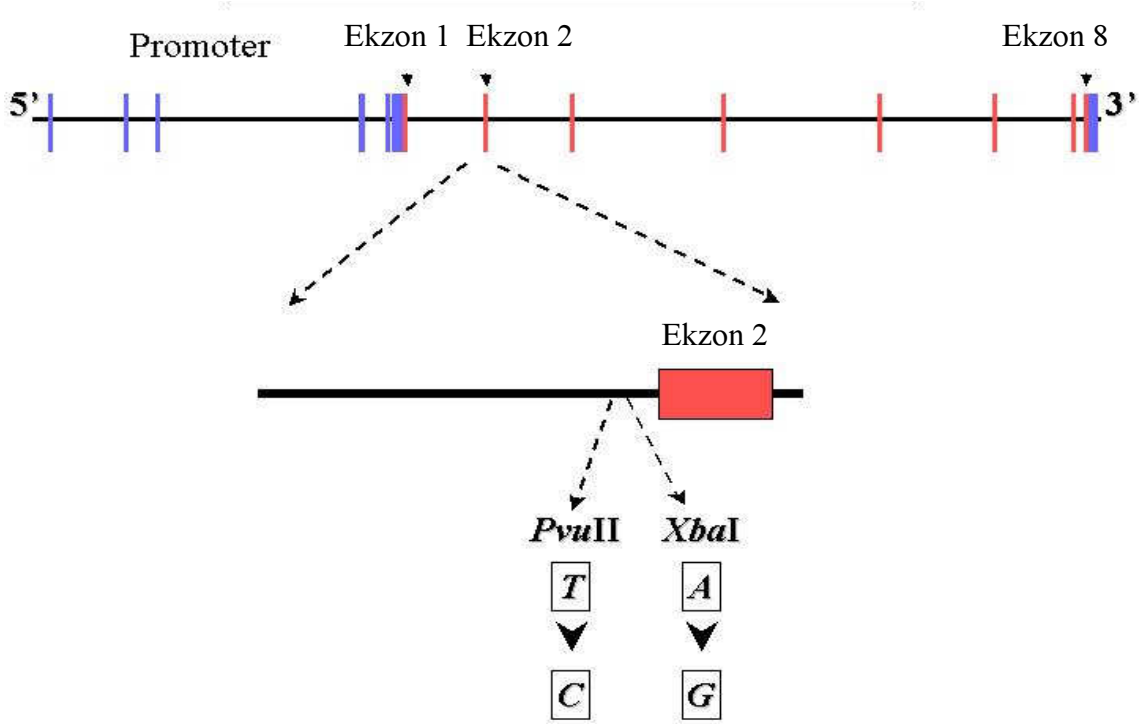
Östrojen, çeşitli büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin yapımını uyarır. Östrojen, osteoblast farklılaşması ve tip 1 kollajen yapımı üzerine de doğrudan etkilidir. Ayrıca, osteoklast aktivitesi ve apoptozuna karşı da etkilidir (Spelsberg ve ark. 1999). Östrojen, osteoblastlardaki osteoprotegerin (OPG) yapımını uyararak kemik yapımı üzerine olumlu etkide bulunurken, postmenopozal kadınlarda görülen östrojen eksikliği, kemik rezorpsiyonunda görevli olan sitokinlerin artmasına neden olur. Ayrıca östrojen eksikliği, böbrekten kalsiyum atılımının artmasına ve kalsiyumun barsak absorpsiyonunun azalmasına neden olur. Bu durumu düzeltmek için serum parathormon düzeylerinde artma meydana gelir. Östrojen eksikliği kemiğin parathormona olan duyarlılığını da arttırır (Sipos ve ark. 2009).

Östrojen, etkilerini sitozol ve çekirdekte bulunan spesifik östrojen reseptörlerine (ER) bağlanarak gösterir. Bu reseptörler, çekirdek reseptör hormon süper ailesinden olup ligand-indüklenebilir transkripsiyon faktörleridir (Gennari ve ark. 2005).

Bugüne kadar farklı genler tarafından kodlanan iki östrojen reseptörü tanımlanmıştır: *ERα* ve *ERβ*. İnsan *ERα* (ERS1) 6q25. kromozomda lokalizedir. Bu gen, 7 intronik bölge ile ayrılmış 8 ekzondan oluşmakta olup yaklaşık 140 kilobaz uzunluğundadır (Green ve ark. 1986, Kaynak: Gennari ve ark. 2005 p. 308) (Şekil 2-11). *ERβ* (ERS2) ise, kromozom 14q23-24.1'de lokalize, 8 ekzon ve yaklaşık 40 kilobazdan oluşmaktadır (Kuiper ve ark. 1996; Kuiper ve Gustafsson 1997). Her iki *ER* izoformu da osteoblast, osteoklast ve kemik iliği stroma hücrelerinde eksprese edilir ve yetişkin kemikte birlikte bulunur (Bland 2000; Compston 2001). *ERβ*'nın özellikle trabeküler kemikte (Onoe ve ark. 1997), *ERα*'nın ise kortikal kemikte eksprese edildiği gösterilmiştir (Bord ve ark. 2001).

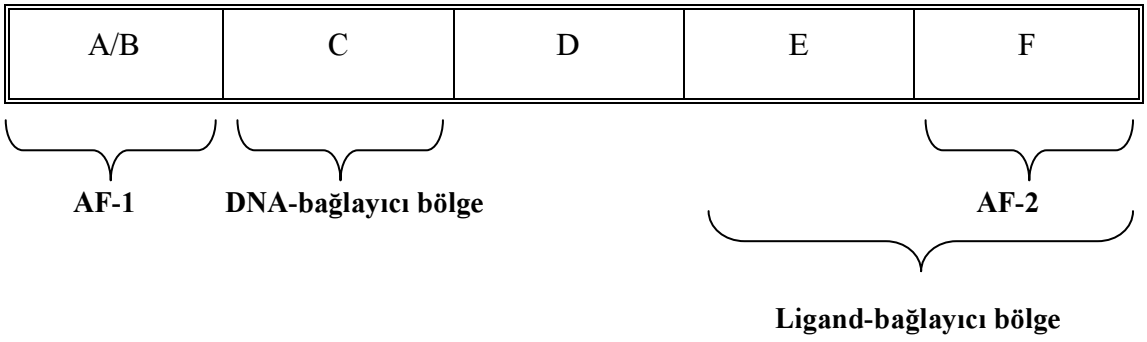
ERα kemikteki östrojen fonksiyonunda ve kalsiyum homeostezonda major reseptör olarak görev alır. Kemik yapım-yıkımının düzenlenmesinde ve kemik kütlesinin oluşumunda önemli etkileri bulunmaktadır (Lim ve ark. 1999; Gennari ve ark. 2005). İn vitro ve hayvan çalışmalarında, *ERα* ve *ERβ*'nın farklı etkilerinin olduğu, *ERβ*'nın kemik büyümesi üzerine *ERα* ile karşıt etkiler gösterebileceği belirtilmiştir (Windahl ve ark. 1999; Lindberg ve ark. 2001). Fonksiyonel *ER*'ler genellikle homodimerdirler, ancak *ERα*/*ERβ* heterodimerleri de tanımlanmıştır (Ogawa ve ark.

1998). *ERβ*'nın, *ERα*'nın transkripsiyonel aktivasyonunu bu heterodimerleri oluşturarak inhibe edebileceği yapılan çeşitli in vitro ve in vivo deneylerle gösterilmiştir (Hall ve McDonnell 1999; Pettersson ve ark. 2000; Lindberg ve ark. 2003). *ERα* yokluğunda ise, *ERβ*'nın *ERα*'nın yerini alabileceği ve aktivitesinin bir bölümünü yerine getirebileceği vurgulanmıştır (Lindberg ve ark. 2003).



Şekil 2-11: *ERα* gen yapısı- www.genomos.eu/genes.html

ERα üzerinde fonksiyonlarına göre birçok bölge bulunur: AF-1 (Aktivasyon fonksiyonu-1) ve AF-2 (Aktivasyon fonksiyonu-2) bölgeleri gen transkripsiyonunu aktive eder. C bölgesi DNA-bağlayıcı bölgedir. Ligand (hormon)-bağlayıcı bölge ise, COOH terminal bölgesinde yer alır ve ligand tanınması ile bağlanmasında görevlidir (Compston 2001) (Şekil 2-12). Bu bölgeler östrojen-bağımlı genlerin aktivasyonu için gereklidir. Bu aktivasyon birkaç basamaktan oluşur. Birinci basamakta östrojen, ligand-bağlayıcı bölgeye bağlanır ve ER homodimerlerin oluşumunu indükler. İkinci basamakta, ER dimerleri östrojen cevap elemanı adı verilen düzenleyici DNA sekansları ile etkileşir. Son basamakta ise bu kompleks, transkripsiyon başlangıç kompleksinin oluşumunu sağlar (Yaich ve ark. 1992).



Şekil 2-12: *ERα* gen bölgeleri- Compston 2001'den
(AF-1: Aktivasyon fonksiyonu-1, AF-2: Aktivasyon fonksiyonu-2)

ERα geni üzerinde birçok polimorfik bölge tanımlanmıştır. Bu polimorfizmlerden en çok incelenenleri, intron 1 bölgesindeki *Pvu*II (T397C) ve *Xba*I (A351G) restriksiyon fragmanı uzunluk polimorfizmleridir (Şekil 2-11). *Pvu*II restriksiyon bölgesi T→C tranzisyonunu içerir ve ekzon 2'nin -397 bç (baz çifti) önünde, 0,4 kilobaz uzağında yer alır (Yaich ve ark. 1992). *Xba*I restriksiyon bölgesi ise G→A substitusyonu içeir ve ekzon 2'nin -351 bç önünde yer alır (Zuppan ve ark. 1989, Kaynak: Onland-Moret ve ark. 2005).

*ERα Pvu*II ve *Xba*I polimorfizmleri, birçok çalışmada osteoporoz, meme kanseri ve Alzheimer gibi hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Bu konuda elde edilen sonuçlar çelişkilidir ve bu polimorfizmlerin reseptör aktivitesini nasıl etkilediğinin moleküler mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Gennari ve ark. 2005).

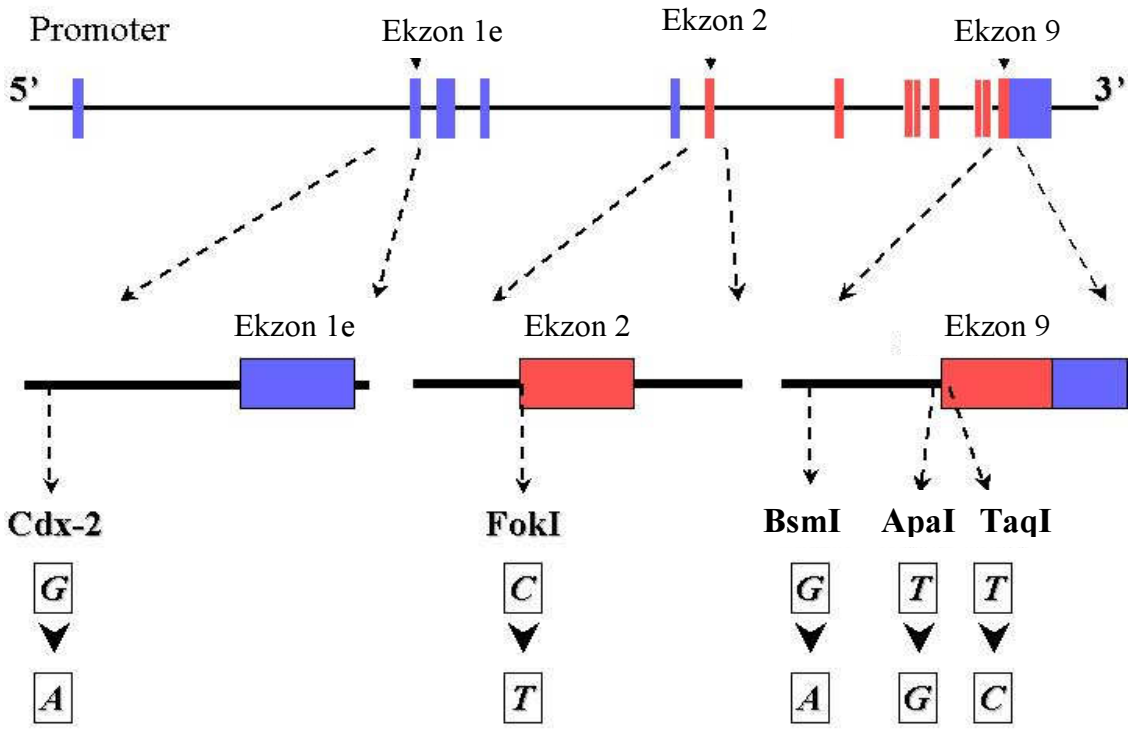
ERα geni, KMY farklılıklarının belirlenmesinde önemli aday genlerden biridir. *ERα* gen polimorfizmleriyle KMY arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Kobayashi ve ark. (1996), postmenopozal Japon kadınlarda, Willing ve ark. (1998) ise pre-perimenopozal Amerikan kadınlarda, *Pvu*II ve *Xba*I polimorfizmlerini lomber vertebra KMY değerleriyle ilişkili bulmuşlardır. Yine birçok çalışmada *ERα Pvu*II ve *Xba*I polimorfizmleri KMY değerleriyle ilişkili bulunurken (Yamada ve ark.; 2002; Nam ve ark. 2005; Ivanova ve ark. 2007), bazı çalışmalarda böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır (Bagger ve ark. 2000; Becherini ve ark. 2000; Brown ve ark. 2001; Jian ve ark. 2005).

2.5.2. *VDR* Gen Polimorfizmi

D vitamini etkisini gösteren birçok farklı bileşik olduğu bilinmektedir. Bu bileşiklerden en önemli olanları D_2 (ergokalsiferol) ve D_3 vitaminidir (kolekalsiferol). D_2 vitamini mantar ve mayalarda bulunur. D_3 vitamini ise güneş ışığının etkisiyle deride meydana gelir. Ayrıca bazı balık türlerinde de mevcuttur. Deri, ultraviole ışığa maruz kaldığında, deride bulunan bir bileşik olan 7-dehidrokolesterolden D_3 vitamini sentezlenir (Holick 2007, Kaynak: Khazai ve ark. 2008 p. 2). D_2 ve D_3 vitamini, kan dolaşımında D vitamini bağlayıcı proteine bağlanır. Bu kompleks karaciğere taşınır. Karaciğerde 25. konumdan hidroksillenerek, 25-hidroksivitaminD_3-[$25(OH)D_3$] oluşur. Daha sonra böbrekte ikinci bir hidroksilasyona uğrar ve D vitamininin aktif hormonal formu olan 1,25-dihidroksivitamin D_3-[$1,25(OH)_2D_3$] oluşur. $1,25(OH)_2D_3$, D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak hedef hücreye gelir. Sitoplazmada D vitamini reseptörüne (*VDR*) bağlanan bu kompleks çekirdeğe girerek retinoik asid reseptörü ile heterodimerize olur ve kalsiyum ve kemik metabolizmasında görevli olan D vitaminine bağımlı genlerin transkripsiyonunu arttırır (Rizzoli ve ark. 2001; Khazai ve ark. 2008).

D vitamininin aktif formu olan $1,25(OH)_2D_3$'ün, kemik metabolizmasında ve kalsiyum homeostazında düzenleyici görevi vardır. D vitamini, kalsiyumun barsak absorpsiyonunu hızlandırır ve böbrekte $1,25(OH)_2D_3$ yapımını uyarır. D vitamini ayrıca, osteoblast, osteoklast ve parathormon sekresyonunu etkiler (Uitterlinden ve ark. 2002; Bouillon ve ark. 1995, Kaynak: Zhang ve ark. 2008 p. 111). $1,25(OH)_2D_3$, bu etkileri ligand-bağımlı transkripsiyon faktörü olarak fonksiyon gören ve steroid reseptör ailesinden olan *VDR*'ye bağlanarak gösterir (Christakos ve ark. 1996).

VDR geni kromozom 12 (12q13.11)'de lokalizedir. Bu gen 75 kilobaz uzunluğunda olup 14 ekzon ve birçok polimorfik bölge içerir (Şekil 2-13) (Crofts ve ark. 1998). Bu polimorfizmlerden BsmI (intron 8), ApaI (intron 8) ve *Taq*I (ekzon 9) restriksiyon fragmanı uzunluk polimorfizmleri, *VDR* geninin 3'-ucunda tanımlanmıştır (Faraco ve ark. 1989; Morrison ve ark. 1992; 1994). Diğer polimorfik bölge ise *VDR* geninin başlangıç kodonunda lokalizedir ve *Fok*I (ekzon 2) polimorfizmi olarak belirlenmiştir (Gross ve ark. 1996).



Şekil 2-13: *VDR* gen yapısı-www.genomos.eu/genes.html

İnsan *VDR* cDNA (komplementer-tamamlayıcı DNA) nukleotid sekansında iki potansiyel translasyon başlangıç bölgesi bulunur (ATG-başlangıç kodonu) (Baker ve ark. 1988). İlk ATG kodonunda T/C değişiminin (ATG→ACG) olduğu gösterilmiştir (Saijo ve ark. 1991). T polimorfizmine sahip bireylerde iki tane ATG başlangıç bölgesi bulunmaktadır. Böylelikle *VDR* translasyonu ilk ATG'den başlatılabilir. C polimorfizmine sahip bireylerde ise, translasyon ikinci ATG'den başlar (4.kodon). Translasyonun ilk ATG'den başlaması *VDR* proteinini üç aminoasid uzatır (Gross ve ark. 1996). 424 amino asidlik daha kısa *VDR* proteinini kodlayan allel 'F', 427 amino asidlik proteini kodlayan allel ise 'f' olarak adlandırılır (Falchetti ve ark. 2007). *Fok*I kesim bölgesinin varlığı ('f'), ilk ATG'nin mevcut olduğunu ve daha uzun *VDR* proteininin sentezleneceğini, *Fok*I kesim bölgesinin yokluğu ('F') ise, ilk ATG'nin olmadığını ve dolayısıyla kısa formun oluşacağını göstermektedir. Bu uzama, *VDR* proteininde fonksiyonunu etkileyebilecek bir yapısal değişikliğe neden olur (Gross ve ark. 1996). Kısa olan proteinin ('F' allel) tanskripsiyon faktörleri ile daha iyi etkileştiği bazı in vitro çalışmalarla gösterilmiştir (Arai ve ark 1997; Jurutka ve ark. 2000).

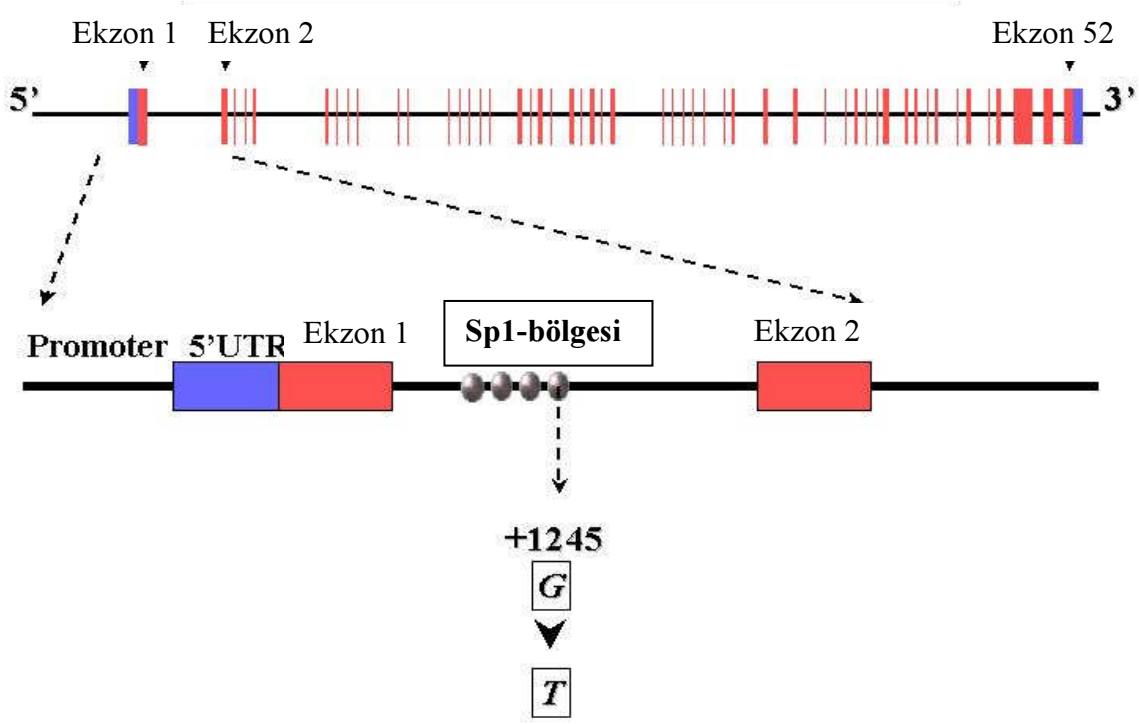
*VDR Taq*I kesim bölgesinin varlığının (t allel) ise, transkripsiyonel aktivite, mRNA stabilitesi ve serum $1,25(OH)_2D_3$ düzeylerindeki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Morrison ve ark. 1994).

VDR geni, kemik kütlesinin genetik kontrolünde önemli aday genlerden biridir (Stewart ve Ralston 2000; Rizzoli ve ark. 2001). Daha önce yapılan bazı çalışmalarda *VDR Taq*I TT genotipi ve T allelinin KMY değerleri üzerinde pozitif etkisi gözlenirken (Langdahl ve ark. 2000; Mitra ve ark. 2006), bazı çalışmalarda negatif ilişki kurulmuş, (Douroudis ve ark. 2003; Morita ve ark. 2004) bazı çalışmalarda ise ilişkisiz olduğu (Zajickova ve ark. 2002; MacDonald ve ark. 2006) bildirilmiştir. *VDR Fok*I genotipi ile osteoporoz ilişkisini araştıran çalışmalarda ise, Meksika-Amerikanlılar (Gross ve ark. 1996), Çek toplumu (Zajickova ve ark. 2002), Hintliler (Mitra ve ark. 2006) ve İtalyanların (Falchetti ve ark. 2007), genel olarak lomber vertebra ve femur boynu KMY değerlerinin 'ff' genotipli bireylerde düşük olduğu gözlenirken, Danimarka (Langdahl ve ark. 2000), İngiliz (MacDonald ve ark. 2006) ve Amerikan (Wengreen ve ark 2006) toplumlarında *Fok*I genotipleri ile KMY değerleri ve osteoporoz gelişimi ilişkisiz bulunmuştur.

2.5.3. *COL1A1* Gen Polimorfizmi

Tip 1 kollajen, bağ dokusunun en önemli yapısal proteinlerinden biridir ve iki [α]1 ve bir [α]2 zincirinden oluşan bir heterotrimerdir [α1(I)2α2(I)] (Mann ve ark. 2001; Kuivaniemi ve ark. 1991). Kollajen yapımını düzenleyen kollajen 1α1 (*COL1A1*) ve kollajen 1α2 (*COL1A2*) genlerinin kodladıkları polipeptid zincirleri, 2:1 oranında sentezlenir ve bu oran transkripsiyonel kontrol altındadır (Khoschnau ve ark. 2008).

COL1A1 geni kromozom 17q21.31-q22'de lokalizedir, tip 1 kollajenin α-1 protein zincirini kodlar (Rodrigues ve ark. 2008) (Şekil 2-14). Transkripsiyon faktörü Sp1 için bağlanma bölgesinde bir polimorfizm tanımlanmıştır (Grant ve ark. 1996). Bu polimorfizm, *COL1A1* geni intron 1'de lokalize olup, kollajen trankripsiyonunun düzenlenmesinde önemli bir bölgedir (Bornstein ve ark. 1987). Sp1 transkripsiyon faktörünün tanıma bölgesini etkileyen tek nukleotid polimorfizmi olan guanidinin timidine (G→T) substitusyonu sonucu, Sp1 faktörüne bağlanma afinitesi ve *COL1A1* transkript düzeyleri artar. Bu nedenle bu polimorfizm, anormal α-1 kollajen zincirlerinin oluşumuna ve böylece normal heterotrimerler [α1(I)2α2(I)] yerine homotrimer [α1(I)3] oluşumuna neden olur (Mann ve ark. 2001).



Şekil 2-14: *COL1A1* gen yapısı-www.genomos.eu/genes.html

COL1A1, kemik matriksinin major protein bileşenidir. Bu nedenle osteoporoz için önemli aday genlerden biridir. Ayrıca *COL1A1* yapısında ve yapımında oluşabilecek değişimler, anormal kemik matriksi, osteopeni ve kırıklarla karakterize bir hastalık olan osteogenezis imperfektaya neden olur (Spotila ve ark. 1991; Audi ve ark. 1999). Osteoporoz ve osteogenezis imperfekta klinik açıdan bağlantılı hastalıklardır (Spotila ve ark. 1991).

COL1A1 Sp1 gen polimorfizminin osteoporoz ve KMY üzerine etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. 'T' (s) alleli taşıyan bireylerin kemik matriksindeki *COL1A1* ekpresyonunun arttığı, bu allelin osteoporoz, düşük KMY (Grant ve ark. 1996; Uitterlinden ve ark. 1998; Sainz ve ark. 1999; Sapir-Koren ve ark. 2003; Liu ve ark. 2004; Ralston ve ark. 2006; Yazdanpanah ve ark. 2007) ve artmış kırık riski (Langdahl ve ark. 1998; Uitterlinden ve ark. 1998; Keen ve ark. 1999; Bernad ve ark. 2002; Mann ve Ralston. 2003) ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. 's' alleli taşıyan bireylerde anormal α-1: α-2 zinciri oranının olduğu ve bu etkinin de kemik kompozisyonu ve mekanik gücü üzerine ters etkilerinin olduğu belirtilmiştir (Mann ve ark. 2001). Ayrıca geniş çaplı değerlendirme yapılan bir meta-

analiz çalışmasında, *COL1A1* Sp1 polimorfizminin azalmış KMY ve vertebral kırık insidansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Ralston ve ark. 2006). Buna karşılık, *COL1A1* Sp1 polimorfizmiyle KMY değerleri ve osteoporoz arasında anlamlı bir ilişkinin tespit edilmediği çeşitli çalışmalar da mevcuttur (Liden ve ark. 1998; Ashford ve ark. 2001; Barros ve ark. 2002; Wynne ve ark. 2002; Hubacek ve ark. 2006).

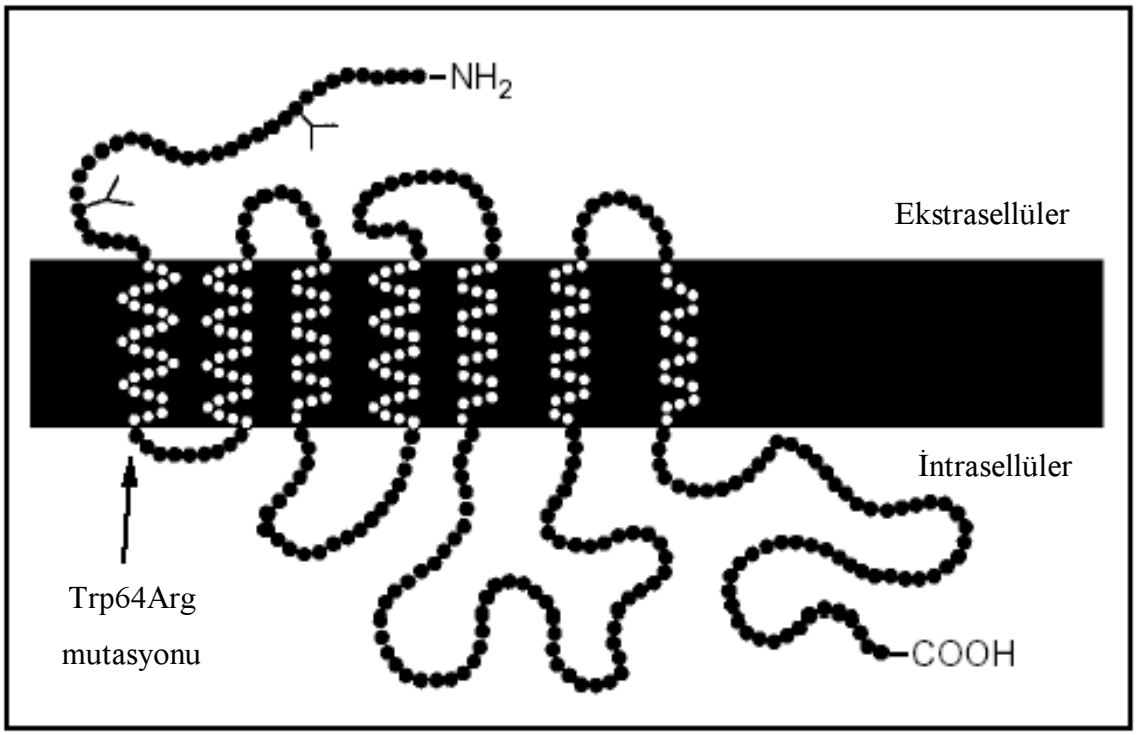
2.5.4. *ADRB3* Gen Polimorfizmi

Osteoporoz ve obezite günümüzde birçok insanı etkileyen hastalıklardandır. Epidemiyolojik çalışmalar, obez bireylerin obez olmayanlarla karşılaştırıldıklarında, daha yüksek KMY değerlerine sahip olduğunu ve kırık risklerinin daha düşük olduğunu ortaya koymuştur (Margolis ve ark. 2000; Nguyen ve ark. 2005). Bu yüzden, KMY değerlerindeki farklılıkların bir nedeninin de bireyler arasındaki VKİ değişikliklerinden kaynaklanabileceği ve VKİ'nin KMY ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (Orozco ve Nolla 1997; Blum ve ark. 2001).

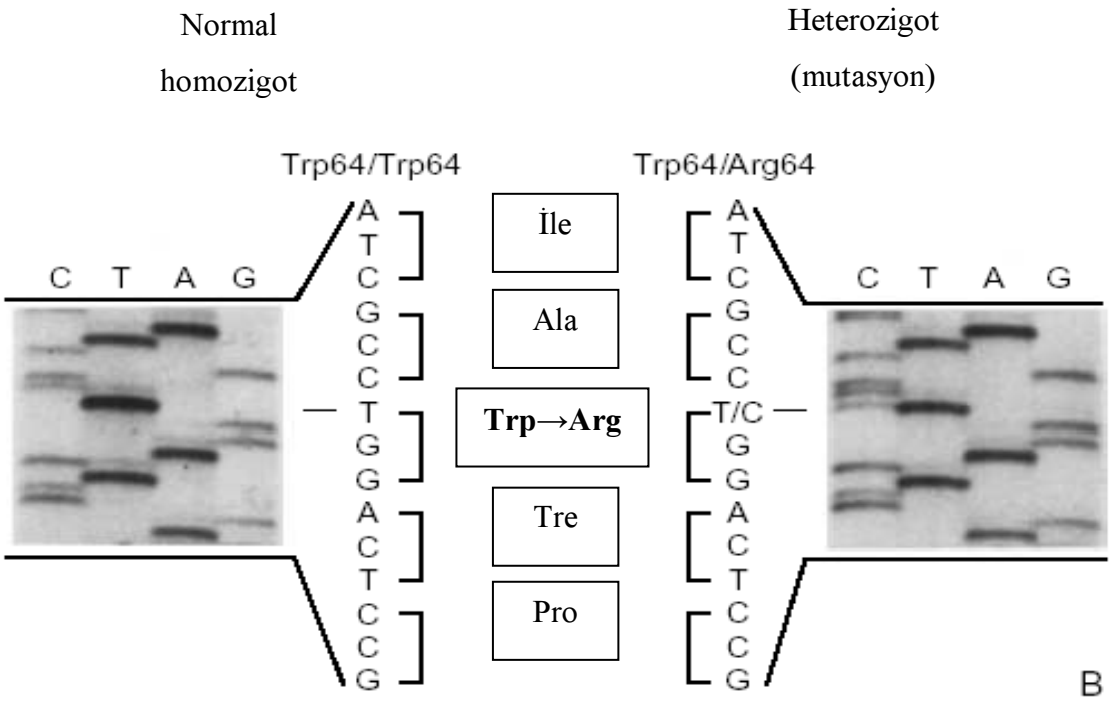
β3-adrenerjik reseptör, esas olarak adipoz dokuda eksprese edilir ve sempatik sinir sistemini aktive ederek enerji metabolizmasının ve termojenezin düzenlenmesinde görev alır (Krief ve ark. 1993; Lafontan ve Berlan 1993). Bu reseptör, hücre membranında G-proteinine bağlanır. β-adrenerjik agonistlerle β3-adrenerjik reseptörün uyarılması adenilat siklazı aktive eder, intrasellüler siklik AMP (cAMP) konsantrasyonu artar. Böylelikle lipoliz ve termojenez tetiklenir (Emorine ve ark. 1989; Krief ve ark. 1993; van Spronsen ve ark. 1993). Ayrıca, β3-adrenerjik uyarının osteoblast hücrelerindeki osteoklast farklılaşmasını sağlayan faktörlerin ekpresyonunu indükleyerek osteoklastojenezise neden olduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (Takeuchi ve ark. 2001). Osteoblast-benzeri hücrelerde, β3-adrenerjik reseptör aktivasyonunun kemik rezorpsiyonuna neden olabileceği Moore ve ark. (1993)'nın sıçanlarda yaptıkları çalışmalarında belirtilmiştir.

İnsan *ADRB3* geni, kromozom 8p12-p11.2'de lokalizedir ve 1 intron ile ayrılmış 2 ekzondan oluşur. 1,4 kb'lık ekzonu 402 amino asid kalıntısı içerir. 0,7 kb'lık ekzon ise, 6 C-terminal kalıntısı ve mRNA 3'-kodlanmamış bölgeyi (3'UTR) içerir (Granneman ve ark. 1993). Bu gen üzerinde 4 polimorfizm tanımlanmıştır: 1856 G→T (intron); 3139 G→C (3'UTR); 381 C→T (doğal mutasyon) ve 190 T→C (Trp64Arg) (fonksiyonel mutasyon) (Walston ve ark. 1995).

Trp64Arg mutasyonu, β3-adrenerjik reseptör geninin ilk intrasellüler kıvrımının başlangıcında meydana gelir (Şekil 2-15). 190. nukleotid pozisyonunda timidin sitozine dönüşür (T→C). Bu baz değişimi, reseptörün ilk üç intrasellüler kıvrımındaki (kodon 64) triptofan amino asidinin yerini arginin (Trp→Arg) amino asidinin almasına neden olur (Şekil 2-16) (Walston ve ark. 1995).



Şekil 2-15: ***ADRB3*** **yapısı-**Walston ve ark. (1995)'ten değiştirilerek



Şekil 2-16: ***ADRB3*** **Trp64Arg mutasyonu-** Walston ve ark. (1995)'ten değiştirilerek

Walston ve ark. (1995), 'Arg64' mutasyonunu taşıyan Hintlilerin metabolizmalarının daha yavaş olduğunu rapor etmişlerdir. Clement ve ark. (1995) ise, 'Trp/Arg' heterozigot olan obez bireylerin kilo alımlarının daha fazla olduğunu, de Luis ve ark. (2008a;2008b) bu bireylerin 'Trp/Trp' genotipli bireylerle karşılaştırıldıklarında, daha yüksek VKİ değerlerinin olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan bazı çalışmalarda 'Arg/Arg' homozigotların VKİ değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Kurokawa ve ark. 2001; Oizumi ve ark. 2001). Fakat Trp64Arg polimorfizmi, obezite ve VKİ arasında bir ilişkinin kurulamadığı çalışmalar da mevcuttur (Gagnon ve ark. 1996; Büettner ve ark. 1998; Matsushita ve ark. 2003; Kasznicki ve ark. 2005).

ADRB3 Trp64Arg polimorfizminin KMY ile arasındaki ilişkinin araştırıldığı az sayıda epidemiyolojik çalışma mevcuttur (Katsumata ve ark. 2002; Wang ve ark. 2006).

2.6. Osteoporozda Kemik Yoğunluğu Ölçümü

Kemik mineral yoğunluğu, kemik dokusunun kütlesi ile bağlantılı olup birim alana düşen doku kütlesini yansıtır. Birimi g/cm^{2}'dir. Bu değer o hacim içinde yer alan kemik, ilik vb. dokuların toplamını yansıtır. Bilgisayarlı tomografide ise mg/cm^{3} olarak ifade edilir (Faulkner 2001; Peacock ve ark. 2002). Kemik mineral yoğunluğu ölçümünde kullanılan yöntemler Tablo 2-6'da gösterilmiştir.

Tablo 2-6: Kemik yoğunluğu ölçümünde kullanılan yöntemler

Tek Enerji Dansitometrisi (SPA, SXA)
Dual Enerji Dansitometrisi (DPA, DEXA)
Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT)
Kantitatif Ultrasonografi (QUS)

SPA: Single Foton Absorpsiyometri, SXA: Single X-Ray Absorpsiyometri, DPA: Dual Foton Absorpsiyometri, DEXA: Dual X-Ray Absorpsiyometri, QCT: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi, QUS: Kantitatif Ultrasonografi

2.6.1. Tek Enerji Dansitometrisi

İlk kemik dansitometri cihazı 1960'lı yıllarda geliştirilmiştir. Cihaz, ön koldan bir radyasyon demetini geçirerek "atenuasyon" olarak adlandırılan giren ve çıkan radyasyon arasındaki farkı belirlemektedir. Kemik mineral içeriği ne kadar fazla ise atenuasyon da o kadar fazladır. Bu yöntemle ilk kez yaşlanmaya ya da tedaviye bağlı gelişebilecek kemik yoğunluğu değişikliklerini güvenilir ve kesinliği yüksek olarak izleme olanağı bulunmuştur. Bu teknikle sadece topuk ve ön kol gibi periferik kemikler çalışılabilir, çünkü ölçüm bölgesi su içinde olmalıdır. Bu nedenle bu yöntem kalça ve omurga ölçümü yapılabilmesi için uygun değildir (Faulkner 2008 pp.66-67).

2.6.2. Dual Enerji Dansitometrisi

Bu yöntemle santral iskelet bölgelerinden özellikle de lomber vertebra ve proksimal femurdan ölçüm yapmak mümkündür. Günümüzde dual x-ışını

absorpsiyometrisi (DXA=DEXA-Dual Enerjili X-Ray Absorpsiyometrisi) KMY ölçümü için tercih edilen yöntemdir.

Farklı tip DXA sistemleri mevcuttur, ancak hepsinin çalışma prensibi temelde aynıdır. Radyasyon kaynağı ölçüm bölgesinin diğer tarafındaki radyasyon sayacına yönlendirilir. Hasta ölçüm masasında radyasyon ışınının yönüne doğru yerleştirilir. Kaydedici de ölçüm bölgesinin diğer tarafına yerleştirilir. Radyasyon ışınının atenuasyonu belirlenerek KMY ile ilişkilendirilir.

DXA teknolojisi ile lomber vertebra, proksimal femur, ön kol ve tüm vücut ölçümleri yapılabilir. Bu sistemler, tam-masa (omurga ve kalçayı da içeren farklı bölge ölçümleri yapabilir) veya periferal sistem (sadece periferik ölçümleri yapabilir) olarak iki farklı şekilde bulunmaktadır. Osteoporoz değerlendirilmesinde günümüzdeki klinik seçim tam-masa DXA sistemleridir.

DXA ölçümlerinin çoğunluğunu omurga ve proksimal femur ölçümleri oluşturur. Tam-masa DXA sistemlerinin çoğunda, lateral omurga ölçümü, vertebral kırık ve prostetik implantların çevresindeki kemiğin değerlendirimi, çocuk ve bebek ölçümleri gibi ek çalışmalar yapılabilmektedir. İlk DXA sistemleri, tek dedektörlü ve kalem ışın kaynağı kullanırken günümüzdeki modern DXA cihazları fan ışın kaynağı ve çoklu dedektör kullanmaktadır. Fan ışın sayesinde, tek ışın sistemlerine göre ölçüm zamanı kısalmaktadır ancak bu cihazlar çoklu x-ışını dedektörü kullandıklarından maliyetleri daha yüksektir.

Yüksek çözünürlüğe sahip DXA sistemlerinin geliştirilmesiyle DXA'dan elde edilen lateral vertebra görüntüleriyle görsel olarak da kırıklar değerlendirilebilmektedir.

Tüm KMY teknikleri klinik olarak kullanılsa da, çok yönlülüğü ve kalça ve omurgayı birlikte ölçebilme özelliği DXA'yı diğer yöntemlere göre daha ön plana çıkarmaktadır. DXA'nın temel dezavantajı pahalı olmasıdır, maliyeti periferik DXA (pDXA) veya QUS cihazlarından belirgin olarak yüksektir. Düşük maliyetleri ve taşınabilir olmaları nedeniyle periferik dansitometreler sıklıkla tarama amaçlı veya santral dansitometrenin olmadığı kliniklerde kullanılmaktadır (Faulkner 2008 p.68).

2.6.3. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi

Kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT), günümüzde yaygın olmayıp üç boyutlu kemik kütle ölçümü yapabilen tek yöntemdir. Diğer yöntemlerle kemik yoğunluğu g/cm^2 olarak ölçülürken, bu teknikle mg/cm^3 olarak ölçülmektedir.

QCT, klinikte omurga kemik yoğunluğunu ölçmek amacıyla kullanılır. Vertebra cisminin merkezinden ölçüm yapma avantajına sahiptir. Bu bölge kemik mineral değişimini göstermede diğer bölgelere göre çok daha duyarlıdır. QCT çalışmalarının çoğu bel omurları ile sınırlıdır, ancak özelleştirilmiş QCT sistemleriyle ön kol ölçümleri yapılabilir (Faulkner 2008 p.71)

2.6.4. Kantitatif Ultrasonografi

Kantitatif ultrasonografi (QUS), yüksek frekanslı ses dalgasının kemikte yayılımına bakılarak kemiğin değerlendirilmesi yöntemidir. QUS, en kolay olarak az yumuşak dokuyla kaplı kalkaneus, radius, tibia, patella ve falankslar gibi kemiklere uygulanır (Faulkner 2008 p.72).

2.6.5. Kemik Yoğunluğu Ölçüm Yöntemlerinde Kullanılan Terimler

KMY ölçümlerinin klinik değerlendirmede kullanılabilmesi için normal değerlerle karşılaştırılmaları gerekir. Bu değerler, farklı yaş ve ırktaki kadın ve erkek grubundan türetilmiştir. Beklenen normal değerlerle ölçüm arasındaki karşılaştırmalar yüzde olarak veya standart sapma sayısı olarak ifade edilir. T skoru en önemli karşılaştırmadır, ölçülen KMY'nin aynı cins erişkin normal değerlerden kaç SS farklı olduğunu gösterir.

$$\text{T skoru} = \frac{\text{Ölçülen KMY} - \text{Genç erişkin KMY ortalaması}}{\text{Genç erişkin standart sapması}}$$

$$\text{Z skoru} = \frac{\text{Ölçülen KMY} - \text{Yaş grubunun KMY ortalaması}}{\text{Toplumun standart sapması}}$$

T skoru, hastanın genç erişkine göre, Z skoru ise hastanın kendi yaş grubuna göre gösterdiği sapmayı belirtir (Tüzün ve ark. 2002c).

2.6.6. KMY Ölçüm Endikasyonları

Aşağıdaki koşullarda KMY ölçümü önerilmektedir :

- 65 yaş altında olan kadınlarda ve osteoporoz için bir ya da daha fazla risk faktörü (menopozun yanında) varlığında,
- 65 yaş üstünde olan kadınlarda,
- Kırığı olanlarda,
- Osteoporoz tedavisi düşünülen kadınlarda,
- Uzun süredir hormon replasman tedavisi alanlarda.

Bu durumlara ek olarak yüksek riskli kişilerde de ölçüm düşünülmelidir. En bilinen risk grubu, düşük travma kırığı olan kadın ve erkeklerdir. Uzun dönem glikokortikoid tedavisi gören kişiler için de KMY ölçümü istenmelidir. Ayrıca 65 yaş ve üstü erkeklerde özellikle alkolizm, hipogonadizm, radyografik kemik kaybı gibi risk faktörleri varsa ve kemik yoğunluğunu etkileyen ilaç kullanan kadın ve erkeklerde KMY testi düşünülmelidir (Faulkner 2008 pp.74-75).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Projede belirlenen polimorfizmlerin saptanması için ilk kademede aşağıda belirlenen klinik kriterlere dayanılarak, olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Proje kapsamında bu örneklere ait DNA'lar hazırlanıp saflık tayinleri yapılıp DNA düzeyleri hesaplandı. Elde edilen DNA örneklerinde, *ERα* (*Pvu*II ve *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I ve *Taq*I) ve *ADRB3* Trp64Arg genlerine ait polimorfizmler, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR), Restriksiyon Fragmanı Uzunluk Polimorfizmi (RFUP) ve agaroz jel elektroforezi teknikleri kullanılarak incelendi. Hasta ve kontrol gruplarında genotip ve allel dağılımları istatistiksel analizle incelenip hastalık gelişiminde risk oluşturup oluşturmadıkları tespit edilmeye çalışıldı.

3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı

Bu çalışmada 40-78 yaş aralığında olan postmenopozal üç örnek grubu kullanıldı.

Birinci grup: Osteoporoz tanısı konmuş 81 hasta,

İkinci grup: Osteopenisi olan 122 birey,

Üçüncü grup: Herhangi bir kemik hastalığı hikayesi olmayan 53 sağlıklı kontrolden oluşturulmuştur.

Hasta grubu, İstanbul Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı ve Üsküdar Devlet Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği tarafından takip edilen osteoporoz tanısı konmuş hastalardan oluşturuldu. Diğer klinik parametrelere ait ayrımlar yukarıda belirtilen klinikler tarafından yapıldı ve kan örnekleri bu birimler tarafından sınıflandırılarak Anabilim Dalımıza gönderildi. Kan örnekleri, Ocak 2008-Mart 2009 tarihleri arasında toplanmış, elde edilen örneklere ait deneyler ise Ocak 2008-Temmuz 2009 tarihleri arasında yapılmıştır. Tez çalışmamızla ilgili deneylerin büyük bölümü İstanbul Üniversitesi DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmamızın etik kurul onayı, İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 20/12/2006 tarih ve 2006/2145 protokol numaralı yazısı ile alınmıştır. DXA omurga ve/veya proksimal femur ölçümlerinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre osteoporoz ve osteopeni saptanan postmenopozal olgular ile normal kemik yoğunluğuna sahip postmenopozal olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Agaroz, amonyum asetat, amonyum klorür, asetik asit, borik asit, hidroklorik asit, brom fenol mavisi, deoksiribonukleotid trifosfat (dNTP) seti, etilendiamin tetraasetat (EDTA) dihidrat, absolü etanol (% 99), etidyum bromür, potasyum bikarbonat, sodyum dodesil (lauril) sülfat (SDS), sodyum hidroksit, potasyum dihidrojen fosfat, sodyum klorür, trizma baz (Tris), taq DNA polimeraz, ksilen siyanol, gliserol, proteinaz K, nusieve agaroz, potasyum hidroksit, DNA size marker (50 bp DNA ladder, 100 bp DNA ladder plus,), restriksiyon enzimleri (*ERα* için *Pvu*II ve *Xba*I, *COL1A1* Sp1 için Msp20I (=BalI=MscI), *VDR* için *Fok*I ve *Taq*I, *ADRB3* Trp64Arg için MvaI (=BstOI)) kullanıldı.

Çalışmamızda kullanılan primerler:

ERα (*Pvu*II ve *Xba*I) gen polimorfizmleri için:

İleri Primer: 5'-GATATCCAGGGTTATGTGGCA-3'

Geri Primer: 5'-AGGTGTTGCCTATTATATTAACCTTGA-3'

COL1A1 Sp1 gen polimorfizmi için:

İleri Primer: 5'-TAACTTCTGGACTATTTGCGGACTTTTTGG-3'

Geri Primer: 5'-GTCCAGCCCTCATCCTGGCC-3'

*VDR Fok*I gen polimorfizmi için:

İleri Primer: 5'-AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGCTCT-3'

Geri Primer: 5'-ATGGAAACACCTTGCTTCTTCTCCCTC-3'

*VDR Taq*I gen polimorfizmi için:

İleri primer: 5'-CAGAGCATGGACAGGGAGCAAG-3'

Geri primer: 5'-GCAACTCCTCATGGGCTGAGGTCTCA-3'

ADRB3 Trp64Arg gen polimorfizmi için:

İleri Primer: 5'-CCAGTGGGCTGCCAGGGG-3'

Geri Primer: 5'-GCCAGTGGCGCCCAACGG-3'

3.3. Kullanılan Gereçler

Thermal Cycler cihazı (Bioer XP Cycler cihazı), otoklav, etüv, dijital görüntüleme sistemi, elektroforez için güç kaynağı (E-C Apparatus Corporation), hassas terazi (Mettler), polaroid kamera (DS34 Direct screen instant camera), ısıtıcılı manyetik karıştırıcı (Elektromag), mikrodalga fırın (Philco), mikrosantrifüj (TDX), pH metre (Hanna), pipet takımı (Eppendorf), falkon santrifüj (Hettich), spektrofotometre

(Biochrom-S2100 diode array spectrophotometer), su banyosu (Elektromag), UV transilluminator (Stratagene UV/White light Transilluminator) ve elektroforez sistemi (E-C 350 MIDICELL)'dir.

3.4. Kullanılan Çözeltiler

3.4.1. DNA İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler

Eritrosit Parçalama Tamponu (Lysis Buffer)

- 8,74 g amonyum klorür,
- 1 g potasyum bikarbonat,
- 200 μL 0,5 M EDTA
- 900 mL ddH_20 (bidistile su) eklenerek çözeltinin pH'sı 1 N NaOH ile 7,4'e ayarlandı.
- Daha sonra balon joje içine alınarak 1 litreye tamamlandı.
- Çözelti ısıya dayanıklı cam şişelere aktarılarak, 120ºC'de 1 atm. basınçta 15 dakika otoklavlanıp, +4ºC'de saklandı.

0.5 M Disodyum Etilendiamin Tetraasetat ($EDTANa_2$) (pH 8.0)

- 186,1 g EDTA tartılarak beher içine alındı.
- Üzerine 800 mL ddH_2O eklenip manyetik karıştırıcı yardımıyla çözüldü.
- pH'sı 1 N NaOH çözeltisi ile 8.0'e ayarlanarak ddH_2O ile 1 litreye tamamlandı.
- 120ºC'de 1 atm. basınçta 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

4 M Sodyum Klorür (NaCl)

- 233,6 g sodyum klorür tartılarak erlene alındı.
- Üzerine 800 mL ddH_2O ilave edildi.
- Manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözüldükten sonra balon jojeye aktarılarak 1 litreye tamamlandı.
- 120ºC'de 1 atm. basınçta 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

Lökositleri Parçalama Tamponu (White Blood Cell Buffer-WBL)

- 25 mL 4 M NaCl
- 50 mL 0,5 M EDTA balon jojeye konuldu.
- ddH_2O ile 1 litreye tamamlandı.
- 120ºC'de 1 atm. basınçta 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi ve oda ısısında saklandı.

1 M Tris-HCl tamponu (stok)

- 121,1 g trisma baz tartılıp bir behere alındı.
- 42 µL HCl ile yaklaşık 800 mL ddH_2O eklendi.
- Manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözüldükten sonra balon jojeye aktarıldı ve 1 litreye tamamlandı.
- 120°C'de 1 atm. basınçta 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

Tris-EDTA (TE) Tamponu

- 10 mL 1 M Tris-HCl
- 20 mL 0,5 M EDTA balon jojeye aktarılıp ddH_2O ile 1 litreye tamamlandı.

  120°C'de 1 atm. basınçta 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

9,5 M Amonyum Asetat

- 73,22 g amonyum asetat tartılarak beher içine alındı.
- Üzerine 80 mL ddH_2O eklenerek manyetik karıştırıcıda çözündürüldü.
- Çözelti, balon jojeye aktarıldı ve ddH_2O ile 100 mL'ye tamamlandı.
- 0,22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edildi ve +4˚C'de saklandı.

% 10'luk Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)

- 10 g sodyum dodesil sülfat tartılarak beher içine alındı.
- Üzerine 80 mL ddH_2O eklendi.

- pH'sı 7,2'ye ayarlandı.
- 0,22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edildikten sonra oda ısısında saklandı.

Proteinaz K (20 mg/mL)

- 20 mg proteinaz K tartılarak steril bir gode içinde steril ddH_2O ile 1 mL'ye tamamlandı.
- -20ºC'de saklandı.

3.4.2. Agaroz Jel Elektroforezinde Kullanılan Çözeltiler

Agaroz Jel Yükleme Tamponu (5x)

- % 0,25 bromfenol mavisi
- % 30 gliserol olacak şekilde steril su ile 10 mL'ye tamamlandı.

Tris-Borik Asit-Etilen Diamin Tetra Asetat (TBE) (5x)

- 54 g trisma baz
- 27,5 g borik asit
- 20 mL 0,5 M EDTA (pH'sı 8.0)
- 800 mL ddH_2O ile manyetik karıştırıcıda çözüldükten sonra balon jojeye aktarılarak ddH_2O ile 1 litreye tamamlandı.
- 120ºC'de 1 atm. basınçta 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

Etidyum Bromür Çözeltisi

- 10 mg/mL olacak şekilde 10 mL stok çözelti steril su ile hazırlandı. Oda ısısında saklandı.

3.5. Kullanılan Yöntemler

3.5.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu

10 mL periferik kan örneği steril EDTA'lı tüplere alındıktan sonra çalışma için falkon tüpüne aktarıldı. Üzerine 1:3 oranında (30 mL) eritrosit parçalama çözeltisi

eklenerek karıştırıldı ve +4ºC'de 15 dakika bekletildi. +4ºC'den çıkarılan örnekler, 1500 rpm'de 10 dakika santrifüje edilerek süpernatant kısımlar atıldı ve pelletler tamamen süspanse edilerek üzerlerine tekrar 15-20 mL eritrosit parçalama çözeltisi eklendi. Örnekler +4ºC'de 15 dakika bekletildikten sonra 1500 rpm'de 10 dakika santrifüje edildi ve süpernatantları atılarak pelletleri süspanse edildi. Pellet üzerine 500 µL % 10'luk SDS, 75 µL proteinaz K (20 mg/mL) ve 9,4 mL lökosit parçalama çözeltisi (WBL) eklenerek 56ºC'lik su banyosunda 1 gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası her 1 mL örnek başına 0,37 mL olacak şekilde 9,5 M amonyum asetat çözeltisi eklendikten sonra yavaşça karıştırıldı ve 3000 rpm'de 25 dakika santrifüje edilerek proteinler çöktürüldü (Miller ve ark. 1988). Süpernatant kısım üzerine 1:2 oranında absolü etanol eklenerek DNA'nın yoğunlaşması sağlandı. Elde edilen DNA, % 70'lik alkol ile yıkanıp, korunmak üzere Tris-EDTA çözeltisinde çözülerek +4^{o}C'de saklandı.

3.5.1.1. Elde Edilen DNA'nın Konsantrasyon ve Kalitesinin Tayini

Elde edilen DNA örneklerinde konsantrasyon ve miktar tayini yapmadan önce her örnekten 20 µL alınarak üzerine 380 µL 0.5x TE tamponu eklendi ve bu şekilde 1/20 dilüsyon sağlandı. Bu dilüe örneklerin spektrofotometrede 260 nm ve 280 nm dalga boylarında optik dansite (OD) ölçümleri yapıldı.

Spektrofotometrede 260 nm ve 280 nm dalga boylarında yapılan ölçümlerle DNA'nın saflığı ve konsantrasyonu belirlendi. 50 µg/mL çift iplikçikli DNA içeriğinin 260 nm dalga boyunda 1 OD verdiği kabul edilmektedir. 260 nm'deki ölçüm değeri aşağıdaki formüle uygulanarak DNA konsantrasyonu hesaplandı:

DNA Konsantrasyonu: OD_{260} x 50 µg/mL x Sulandırma oranı

DNA örneklerinin saflığı OD_{260}/OD_{280} oranı kullanılarak belirlendi. Yeterince iyi saflıkta kabul edilen DNA'nın OD_{260}/OD_{280} değeri yaklaşık 1,8'dir. Ortamda fenol veya protein mevcutsa bu oran 1,8'den küçük olacaktır. OD_{260}/OD_{280} değeri 2'den büyükse ortamda RNA bulunduğu anlamına gelir.

3.5.2. *ERα* Geni Amplifikasyon Ürünlerinde Gen Polimorfizminin Tespiti

3.5.2.1. *ERα* Geni İntron 1 Bölgesinin PZR Yöntemi ile Çoğaltılması

ERα geninde *Pvu*II ve *Xba*I polimorfizmlerinin gözlendiği ortak intron 1 bölgesini çoğaltmada kullanılan primer dizileri:

İleri primer: 5'-GATATCCAGGGTTATGTGGCA-3'

Geri primer: 5'-AGGTGTTGCCTATTATATTAACCTTGA-3'

DNA örneklerinden *ERα* intron 1 gen bölgesinin çoğaltılması için toplam reaksiyon hacmi 25 µL olacak şekilde, PZR karışımı 0,5 mL'lik steril tüpte hazırlandı. 10 örnekle çalışılacaksa pozitif ve negatif kontrol için birer tane ve pipetleme hataları için de bir tane olmak üzere toplam 13 örnek üzerinden reaksiyon karışımı hazırlandı. PZR karışımının hazırlanma işlemlerinin tümü buz üzerinde, soğukta ve steril kabin içerisinde yapıldı.

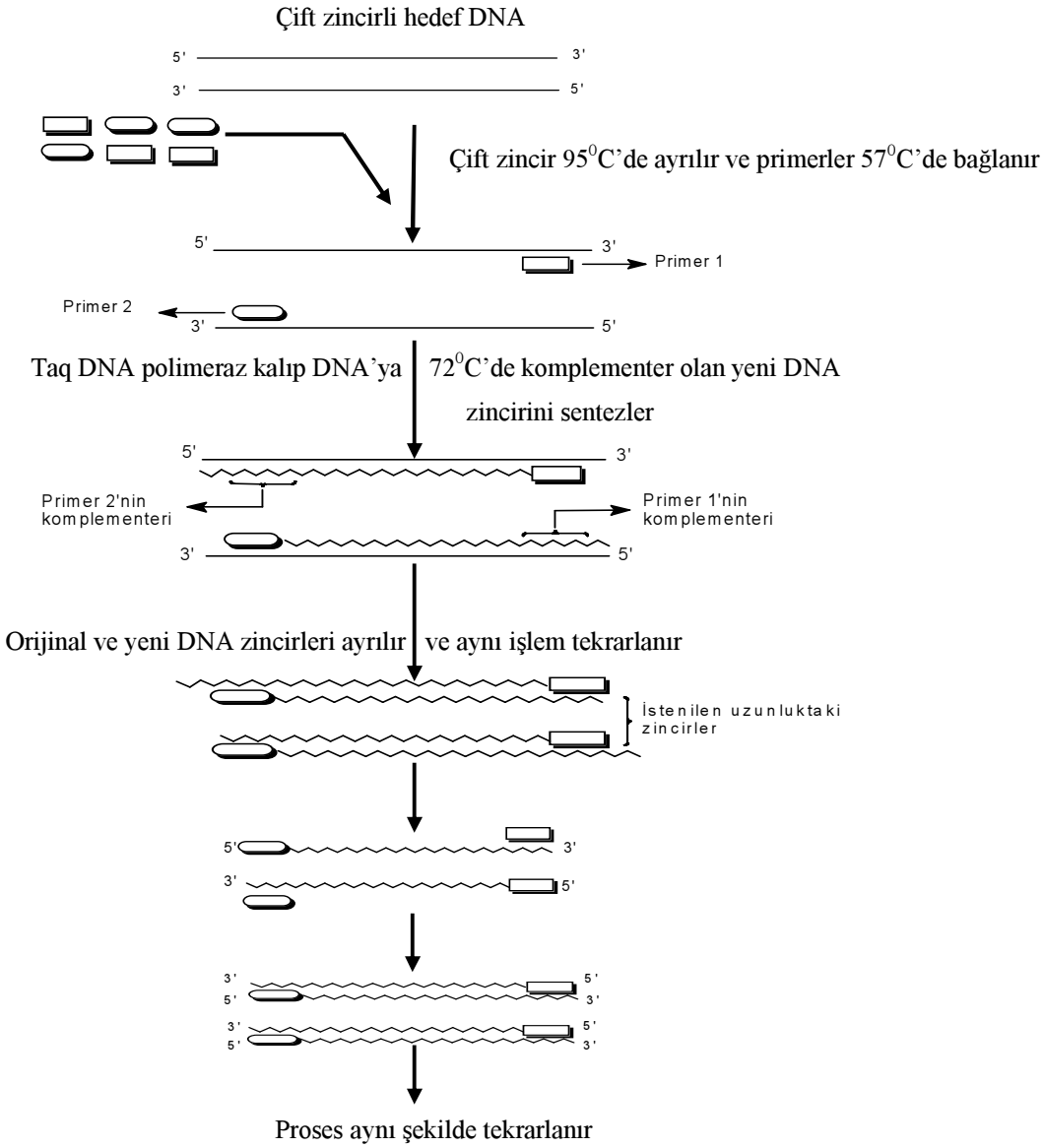
PZR karışımı:

ddH_2O	: 14,7 µL
Taq polimeraz tamponu-10x reaksiyon (KCl) çözeltisi	: 1,5 µL
20 mM $MgCl_2$	: 1,5 µL
1mM dNTP	: 5 µL
Primer 1 (25µg/100µL)	: 0,5 µL
Primer 2 (25µg/100µL)	: 0,5 µL
Taq polimeraz enzimi	: 0,3 ünite

Taq polimeraz eklendikten sonra hiç vakit kaybetmeden tüp içine konan bileşenlerin iyice karışması için pipetleme işlemi yapıldı. Örnek sayısı kadar 0,2 mL'lik tüplere 24 µL reaksiyon karışımı dağıtıldı. Daha sonra her tüpe 1 µL DNA 500 ng eklenerek yeniden pipetleme yapıldı ve daha önceden 95ºC sıcaklığa çıkarılan PZR cihazına (Thermal Cycler) örnekler yerleştirilip PZR işlemi başlatıldı. *ERα* intron 1 gen bölgesi için kullanılan amplifikasyon koşulu Tablo 3-1 ve Şekil 3-1'de gösterilmiştir. Bu çalışmada, Van Meurs ve ark. (2003) ve Onland-Moret ve ark. (2005)'nın uyguladıkları yöntem değiştirilerek kullanılmıştır.

Tablo 3-1: *ERα* (*Pvu*II ve *Xba*I) polimorfizmlerinin gözlendiği intron 1 bölgesi PZR reaksiyonu için termal profil şartları

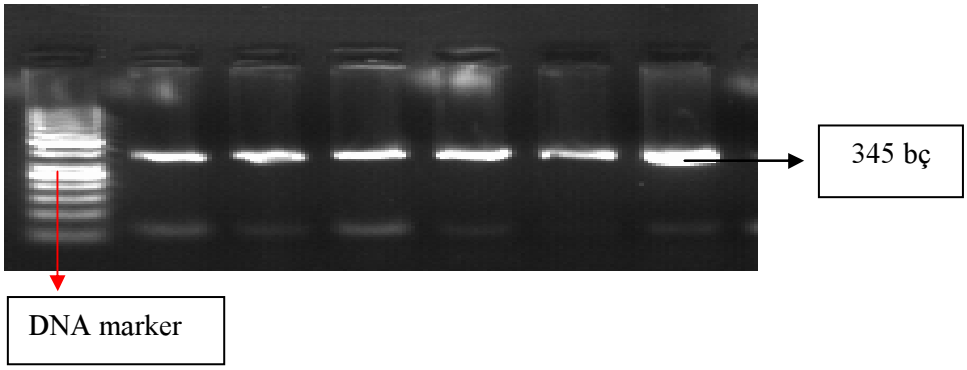
95°C	**3 dakika**	
94°C	**1 dakika**	**35 döngü**
57°C	**1 dakika**	
72°C	**1 dakika**	
72°C	**5 dakika**	



Şekil 3-1: *ERα* (*Pvu*II ve *Xba*I) polimorfizmleri için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR).

3.5.2.2.*Pvu*II ve *Xba*I PZR Sonuçlarının Agaroz Jel Elektroforezi ile Görüntülenmesi

PZR sonrası oluşan amplifikasyon ürünlerinin incelenmesi için % 2'lik agaroz jel hazırlanmıştır. Her PZR tüpünden elde edilen 10 µL amplikon örneği, % 2'lik agaroz jele tatbik edilerek 120 voltluk elektrik akımında yürütüldü ve polaroid kamera ile UV ışık altında (304 nm) jelin fotoğrafi çekilerek PZR'nin başarısı tespit edildi (Şekil 3-2).



Şekil 3-2: İntron 1 primerleriyle çoğaltılan 345 bç'lik PZR ürünlerinin % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.

Marker: 50 bç DNA Marker (MBI Fermentas).

3.5.2.3.*Pvu*II Restriksiyon Enzimi ile Restriksiyon Fragman Uzunluğu Polimorfizminin (RFUP) Analizi:

Restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizminin tespit edilebilmesi için PZR sonucunda elde edilen amplikonlar, 5'-CAG↓CTG-3'

3'-GTC↓GAC-5' bölgesinde selektif kesim yapan *Pvu*II enzimiyle kesildi. Bu enzim, eğer *Pvu*II polimorfizmi mevcut ise kesim yapmakta, *Pvu*II polimorfizmi bulunmadığında ise kesim yapmamaktadır.

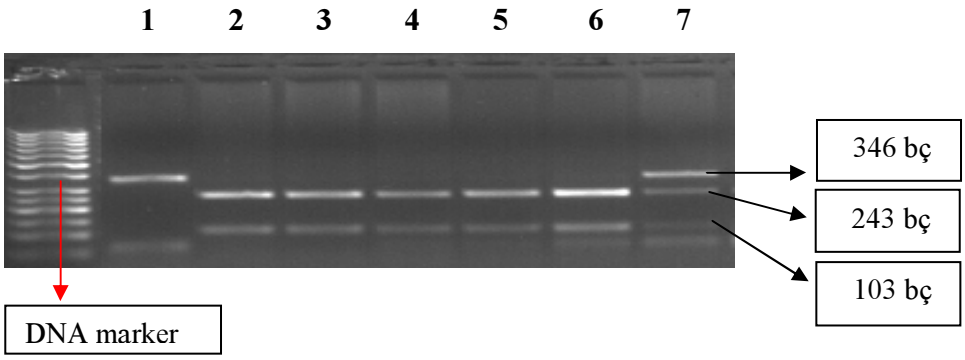
Kesim karışımı:

ddH_2O	: 9 µL
10xM[a] enzim tamponu	: 1 µL
*Pvu*II enzimi	: 0,5 µL

10 µL PZR ürünleri, 37°C sıcaklıkta 3 saat inkübasyona tabi tutuldu.

Enzim ile gerçekleştirilen kesim işlemi sonrası oluşan ürünlerin incelenmesi için % 2'lik agaroz jel hazırlandı. *Pvu*II kesim enzimi ile kesilen PZR ürününün tamamı, 3 µL yükleme tamponu ile karıştırılıp % 2'lik agaroz jeldeki kuyulara yükleme yapıldı. Kesim ürünleri DNA moleküler marker (Fermentas 50 bp marker) ile birlikte 120 voltluk elektrik akımında yürütüldü ve yürütme sonrası UV ışık altında (304 nm) polaroid kamera ile jelin fotoğrafı çekilerek kesim ürünleri incelendi.

*ERα Pvu*II mutasyonu varlığında intron 1 bölgesinde *Pvu*II kesim bölgesi oluşur. *Pvu*II mutasyonu içermeyen PZR ürünleri 346 bç büyüklüğünde tek bant verirken (PP), homozigot *Pvu*II mutasyonu içeren PZR ürünleri, enzim kesimi sonrası 243 bç ve 103 bç olmak üzere iki bant verir (pp). Heterozigot *Pvu*II mutasyonu içerme durumunda ise PZR ürünleri 346, 243 ve 103 bç olmak üzere her üç bandı da içerir (Pp) (Şekil 3-3).



Şekil 3-3: *Pvu*II enzim kesimi sonucunda ürünlerin % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.

(Marker: 50 bç DNA marker-MBI Fermentas. 1 no.lu örnek PP, 2, 3, 4, 5 ve 6 no.lu örnekler pp ve 7 no.lu örnek ise Pp genotipine sahiptir).

[a] 10xM enzim tamponu: 100 mM Tris-HCl; pH 7,5, 100 mM $MgCl_2$, 10 mM ditiotreitol, 500 mM NaCl.

3.5.2.4.*Xba*I Restriksiyon Enzimi ile Restriksiyon Fragman Uzunluğu Polimorfizminin (RFUP) Analizi:

Restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizminin tespit edilebilmesi için PZR sonucunda elde edilen amplikonlar, 5'-T↓CTAGA-3'

3'-AGATC↓T-5' bölgesinde selektif kesim yapan *Xba*I enzimiyle kesildi. Bu enzimler, eğer *Xba*I polimorfizmi mevcut ise kesim yapmakta, *Xba*I polimorfizmi bulunmadığında ise kesim yapmamaktadır.

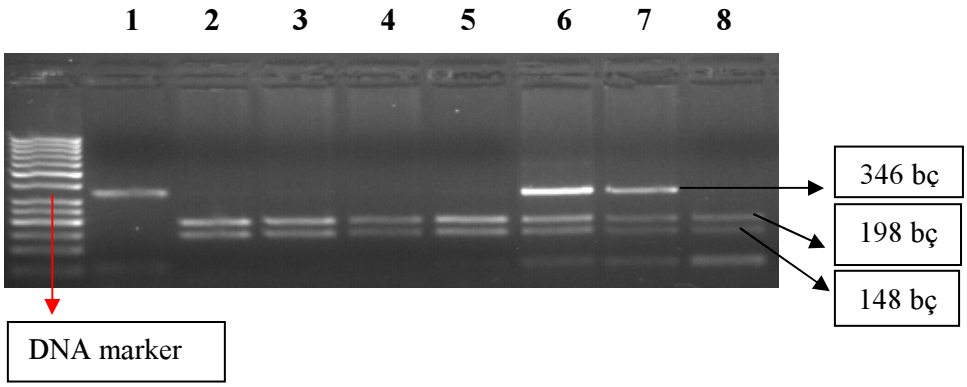
Kesim karışımı:

ddH_2O	: 9 μL
10xM enzim tamponu	: 1 μL
*Xba*I enzimi	: 0,5 μL

10 μL PZR ürünleri, 37°C sıcaklıkta 3 saat inkübasyona tabi tutuldu.

Enzim ile gerçekleştirilen kesim işlemi sonrası oluşan ürünlerin incelenmesi için % 2'lik agaroz jel hazırlandı. *Xba*I kesim enzimi ile kesilen PZR ürününün tamamı, 3 μL yükleme tamponu ile karıştırılıp % 2'lik agaroz jeldeki kuyulara yükleme yapıldı. Kesim ürünleri DNA moleküler marker (Fermentas 50 bp marker) ile birlikte 120 voltluk elektrik akımında yürütüldü ve yürütme sonrası UV ışık (304 nm) altında polaroid kamera ile jelin fotoğrafı çekilerek kesim ürünleri incelendi.

*ERα Xba*I mutasyonu içermeyen PZR ürünleri 346 bç büyüklüğünde tek bant verirken (XX), homozigot *Xba*I mutasyonu içeren PZR ürünleri, enzim kesimi sonrası 198 bç ve 148 bç olmak üzere iki bant verir (xx). Heterozigot *Xba*I mutasyonu içerme durumunda ise PZR ürünleri 346, 198 ve 148 bç olmak üzere her üç bandı da içerir (Xx) (Şekil 3-4).



Şekil 3-4: *Xba*I enzim kesimi sonucunda ürünlerin % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü

(Marker: 50 bç DNA marker-MBI Fermentas. 1 no.lu örnek XX, 2, 3, 4 ,5 , 8 no.lu örnekler xx ve 6, 7 no.lu örnekler ise Xx genotipine sahiptir).

3.5.3. *VDR* Geni Amplifikasyon Ürünlerinde Gen Polimorfizminin Tespiti:

3.5.3.1. *VDR* Geni Ekzon 2 Bölgesinin PZR Yöntemi ile Çoğaltılması

VDR geninde *Fok*I polimorfizminin gözlendiği ekzon 2 bölgesini çoğaltmada kullanılan primerlerin nukleotid dizisi aşağıda verildiği şekildedir:

İleri primer: 5'-AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGCTCT-3'

Geri primer: 5'-ATGGAAACACCTTGCTTCTTCTCCCTC-3'

DNA örneklerinden *VDR Fok*I ekzon 2 gen bölgesinin çoğaltılması için toplam reaksiyon hacmi 25 µL olacak şekilde PZR karışımı 0,5 mL'lik steril tüpte hazırlandı. 10 örnekle çalışılacaksa, pozitif ve negatif kontrol için birer tane ve pipetleme hataları için de bir tane olmak üzere toplam 13 örnek üzerinden reaksiyon karışımı hazırlandı. PZR karışımının hazırlanma işlemlerinin tümü buz üzerinde, soğukta ve steril kabin içerisinde yapıldı.

PZR karışımı:

ddH_2O	: 14,7 µL
Taq polimeraz tamponu-10x reaksiyon (KCl) çözeltisi	: 1,5 µL
20 mM $MgCl_2$	: 1,5 µL
1mM dNTP	: 5 µL
Primer 1 (25µg/100µL)	: 0,5 µL
Primer 2 (25µg/100µL)	: 0,5 µL
Taq polimeraz enzimi	: 0,3 ünite

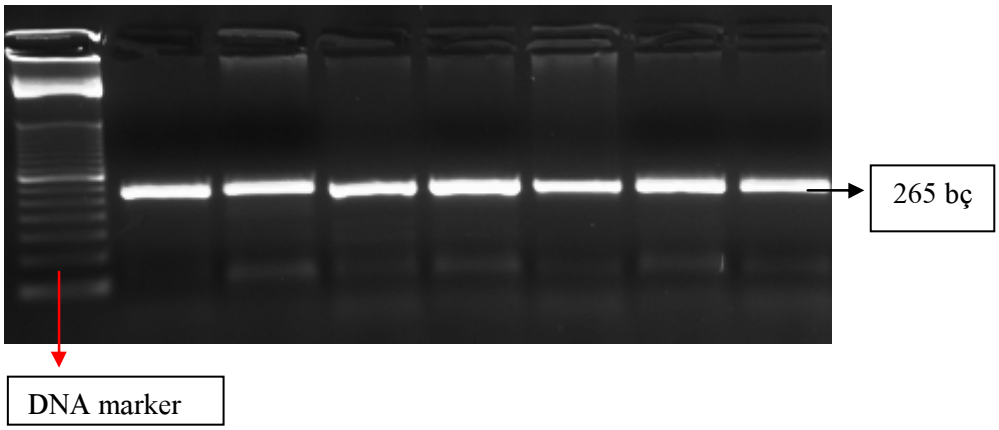
Taq polimeraz eklendikten sonra hiç vakit kaybetmeden, tüp içine konan bileşenlerin iyice karışması için pipetleme işlemi yapıldı. Örnek sayısı kadar 0,2 mL'lik tüplere 24 µL reaksiyon karışımı dağıtıldı. Daha sonra her tüpe 1 µL DNA eklenerek yeniden pipetleme yapıldı ve daha önceden 94ºC sıcaklığa çıkarılan PZR cihazına (Thermal Cycler) örnekler yerleştirilip PZR işlemi başlatıldı. *VDR Fok*I ekzon 2 gen bölgesi için kullanılan amplifikasyon koşulları Tablo 3-2'de gösterilmiştir. *VDR Fok*I ekzon 2 gen bölgesi için Gross ve ark. (1996)'nın uyguladığı yöntem değiştirilerek kullanıldı.

Tablo 3-2: *VDR Fok*I polimorfizminin gözlendiği ekzon 2 bölgesi PZR reaksiyonu için termal profil şartları

94°C	**3 dakika**	
94°C **60°C** **72°C**	**45 saniye** **45 saniye** **45 saniye**	**35 döngü**
72°C	**5 dakika**	

3.5.3.2.*VDR Fok*I PZR Sonuçlarının Agaroz Jel Elektroforezi ile Görüntülenmesi

PZR sonrası oluşan amplifikasyon ürünlerinin incelenmesi için % 2'lik agaroz jel hazırlanmıştır. Her PZR tüpünden elde edilen 10 µL amplikon örneği, % 2'lik agaroz jele tatbik edilerek 120 voltluk elektrik akımında yürütülmüş ve polaroid kamera ile UV ışık altında (304 nm) jelin fotoğrafı çekilip PZR'nin başarısı tespit edildi (Şekil 3-5).



Şekil 3-5: Ekzon 2 primerleriyle çoğaltılan 265 bç'lik PZR ürünlerinin % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.

Marker: 50 bç DNA Marker (MBI Fermentas).

3.5.3.3.*Fok*I Restriksiyon Enzimi ile Restriksiyon Fragman Uzunluğu Polimorfizminin (RFUP) Analizi:

Restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizminin tespit edilebilmesi için PZR sonucunda elde edilen amplikonlar, selektif kesim yapan *Fok*I enzimiyle kesildi. Bu enzim, eğer *Fok*I polimorfizmi mevcut ise kesim yapmakta, *Fok*I polimorfizmi bulunmadığında ise kesim yapmamaktadır.

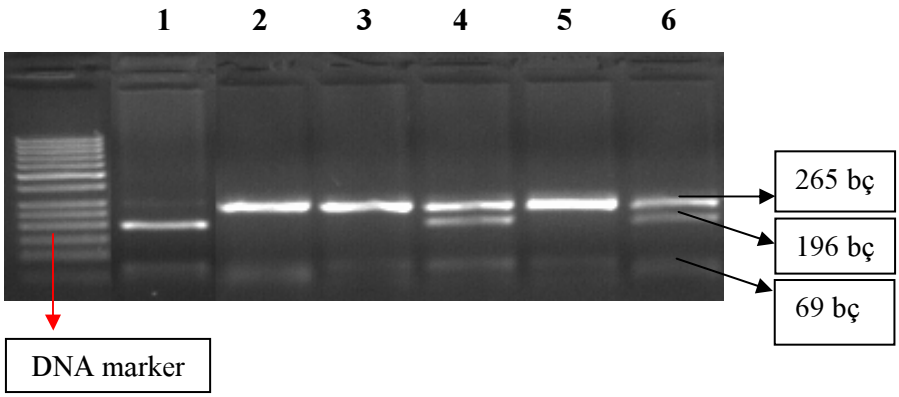
Kesim karışımı:

ddH_2O	: 9 µL
10xM *Fok*I tamponu	: 1 µL
*Fok*I enzimi	: 0,5 µL

10 µL PZR ürünleri, 37°C sıcaklıkta 2 saat inkübasyona tabi tutuldu.

Enzim ile gerçekleştirilen kesim işlemi sonrası oluşan ürünlerinin incelenmesi için %2'lik agaroz jel hazırlandı. Her PZR tüpünden *Fok*I kesim enzimi ile kesilen PZR ürününün tamamı, yükleme tamponundan 3 µL alınarak karıştırılıp % 2'lik agaroz jeldeki kuyulara yükleme yapıldı. Kesim ürünleri DNA moleküler marker (Fermentas 50 bp marker) ile birlikte 120 voltluk elektrik akımında yürütüldü ve yürütme sonrası UV ışık (304 nm) altında polaroid kamera ile jelin fotoğrafı çekilerek kesim ürünleri incelendi.

*VDR Fok*I mutasyonu varlığında ekzon 2 bölgesinde *Fok*I kesim bölgesi oluşur. *Fok*I mutasyonu içermeyen PZR ürünleri 265 bç büyüklüğünde tek bant verirken (FF), homozigot *Fok*I mutasyonu içeren PZR ürünleri, enzim kesimi sonrası 196 bç ve 69 bç olmak üzere iki bant verir (ff). Heterozigot *Fok*I mutasyonu içerme durumunda ise PZR ürünleri 265, 196 ve 69 bç olmak üzere her üç bandı da içerir (Ff). (Şekil 3-7).



Şekil 3-6: *Fok*I enzim kesimi sonucunda ürünlerin % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.
(Marker: 50 bç DNA marker -MBI Fermentas. 1 no.lu örnek ff, 2, 3, 5 no.lu örnekler FF ve 4,6 no.lu örnekler ise Ff genotipine sahiptir).

3.5.3.4. *VDR* Geni Ekzon 9 Bölgesinin PZR Yöntemi ile Çoğaltılması

VDR geninde *Taq*I polimorfizminin gözlendiği ekzon 9 bölgesini çoğaltmada kullanılan primerlerin nukleotid dizisi aşağıda verildiği şekildedir:

İleri primer: 5'-CAGAGCATGGACAGGGAGCAAG-3'

Geri primer: 5'-GCAACTCCTCATGGGCTGAGGTCTCA-3'

DNA örneklerinden *VDR Taq*I ekzon 9 gen bölgelerinin çoğaltılması için toplam reaksiyon hacmi 25 µL olacak şekilde PZR karışımı 0,5 mL'lik steril tüpte hazırlandı. 10 örnekle çalışılacaksa, pozitif ve negatif kontrol için birer tane ve pipetleme hataları için de bir tane olmak üzere toplam 13 örnek üzerinden reaksiyon karışımı hazırlandı. PZR karışımının hazırlanma işlemlerinin tümü buz üzerinde, soğukta ve steril kabin içerisinde yapıldı.

PZR karışımı:

ddH_2O	: 12,2 µL
Taq polimeraz tamponu-10x reaksiyon (KCl) çözeltisi	: 2,5 µL
20 mM $MgCl_2$	: 2 µL
1mM dNTP	: 5 µL
Primer 1 (25µg/100µL)	: 1 µL
Primer 2 (25µg/100µL)	: 1 µL
Taq polimeraz enzimi	: 0,3 ünite

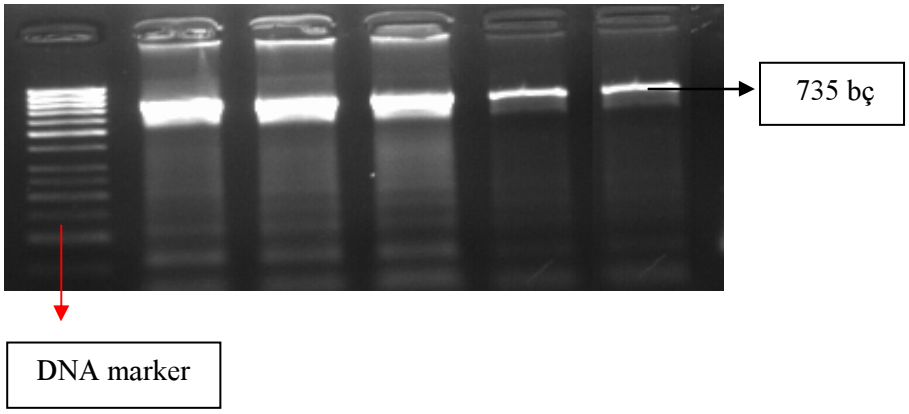
Taq polimeraz eklendikten sonra hiç vakit kaybetmeden, tüp içine konan bileşenlerin iyice karışması için pipetleme işlemi yapıldı. Örnek sayısı kadar 0,2 mL'lik tüplere 24 µL reaksiyon karışımı dağıtıldı. Daha sonra her tüpe 1 µL DNA eklenerek yeniden pipetleme yapıldı ve daha önceden 94ºC sıcaklığa çıkarılan PZR cihazına (Thermal Cycler) örnekler yerleştirilip PZR işlemi başlatıldı. *VDR Taq*I ekzon 9 gen bölgesi için kullanılan amplifikasyon koşulları Tablo 3-3'te gösterilmiştir. *VDR Taq*I ekzon 9 gen bölgesi için Curran ve ark. (1999)'nın uyguladığı yöntem kullanılmıştır.

Tablo 3-3: *VDR Taq*I polimorfizminin gözlendiği ekzon 9 bölgesi PZR reaksiyonu için termal profil şartları

94 °C	**4 dakika**	
94°C **64°C** **72°C**	**45 saniye** **1 dakika** **2 dakika**	**5 döngü**
94°C **60°C** **72°C**	**30 saniye** **30 saniye** **45 saniye**	**25 döngü**

3.5.3.5. *VDR TaqI* PZR Sonuçlarının Agaroz Jel Elektroforezi ile Görüntülenmesi

PZR sonrası oluşan amplifikasyon ürünlerinin incelenmesi için % 2'lik agaroz jel hazırlanmıştır. Her PZR tüpünden elde edilen 10 µL amplikon örneği, % 2'lik agaroz jele tatbik edilerek 120 voltluk elektrik akımında yürütülmüş ve polaroid kamera ile UV ışık altında (304 nm) jelin fotoğrafi çekilip PZR'nin başarısı tespit edilmiştir (Şekil 3-6).



Şekil 3-7: Ekzon 9 primerleriyle çoğaltılan 735 bç'lik PZR ürünlerinin % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.

Marker: 50 bç DNA Marker (MBI Fermentas).

3.5.3.6. *TaqI* Restriksiyon Enzimi ile Restriksiyon Fragman Uzunluğu Polimorfizminin (RFUP) Analizi:

Restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizminin tespit edilebilmesi için PZR sonucunda elde edilen amplikonlar, selektif kesim yapan *Taq*I enzimiyle kesildi. Bu enzim, eğer *Taq*I polimorfizmi mevcut ise kesim yapmakta, *Taq*I polimorfizmi bulunmadığında ise kesim yapmamaktadır.

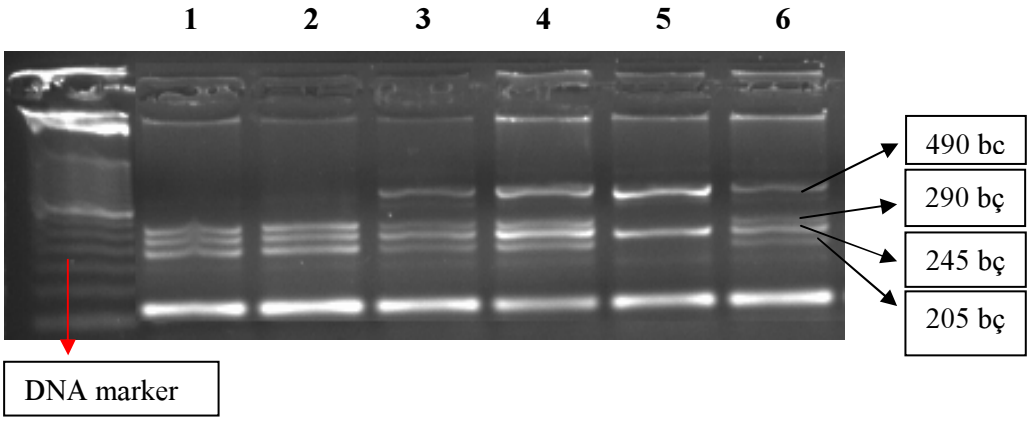
Kesim karışımı:

ddH_2O	: 5 µL
10xM *Taq*I tamponu	: 3 µL
*Taq*I enzimi	: 0,5 µL

10 µL PZR ürünleri, 65°C sıcaklıkta 2 saat inkübasyona tabi tutuldu.

Enzim ile gerçekleştirilen kesim işlemi sonrası oluşan ürünlerinin incelenmesi için % 2'lik agaroz jel hazırlandı. Her PZR tüpünden *Taq*I kesim enzimi ile kesilen PZR ürününün tamamı, yükleme tamponundan 3 µL alınarak karıştırılıp % 2'lik agaroz jeldeki kuyulara yükleme yapıldı. Kesim ürünleri DNA moleküler marker (Fermentas 50 bp marker) ile birlikte 120 voltluk elektrik akımında yürütüldü ve yürütme sonrası UV ışık altında (304 nm) polaroid kamera ile jelin fotoğrafı çekilerek kesim ürünleri incelendi.

*VDR Taq*I mutasyonu varlığında ekzon 9 bölgesinde *Taq*I kesim bölgesi oluşur. *Taq*I mutasyonu içermeyen PZR ürünleri 490 ve 245 bç büyüklüğünde iki bant verirken (TT), homozigot *Taq*I mutasyonu içeren PZR ürünleri, enzim kesimi sonrası 290, 245 ve 205 bç olmak üzere üç bant verir (tt). Heterozigot *Taq*I mutasyonu içerme durumunda ise PZR ürünleri 490, 290, 245 ve 205 bç olmak üzere dört bandı da içerir (Tt) (Şekil 3-8).



Şekil 3-8: *Taq*I enzim kesimi sonucunda ürünlerin % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.

(Marker: 50 bç DNA marker-MBI Fermentas. 1ve 2 no.lu örnekler tt, 3, 4, 6 no.lu örnekler Tt ve 5 no.lu örnek ise TT genotipine sahiptir).

3.5.4. *COL1A1* Geni Amplifikasyon Ürünlerinde Gen Polimorfizminin Tespiti

3.5.4.1. *COL1A1* Geni İntron 1 Bölgesinin PZR Yöntemi ile Çoğaltılması

COL1A1 geninde Sp1 polimorfizminin gözlendiği intron 1 bölgesini çoğaltmada kullanılan primerlerin nukleotid dizisi aşağıda verildiği şekildedir:

İleri primer: 5'-TAACTTCTGGACTATTTGCGGACTTTTTGG-3'

Geri primer: 5'-GTCCAGCCCTCATCCTGGCC-3'

DNA örneklerinden *COL1A1* Sp1 intron 1 gen bölgesinin çoğaltılması için toplam reaksiyon hacmi 25 µL olacak şekilde PZR karışımı 0,5 mL'lik steril tüpte hazırlandı. 10 örnek çalışılacak ise pozitif ve negatif kontrol için birer tane ve pipetleme hataları için de bir tane olmak üzere toplam 13 örnek üzerinden reaksiyon karışımı hazırlandı. PZR karışımının hazırlanma işlemlerinin tümü buz üzerinde, soğukta ve steril kabin içerisinde yapıldı.

PZR karışımı:

ddH_2O	: 16,2 µL
Taq polimeraz tamponu-10x reaksiyon (KCl) çözeltisi	: 2,5 µL
20 mM $MgCl_2$	: 1,5 µL
1mM dNTP	: 2 µL
Primer 1 (25µg/100µL)	: 0,75 µL
Primer 2 (25µg/100µL)	: 0,75 µL
Taq polimeraz enzimi	: 0,3 ünite

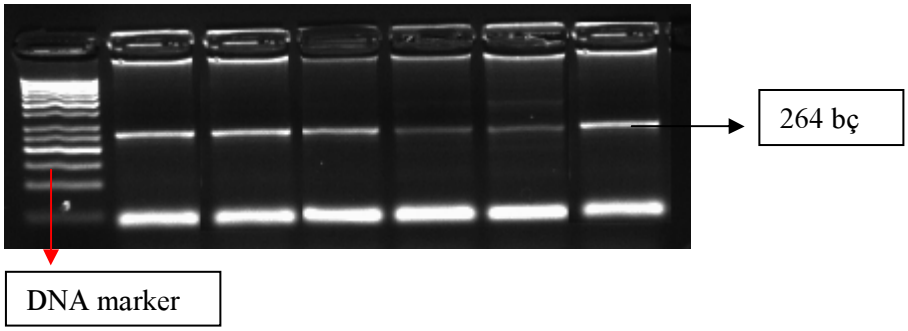
Taq polimeraz eklendikten sonra hiç vakit kaybetmeden tüp içine konan bileşenlerin iyice karışması için pipetleme işlemi yapıldı. Örnek sayısı kadar 0,2 mL'lik tüplere 24 µL reaksiyon karışımı dağıtıldı. Daha sonra her tüpe 1 µL DNA eklenerek yeniden pipetleme yapıldı ve daha önceden 94ºC sıcaklığa çıkarılan PZR cihazına (Thermal Cycler) örnekler yerleştirilip PZR işlemi başlatıldı. *COL1A1* Sp1 intron 1 gen bölgesi için kullanılan amplifikasyon koşulları Tablo 3-4'te gösterilmiştir. Lei ve ark. (2003) ile Grant ve ark.'nın (1996) uyguladıkları yöntem değiştirilerek kullanıldı.

Tablo 3-4: *COL1A1* Sp1 polimorfizminin gözlendiği intron 1 bölgesi PZR reaksiyonu için termal profil şartları

94°C	**5 dakika**	
94°C **62,5°C** **72°C**	**1 dakika** **1 dakika** **1 dakika**	**30 döngü**
72°C	**5 dakika**	

3.5.4.2.*COL1A1* Sp1 PZR Sonuçlarının Agaroz Jel Elektroforezi ile Görüntülenmesi

PZR sonrası oluşan amplifikasyon ürünlerinin incelenmesi için % 3'lük nusieve agaroz jel hazırlanmıştır. Her PZR tüpünden elde edilen 10 µL amplikon örneği, % 3'lük nusieve agaroz jele tatbik edilerek 120 voltluk elektrik akımında yürütülmüş ve polaroid kamera ile UV ışık altında (304 nm) jelin fotoğrafı çekilip PZR'nin başarısı tespit edilmiştir (Şekil 3-9).



Şekil 3-9: İntron 1 primerleriyle çoğaltılan 264 bç'lik PZR ürünlerinin % 3'lük nusieve agaroz jeldeki görüntüsü.

Marker: 50 bç DNA Marker (MBI Fermentas).

3.5.4.3.Msp20I Restriksiyon Enzimi ile Restriksiyon Fragman Uzunluğu Polimorfizminin (RFUP) Analizi:

Restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizminin tespit edilebilmesi için PZR sonucunda elde edilen amplikonlar, selektif kesim yapan Msp20I enzimiyle kesildi. Bu

enzim, eğer Sp1 polimorfizmi mevcut ise kesim yapmakta, Sp1 polimorfizmi bulunmadığında ise kesim yapmamaktadır.

Kesim karışımı:

ddH_2O : 9 µL

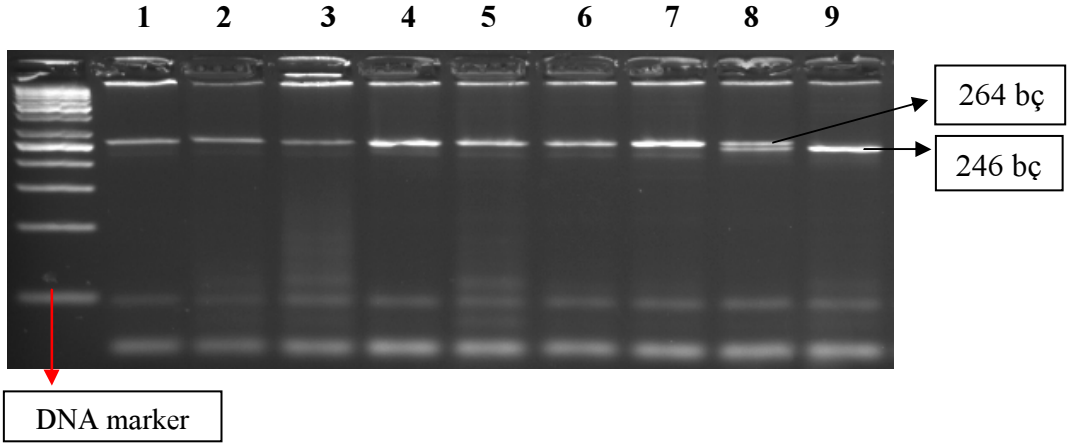
$10xV_4$ tamponu : 5 µL

Msp20I enzimi : 0,5 µL

10 µL PZR ürünleri, 37°C sıcaklıkta 1 gece inkübasyona tabi tutuldu.

Enzim ile gerçekleştirilen kesim işlemi sonrası oluşan ürünlerin incelenmesi için % 3'lük nusieve agaroz jel hazırlandı. Her PZR tüpünden Msp20I kesim enzimi ile kesilen PZR ürününün tamamı ve yükleme tamponundan 3 µL alınarak karıştırılıp % 3'lük nusieve agaroz jeldeki kuyulara yükleme yapıldı. Kesim ürünleri DNA moleküler marker (Fermentas 50 bp marker) ile birlikte 120 voltluk elektrik akımında yürütüldü ve yürütme sonrası UV ışık altında (304 nm) polaroid kamera ile jelin fotoğrafı çekilerek kesim ürünleri incelendi.

COL1A1 Sp1 mutasyonu varlığında intron 1 bölgesinde Sp1 kesim bölgesi oluşur. Sp1 mutasyonu içermeyen PZR ürünleri 264 bç büyüklüğünde tek bant verirken (SS), homozigot Sp1 mutasyonu içeren PZR ürünleri, enzim kesimi sonrası 246 bç ve 18 bç olmak üzere iki bant verir (ss). Heterozigot Sp1 mutasyonu içerme durumunda ise PZR ürünleri 264, 246 ve 18 bç olmak üzere her üç bandı da içerir (Ss) (Şekil 3-10).



Şekil 3-10: Msp20I enzim kesimi sonucunda ürünlerin % 3'lük nusieve agaroz jeldeki görüntüsü.

(Marker: 50 bç DNA marker-MBI Fermentas. 1-7 no.lu örnekler SS, 8 no.lu örnek Ss ve 9 no.lu örnek ise ss genotipine sahiptir).

3.5.5. *ADRB3* Geni Amplifikasyon Ürünlerinde Gen Polimorfizminin Tespiti:

3.5.5.1. *ADRB3* Geninin PZR Yöntemi ile Çoğaltılması

ADRB3 geninde Trp64Arg polimorfizminin gözlendiği bölgeyi çoğaltmada kullanılan primerlerin nukleotid dizisi aşağıda verildiği şekildedir:

İleri primer: 5'-CCAGTGGGCTGCCAGGGG-3'

Geri primer: 5'-GCCAGTGGCGCCCAACGG-3'

DNA örneklerinden *ADRB3* Trp64Arg polimorfizminin yer aldığı gen bölgesinin çoğaltılması için toplam reaksiyon hacmi 25 µL olacak şekilde PZR karışımı 0,5 mL'lik steril tüpte hazırlandı. 10 örnekle çalışılacaksa, pozitif ve negatif kontrol için birer tane ve pipetleme hataları için de bir tane olmak üzere toplam 13 örnek üzerinden reaksiyon karışımı hazırlandı. PZR karışımının hazırlanma işlemlerinin tümü buz üzerinde, soğukta ve steril kabin içerisinde yapıldı.

PZR karışımı:

ddH_2O	: 14,7 µL
Taq polimeraz tamponu-10x reaksiyon (KCl) çözeltisi	: 1,5 µL
20 mM $MgCl_2$	: 1,5 µL
1mM dNTP	: 5 µL
Primer 1 (25µg/100µL)	: 0,5 µL
Primer 2 (25µg/100µL)	: 0,5 µL
Taq polimeraz enzimi	: 0,3 ünite

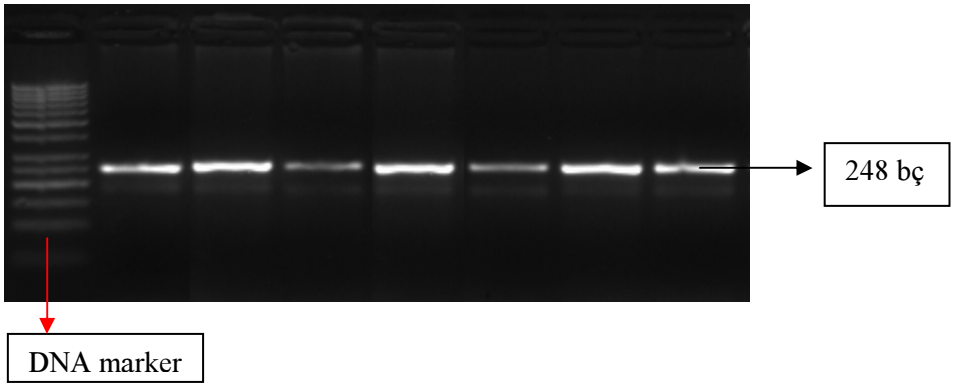
Taq polimeraz eklendikten sonra hiç vakit kaybetmeden tüp içine konan bileşenlerin iyice karışması için pipetleme işlemi yapıldı. Örnek sayısı kadar 0,2 mL'lik tüplere 24 µL reaksiyon karışımı dağıtıldı. Daha sonra her tüpe 1 µL DNA eklenerek yeniden pipetleme yapıldı ve daha önceden 95ºC sıcaklığa çıkarılan PZR cihazına (Thermal Cycler) örnekler yerleştirilip PZR işlemi başlatıldı. *ADRB3* Trp64Arg değişiminin yer alığı gen bölgesi için kullanılan amplifikasyon koşulları Tablo 3-5'te gösterilmiştir. Clement ve ark. (1995)'nın uyguladığı yöntem değiştirilerek kullanılmıştır.

Tablo 3-5: *ADRB3* Trp64Arg polimorfizmi PZR reaksiyonu için termal profil şartları

95°C	3 dakika	
95°C 65°C 72°C	45 saniye 45 saniye 45 saniye	35 döngü
72°C	5 dakika	

3.5.5.2.*ADRB3* Trp64Arg PZR Sonuçlarının Agaroz Jel Elektroforezi ile Görüntülenmesi

PZR sonrası oluşan amplifikasyon ürünlerinin incelenmesi için % 2'lik agaroz jel hazırlanmıştır. Her PZR tüpünden elde edilen 10 µL amplikon örneği, % 2'lik agaroz jele tatbik edilerek 120 voltluk elektrik akımında yürütülmüş ve polaroid kamera ile UV ışık altında jelin fotoğrafi çekilip PZR'nin başarısı tespit edilmiştir (Şekil 3-11).



Şekil 3-11: *ADRB3* Trp64Arg gen bölgesi primerleriyle çoğaltılan 248 bç'lik PZR ürünlerinin % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.

Marker: 50 bç DNA Marker (MBI Fermentas).

3.5.4.3.MvaI (=BstOI) Restriksiyon Enzimi ile Restriksiyon Fragman Uzunluğu Polimorfizminin (RFUP) Analizi:

Restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizminin tespit edilebilmesi için PZR sonucunda elde edilen amplikonlar, selektif kesim yapan MvaI enzimiyle kesildi. Bu

enzim, eğer Trp64Arg polimorfizmi mevcut ise kesim yapmakta, Trp64Arg polimorfizmi bulunmadığında ise kesim yapmamaktadır.

Kesim karışımı:

ddH_2O : 9 μL

10xK[b] enzim tamponu : 1 μL

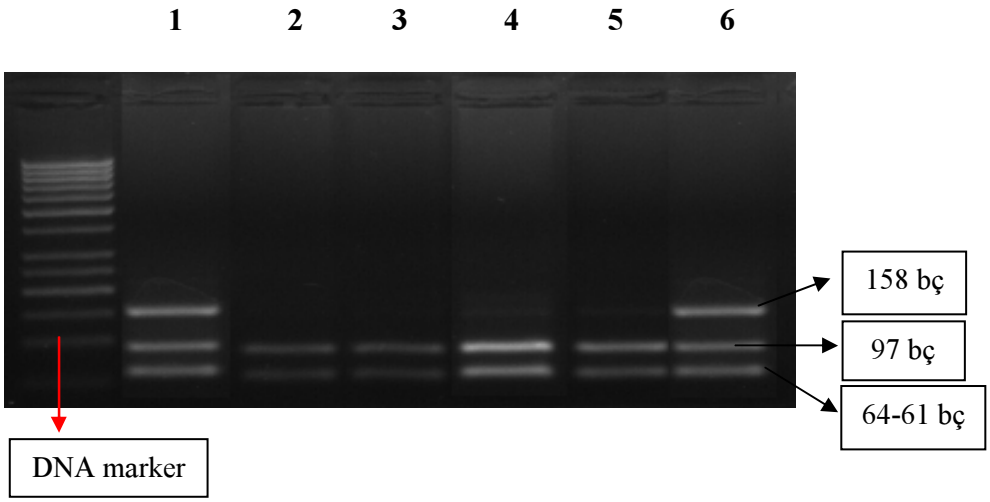
MvaI (=BstOI) enzimi : 0,5 μL

10 μL PZR ürünleri, 37°C sıcaklıkta 2 saat inkübasyona tabi tutuldu.

Enzim ile gerçekleştirilen kesim işlemi sonrası oluşan ürünlerinin incelenmesi için % 2'lik agaroz jel hazırlandı. Her PZR tüpünden MvaI enzimi ile kesilen PZR ürününün tamamı ve yükleme tamponundan 3 μL alınarak karıştırılıp % 2'lik agaroz jeldeki kuyulara yükleme yapıldı. Kesim ürünleri DNA moleküler marker (Fermentas 50 bp marker) ile birlikte 120 voltluk elektrik akımında yürütüldü ve yürütme sonrası UV ışık altında (304 nm) polaroid kamera ile jelin fotoğrafı çekilerek kesim ürünleri incelendi.

Trp64Arg mutasyonu varlığında *ADRB3* geninde Trp64Arg kesim bölgesi oluşur. Trp64Arg mutasyonu içermeyen PZR ürünleri 97 ve 64-61 bç büyüklüğünde iki bant verirken (Trp/Trp), homozigot Trp64Arg mutasyonu içeren PZR ürünleri, enzim kesimi sonrası 158 ve 64 bç büyüklüğünde iki bant verir (Arg/Arg). Heterozigot Trp64Arg mutasyonu içerme durumunda ise PZR ürünleri 158, 97 ve 64-61 bç olmak üzere her üç bandı da içerir (Trp/Arg) (Şekil 3-12).

[b] 10x K enzim tamponu: 200 mM Tris-HCl; pH 8,5, 100 mM $MgCl_2$, 10 mM ditiotreitol, 1000 mM KCl



Şekil 3-12: MvaI enzim kesimi sonucunda ürünlerin % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.
(Marker: 50 bç DNA marker-MBI Fermentas. 1 ve 6 no.lu örnekler Trp/Arg, 2, 3, 4 ve 5 no.lu örnekler Trp/Trp genotipine sahiptir).

3.6. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatiksel Yöntemler

Bu çalışmanın istatiksel analizi SPSS 13,0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak alınmıştır.

Vücut kitle indekslerinin belirlenmesinde Student's t-testi, genotip ve allellerin görülme sıklığının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesinde ki-kare (χ^2) testi kullanılmıştır. Klinik ve klinik olmayan parametrelerin allellerle karşılaştırılmasında Kruskal Wallis metodu, genotip açısından incelenmesinde ise Student's t-testi kullanılmıştır. Gruplar arası risk etkeninin belirlenmesi için Odds oranı (OR) ve % 95 güven aralığı (% 95 GA) verilmiştir (Göreli risk [odds ratio] >1 olduğunda nedensel-etiyolojik- değere sahiptir. Göreli risk <1 olduğunda ise koruyucu değere sahiptir). Allel frekansı hesaplamalarında ise gen sayma yöntemi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Tez projemiz, İstanbul Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı ile Üsküdar Devlet Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği tarafından takip edilen osteoporoz tanısı konmuş 81 hasta, 122 osteopenili birey ve herhangi bir kemik hastalığı hikayesi olmayan 53 sağlıklı kontrolden oluşan çalışma gruplarında yapılmıştır. Tez çalışmamızı oluşturan gruplara ait karakteristik bulgularımız Tablo 4-1'de verilmiştir. Ailede osteoporoz hikayesi, sigara ve alkol kullanımı, asitli içecek tüketimi ve proteinden zengin diyet açısından üç çalışma grubunda ileri ki-kare (χ^2) analizi ile değerlendirilen istatistiksel verilerde, proteinden zengin diyet ile beslenmenin gruplar arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir (p=0,007). Proteinden zengin diyet ile beslenmenin kontrol grubunda en yüksek, osteoporoz grubunda ise en düşük seviyede olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4-1: Çalışma gruplarının karakteristik özellikleri

	KONTROL	OSTEOPENİ	OSTEOPOROZ	P
Yaş	55,53 ± 7,04 n=53	58,30 ± 7,61 n=122	61,20 ± 7,58 n=81	-
Menopoz yaşı	46,47 ± 5,17 n=43	47,23 ± 4,65 n=106	46,11 ± 5,48 n=75	-
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	33,22 ± 5,11 n=53	30,35 ± 4,82 n=122	27,82 ± 4,21 n=81	-
Ailede osteoporoz hikayesi (%)	24 (%47,1) n=51	52 (% 44,1) n=118	31 (% 39,2) n=79	-
Sigara kullanımı (%)	5 (% 9,4) n=53	11 (% 9) n= 122	7 (% 8,6) n= 81	0,988
Alkol kullanımı (%)	0 n=53	0 n= 122	0 n= 81	-
Asitli içecek tüketimi (%)	7 (% 13,5) n=52	6 (% 5) n= 119	3 (% 3,8) n= 79	0,061
Proteinden zengin diyet Evet / Hayır (%)	37/7 (% 84,1) n=44	86/25 (% 77,5) n=111	42/28 (% 60) n= 70	**0,007***

- Tablodaki değerler, X±SD, n ve % olarak verilmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma, n: Örnek sayısı).
- Tablodaki % ve örnek sayısı olarak verilen değerlere ait gruplar arasındaki farklılık ki-kare (χ^2) ve ileri ki-kare (χ^2) testleri ile incelenmiştir.
- *: $p<0,01$.

Tablo 4-2'de kontrol ve osteopeni gruplarının karakteristik özellikleri Student's t ve ki-kare testleriyle karşılaştırılmıştır. Kontrol ve osteopeni grupları arasında yaş (p=0,025) ve vücut kitle indeksi (p=0,000) açısından anlamlı farklılık gözlenirken; menopoz yaşı, ailede osteoporoz hikayesi, sigara ve alkol kullanımı, asitli içecek tüketimi ve proteinden zengin diyet açısından istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 4-2: Kontrol ve osteopeni gruplarının karakteristik özellikleri

	KONTROL	OSTEOPENİ	P
Yaş	55,53 ± 7,04 n=53	58,30 ± 7,61 n=122	**0,025***
Menopoz yaşı	46,47 ± 5,17 n=43	47,23 ± 4,65 n=106	0,382
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	33,22 ± 5,11 n=53	30,35 ± 4,82 n=122	**0,000****
Ailede osteoporoz hikayesi (%)	24 (%47,1) n=51	52 (% 44,1) n=118	0,720
Sigara kullanımı (%)	5 (% 9,4) n=53	11 (% 9) n= 122	1,000
Alkol kullanımı (%)	0 n=53	0 n= 122	-
Asitli içecek tüketimi (%)	7 (% 13,5) n=52	6 (% 5) n= 119	0,066
Proteinden zengin diyet Evet / Hayır (%)	37/7 (% 84,1) n=44	86/25 (% 77,5) n=111	0,359

- Tablodaki değerler X±SD, n ve % olarak verilmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma, n: Örnek sayısı).
- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin gruplar arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir.
- Tablodaki % ve örnek sayısı olarak verilen değerlere ait gruplar arasındaki farklılık ki-kare (χ^2) testi ile incelenmiştir.
- *: p<0,05, **: p<0,001.

Tablo 4-3'te kontrol ve osteoporoz gruplarının karakteristik özellikleri Student's t ve ki-kare testleriyle karşılaştırılmıştır. Kontrol ve osteoporoz grupları arasında yaş (p=0,000), vücut kitle indeksi (p=0,000) ve proteinden zengin diyet (p=0,007) açısından anlamlı farklılık gözlenirken; menopoz yaşı, ailede osteoporoz hikayesi, sigara ve alkol kullanımı ve asitli içecek tüketimi açısından istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 4-3: Kontrol ve osteoporoz gruplarının karakteristik özellikleri

	KONTROL	OSTEOPOROZ	P DEĞERİ
Yaş	55,53 ± 7,04 n=53	61,20 ± 7,58 n=81	**0,000****
Menopoz yaşı	46,47 ± 5,17 n=43	46,11 ± 5,48 n=75	0,728
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	33,22 ± 5,11 n=53	27,82 ± 4,21 n=81	**0,000****
Ailede osteoporoz hikayesi (%)	24 (%47,1) n=51	31 (% 39,2) n=79	0,378
Sigara kullanımı (%)	5 (% 9,4) n=53	7 (% 8,6) n= 81	1,000
Alkol kullanımı (%)	0 n=53	0 n= 81	-
Asitli içecek tüketimi (%)	7 (% 13,5) n=52	3 (% 3,8) n= 79	0,051
Proteinden zengin diyet Evet / Hayır (%)	37/7 (% 84,1) n=44	42/28 (% 60) n= 70	**0,007***

- Tablodaki değerler X±SD, n ve % olarak verilmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma, n: Örnek sayısı).
- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin gruplar arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir.
- Tablodaki % ve örnek sayısı olarak verilen değerlere ait gruplar arasındaki farklılık ki-kare (χ^2) testi ile incelenmiştir.
- *: p<0,01, **: p<0,001.

Tablo 4-4'te osteopeni ve osteoporoz gruplarının karakteristik özellikleri Student's t ve ki-kare testleriyle karşılaştırılmıştır. Osteopeni ve osteoporoz grupları arasında yaş (p=0,008), vücut kitle indeksi (p=0,000) ve proteinden zengin diyet (p=0,012) açısından anlamlı farklılık gözlenirken; menopoz yaşı, ailede osteoporoz hikayesi, sigara ve alkol kullanımı ve asitli içecek tüketimi açısından istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 4-4: Osteopeni ve osteoporoz gruplarının karakteristik özellikleri

	OSTEOPENİ	OSTEOPOROZ	P DEĞERİ
Yaş	58,30 ± 7,61 n=122	61,20 ± 7,58 n=81	**0,008****
Menopoz yaşı	47,23 ± 4,65 n=106	46,11 ± 5,48 n=75	0,141
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	30,35 ± 4,82 n=122	27,82 ± 4,21 n=81	**0,000*****
Ailede osteoporoz hikayesi (%)	52 (% 44,1) n=118	31 (% 39,2) n=79	0,501
Sigara kullanımı (%)	11 (% 9) n= 122	7 (% 8,6) n= 81	0,927
Alkol kullanımı (%)	0 n= 122	0 n= 81	-
Asitli içecek tüketimi (%)	6 (% 5) n= 119	3 (% 3,8) n= 79	0,681
Proteinden zengin diyet Evet / Hayır (%)	86/25 (% 77,5) n=111	42/28 (% 60) n= 70	**0,012***

- Tablodaki değerler X±SD, n ve % olarak verilmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma, n: Örnek sayısı).
- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin gruplar arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir.
- Tablodaki % ve örnek sayısı olarak verilen değerlere ait gruplar arasındaki farklılık ki-kare (χ^2) testi ile incelenmiştir.
- *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001.

Tablo 4-5'te *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I), *ADRB3* Trp64Arg polimorfizmlerine ait genotip ve allel frekanslarının kontrol, osteopeni ve osteoporoz gruplarında dağılımı verilmiştir. İleri ki-kare testi ile yapılan incelemede gruplar arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4-6'da *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I), *ADRB3* Trp64Arg polimorfizmlerine ait genotip ve allel frekanslarının kontrol ve osteopeni gruplarında dağılımı verilmiştir. Ki-kare testi ile yapılan incelemede, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık elde edilmemiştir. Kontrol grubunda, *COL1A1* Sp1 'ss' genotipli bireylere rastlanmamıştır. Gruplar arasında 'ss' genotipi açısından ki-kare analizinde belirlenen farklılık, istatistiksel anlamlılığa yakındır (Fisher's exact test: 0,053). Kontrol grubunda 'Ss' genotipli birey sayısının, osteopeni grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu gözlenmiş, ancak farklılık istatistiksel anlamlılığa erişememiştir (Ss genotipi kontrol grubu: % 50, osteopeni grubu: % 36,4; $p=0,094$).

Tablo 4-7'de *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I), *ADRB3* Trp64Arg polimorfizmlerine ait genotip ve allel frekanslarının kontrol ve osteoporoz gruplarında dağılımı verilmiştir. Kontrol grubunda, *COL1A1* 'ss' genotipli bireyler gözlenmemiştir. Osteoporoz grubunda ise 'ss' genotip frekansı % 3,7'dir. Gruplar arasında 'ss' genotipli bireyler, ki-kare analizi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,160$). Kontrol grubunda 'Ss' genotipli birey sayısının osteoporoz grubuna göre yüksek olduğu gözlenmiş, ancak farklılık istatistiksel anlamlılığa erişememiştir (Ss genotipi kontrol grubu: % 50, osteoporoz grubu: % 44,4; $p=0,531$). Gruplar arasında ki-kare testi ile yapılan incelemede diğer genotip ve allel dağılımları açısından da istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4-5: *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I), *ADRB3* Trp64Arg polimorfizmlerine ait genotip ve allel frekanslarının kontrol, osteopeni ve osteoporoz gruplarında dağılımı

	Çalışma Grupları		
***ERα Pvu*II Genotipleri**	**Kontrol (n=53)**	**Osteopeni (n=121)**	**Osteoporoz (n=80)**
PP	11 (%20,8)	27 (%22,3)	18 (%22,5)
Pp	29 (%54,7)	62 (%51,2)	43 (%53,8)
pp	13 (%24,5)	32 (%26,4)	19 (%23,8)
	Tablo Ki-kare=0,309, p=0,989		
***ERα Pvu*II Allelleri**			
P	51 (%48,11)	116 (%47,93)	79 (%49,37)
p	55 (%51,89)	126 (%52,07)	81 (%50,63)
***ERα Xba*I Genotipleri**	**Kontrol (n=53)**	**Osteopeni (n=110)**	**Osteoporoz (n=72)**
XX	10 (%18,9)	27 (%24,5)	15 (%20,8)
Xx	33 (%62,3)	54 (%49,1)	42 (%58,3)
xx	10 (%18,9)	29 (%26,4)	15 (%20,8)
	Tablo Ki-kare=3,037, p=0,552		
***ERα Xba*I Allelleri**			
X	53 (%50)	108 (%49,09)	72 (%50)
x	53 (%50)	112 (%50,91)	72 (%50)
***COL1A1* Sp1 Genotipleri**	**Kontrol (n=52)**	**Osteopeni (n=121)**	**Osteoporoz (n=81)**
SS	26 (%50)	69 (%57)	42 (%51,9)
Ss	26 (%50)	44 (%36,4)	36 (%44,4)
ss	0 (%0)	8 (%6,6)	3 (%3,7)
	Tablo Ki-kare=6,038, p=0,196		
***COL1A1* Sp1 Allelleri**			
S	78 (%75)	182 (%75,21)	120 (%74,07)
s	26 (%25)	60 (%24,79)	42 (%25,93)
***VDR Fok*I Genotipleri**	**Kontrol (n=52)**	**Osteopeni (n=122)**	**Osteoporoz (n=81)**
FF	25 (%48,1)	58 (%47,5)	42 (%51,9)
Ff	22 (%42,3)	56 (%45,9)	35 (%43,2)
ff	5 (%9,6)	8 (%6,6)	4 (%4,9)
	Tablo Ki-kare=1,379, p=0,848		
***VDR Fok*I Allelleri**			
F	72 (%69,23)	172 (%70,49)	119 (%73,46)
f	32 (%30,77)	72 (%29,51)	43 (%26,54)
***VDR Taq*I Genotipleri**	**Kontrol (n=50)**	**Osteopeni (n=118)**	**Osteoporoz (n=81)**
TT	19 (%38)	46 (%39)	37 (%45,7)
Tt	26 (%52)	56(%47,5)	32 (%39,5)
tt	5 (%10)	16 (%13,6)	12 (%14,8)
	Tablo Ki-kare=2,408, p=0,661		
***VDR Taq*I Allelleri**			
T	64 (%64)	148 (%62,71)	106 (%65,43)
t	36 (%36)	88 (%37,29)	56 (%34,57)
***ADRB3* Trp64Arg Genotipleri**	**Kontrol (n=52)**	**Osteopeni (n=122)**	**Osteoporoz (n=80)**
Trp/ Trp	44 (%84,6)	106 (%86,9)	65 (%80,2)
Trp/ Arg	8 (%15,4)	16 (%13,1)	16 (%19,8)
Arg/Arg	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
	Tablo Ki-kare=1,626, p=0,443		
***ADRB3* Trp64Arg Allelleri**			
Trp	96 (%92,3)	228 (%93,44)	146 (%90,12)
Arg	8 (%7,7)	16 (%6,56)	16 (%9,8)

- Tablodaki % ve örnek sayısı olarak verilen değerlere ait gruplar arasındaki farklılık ileri ki-kare (χ^2) testi ile incelenmiştir.
- n: Örnek sayısı.

Tablo 4-6: *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I), *ADRB3* Trp64Arg polimorfizmlerine ait genotip ve allel frekanslarının kontrol ve osteopeni gruplarında dağılımı

	Çalışma Grupları		Ki-kare	P değeri	Göreli risk (%95 GA)
***ERα Pvu*II Genotipleri**	**Kontrol (n=53)**	**Osteopeni (n=121)**			
PP	11 (%20,8)	27 (%22,3)	0,053	0,819	1,097 (0,498-2,416)
Pp	29 (%54,7)	62 (%51,2)	0,179	0,673	0,870 (0,455-1,662)
pp	13 (%24,5)	32 (%26,4)	0,071	0,790	1,106 (0,525-2,330)
	Tablo Ki-kare=0,179, p=0,915				
***ERα Pvu*II Allelleri**					
P	51 (%48,11)	116 (%47,93)	0,071	0,790	0,904 (0,429-1,904)
p	55 (%51,89)	126 (%52,07)	0,053	0,819	0,912 (0,414-2,009)
***ERα Xba*I Genotipleri**	**Kontrol (n=53)**	**Osteopeni (n=110)**			
XX	10 (%18,9)	27 (%24,5)	0,657	0,418	1,399 (0,620-3,156)
Xx	33 (%62,3)	54 (%49,1)	2,494	0,114	0,584 (0,299-1,142)
xx	10 (%18,9)	29 (%26,4)	1,104	0,293	1,540 (0,686-3,455)
	Tablo Ki-kare=2,511, p=0,285				
***ERα Xba*I Allelleri**					
X	53 (%50)	108 (%49,09)	1,104	0,293	0,650 (0,289-1,458)
x	53 (%50)	112 (%50,91)	0,657	0,418	0,715 (0,317-1,613)
***COL1A1* Sp1 Genotipleri**	**Kontrol (n=52)**	**Osteopeni (n=121)**			
SS	26 (%50)	69 (%57)	0,725	0,395	1,327 (0,691-2,547)
Ss	26 (%50)	44 (%36,4)	2,807	0,094	0,571 (0,296-1,103)
ss	0 (%0)	8 (%6,6)		**0,053***	1,071 (1,021-1,123)
	Tablo Ki-kare=5,436, p=0,066				
***COL1A1* Sp1 Allelleri**					
S	78(%75)	182 (%75,21)		**0,053***	1,071 (1,021-1,123)
s	26 (%25)	60 (%24,79)	0,725	0,395	0,754 (0,393-1,446)
***VDR Fok*I Genotipleri**	**Kontrol (n=52)**	**Osteopeni (n=122)**			
FF	25 (%48,1)	58 (%47,5)	0,004	0,948	0,979 (0,511-1,874)
Ff	22 (%42,3)	56 (%45,9)	0,190	0,663	1,157 (0,601-2,228)
ff	5 (%9,6)	8 (%6,6)	0,493	0,483	0,660 (0,205-0,221)
	Tablo Ki-kare=0,564, p=0,754				
***VDR Fok*I Allelleri**					
F	72 (%69,23)	172 (%70,49)	0,493	0,483	1,516 (0,472-4,874)
f	32 (%30,77)	72 (%29,51)	0,004	0,948	1,022 (0,534-1,957)
***VDR Taq*I Genotipleri**	**Kontrol (n=50)**	**Osteopeni (n=118)**			
TT	19 (%38)	46 (%39)	0,014	0,905	1,042 (0,528-2,058)
Tt	26 (%52)	56 (%47,5)	0,290	0,590	0,834 (0,430-1,617)
tt	5 (%10)	16 (%13,6)	0,407	0,524	1,412 (0,487-4,090)
	Tablo Ki-kare=0,513, p=0,774				
***VDR Taq*I Allelleri**					
T	64 (%64)	148 (%62,71)	0,407	0,524	0,708 (0,245-2,052)
t	36 (%36)	88 (%37,29)	0,014	0,905	0,959 (0,486-1,894)
***ADRB3* Trp64Arg Genotipleri**	**Kontrol (n=52)**	**Osteopeni (n=122)**			
Trp/ Trp	44 (%84,6)	106 (%86,9)	0,158	0,691	1,205 (0,481-3,018)
Trp/ Arg	8 (%15,4)	16 (%13,1)	0,158	0,691	0,830 (0,331-2,080)
Arg/Arg	0 (%0)	0 (%0)			
	Tablo Ki-kare=0,158, p=0,691				
***ADRB3* Trp64Arg Allelleri**					
Trp	96 (%92,3)	228 (%93,44)	-	-	-
Arg	8 (%7,7)	16 (%6,56)	0,158	0,691	0,830 (0,331-2,080)

- Tablodaki % ve örnek sayısı olarak verilen değerlere ait gruplar arasındaki farklılık ki-kare (χ^2) testi ile incelenmiştir.
- n: Örnek sayısı, GA: Güven aralığı.
- *: Fisher's Exact Test

Tablo 4-7: *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I), *ADRB3* Trp64Arg polimorfizmlerine ait genotip ve allel frekanslarının kontrol ve osteoporoz gruplarında dağılımı

	Çalışma Grupları		Ki-kare	P değeri	Göreli risk (%95 GA)
*ERα Pvu*II Genotipleri	Kontrol (n=53)	Osteoporoz (n=80)			
PP	11 (%20,8)	18 (%22,5)	0,057	0,811	1,109 (0,476-2,584)
Pp	29 (%54,7)	43 (%53,8)	0,012	0,913	0,962 (0,479-1,931)
pp	13 (%24,5)	19 (%23,8)	0,011	0,918	0,958 (0,426-2,155)
	Tablo Ki-kare=0,058, p=0,971				
*ERα Pvu*II Alleleri					
P	51 (%48,11)	79 (%49,37)	0,011	0,918	1,043 (0,464-2,346)
p	55 (%51,89)	81 (%50,63)	0,057	0,811	0,902 (0,387-2,103)
*ERα Xba*I Genotipleri	Kontrol (n=53)	Osteoporoz (n=72)			
XX	10 (%18,9)	15 (%20,8)	0,074	0,786	1,132 (0,463-2,763)
Xx	33 (%62,3)	42 (%58,3)	0,197	0,658	0,848 (0,410-1,755)
xx	10 (%18,9)	15 (%20,8)	0,074	0,786	1,132 (0,463-2,763)
	Tablo Ki-kare=0,197, p=0,906				
*ERα Xba*I Alleleri					
X	53 (%50)	72 (%50)	0,074	0,786	0,884 (0,362-2,158)
x	53 (%50)	72 (%50)	0,074	0,786	0,884 (0,362-2,158)
COL1A1 Sp1 Genotipleri	Kontrol (n=52)	Osteoporoz (n=81)			
SS	26 (%50)	42 (%51,9)	0,043	0,835	1,077 (0,537-2,162)
Ss	26 (%50)	36 (%44,4)	0,393	0,531	0,800 (0,398-1,608)
ss	0 (%0)	3 (%3,7)	1,970	0,160	1,038 (0,995-1,084)
	Fisher's exact test, p=0,160				
COL1A1 Sp1 Alleleri					
S	78 (%75)	120 (%74,07)	1,970	0,160	1,038 (0,995-1,084)
s	26 (%25)	42 (%25,93)	0,043	0,835	0,929 (0,463-1,864)
*VDR Fok*I Genotipleri	Kontrol (n=52)	Osteoporoz (n=81)			
FF	25 (%48,1)	42 (%51,9)	0,181	0,671	1,163 (0,579-2,335)
Ff	22 (%42,3)	35 (%43,2)	0,011	0,918	1,038 (0,513-2,098)
ff	5 (%9,6)	4 (%4,9)	1,098	0,295	0,488 (0,125-1,910)
	Tablo Ki-kare=1,119, p=0,571				
*VDR Fok*I Alleleri					
F	72 (%69,23)	119 (%73,46)	1,098	0,295	2,048 (0,524-8,010)
f	32 (%30,77)	43 (%26,54)	0,181	0,671	0,860 (0,428-1,726)
*VDR Taq*I Genotipleri	Kontrol (n=50)	Osteoporoz (n=81)			
TT	19 (%38)	37 (%45,7)	0,745	0,388	1,372 (0,668-2,816)
Tt	26 (%52)	32 (%39,5)	1,956	0,162	0,603 (0,296-1,228)
tt	5 (%10)	12 (%14,8)	0,635	0,426	1,565 (0,516-4,744)
	Tablo Ki-kare=2,069, p=0,355				
*VDR Taq*I Alleleri					
T	64 (%64)	106 (%65,43)	0,635	0,426	0,639 (0,211-1,936)
t	36 (%36)	56 (%34,57)	0,745	0,388	0,729 (0,355-1,496)
ADRB3 Trp64Arg Genotipleri	Kontrol (n=52)	Osteoporoz (n=80)			
Trp/ Trp	44 (%84,6)	65 (%80,2)	0,409	0,523	0,739 (0,291-1,874)
Trp/ Arg	8 (%15,4)	16 (%19,8)	0,409	0,523	1,354 (0,534-3,435)
Arg/Arg	0 (%0)	0 (%0)	-	-	-
	Tablo Ki-kare=0,409, p=0,523				
ADRB3 Trp64Arg Alleleri					
Trp	96 (%92,3)	146 (%90,12)	-	-	-
Arg	8 (%7,7)	16 (%9,8)	0,409	0,523	1,354 (0,534-3,435)

- Tablodaki % ve örnek sayısı olarak verilen değerlere ait gruplar arasındaki farklılık ki-kare (χ^2) testi ile incelenmiştir.
- n: Örnek sayısı, GA: Güven aralığı

Şekil 4-1, 4-2 ve 4-3'te kontrol, osteopeni ve osteoporoz gruplarına ait birer KMY, T ve Z skoru ölçüm rapor örnekleri verilmiştir. Rapor örneklerinde ve tablolarda kullanılan terimler :

BMD=KMY: Kemik mineral yoğunluğu

L: Lomber

Lomber vertebra: L_1-L_4

Boyun: Femur boynu

Üstboyun: Femur boynunun üst bölümü

Altboyun: Femur boynunun alt bölümü

Wards: Ward's üçgeni

Trokanter: Femur (uyluk) kemiğinin üst ucundaki iki tümseğin ortak adı

Şaft: Femur kemiğinin gövde kısmı

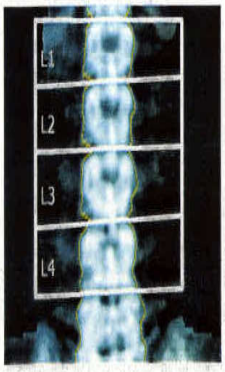
Toplam: Toplam kalça'dır.

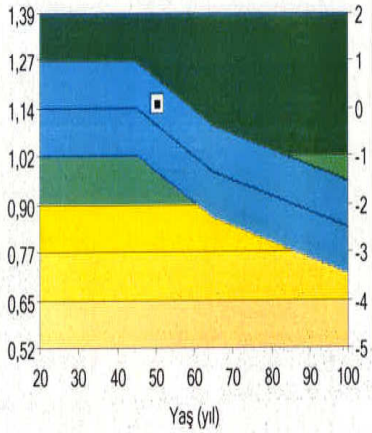
ÜSKÜDAR DEVLET HASTANESİ GÖRÜNTÜLEME MERKEZİ

Barbaros Mah. Veysipaşa Sok. No:14 Üsküdar / İSTANBUL

Tel: (0216) 474 79 00 (hat)

Hasta:	YÜKSELEROĞLU, ŞEFİKA		
Doğum Tarihi:	10.07.1958 50,3 Yaş		
Boy / Kilo:	155,0 cm 65,0 kg	**Ölçüm Tarihi:**	05.11.2008 11:12:57 (9,30)
Cinsiyet / Etnik:	Kadın Beyaz	**Analiz Edildi:**	05.11.2008 11:16:26 (9,30)



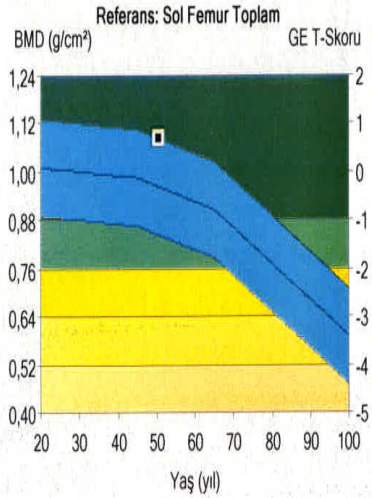


Bölge	BMD (g/cm²)	Genç-Erişkin (%)	Genç-Erişkin T-Skoru	Yaş-Grubu (%)	Yaş-Grubu Z-Skoru
L1	1,077	99	-0,1	103	0,2
L2	1,081	93	-0,6	97	-0,3
L3	1,207	104	0,3	108	0,7
L4	1,225	105	0,5	109	0,8
L1-L2	1,079	97	-0,3	101	0,1
L1-L3	1,127	100	0,0	104	0,3
L1-L4	1,155	101	0,1	105	0,4
L2-L3	1,148	99	-0,1	103	0,2
L2-L4	1,176	101	0,1	105	0,5
L3-L4	1,217	104	0,4	108	0,8

Yaşa, Etniğe ayarlanmıştır
TÜRKİYE, AP Spine / Pediatrik Referans Popülasyon
Tekrarlanan ölçümlerin 68% istatistiksel olarak 1 SD içinde bulunmaktadır (± 0,010 g/cm² ,AP Spine / Pediatrik L1-L4 için)

İmaj diagnoz için değildir.





Bölge	BMD (g/cm²)	Genç-Erişkin (%)	Genç-Erişkin T-Skoru	Yaş-Grubu (%)	Yaş-Grubu Z-Skoru
Boyun	1,089	113	1,0	121	1,6
Üst Boyun	0,929	113	0,9	123	1,5
Alt Boyun	1,241	-	-	-	-
Wards	0,849	93	-0,5	107	0,4
Trokanter	0,846	107	0,5	109	0,6
Şaft	1,317	-	-	-	-
Toplam	1,086	109	0,7	113	1,0

Yaşa, Etniğe ayarlanmıştır
TÜRKİYE, Femur Referans Popülasyon
Tekrarlanan ölçümlerin 68% istatistiksel olarak 1 SD içinde bulunmaktadır (± 0,012 g/cm² ,Sol Femur Toplam için)

İmaj diagnoz için değildir.

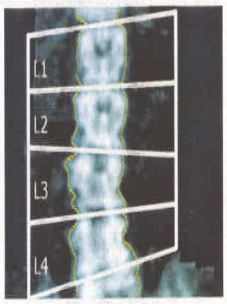
Şekil 4-1: Kontrol grubuna ait KMY rapor örneği

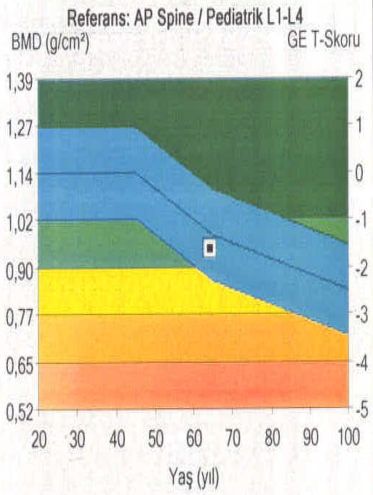
ÜSKÜDAR DEVLET HASTANESİ GÖRÜNTÜLEME MERKEZİ

Barbaros Mah. Veysipaşa Sok. No:14 Üsküdar / İSTANBUL

Tel: (0216) 474 79 00 (hat)

Hasta:	NAMLI, DÖNDÜ		
Doğum Tarihi:	11.11.1944 64,3 Yaş		
Boy / Kilo:	157,0 cm 57,0 kg	**Ölçüm Tarihi:**	02.03.2009 10:31:02 (9,30)
Cinsiyet / Etnik:	Kadın Beyaz	**Analiz Edildi:**	02.03.2009 10:34:11 (9,30)



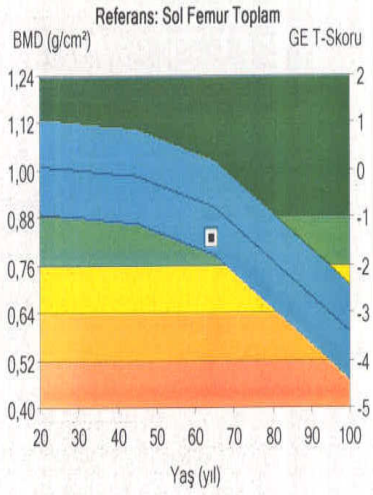


Bölge	BMD (g/cm²)	Genç-Erişkin (%)	Genç-Erişkin T-Skoru	Yaş-Grubu (%)	Yaş-Grubu Z-Skoru
L1	0,833	76	-2,1	89	-0,8
L2	0,928	80	-1,9	92	-0,6
L3	0,941	81	-1,8	94	-0,5
L4	1,049	91	-0,9	105	0,4
L1-L2	0,882	79	-1,9	92	-0,6
L1-L3	0,903	80	-1,9	93	-0,6
L1-L4	0,942	83	-1,6	96	-0,3
L2-L3	0,934	81	-1,9	93	-0,6
L2-L4	0,974	84	-1,5	97	-0,2
L3-L4	0,996	86	-1,3	99	-0,1

Yaşa, Etniğe ayarlanmıştır
TÜRKİYE, AP Spine / Pediatrik Referans Popülasyon
Tekrarlanan ölçümlerin 68% istatistiksel olarak 1 SD içinde bulunmaktadır (± 0,010 g/cm² ,AP Spine / Pediatrik L1-L4 için)

İmaj diagnoz için değildir.





Bölge	BMD (g/cm²)	Genç-Erişkin (%)	Genç-Erişkin T-Skoru	Yaş-Grubu (%)	Yaş-Grubu Z-Skoru
Boyun	0,752	78	-1,8	92	-0,6
Üst Boyun	0,591	72	-1,9	90	-0,5
Alt Boyun	0,904	-	-	-	-
Wards	0,657	72	-1,9	100	0,0
Trokanter	0,662	84	-1,1	90	-0,6
Şaft	1,003	-	-	-	-
Toplam	0,829	83	-1,4	91	-0,7

Yaşa, Etniğe ayarlanmıştır
TÜRKİYE, Femur Referans Popülasyon
Tekrarlanan ölçümlerin 68% istatistiksel olarak 1 SD içinde bulunmaktadır (± 0,012 g/cm² ,Sol Femur Toplam için)

İmaj diagnoz için değildir.

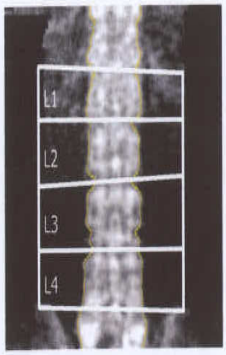
Şekil 4-2: Osteopeni grubuna ait KMY rapor örneği

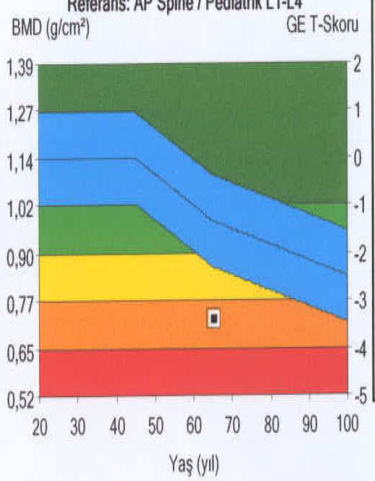
ÜSKÜDAR DEVLET HASTANESİ GÖRÜNTÜLEME MERKEZİ

Barbaros Mah. Veysipaşa Sok. No:14 Üsküdar / İSTANBUL

Tel: (0216) 474 79 00 (hat)

Hasta:	GÜNGÖRMEZ, SAFİYE			
Doğum Tarihi:	01.07.1943 65,3 Yaş			
Boy / Kilo:	148,0 cm 55,0 kg	**Ölçüm Tarihi:**	19.11.2008 11:01:01	(9,30)
Cinsiyet / Etnik:	Kadın Beyaz	**Analiz Edildi:**	19.11.2008 11:07:37	(9,30)



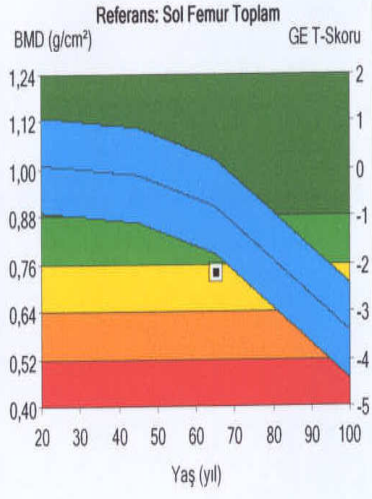


Bölge	BMD (g/cm²)	Genç-Erişkin (%)	Genç-Erişkin T-Skoru	Yaş-Grubu (%)	Yaş-Grubu Z-Skoru
L1	0,691	64	-3,3	75	-1,9
L2	0,714	62	-3,7	72	-2,3
L3	0,745	65	-3,4	76	-2,0
L4	0,741	66	-3,3	76	-2,0
L1-L2	0,703	63	-3,4	74	-2,0
L1-L3	0,719	64	-3,4	75	-2,0
L1-L4	0,725	64	-3,4	75	-2,0
L2-L3	0,730	63	-3,5	74	-2,2
L2-L4	0,734	64	-3,5	74	-2,1
L3-L4	0,743	65	-3,4	76	-2,0

Yaşa, Etniğe ayarlanmıştır
TÜRKİYE, AP Spine / Pediatrik Referans Popülasyon
Tekrarlanan ölçümlerin 68% istatistiksel olarak 1 SD içinde bulunmaktadır (± 0,010 g/cm² ,AP Spine / Pediatrik L1-L4 için)

İmaj diagnoz için değildir.





Bölge	BMD (g/cm²)	Genç-Erişkin (%)	Genç-Erişkin T-Skoru	Yaş-Grubu (%)	Yaş-Grubu Z-Skoru
Boyun	0,659	68	-2,6	81	-1,3
Üst Boyun	0,539	66	-2,4	83	-0,9
Alt Boyun	0,776	-	-	-	-
Wards	0,511	56	-3,1	79	-1,1
Trokanter	0,651	82	-1,2	89	-0,6
Şaft	0,840	-	-	-	-
Toplam	0,737	74	-2,2	82	-1,4

Yaşa, Etniğe ayarlanmıştır
TÜRKİYE, Femur Referans Popülasyon
Tekrarlanan ölçümlerin 68% istatistiksel olarak 1 SD içinde bulunmaktadır (± 0,012 g/cm² ,Sol Femur Toplam için)

İmaj diagnoz için değildir.

Şekil 4-3: Osteoporoz grubuna ait KMY rapor örneği

Tablo 4-8'de çalışma gruplarında KMY değerlerinin dağılımı verilmiştir.

Tablo 4-8: Çalışma gruplarında KMY değerlerinin dağılımı

KMY (g / cm^2)	KONTROL n=53	OSTEOPENİ n=122	OSTEOPOROZ n=81
L_1	1,084 ± 0,124 (n=47)	0,925 ± 0,101 (n=118)	0,767 ± 0,079 (n=77)
L_2	1,168 ± 0,118 (n=47)	0,859 ± 0,826 (n=118)	0,815 ± 0,085 (n=77)
L_3	1,216 ± 0,134 (n=47)	1,050 ± 0,104 (n=118)	0,858 ± 0,089 (n=77)
L_4	1,219 ± 0,134 (n=47)	1,033 ± 0,119 (n=118)	0,855 ± 0,102 (n=77)
L_1- L_2	1,136 ± 0,111(n=45)	0,959 ± 0,085 (n=118)	0,792 ± 0,076 (n=77)
L_1- L_3	1,170 ± 0,112 (n=45)	0,992 ± 0,085 (n=118)	0,816 ± 0,073 (n=77)
L_1- L_4	1,183 ± 0,110 (n=46)	1,003 ± 0,087 (n=118)	0,827 ± 0,068 (n=77)
L_2- L_3	1,203 ± 0,116 (n=45)	1,021 ± 0,090 (n=118)	0,838 ± 0,078 (n=77)
L_2- L_4	1,209 ± 0,114 (n=45)	1,026 ± 0,094 (n=118)	0,837 ± 0,104 (n=77)
L_3- L_4	1,221 ± 0,123 (n=45)	1,041 ± 0,104 (n=118)	0,856 ± 0,084 (n=77)
Boyun	0,966 ± 0,101 (n=52)	0,845 ± 0,082 (n=119)	0,767 ± 0,095 (n=77)
Üstboyun	0,821 ± 0,098 (n=47)	0,695 ± 0,091 (n=118)	0,638 ± 0,098 (n=74)
Altboyun	1,126 ± 0,096 (n=47)	0,993 ± 0,085 (n=118)	0,899 ± 0,099 (n=74)
Wards	0,809 ± 0,110 (n=52)	0,679 ± 0,098 (n=119)	0,580 ± 0,108 (n=77)
Trokanter	0,846 ± 0,106(n=52)	0,738 ± 0,085 (n=119)	0,666 ± 0,088 (n=77)
Şaft	1,246 ± 0,211 (n=47)	1,090 ± 0,125 (n=118)	0,979 ± 0,124 (n=75)
Toplam	1,044 ± 0,099 (n=52)	0,908 ± 0,086 (n=119)	0,814 ± 0,095 (n=77)

- Tablodaki değerler, X±SD ve n olarak verilmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma, n: Örnek sayısı).

Tablo 4-9'da kontrol ve osteopeni gruplarında KMY değerlerini karşılaştırmak amacıyla L_1, L_2, L_3, L_4, L_1-L_2, L_1-L_3, L_1-L_4, L_2-L_3, L_2-L_4, L_3-L_4, boyun, üst boyun, alt boyun, wards, trokanter, şaft ve toplam KMY değerlerinin dağılımı gösterilmiştir. Kontrol ve osteopeni grupları arasında KMY değerleri karşılaştırıldığında, L_2 KMY değeri haricinde, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4-10'da kontrol ve osteoporoz gruplarında KMY değerlerini karşılaştırmak amacıyla L_1, L_2, L_3, L_4, L_1-L_2, L_1-L_3, L_1-L_4, L_2-L_3, L_2-L_4, L_3-L_4, boyun, üst boyun, alt boyun, wards, trokanter, şaft ve toplam KMY değerlerinin dağılımı gösterilmiştir. Kontrol ve osteoporoz grupları arasında KMY değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4-11'de osteopeni ve osteoporoz gruplarında KMY değerlerini karşılaştırmak amacıyla L_1, L_2, L_3, L_4, L_1-L_2, L_1-L_3, L_1-L_4, L_2-L_3, L_2-L_4, L_3-L_4, boyun, üst boyun, alt boyun, wards, trokanter, şaft ve toplam KMY değerlerinin dağılımı gösterilmiştir. Osteopeni ve osteoporoz grupları arasında KMY değerleri karşılaştırıldığında, L_2 KMY değeri haricinde, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4-12'de kontrol ve toplam hasta (osteopeni+osteoporoz) gruplarında KMY değerlerini karşılaştırmak amacıyla L_1, L_2, L_3, L_4, L_1-L_2, L_1-L_3, L_1-L_4, L_2-L_3, L_2-L_4, L_3-L_4, boyun, üst boyun, alt boyun, wards, trokanter, şaft ve toplam KMY değerlerinin dağılımı gösterilmiştir. Kontrol ve toplam hasta grupları arasında KMY değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4-9: Kontrol ve osteopeni gruplarında KMY değerlerinin dağılımı

KMY (g / cm^2)	KONTROL	OSTEOPENİ	p
L_1	1,084 ± 0,124 (n=47)	0,925 ± 0,101 (n=118)	**0,000**
L_2	1,168 ± 0,118 (n=47)	0,859 ± 0,826 (n=118)	0,539
L_3	1,216 ± 0,134 (n=47)	1,050 ± 0,104 (n=118)	**0,000**
L_4	1,219 ± 0,134 (n=47)	1,033 ± 0,119 (n=118)	**0,000**
L_1- L_2	1,136 ± 0,111(n=45)	0,959 ± 0,085 (n=118)	**0,000**
L_1- L_3	1,170 ± 0,112 (n=45)	0,992 ± 0,085 (n=118)	**0,000**
L_1- L_4	1,183 ± 0,110 (n=46)	1,003 ± 0,087 (n=118)	**0,000**
L_2- L_3	1,203 ± 0,116 (n=45)	1,021 ± 0,090 (n=118)	**0,000**
L_2- L_4	1,209 ± 0,114 (n=45)	1,026 ± 0,094 (n=118)	**0,000**
L_3- L_4	1,221 ±0,123 (n=45)	1,041 ± 0,104 (n=118)	**0,000**
Boyun	0,966 ± 0,101 (n=52)	0,845 ± 0,082 (n=119)	**0,000**
Üstboyun	0,821 ± 0,098 (n=47)	0,695 ± 0,091 (n=118)	**0,000**
Altboyun	1,126 ± 0,096 (n=47)	0,993 ± 0,085 (n=118)	**0,000**
Wards	0,809 ± 0,110 (n=52)	0,679 ± 0,098 (n=119)	**0,000**
Trokanter	0,846 ± 0,106(n=52)	0,738 ± 0,085 (n=119)	**0,000**
Şaft	1,246 ± 0,211 (n=47)	1,090 ± 0,125 (n=118)	**0,000**
Toplam	1,044 ± 0,099 (n=52)	0,908 ± 0,086 (n=119)	**0,000**

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin gruplar arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma)
- n: Örnek sayısı.

Tablo 4-10: Kontrol ve osteoporoz gruplarında KMY değerlerinin dağılımı

KMY (g / cm^2)	KONTROL	OSTEOPOROZ	p
L_1	1,084 ± 0,124 (n=47)	0,767 ± 0,079 (n=77)	**0,000**
L_2	1,168 ± 0,118 (n=47)	0,815 ± 0,085 (n=77)	**0,000**
L_3	1,216 ± 0,134 (n=47)	0,858 ± 0,089 (n=77)	**0,000**
L_4	1,219 ± 0,134 (n=47)	0,855 ± 0,102 (n=77)	**0,000**
L_1- L_2	1,136 ± 0,111(n=45)	0,792 ± 0,076 (n=77)	**0,000**
L_1- L_3	1,170 ± 0,112 (n=45)	0,816 ± 0,073 (n=77)	**0,000**
L_1- L_4	1,183 ± 0,110 (n=46)	0,827 ± 0,068 (n=77)	**0,000**
L_2- L_3	1,203 ± 0,116 (n=45)	0,838 ± 0,078 (n=77)	**0,000**
L_2- L_4	1,209 ± 0,114 (n=45)	0,837 ± 0,104 (n=77)	**0,000**
L_3- L_4	1,221 ± 0,123 (n=45)	0,856 ± 0,084 (n=77)	**0,000**
Boyun	0,966 ± 0,101 (n=52)	0,767 ± 0,095 (n=77)	**0,000**
Üstboyun	0,821 ± 0,098 (n=47)	0,638 ± 0,098 (n=74)	**0,000**
Altboyun	1,126 ± 0,096 (n=47)	0,899 ± 0,099 (n=74)	**0,000**
Wards	0,809 ± 0,110 (n=52)	0,580 ± 0,108 (n=77)	**0,000**
Trokanter	0,846 ± 0,106(n=52)	0,666 ± 0,088 (n=77)	**0,000**
Şaft	1,246 ± 0,211 (n=47)	0,979 ± 0,124 (n=75)	**0,000**
Toplam	1,044 ± 0,099 (n=52)	0,814 ± 0,095 (n=77)	**0,000**

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin gruplar arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma)
- n: Örnek sayısı.

Tablo 4-11: Osteopeni ve osteoporoz gruplarında KMY Değerlerinin dağılımı

KMY (g / cm^2)	OSTEOPENİ	OSTEOPOROZ	p
L_1	0,925 ± 0,101 (n=118)	0,767 ± 0,079 (n=77)	**0,000**
L_2	0,859 ± 0,826 (n=118)	0,815 ± 0,085 (n=77)	0,410
L_3	1,050 ± 0,104 (n=118)	0,858 ± 0,089 (n=77)	**0,000**
L_4	1,033 ± 0,119 (n=118)	0,855 ± 0,102 (n=77)	**0,000**
L_1- L_2	0,959 ± 0,085 (n=118)	0,792 ± 0,076 (n=77)	**0,000**
L_1- L_3	0,992 ± 0,085 (n=118)	0,816 ± 0,073 (n=77)	**0,000**
L_1- L_4	1,003 ± 0,087 (n=118)	0,827 ± 0,068 (n=77)	**0,000**
L_2- L_3	1,021 ± 0,090 (n=118)	0,0838 ± 0,078 (n=77)	**0,000**
L_2- L_4	1,026 ± 0,094 (n=118)	0,837 ± 0,104 (n=77)	**0,000**
L_3- L_4	1,041 ± 0,104 (n=118)	0,856 ± 0,084 (n=77)	**0,000**
Boyun	0,845 ± 0,082 (n=119)	0,767 ± 0,095 (n=77)	**0,000**
Üstboyun	0,695 ± 0,091 (n=118)	0,638 ± 0,098 (n=74)	**0,000**
Altboyun	0,993 ± 0,085 (n=118)	0,899 ± 0,099 (n=74)	**0,000**
Wards	0,679 ± 0,098 (n=119)	0,580 ± 0,108 (n=77)	**0,000**
Trokanter	0,738 ± 0,085 (n=119)	0,666 ± 0,088 (n=77)	**0,000**
Şaft	1,090 ± 0,125 (n=118)	0,979 ± 0,124 (n=75)	**0,000**
Toplam	0,908 ± 0,086 (n=119)	0,814 ± 0,095 (n=77)	**0,000**

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin gruplar arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma)
- n: Örnek sayısı.

Tablo 4-12: Kontrol ve toplam hasta (osteopeni+osteoporoz) gruplarında KMY değerlerinin dağılımı

KMY (g / cm^2)	KONTROL	OSTEOPENİ + OSTEOPOROZ	p
L_1	1,084 ± 0,124 (n=47)	0,862 ± 0,121 (n=195)	**0,000**
L_2	1,168 ± 0,118 (n=47)	0,845 ± 0,126 (n=195)	**0,000**
L_3	1,216 ± 0,134 (n=47)	0,974 ± 0,136 (n=195)	**0,000**
L_4	1,219 ± 0,134 (n=47)	0,963 ± 0,142 (n=195)	**0,000**
L_1- L_2	1,136 ± 0,111(n=45)	0,893 ± 0,116 (n=195)	**0,000**
L_1- L_3	1,170 ± 0,112 (n=45)	0,923 ± 0,118 (n=195)	**0,000**
L_1- L_4	1,183 ± 0,110 (n=46)	0,934 ± 0,118 (n=195)	**0,000**
L_2- L_3	1,203 ± 0,116 (n=45)	0,949 ± 0,124 (n=195)	**0,000**
L_2- L_4	1,209 ± 0,114 (n=45)	0,951 ± 0,134 (n=195)	**0,000**
L_3- L_4	1,221 ± 0,123 (n=45)	0,968 ± 0,133 (n=195)	**0,000**
Boyun	0,966 ± 0,101 (n=52)	0,814 ± 0,095 (n=196)	**0,000**
Üstboyun	0,821 ± 0,098 (n=47)	0,673 ± 0,097 (n=192)	**0,000**
Altboyun	1,126 ± 0,096 (n=47)	0,957 ± 0,102 (n=192)	**0,000**
Wards	0,809 ± 0,110 (n=52)	0,640 ± 0,113 (n=196)	**0,000**
Trokanter	0,846 ± 0,106 (n=52)	0,710 ± 0,093 (n=196)	**0,000**
Şaft	1,246 ± 0,211 (n=47)	1,047 ± 0,136 (n=193)	**0,000**
Toplam	1,044 ± 0,099 (n=52)	0,871 ± 0,100 (n=196)	**0,000**

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin gruplar arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma)
- n: Örnek sayısı.

Tablo 4-13'te çalışma gruplarında T skoru değerlerinin dağılımı verilmiştir.

Tablo 4-13: Çalışma gruplarında T skoru değerlerinin dağılımı

T skoru	KONTROL n=53	OSTEOPENİ n=122	OSTEOPOROZ n=81
L_1	-0,021 ± 0,963 (n=47)	-1,357 ± 0,833 (n=118)	-2,635 ± 0,607 (n=77)
L_2	0,117 ± 0,935 (n=47)	-1,332 ± 0,832 (n=118)	-2,823 ± 0,699 (n=77)
L_3	0,484 ± 1,043 (n=47)	-0,924 ± 0,837 (n=118)	-2,456 ± 0,711 (n=77)
L_4	0,425 ± 1,053 (n=47)	-1,020 ± 0,925 (n=118)	-2,416 ± 0,803 (n=77)
L_1- L_2	0,172 ± 0,930 (n=46)	-1,260 ± 0,710 (n=118)	-2,607 ± 0,602 (n=77)
L_1- L_3	0,309 ± 0,915 (n=45)	-1,141 ± 0,698 (n=118)	-2,556 ± 0,577 (n=77)
L_1- L_4	0,329 ± 0,877 (n=47)	-1,140 ± 0,719 (n=119)	-2,528 ± 0,606 (n=79)
L_2- L_3	0,327 ± 0,940 (n=45)	-1,150 ± 0,735 (n=118)	-2,569 ± 0,846 (n=77)
L_2- L_4	0,371 ± 0,914 (n=45)	-1,119 ± 0,754 (n=118)	-2,610 ± 0,612 (n=80)
L_3- L_4	0,471 ± 0,982 (n=45)	-0,988 ± 0,825 (n=118)	-2,451 ± 0,669 (n=77)
Boyun	0,092 ± 0,770 (n=52)	-0,998 ± 0,682 (n=121)	-1,679 ± 0,771 (n=80)
Üstboyun	0,000 ± 0,812 (n=47)	-1,073 ± 0,737 (n=118)	-1,531 ± 0,818 (n=74)
Wards	-0,656 ± 0,857 (n=52)	-1,803 ± 0,695 (n=119)	-2,522 ± 0,767 (n=77)
Trokanter	0,542 ± 0,830 (n=52)	-0,418 ± 0,689 (n=119)	-1,021 ± 0,718 (n=77)
Toplam	0,426 ± 0,800 (n=52)	-0,760 ± 0,720 (n=121)	-1,560 ± 0,784 (n=79)

- Tablodaki değerler, X±SD ve n olarak verilmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma, n: Örnek sayısı).

Tablo 4-14'te kontrol ve osteopeni gruplarında T skoru değerlerini karşılaştırmak amacıyla L_1, L_2, L_3, L_4, L_1-L_2, L_1-L_3, L_1-L_4, L_2-L_3, L_2-L_4, L_3-L_4, boyun, üst boyun, wards, trokanter ve toplam T skoru değerlerinin dağılımı gösterilmiştir. Kontrol ve osteopeni grupları arasında T skoru değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4-14: Kontrol ve osteopeni gruplarında T skoru değerlerinin dağılımı

T skoru	KONTROL	OSTEOPENİ	p
L_1	-0,021 ± 0,963 (n=47)	-1,357 ± 0,833 (n=118)	**0,000**
L_2	0,117 ± 0,935 (n=47)	-1,332 ± 0,832 (n=118)	**0,000**
L_3	0,484 ± 1,043 (n=47)	-0,924 ± 0,837 (n=118)	**0,000**
L_4	0,425 ± 1,053 (n=47)	-1,020 ± 0,925 (n=118)	**0,000**
L_1- L_2	0,172 ± 0,930 (n=46)	-1,260 ± 0,710 (n=118)	**0,000**
L_1- L_3	0,309 ± 0,915 (n=45)	-1,141 ± 0,698 (n=118)	**0,000**
L_1- L_4	0,329 ± 0,877 (n=47)	-1,140 ± 0,719 (n=119)	**0,000**
L_2- L_3	0,327 ± 0,940 (n=45)	-1,150 ± 0,735 (n=118)	**0,000**
L_2- L_4	0,371 ± 0,914 (n=45)	-1,119 ± 0,754 (n=118)	**0,000**
L_3- L_4	0,471 ± 0,982 (n=45)	-0,988 ± 0,825 (n=118)	**0,000**
Boyun	0,092 ± 0,770 (n=52)	-0,998 ± 0,682 (n=121)	**0,000**
Üstboyun	0,000 ± 0,812 (n=47)	-1,073 ± 0,737 (n=118)	**0,000**
Wards	-0,656 ± 0,857 (n=52)	-1,803 ± 0,695 (n=119)	**0,000**
Trokanter	0,542 ± 0,830 (n=52)	-0,418 ± 0,689 (n=119)	**0,000**
Toplam	0,426 ± 0,800 (n=52)	-0,760 ± 0,720 (n=121)	**0,000**

• Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin gruplar arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma), n: Örnek sayısı.

Tablo 4-15'te kontrol ve osteoporoz gruplarında T skoru değerlerini karşılaştırmak amacıyla L_1, L_2, L_3, L_4, L_1-L_2, L_1-L_3, L_1-L_4, L_2-L_3, L_2-L_4, L_3-L_4, boyun, üst boyun, wards, trokanter ve toplam T skoru değerlerinin dağılımı gösterilmiştir. Kontrol ve osteoporoz grupları arasında T skoru değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4-15: Kontrol ve osteoporoz gruplarında T skoru değerlerinin dağılımı

T skoru	KONTROL	OSTEOPOROZ	p
L_1	-0,021 ± 0,963 (n=47)	-2,635 ± 0,607 (n=77)	**0,000**
L_2	0,117 ± 0,935 (n=47)	-2,823 ± 0,699 (n=77)	**0,000**
L_3	0,484 ± 1,043 (n=47)	-2,456 ± 0,711 (n=77)	**0,000**
L_4	0,425 ± 1,053 (n=47)	-2,416 ± 0,803 (n=77)	**0,000**
L_1- L_2	0,172 ± 0,930 (n=46)	-2,607 ± 0,602 (n=77)	**0,000**
L_1- L_3	0,309 ± 0,915 (n=45)	-2,556 ± 0,577 (n=77)	**0,000**
L_1- L_4	0,329 ± 0,877 (n=47)	-2,528 ± 0,606 (n=79)	**0,000**
L_2- L_3	0,327 ± 0,940 (n=45)	-2,569 ± 0,846 (n=77)	**0,000**
L_2- L_4	0,371 ± 0,914 (n=45)	-2,610 ± 0,612 (n=80)	**0,000**
L_3- L_4	0,471 ± 0,982 (n=45)	-2,451 ± 0,669 (n=77)	**0,000**
Boyun	0,092 ± 0,770 (n=52)	-1,679 ± 0,771 (n=80)	**0,000**
Üstboyun	0,000 ± 0,812 (n=47)	-1,531 ± 0,818 (n=74)	**0,000**
Wards	-0,656 ± 0,857 (n=52)	-2,522 ± 0,767 (n=77)	**0,000**
Trokanter	0,542 ± 0,830 (n=52)	-1,021 ± 0,718 (n=77)	**0,000**
Toplam	0,426 ± 0,800 (n=52)	-1,560 ± 0,784 (n=79)	**0,000**

• Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin gruplar arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma), n: Örnek sayısı.

Tablo 4-16'da osteopeni ve osteoporoz gruplarında T skoru değerlerini karşılaştırmak amacıyla L_1, L_2, L_3, L_4, L_1-L_2, L_1-L_3, L_1-L_4, L_2-L_3, L_2-L_4, L_3-L_4, boyun, üst boyun, wards, trokanter ve toplam T skoru değerlerinin dağılımı gösterilmiştir. Osteopeni ve osteoporoz grupları arasında T skoru değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4-16: Osteopeni ve osteoporoz gruplarında T skoru değerlerinin dağılımı

T skoru	OSTEOPENİ	OSTEOPOROZ	p
L_1	-1,357 ± 0,833 (n=118)	-2,635 ± 0,607 (n=77)	**0,000**
L_2	-1,332 ± 0,832 (n=118)	-2,823 ± 0,699 (n=77)	**0,000**
L_3	-0,924 ± 0,837 (n=118)	-2,456 ± 0,711 (n=77)	**0,000**
L_4	-1,020 ± 0,925 (n=118)	-2,416 ± 0,803 (n=77)	**0,000**
L_1- L_2	-1,260 ± 0,710 (n=118)	-2,607 ± 0,602 (n=77)	**0,000**
L_1- L_3	-1,141 ± 0,698 (n=118)	-2,556 ± 0,577 (n=77)	**0,000**
L_1- L_4	-1,140 ± 0,719 (n=119)	-2,528 ± 0,606 (n=79)	**0,000**
L_2- L_3	-1,150 ± 0,735 (n=118)	-2,569 ± 0,846 (n=77)	**0,000**
L_2- L_4	-1,119 ± 0,754 (n=118)	-2,610 ± 0,612 (n=80)	**0,000**
L_3- L_4	-0,988 ± 0,825 (n=118)	-2,451 ± 0,669 (n=77)	**0,000**
Boyun	-0,998 ± 0,682 (n=121)	-1,679 ± 0,771 (n=80)	**0,000**
Üstboyun	-1,073 ± 0,737 (n=118)	-1,531 ± 0,818 (n=74)	**0,000**
Wards	-1,803 ± 0,695 (n=119)	-2,522 ± 0,767 (n=77)	**0,000**
Trokanter	-0,418 ± 0,689 (n=119)	-1,021 ± 0,718 (n=77)	**0,000**
Toplam	-0,760 ± 0,720 (n=121)	-1,560 ± 0,784 (n=79)	**0,000**

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin gruplar arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir. (X: Ortalama, SD: Standart sapma), n: Örnek sayısı.

Tablo 4-17'de kontrol ve toplam hasta (osteopeni+osteoporoz) gruplarında T skoru değerlerini karşılaştırmak amacıyla L_1, L_2, L_3, L_4, L_1-L_2, L_1-L_3, L_1-L_4, L_2-L_3, L_2-L_4, L_3-L_4, boyun, üst boyun, wards, trokanter ve toplam T skoru değerlerinin dağılımı gösterilmiştir. Kontrol ve toplam hasta grupları arasında T skoru değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4-17: Kontrol ve toplam hasta (osteopeni+osteoporoz) gruplarında T skoru değerlerinin dağılımı

T skoru	KONTROL	OSTEOPENİ + OSTEOPOROZ	p
L_1	-0,021 ± 0,963 (n=47)	-1,862 ± 0,977 (n=195)	**0,000**
L_2	0,117 ± 0,935 (n=47)	-1,921 ± 1,070 (n=195)	**0,000**
L_3	0,484 ± 1,043 (n=47)	-1,529 ± 1,089 (n=195)	**0,000**
L_4	0,425 ± 1,053 (n=47)	-1,571 ± 1,112 (n=195)	**0,000**
L_1- L_2	0,172 ± 0,930 (n=46)	-1,792 ± 0,939 (n=195)	**0,000**
L_1- L_3	0,309 ± 0,915 (n=45)	-1,670 ± 0,951 (n=195)	**0,000**
L_1- L_4	0,329 ± 0,877 (n=47)	-1,694 ± 0,959 (n=198)	**0,000**
L_2- L_3	0,327 ± 0,940 (n=45)	-1,710 ± 1,044 (n=195)	**0,000**
L_2- L_4	0,371 ± 0,914 (n=45)	-1,716 ± 1,012 (n=200)	**0,000**
L_3- L_4	0,471 ± 0,982 (n=45)	-1,566 ± 1,049 (n=195)	**0,000**
Boyun	0,092 ± 0,770 (n=52)	-1,269 ± 0,791 (n=201)	**0,000**
Üstboyun	0,000 ± 0,812 (n=47)	-1,250 ± 0,799 (n=192)	**0,000**
Wards	-0,656 ± 0,857 (n=52)	-2,085 ± 0,803 (n=196)	**0,000**
Trokanter	0,542 ± 0,830 (n=52)	-0,655 ± 0,759 (n=196)	**0,000**
Toplam	0,426 ± 0,800 (n=52)	-1,076 ± 0,841 (n=200)	**0,000**

• Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin gruplar arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma), n: Örnek sayısı.

Tablo 4-18'de çalışma gruplarında Z skoru değerlerinin dağılımı verilmiştir.

Tablo 4-18: Çalışma gruplarında Z skoru değerlerinin dağılımı

Z skoru	KONTROL n=53	OSTEOPENİ n=122	OSTEOPOROZ n=81
L_1	0,718 ± 1,079 (n=46)	-0,525 ± 0,903 (n=118)	-1,561 ± 0,667 (n=77)
L_2	0,860 ± 1,004 (n=46)	-0,557 ± 0,804 (n=118)	-1,774 ± 0,740 (n=77)
L_3	1,214 ± 1,170 (n=46)	-0,079 ± 0,938 (n=118)	-1,390 ± 0,745 (n=77)
L_4	1,174 ± 1,210 (n=46)	-0,177 ± 1,047 (n=118)	-1,370 ± 0,909 (n=77)
L_1- L_2	0,932 ± 1,004 (n=44)	-0,401 ± 0,815 (n=118)	-1,549 ± 0,666 (n=77)
L_1- L_3	1,041 ± 1,013 (n=44)	-0,295 ± 0,801 (n=118)	-1,495 ± 0,631 (n=77)
L_1- L_4	1,074 ± 1,020 (n=45)	-0,286 ± 0,831 (n=118)	-1,484 ± 0,628 (n=77)
L_2- L_3	1,061 ± 1,043 (n=44)	-0,314 ± 0,828 (n=118)	-1,575 ± 0,667 (n=77)
L_2- L_4	1,096 ± 1,056 (n=44)	-0,275 ± 0,867 (n=118)	-1,504 ± 0,675 (n=77)
L_3- L_4	1,207 ± 1,124 (n=44)	-0,125 ± 0,992 (n=118)	-1,399 ± 0,775 (n=77)
Boyun	0,886 ± 0,720 (n=51)	-0,071 ± 0,687 (n=119)	-0,535 ± 0,695 (n=77)
Üstboyun	0,835 ± 0,771(n=46)	-0,068 ± 0,768 (n=118)	-0,295 ± 0,991 (n=74)
Wards	0,653 ± 0,887 (n=51)	-0,356 ± 0,702 (n=119)	-0,829 ± 0,726 (n=77)
Trokanter	0,795 ± 0,754 (n=51)	-0,004 ± 0,911 (n=119)	-0,569 ± 0,711 (n=77)
Toplam	0,892 ± 0,779 (n=51)	-0,158 ± 0,769 (n=119)	-0,786 ± 0,723 (n=77)

- Tablodaki değerler, $\bar{X}$±SD ve n olarak verilmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma, n: Örnek sayısı).

Tablo 4-19'da kontrol ve osteopeni gruplarında Z skoru değerlerini karşılaştırmak amacıyla L_1, L_2, L_3, L_4, L_1-L_2, L_1-L_3, L_1-L_4, L_2-L_3, L_2-L_4, L_3-L_4, boyun, üst boyun, wards, trokanter ve toplam Z skoru değerlerinin dağılımı gösterilmiştir. Kontrol ve osteopeni grupları arasında Z skoru değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4-19: Kontrol ve osteopeni gruplarında Z skoru değerlerinin dağılımı

Z skoru	KONTROL	OSTEOPENİ	p
L_1	0,718 ± 1,079 (n=46)	-0,525 ± 0,903 (n=118)	**0,000**
L_2	0,860 ± 1,004 (n=46)	-0,557 ± 0,804 (n=118)	**0,000**
L_3	1,214 ± 1,170 (n=46)	-0,079 ± 0,938 (n=118)	**0,000**
L_4	1,174 ± 1,210 (n=46)	-0,177 ± 1,047 (n=118)	**0,000**
L_1- L_2	0,932 ± 1,004 (n=44)	-0,401 ± 0,815 (n=118)	**0,000**
L_1- L_3	1,041 ± 1,013 (n=44)	-0,295 ± 0,801 (n=118)	**0,000**
L_1- L_4	1,074 ± 1,020 (n=45)	-0,286 ± 0,831 (n=118)	**0,000**
L_2- L_3	1,061 ± 1,043 (n=44)	-0,314 ± 0,828 (n=118)	**0,000**
L_2- L_4	1,096 ± 1,056 (n=44)	-0,275 ± 0,867 (n=118)	**0,000**
L_3- L_4	1,207 ± 1,124 (n=44)	-0,125 ± 0,992 (n=118)	**0,000**
Boyun	0,886 ± 0,720 (n=51)	-0,071 ± 0,687 (n=119)	**0,000**
Üstboyun	0,835 ± 0,771(n=46)	-0,068 ± 0,768 (n=118)	**0,000**
Wards	0,653 ± 0,887 (n=51)	-0,356 ± 0,702 (n=119)	**0,000**
Trokanter	0,795 ± 0,754 (n=51)	-0,004 ± 0,911 (n=119)	**0,000**
Toplam	0,892 ± 0,779 (n=51)	-0,158 ± 0,769 (n=119)	**0,000**

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin gruplar arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma), n: Örnek sayısı.

Tablo 4-20'de kontrol ve osteoporoz gruplarında Z skoru değerlerini karşılaştırmak amacıyla L_1, L_2, L_3, L_4, L_1-L_2, L_1-L_3, L_1-L_4, L_2-L_3, L_2-L_4, L_3-L_4, boyun, üst boyun, wards, trokanter ve toplam Z skoru değerlerinin dağılımı gösterilmiştir. Kontrol ve osteoporoz grupları arasında Z skoru değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4-20: Kontrol ve osteoporoz gruplarında Z skoru değerlerinin dağılımı

Z skoru	KONTROL	OSTEOPOROZ	p
L_1	0,718 ± 1,079 (n=46)	-1,561 ± 0,667 (n=77)	**0,000**
L_2	0,860 ± 1,004 (n=46)	-1,774 ± 0,740 (n=77)	**0,000**
L_3	1,214 ± 1,170 (n=46)	-1,390 ± 0,745 (n=77)	**0,000**
L_4	1,174 ± 1,210 (n=46)	-1,370 ± 0,909 (n=77)	**0,000**
L_1- L_2	0,932 ± 1,004 (n=44)	-1,549 ± 0,666 (n=77)	**0,000**
L_1- L_3	1,041 ± 1,013 (n=44)	-1,495 ± 0,631 (n=77)	**0,000**
L_1- L_4	1,074 ± 1,020 (n=45)	-1,484 ± 0,628 (n=77)	**0,000**
L_2- L_3	1,061 ± 1,043 (n=44)	-1,575 ± 0,667 (n=77)	**0,000**
L_2- L_4	1,096 ± 1,056 (n=44)	-1,504 ± 0,675 (n=77)	**0,000**
L_3- L_4	1,207 ± 1,124 (n=44)	-1,399 ± 0,775 (n=77)	**0,000**
Boyun	0,886 ± 0,720 (n=51)	-0,535 ± 0,695 (n=77)	**0,000**
Üstboyun	0,835 ± 0,771(n=46)	-0,295 ± 0,991 (n=74)	**0,000**
Wards	0,653 ± 0,887 (n=51)	-0,829 ± 0,726 (n=77)	**0,000**
Trokanter	0,795 ± 0,754 (n=51)	-0,569 ± 0,711 (n=77)	**0,000**
Toplam	0,892 ± 0,779 (n=51)	-0,786 ± 0,723 (n=77)	**0,000**

- Tabloda $\underline{X}\pm SD$ olarak verilen değerlerin gruplar arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma), n: Örnek sayısı.

Tablo 4-21'de osteopeni ve osteoporoz gruplarında Z skoru değerlerini karşılaştırmak amacıyla L_1, L_2, L_3, L_4, L_1-L_2, L_1-L_3, L_1-L_4, L_2-L_3, L_2-L_4, L_3-L_4, boyun, üst boyun, wards, trokanter ve toplam Z skoru değerlerinin dağılımı gösterilmiştir. Osteopeni ve osteoporoz grupları arasında Z skoru değerleri karşılaştırıldığında, üst boyun değeri haricinde, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4-22'de kontrol ve toplam hasta (osteopeni+osteoporoz) gruplarında Z skoru değerlerini karşılaştırmak amacıyla L_1, L_2, L_3, L_4, L_1-L_2, L_1-L_3, L_1-L_4, L_2-L_3, L_2-L_4, L_3-L_4, boyun, üst boyun, wards, trokanter ve toplam Z skoru değerlerinin dağılımı gösterilmiştir. Kontrol ve toplam hasta grupları arasında Z skoru değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4-21: Osteopeni ve osteoporoz gruplarında Z skoru değerlerinin dağılımı

Z skoru	OSTEOPENİ	OSTEOPOROZ	p
L_1	-0,525 ± 0,903 (n=118)	-1,561 ± 0,667 (n=77)	**0,000**
L_2	-0,557 ± 0,804 (n=118)	-1,774 ± 0,740 (n=77)	**0,000**
L_3	-0,079 ± 0,938 (n=118)	-1,390 ± 0,745 (n=77)	**0,000**
L_4	-0,177 ± 1,047 (n=118)	-1,370 ± 0,909 (n=77)	**0,000**
L_1- L_2	-0,401 ± 0,815 (n=118)	-1,549 ± 0,666 (n=77)	**0,000**
L_1- L_3	-0,295 ± 0,801 (n=118)	-1,495 ± 0,631 (n=77)	**0,000**
L_1- L_4	-0,286 ± 0,831 (n=118)	-1,484 ± 0,628 (n=77)	**0,000**
L_2- L_3	-0,314 ± 0,828 (n=118)	-1,575 ± 0,667 (n=77)	**0,000**
L_2- L_4	-0,275 ± 0,867 (n=118)	-1,504 ± 0,675 (n=77)	**0,000**
L_3- L_4	-0,125 ± 0,992 (n=118)	-1,399 ± 0,775 (n=77)	**0,000**
Boyun	-0,071 ± 0,687 (n=119)	-0,535 ± 0,695 (n=77)	**0,000**
Üstboyun	-0,068 ± 0,768 (n=118)	-0,295 ± 0,991 (n=74)	0,077
Wards	-0,356 ± 0,702 (n=119)	-0,829 ± 0,726 (n=77)	**0,000**
Trokanter	-0,004 ± 0,911 (n=119)	-0,569 ± 0,711 (n=77)	**0,000**
Toplam	-0,158 ± 0,769 (n=119)	-0,786 ± 0,723 (n=77)	**0,000**

• Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin gruplar arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma), n: Örnek sayısı.

Tablo 4-22: Kontrol ve toplam hasta (osteopeni+osteoporoz) gruplarında Z skoru değerlerinin dağılımı

Z skoru	KONTROL	OSTEOPENİ + OSTEOPOROZ	p
L_1	0,718 ± 1,079 (n=46)	-0,934 ± 0,961 (n=195)	**0,000**
L_2	0,860 ± 1,004 (n=46)	-1,037 ± 0,980 (n=195)	**0,000**
L_3	1,214 ± 1,170 (n=46)	-0,596 ± 1,077 (n=195)	**0,000**
L_4	1,174 ± 1,210 (n=46)	-0,648 ± 1,152 (n=195)	**0,000**
L_1- L_2	0,932 ± 1,004 (n=44)	-0,854 ± 0,944 (n=195)	**0,000**
L_1- L_3	1,041 ± 1,013 (n=44)	-0,769 ± 0,942 (n=195)	**0,000**
L_1- L_4	1,074 ± 1,020 (n=45)	-0,760 ± 0,958 (n=195)	**0,000**
L_2- L_3	1,061 ± 1,043 (n=44)	-0,812 ± 0,985 (n=195)	**0,000**
L_2- L_4	1,096 ± 1,056 (n=44)	-0,760 ± 0,998 (n=195)	**0,000**
L_3- L_4	1,207 ± 1,124 (n=44)	-0,628 ± 1,103 (n=195)	**0,000**
Boyun	0,886 ± 0,720 (n=51)	-0,253 ± 0,725 (n=196)	**0,000**
Üstboyun	0,835 ± 0,771(n=46)	-0,155 ± 0,865 (n=192)	**0,000**
Wards	0,653 ± 0,887 (n=51)	-0,542 ± 0,746 (n=196)	**0,000**
Trokanter	0,795 ± 0,754 (n=51)	-0,226 ± 0,880 (n=196)	**0,000**
Toplam	0,892 ± 0,779 (n=51)	-0,405 ± 0,810 (n=196)	**0,000**

• Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin gruplar arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma), n: Örnek sayısı.

Tablo 4-23'te *ERα PvuII* genotiplerinin çalışma gruplarında KMY'ye etkisi gösterilmiştir. Osteopenik grupta *ERα PvuII* 'PP' genotipi taşıyan bireylerde 'pp' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında boyun (p=0,014), üst boyun (p=0,038), alt boyun (p=0,013), şaft (p=0,04) ve toplam KMY (p=0,044) değerleri; 'Pp' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında boyun (p=0,038), üst boyun (p=0,032), alt boyun (p=0,025) KMY değerleri düşük gözlenmiştir. Kontrol ve osteoporotik hasta gruplarında ise genotiplerin KMY değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4-24'te *ERα XbaI* genotiplerinin çalışma gruplarında KMY'ye etkisi gösterilmiştir. Kontrol, osteopenik ve osteoporotik hasta gruplarında *XbaI* genotiplerinin KMY değerleri üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 4-25'te *VDR TaqI* genotiplerinin çalışma gruplarında KMY'ye etkisi gösterilmiştir. Kontrol, osteopenik ve osteoporotik hasta gruplarında *TaqI* genotiplerinin KMY değerleri üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 4-23: *ERα PvuII* genotiplerinin çalışma gruplarında KMY'ye etkisi

KMY	KONTROL			OSTEOPENİ			OSTEOPOROZ		
	PP	pp	Pp	PP	pp	Pp	PP	pp	Pp
L_1	1,18±0,08	1,08±0,09	1,07±0,15	0,93±0,1	0,91±0,09	0,93±0,11	0,75±0,07	0,76±0,09	0,77±0,08
L_2	1,21±0,10	1,16±0,07	1,16±0,14	1,00±0,11	0,97±0,07	0,99±0,08	0,81±0,11	0,80±0,07	0,82±0,08
L_3	1,27±0,12	1,24±0,10	1,18±0,15	1,07±0,12	1,04±0,08	1,05±0,11	0,86±0,09	0,87±0,07	0,85±0,09
L_4	1,26±0,13	1,24±0,11	1,19±0,14	1,05±0,11	1,02±0,10	1,03±0,13	0,84±0,07	0,88±0,10	0,85±0,11
L_1- L_2	1,17±0,08	1,12±0,06	1,13±0,14	0,97±0,1	0,94±0,07	0,96±0,09	0,78±0,09	0,78±0,08	0,80±0,07
L_1- L_3	1,21±0,09	1,17±0,07	1,16±0,14	1,00±0,10	0,98±0,07	0,99±0,09	0,81±0,09	0,81±0,07	0,82±0,07
L_1- L_4	1,22±0,09	1,19±0,07	1,17±0,13	1,02±0,10	0,99±0,07	1,00±0,09	0,82±0,07	0,83±0,07	0,83±0,07
L_2- L_3	1,25±0,09	1,20±0,07	1,18±0,14	1,04±0,11	1,01±0,07	1,02±0,09	0,84±0,09	0,84±0,06	0,84±0,08
L_2- L_4	1,25±0,09	1,22±0,08	1,19±0,13	1,04±0,11	1,01±0,08	1,03±0,10	0,81±0,17	0,85±0,07	0,84±0,07
L_3- L_4	1,25±0,11	1,24±0,10	1,20±0,14	1,06±0,11	1,03±0,09	1,04±0,11	0,85±0,07	0,87±0,08	0,85±0,09
Boyun	0,99±0,12	0,96±0,09	0,96±0,10	**0,81±0,07***	0,86±0,07	**0,85±0,08***	0,74±0,09	0,77±0,10	0,78±0,09
Üstboyun	0,83±0,14	0,80±0,08	0,83±0,09	**0,66±0,09***	0,71±0,08	**0,70±0,09***	0,60±0,08	0,65±0,09	0,65±0,10
Altboyun	1,14±0,12	1,11±0,09	1,12±0,09	**0,96±0,07***	1,01±0,08	**1,00±0,08***	0,89±0,09	0,92±0,11	0,90±0,10
Wards	0,81±0,12	0,81±0,09	0,81±0,12	0,66±0,10	0,69±0,09	0,68±0,10	0,55±0,12	0,61±0,08	0,59±0,11
Trokanter	0,86±0,09	0,86±0,08	0,84±0,12	0,72±0,08	0,74±0,09	0,74±0,08	0,64±0,10	0,69±0,10	0,66±0,07
Şaft	1,26±0,12	1,27±0,11	1,23±0,28	**1,04±0,12***	1,12±0,14	1,10±0,11	0,96±0,11	1,00±0,14	0,98±0,13
Toplam	1,05±0,10	1,05±0,08	1,04±0,11	**0,88±0,07***	0,92±0,09	0,91±0,08	0,79±0,10	0,84±0,10	0,81±0,09

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin çalışma gruplarında genotipler arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma).
- *: $p<0,05$.

Tablo 4-24: *ERα XbaI* genotiplerinin çalışma gruplarında KMY'ye etkisi

KMY	KONTROL			OSTEOPENİ			OSTEOPOROZ		
	XX	xx	Xx	XX	xx	Xx	XX	xx	Xx
L_1	1,12±0,09	1,07±0,09	1,08±0,14	0,93±0,10	0,92±0,08	0,92±0,11	0,78±0,07	0,74±0,09	0,77±0,08
L_2	1,21±0,11	1,16±0,06	1,16±0,14	1,00±0,11	0,97±0,07	0,99±0,09	0,83±0,11	0,79±0,07	0,81±0,09
L_3	1,28±0,12	1,26±0,11	1,18±0,14	1,06±0,12	1,04±0,08	1,06±0,11	0,90±0,09	0,84±0,07	0,85±0,09
L_4	1,27±0,12	1,24±0,14	1,20±0,14	1,05±0,12	1,02±0,10	1,04±0,13	0,87±0,10	0,85±0,12	0,85±0,10
L_1- L_2	1,17±0,10	1,12±0,06	1,13±0,13	0,97±0,10	0,95±0,07	0,96±0,09	0,81±0,08	0,76±0,08	0,79±0,08
L_1- L_3	1,21±0,10	1,17±0,07	1,16±0,13	1,00±0,10	0,98±0,06	1,00±0,09	0,84±0,08	0,79±0,07	0,81±0,08
L_1- L_4	1,22±0,09	1,19±0,08	1,17±0,12	1,02±0,10	0,99±0,06	1,01±0,09	0,85±0,07	0,81±0,08	0,82±0,07
L_2- L_3	1,25±0,11	1,21±0,07	1,19±0,13	1,03±0,11	1,01±0,07	1,03±0,09	0,87±0,09	0,81±0,07	0,83±0,08
L_2- L_4	1,25±0,10	1,22±0,09	1,19±0,12	1,04±0,11	1,01±0,08	1,03±0,10	0,87±0,07	0,78±0,21	0,84±0,07
L_3- L_4	1,27±0,10	1,25±0,12	1,20±0,13	1,01±0,11	1,03±0,09	1,05±0,11	0,88±0,08	0,84±0,09	0,85±0,08
Boyun	1,00±0,13	0,96±0,10	0,96±0,10	0,83±0,08	0,87±0,08	0,83±0,08	0,74±0,08	0,75±0,11	0,77±0,08
Üstboyun	0,85±0,14	0,79±0,08	0,83±0,09	0,67±0,09	0,71±0,09	0,69±0,08	0,61±0,09	0,64±0,11	0,63±0,09
Altboyun	1,14±0,14	1,11±0,07	1,13±0,09	0,97±0,08	1,02±0,09	0,98±0,08	0,89±0,06	0,89±0,13	0,90±0,10
Wards	0,84±0,13	0,80±0,10	0,80±0,11	0,68±0,10	0,70±0,11	0,66±0,09	0,55±0,09	0,57±0,10	0,59±0,11
Trokanter	0,88±0,10	0,81±0,06	0,85±0,12	0,73±0,08	0,74±0,10	0,73±0,08	0,64±0,10	0,67±0,11	0,67±0,07
Şaft	1,29±0,10	1,23±0,10	1,24±0,26	1,06±0,13	1,12±0,14	1,08±0,12	0,98±0,09	0,97±0,16	0,98±0,12
Toplam	1,07±0,09	1,01±0,06	1,05±0,11	0,89±0,08	0,93±0,10	0,90±0,08	0,80±0,09	0,81±0,12	0,82±0,08

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin çalışma gruplarında genotipler arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma).

Tablo 4-25: *VDR Taq*I genotiplerinin çalışma gruplarında KMY'ye etkisi

KMY	KONTROL			OSTEOPENİ			OSTEOPOROZ		
	TT	tt	Tt	TT	tt	Tt	TT	tt	Tt
L_1	1,08±0,12	1,13±0,25	1,08±0,10	0,92±0,10	0,96±0,08	0,92±0,11	0,78±0,09	0,77±0,05	0,75±0,08
L_2	1,15±0,09	1,28±0,26	1,15±0,09	1,00±0,09	1,02±0,10	0,98±0,08	0,82±0,10	0,83±0,05	0,80±0,08
L_3	1,19±0,13	1,30±0,26	1,21±0,10	1,06±0,11	1,07±0,12	1,03±0,09	0,87±0,09	0,87±0,10	0,84±0,09
L_4	1,19±0,14	1,23±0,26	1,23±0,10	1,03±0,10	1,06±0,14	1,03±0,13	0,86±0,09	0,89±0,14	0,84±0,10
L_1- L_2	1,13±0,08	1,21±0,26	1,12±0,08	0,96±0,08	0,99±0,09	0,95±0,09	0,80±0,09	0,80±0,04	0,78±0,07
L_1- L_3	1,16±0,09	1,24±0,26	1,16±0,08	1,00±0,08	1,02±0,09	0,98±0,08	0,83±0,08	0,83±0,04	0,80±0,07
L_1- L_4	1,17±0,09	1,24±0,25	1,18±0,08	1,01±0,08	1,02±0,09	0,99±0,09	0,84±0,07	0,85±0,06	0,81±0,07
L_2- L_3	1,19±0,09	1,29±0,26	1,19±0,08	1,03±0,09	1,05±0,10	1,01±0,08	0,85±0,08	0,85±0,06	0,82±0,07
L_2- L_4	1,19±0,10	1,30±0,26	1,20±0,08	1,03±0,09	1,05±0,11	1,02±0,10	0,85±0,07	0,87±0,07	0,81±0,14
L_3- L_4	1,21±0,12	1,26±0,26	1,22±0,09	1,04±0,10	1,06±0,12	1,03±0,11	0,86±0,07	0,88±0,10	0,84±0,09
Boyun	0,98±0,12	0,97±0,09	0,95±0,08	0,85±0,08	0,83±0,10	0,85±0,08	0,78±0,09	0,79±0,07	0,74±0,10
Üstboyun	0,85±0,12	0,81±0,11	0,79±0,07	0,70±0,08	0,67±0,10	0,70±0,09	0,64±0,10	0,68±0,08	0,62±0,10
Altboyun	1,14±0,12	1,13±0,08	1,10±0,08	1,01±0,08	0,98±0,10	0,99±0,08	0,92±0,10	0,90±0,09	0,88±0,10
Wards	0,82±0,14	0,89±0,14	0,78±0,07	0,68±0,09	0,71±0,13	0,67±0,09	0,59±0,09	0,58±0,06	0,57±0,14
Trokanter	0,85±0,12	0,88±0,14	0,83±0,09	0,74±0,09	0,76±0,08	0,74±0,08	0,68±0,08	0,69±0,06	0,64±0,10
Şaft	1,24±0,29	1,28±0,20	1,23±0,15	1,10±0,13	1,10±0,11	1,09±0,12	0,99±0,13	1,00±0,07	0,96±0,13
Toplam	1,06±0,10	1,06±0,15	1,02±0,08	0,91±0,09	0,91±0,08	0,91±0,08	0,83±0,09	0,84±0,05	0,79±0,10

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin çalışma gruplarında genotipler arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma).

Tablo 4-26'da *VDR Fok*I genotiplerinin çalışma gruplarında KMY'ye etkisi gösterilmiştir. Osteopenik grupta 'FF' genotipi taşıyan bireyler 'ff' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında L_1 değeri düşük gözlenirken (p=0,045), 'FF' genotipi taşıyan bireyler 'Ff' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında ise L_4 (p=0,003) ve L_3-L_4, değerleri (p=0,033) yüksek gözlenmiştir. Osteopeniklerde ayrıca, 'ff' genotipi taşıyan bireyler L_1 (p=0,003) ve L_1-L_2 (p=0,033) değerleri, 'Ff' genotipli bireylere göre yüksek bulunmuştur. Osteoporoz grubunda 'FF' genotipi taşıyan bireyler 'Ff' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında, boyun (p=0,049) ve alt boyun (p=0,025) KMY değerleri düşük gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise genotiplerin KMY değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4-27'de *COL1A1* Sp1 genotiplerinin çalışma gruplarında KMY'ye etkisi gösterilmiştir. Kontrol grubunda 'ss' genotipine rastlanmamıştır. Osteopenik grupta 'SS' genotipi taşıyan bireyler, 'ss' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında L_2 değeri düşük gözlenirken (p=0,037); 'SS' genotipi taşıyan bireyler, 'Ss' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında ise L_1 (p=0,008), L_1-L_2 (p=0,021) ve L_1-L_4 (p=0,041) değerleri düşük gözlenmiştir. Osteoporoz ve kontrol gruplarında ise genotiplerin KMY değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4-28'de *ADRB3* Trp64Arg genotiplerinin çalışma gruplarında KMY'ye etkisi gösterilmiştir. Kontrol, osteopeni ve osteoporoz gruplarında 'Arg/Arg' genotipine rastlanmamıştır. Osteopenik grupta, 'Trp/Trp' genotipi taşıyan bireyler 'Trp/Arg' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında, boyun KMY değeri yüksek gözlenmiştir (p=0,038). Osteoporoz hasta grubunda ise 'Trp/Trp' genotipi taşıyan bireyler, 'Trp/Arg' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında, boyun (p=0,044) ve toplam (p=0,043) KMY değerleri düşük gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise genotiplerin KMY değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4-26: *VDR Fok*I genotiplerinin çalışma gruplarında KMY'ye etkisi

KMY	KONTROL			OSTEOPENİ			OSTEOPOROZ		
	FF	ff	Ff	FF	ff	Ff	FF	ff	Ff
L_1	1,10±0,14	1,06±0,08	1,07±0,12	**0,93±0,11***	1,01±0,03	**0,91±0,09****	0,77±0,09	0,73±0,05	0,77±0,07
L_2	1,18±0,15	1,17±0,06	1,16±0,09	0,98±0,08	1,01±0,05	0,98±0,08	0,82±0,08	0,78±0,05	0,82±0,09
L_3	1,23±0,16	1,21±0,05	1,20±0,12	1,06±0,12	1,04±0,04	1,04±0,09	0,85±0,09	0,80±0,10	0,87±0,09
L_4	1,24±0,15	1,15±0,10	1,21±0,12	1,06±0,13	1,08±0,12	**1,00±0,10****	0,84±0,10	0,87±0,04	0,87±0,11
L_1- L_2	1,16±0,13	1,12±0,06	1,12±0,10	0,96±0,10	1,01±0,03	**0,95±0,07***	0,79±0,08	0,76±0,05	0,79±0,08
L_1- L_3	1,20±0,13	1,15±0,05	1,14±0,09	1,00±0,10	1,02±0,03	0,98±0,07	0,82±0,07	0,77±0,06	0,82±0,07
L_1- L_4	1,21±0,12	1,15±0,05	1,16±0,10	1,01±0,10	1,04±0,05	0,99±0,07	0,82±0,07	0,80±0,04	0,83±0,07
L_2- L_3	1,23±0,14	1,19±0,05	1,18±0,09	1,03±0,10	1,03±0,04	1,01±0,08	0,84±0,08	0,79±0,08	0,84±0,08
L_2- L_4	1,24±0,13	1,17±0,06	1,19±0,10	1,04±0,11	1,05±0,07	1,01±0,08	0,83±0,13	0,82±0,04	0,85±0,07
L_3- L_4	1,25±0,14	1,18±0,07	1,20±0,11	1,06±0,12	1,06±0,08	**1,02±0,09***	0,85±0,09	0,84±0,04	0,87±0,08
Boyun	0,98±0,09	0,90±0,10	0,97±0,11	0,84±0,08	0,89±0,08	0,84±0,08	**0,75±0,10***	0,77±0,03	0,79±0,09
Üstboyun	0,84±0,09	0,76±0,08	0,81±0,10	0,68±0,08	0,73±0,09	0,70±0,10	0,63±0,11	0,65±0,06	0,65±0,09
Altboyun	1,13±0,08	1,11±0,05	1,12±0,12	0,98±0,09	1,03±0,07	1,00±0,08	**0,88±0,10***	0,88±0,05	0,93±0,10
Wards	0,81±0,09	0,75±0,09	0,82±0,13	0,68±0,10	0,74±0,09	0,67±0,09	0,56±0,10	0,59±0,06	0,61±0,12
Trokanter	0,86±0,12	0,79±0,11	0,85±0,09	0,73±0,08	0,77±0,08	0,75±0,09	0,66±0,10	0,67±0,08	0,68±0,08
Şaft	1,28±0,14	1,19±0,11	1,22±0,28	1,07±0,13	1,14±0,11	1,11±0,12	0,96±0,13	0,94±0,08	1,01±0,12
Toplam	1,06±0,10	0,98±0,08	1,05±0,10	0,89±0,09	0,95±0,09	0,92±0,08	0,80±0,10	0,81±0,07	0,84±0,08

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin çalışma gruplarında genotipler arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma).
- *: $p<0,05$, **: $p<0,01$.

Tablo 4-27: *COL1A1* Sp1 genotiplerinin çalışma gruplarında KMY'ye etkisi

KMY	KONTROL			OSTEOPENİ			OSTEOPOROZ		
	SS	ss	Ss	SS	ss	Ss	SS	ss	Ss
L_1	1,08±0,11	-	1,09±0,14	**0,91±0,08****	0,90±0,09	0,96±0,12	0,77±0,09	0,79±0,05	0,76±0,08
L_2	1,15±0,09	-	1,19±0,14	**0,97±0,08***	1,04±0,12	1,00±0,09	0,83±0,10	0,81±0,06	0,79±0,07
L_3	1,21±0,12	-	1,22±0,15	1,04±0,10	1,07±0,17	1,06±0,09	0,86±0,09	0,85±0,05	0,85±0,09
L_4	1,21±0,12	-	1,22±0,15	1,02±0,10	1,02±0,13	1,06±0,14	0,84±0,11	0,86±0,12	0,87±0,10
L_1- L_2	1,12±0,08	-	1,14±0,13	**0,94±0,07***	0,97±0,08	0,98±0,10	0,80±0,09	0,80±0,01	0,78±0,07
L_1- L_3	1,16±0,08	-	1,18±0,13	0,98±0,08	1,01±0,11	1,01±0,09	0,82±0,08	0,82±0,01	0,81±0,06
L_1- L_4	1,18±0,08	-	1,19±0,13	**0,99±0,08***	1,01±0,11	1,02±0,10	0,83±0,08	0,83±0,04	0,82±0,06
L_2- L_3	1,19±0,09	-	1,21±0,14	1,01±0,08	1,06±0,14	1,03±0,08	0,85±0,09	0,83±0,00	0,82±0,07
L_2- L_4	1,20±0,08	-	1,21±0,14	1,01±0,08	1,04±0,13	1,04±0,10	0,85±0,08	0,84±0,05	0,82±0,13
L_3- L_4	1,23±0,09	-	1,22±0,15	1,03±0,10	1,04±0,14	1,06±0,11	0,85±0,09	0,86±0,09	0,86±0,08
Boyun	0,97±0,08	-	0,97±0,12	0,85±0,08	0,85±0,11	0,84±0,08	0,76±0,10	0,81±0,01	0,77±0,09
Üstboyun	0,81±0,08	-	0,83±0,12	0,69±0,09	0,69±0,13	0,70±0,08	0,63±0,11	0,63±0,05	0,64±0,09
Altboyun	1,12±0,08	-	1,13±0,11	1,00±0,08	1,00±0,10	0,98±0,08	0,89±0,09	0,91±0,05	0,91±0,11
Wards	0,81±0,09	-	0,82±0,13	0,67±0,10	0,73±0,15	0,68±0,09	0,58±0,11	0,57±0,07	0,59±0,11
Trokanter	0,83±0,08	-	0,87±0,12	0,74±0,09	0,73±0,11	0,73±0,08	0,66±0,08	0,69±0,07	0,7±0.,0
Şaft	1,23±0,15	-	1,26±0,26	1,09±0,13	1,09±0,14	1,09±0,11	0,96±0,12	1,01±0,11	1,00±0,13
Toplam	1,03±0,08	-	1,07±0,11	0,91±0,09	0,90±0,11	0,90±0,08	0,80±0,09	0,84±0,08	0,83±0,10

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin çalışma gruplarında genotipler arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma).
- *: $p<0,05$, **: $p<0,01$.

Tablo 4-28: *ADRB3* Trp64Arg genotiplerinin çalışma gruplarında KMY'ye etkisi

KMY	KONTROL			OSTEOPENİ			OSTEOPOROZ		
	Trp/Trp	Arg/Arg	Trp/Arg	Trp/Trp	Arg/Arg	Trp/Arg	Trp/Trp	Arg/Arg	Trp/Arg
L_1	1,09±0,13	-	1,04±0,06	0,93±0,10	-	0,89±0,07	0,76±0,08	-	0,80±0,05
L_2	1,18±0,12	-	1,11±0,05	0,97±0,88	-	0,98±0,10	0,81±0,09	-	0,84±0,05
L_3	1,23±0,14	-	1,12±0,08	1,05±0,10	-	1,06±0,12	0,85±0,09	-	0,87±0,10
L_4	1,22±0,14	-	1,17±0,08	1,04±0,12	-	1,01±0,10	0,86±0,10	-	0,85±0,11
L_1- L_2	1,14±0,12	-	1,08±0,05	0,96±0,09	-	0,94±0,07	0,79±0,08	-	0,82±0,05
L_1- L_3	1,18±0,12	-	1,11±0,06	0,99±0,09	-	0,98±0,08	0,82±0,08	-	0,84±0,05
L_1- L_4	1,19±0,11	-	1,13±0,06	1,00±0,09	-	0,99±0,08	0,82±0,07	-	0,85±0,05
L_2- L_3	1,21±0,12	-	1,14±0,07	1,02±0,09	-	1,02±0,10	0,83±0,08	-	0,86±0,06
L_2- L_4	1,22±0,12	-	1,15±0,07	1,03±0,09	-	1,02±0,09	0,83±0,11	-	0,86±0,06
L_3- L_4	1,23±0,13	-	1,14±0,05	1,04±0,10	-	1,04±0,10	0,85±0,08	-	0,86±0,09
Boyun	0,97±0,11	-	0,95±0,05	0,85±0,08	-	**0,81±0,09***	**0,76±0,10***	-	0,81±0,08
Üstboyun	0,83±0,10	-	0,77±0,05	0,70±0,09	-	0,67±0,08	0,63±0,10	-	0,68±0,09
Altboyun	0,13±0,10	-	1,10±0,07	1,00±0,08	-	0,96±0,09	0,89±0,10	-	0,94±0,08
Wards	0,81±0,11	-	0,81±0,10	0,68±0,10	-	0,65±0,10	0,57±0,11	-	0,61±0,08
Trokanter	0,86±0,11	-	0,81±0,06	0,74±0,09	-	0,73±0,08	0,66±0,09	-	0,70±0,07
Şaft	1,26±0,23	-	1,19±0,08	1,10±0,13	-	1,05±0,10	0,97±0,13	-	1,03±0,09
Toplam	1,05±0,10	-	1,01±0,07	0,91±0,09	-	0,88±0,07	**0,80±0,10***	-	0,86±0,07

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin çalışma gruplarında genotipler arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma).
- *: $p<0,05$.

Tablo 4-29'da *ERα PvuII* genotiplerinin çalışma gruplarında T skoruna etkisi gösterilmiştir. Osteopenik grupta, *ERα PvuII* 'PP' genotipi taşıyan bireylerde, 'Pp' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında, boyun (p=0,044) ve üst boyun (p=0,026) değerleri düşük gözlenmiştir. Kontrol ve osteoporotik hasta gruplarında ise genotiplerin T skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4-30'da *ERα XbaI* genotiplerinin çalışma gruplarında T skoru değerlerine etkisi gösterilmiştir. Kontrol, osteopenik ve osteoporotik hasta gruplarında *XbaI* genotiplerinin T skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 4-31'de *VDR TaqI* genotiplerinin çalışma gruplarında T skoru değerlerine etkisi gösterilmiştir. Kontrol, osteopenik ve osteoporotik hasta gruplarında *TaqI* genotiplerinin T skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 4-29: *ERα PvuII* genotiplerinin çalışma gruplarında T skoruna etkisi

T SKORU	KONTROL			OSTEOPENİ			OSTEOPOROZ		
	PP	pp	Pp	PP	pp	Pp	PP	pp	Pp
L_1	0,19±0.62	-0,13±0.72	-0,04±1,17	-1,37±0,80	-1,44±0,76	-1,31±0,89	-2,76±0,52	-2,60±0,66	-2,61±0,63
L_2	0,41±0,80	0,03±0,55	0,06±1,13	-1,31±0,90	-1,54±0,61	-1,24±0,90	-2,82±0,89	-2,89±0,61	-2,81±0,65
L_3	0,98±0,85	0,64±0,77	0,23±1,17	-0,78±0,99	-1,03±0,68	-0,93±0,85	-2,46±0,72	-2,37±0,56	-2,51±0,75
L_4	0,73±0,99	0,54±0,89	0,25±1,15	-0,85±0,86	-1,15±0,81	-1,03±1,01	-2,54±0,55	-2,19±0,80	-2,44±0,90
L_1- L_2	0,46±0,69	0,09±0,50	0,11±1,16	-1,18±0,80	-1,39±0,62	-1,23±0,72	-2,68±0,66	-2,63±0,59	-2,58±0,59
L_1- L_3	0,62±0,70	0,28±0,53	0,20±1,14	-1,05±0,83	-1,26±0,58	-1,12±0,70	-2,60±0,65	-2,54±0,55	-2,56±0,56
L_1- L_4	0,60±0,68	0,32±0,58	0,22±1,07	-1,02±0,82	-1,28±0,60	-1,12±0,74	-2,61±0,52	-2,55±0,65	-2,50±0,64
L_2- L_3	0,71±0,77	0,34±0,61	0,17±1,12	-1,03±0,88	-1,27±0,59	-1,14±0,74	-2,62±0,74	-2,29±1,40	-2,66±0,61
L_2- L_4	0,73±0,74	0,42±0,64	0,20±1,08	-0,99±0,84	-1,24±0,63	-1,12±0,78	-2,61±0,57	-2,68±0,72	-2,59±0,60
L_3- L_4	0,87±0,85	0,59±0,81	0,25±1,09	-0,84±0,88	-1,11±0,73	-1,00±0,86	-2,53±0,55	-2,28±0,66	-2,49±0,73
Boyun	0,22±1,00	-0,03±0,68	0,10±0,74	**-1,26±-0,62***	-0,94±0,65	-0,95±0,67	-1,86±0,70	-1,73±0,81	-1,59±0,79
Üstboyun	0,11±1,12	-0,15±0,67	0,04±0,76	**-1,38±0,72***	-1,03±0,64	-1,00±0,71	-1,85±0,68	-1,39±0,77	-1,46±0,87
Wards	-0,78±0,89	-0,75±0,74	-0,57±0,91	-2,01±0,70	-1,73±0,70	-1,79±0,64	-2,72±0,83	-2,24±0,76	-2,55±0,73
Trokanter	0,58±0,75	0,55±0,68	0,53±0,94	-0,62±0,67	-0,35±0,74	-0,39±0,65	-1,22±0,82	-0,77±0,81	-1,05±0,62
Toplam	0,40±0,80	0,42±0,66	0,44±0,88	-0,97±0,59	-0,68±0,82	-0,74±0,68	-1,72±0,83	-1,45±0,88	-1,55±0,74

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin çalışma gruplarında genotipler arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma).
- $p<0,05$.

Tablo 4-30: *ERα XbaI* genotiplerinin çalışma gruplarında T skoruna etkisi

T SKORU	KONTROL			OSTEOPENİ			OSTEOPOROZ		
	XX	xx	Xx	XX	xx	Xx	XX	xx	Xx
L_1	0,20±0,73	-0,21±0,72	-0,02±1,10	-1,35±0,79	-1,34±0,73	-1,38±0,93	-2,53±0,40	-2,76±0,67	-2,63±0,68
L_2	0,44±0,90	0,01±0,45	0,07±1,06	-1,28±0,89	-1,39±0,86	-1,36±0,73	-2,61±0,82	-3,01±0,64	-2,89±0,72
L_3	0,91±0,93	0,74±0,87	0,28±1,10	-0,84±0,99	-1,01±0,66	-0,85±0,88	-2,14±0,68	-2,61±0,61	-2,56±0,75
L_4	0,80±0,89	0,56±1,09	0,27±1,08	-0,89±0,91	-1,15±0,82	-0,98±1,04	-2,31±0,78	-2,41±0,95	-2,46±0,79
L_1- L_2	0,48±0,80	0,04±0,48	0,13±1,08	-1,17±0,80	-1,38±0,55	-1,24±0,76	-2,47±0,58	-2,77±0,62	-2,63±0,65
L_1- L_3	0,61±0,82	0,29±0,57	0,23±1,04	-1,05±0,83	-1,22±0,53	-1,11±0,73	-2,35±0,55	-2,72±0,59	-2,61±0,62
L_1- L_4	0,61±0,72	0,34±0,67	0,23±0,98	-1,03±0,83	-1,26±0,58	-1,10±0,77	-2,35±0,49	-2,74±0,69	-2,54±0,65
L_2- L_3	0,68±0,90	0,39±0,62	0,20±1,04	-1,05±0,89	-1,26±0,55	-1,10±0,77	-2,35±0,63	-2,79±0,60	-2,60±1,02
L_2- L_4	0,74±0,77	0,46±0,75	0,23±1,00	-1,01±0,86	-1,24±0,61	-1,07±0,81	-2,34±0,55	-2,84±0,76	-2,66±0,58
L_3- L_4	0,88±0,82	0,65±0,97	0,29±1,01	-0,88±0,91	-1,09±0,71	-0,93±0,88	-2,25±0,64	-2,51±0,77	-2,53±0,67
Boyun	0,23±1,07	-0,08±0,68	0,11±0,72	-1,22±0,67	-0,85±0,72	-1,08±0,60	-1,84±0,60	-1,87±0,89	-1,64±0,72
Üstboyun	0,22±1,14	-0,28±0,68	0,03±0,74	-1,27±0,77	-0,99±0,69	-1,09±0,68	-1,78±0,73	-1,53±0,92	-1,56±0,76
Wards	-0,52±0,97	-0,89±0,78	-0,62±0,86	-1,94±0,63	-1,65±0,77	-1,87±0,69	-2,67±0,63	-2,52±0,95	-2,50±0,72
Trokanter	0,74±0,84	0,19±0,50	0,59±0,89	-0,52±0,65	-0,33±0,80	-0,48±0,65	-1,19±0,79	-0,96±0,85	-1,01±0,60
Toplam	0,60±0,77	0,13±0,52	0,47±0,87	-0,86±0,64	-0,66±0,87	-0,82±0,68	-1,65±0,72	-1,59±1,01	-1,55±0,69

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin çalışma gruplarında genotipler arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma).

Tablo 4-31: *VDR TaqI* genotiplerinin çalışma gruplarında T skoruna etkisi

T SKORU	KONTROL			OSTEOPENİ			OSTEOPOROZ		
	TT	tt	Tt	TT	tt	Tt	TT	tt	Tt
L_1	-0,05±0,84	0,28±2,05	-0,03±0,78	-1,38±0,83	-1,10±0,62	-1,40±0,90	-2,58±0,69	-2,63±0,42	-2,70±0,56
L_2	0,00±0,62	1,00±2,20	-0,01±0,67	-1,17±0,97	-1,19±0,85	-1,50±0,69	-2,77±0,83	-2,71±0,38	-2,92±0,61
L_3	0,23±1,01	1,10±2,13	0,51±0,77	-0,86±0,88	-0,76±0,94	-1,04±0,74	-2,33±0,68	-2,40±0,78	-2,62±0,71
L_4	0,21±1,06	0,50±1,99	0,53±0,82	-1,01±0,76	-0,84±1,06	-1,05±1,04	-2,40±0,73	-2,13±1,07	-2,52±0,79
L_1- L_2	0,08±0,75	0,80±2,13	0,10±0,68	-1,25±0,68	-1,01±0,72	-1,34±0,74	-2,56±0,71	-2,54±0,30	-2,69±0,54
L_1- L_3	0,22±0,71	0,94±2,10	0,23±0,67	-1,10±0,69	-0,93±0,75	-1,24±0,69	-2,48±0,65	-2,47±0,32	-2,67±0,54
L_1- L_4	0,21±0,74	0,76±2,05	0,31±0,63	-1,13±0,66	-0,94±0,81	-1,20±0,76	-2,52±0,58	-2,43±0,47	-2,57±0,69
L_2- L_3	0,18±0,74	1,04±2,11	0,25±0,68	-1,10±0,75	-0,94±0,84	-1,26±0,68	-2,55±0,69	-2,55±0,48	-2,60±1,09
L_2- L_4	0,25±0,77	0,86±2,08	0,33±0,66	-1,10±0,70	-0,93±0,91	-1,19±0,77	-2,55±0,60	-2,50±0,67	-2,72±0,61
L_3- L_4	0,32±0,94	0,78±2,06	0,49±0,73	-0,97±0,76	-0,80±0,97	-1,05±0,85	-2,38±0,60	-2,26±0,82	-2,59±0,69
Boyun	0,29±0,97	0,08±0,79	-0,12±0,53	-0,96±0,68	-1,16±0,82	-0,96±0,64	-1,56±0,78	-1,66±0,71	-1,83±0,79
Üstboyun	0,25±1,00	-0,10±0,90	-0,23±0,57	-1,03±0,71	-1,26±0,83	-1,03±0,73	-1,47±0,80	-1,22±0,63	-1,71±0,87
Wards	-0,49±1,09	-0,22±1,07	-0,92±0,53	-1,75±0,70	-1,78±0,93	-1,83±0,63	-2,48±0,70	-2,40±0,52	-2,62±0,90
Trokanter	0,65±0,89	0,74±1,17	0,37±0,68	-0,40±0,72	-0,28±0,65	-0,43±0,67	-0,91±0,66	-0,82±0,46	-1,21±0,82
Toplam	0,59±0,81	0,52±1,22	0,22±0,67	-0,76±0,79	-0,65±0,68	-0,76±0,68	-1,47±0,78	-1,43±0,50	-1,72±0,85

• Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin çalışma gruplarında genotipler arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma).

Tablo 4-32'de *VDR Fok*I genotiplerinin çalışma gruplarında T skoru değerlerine etkisi gösterilmiştir. Osteopenik grupta 'FF' genotipi taşıyan bireylerde, 'ff' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında L_1 değeri düşük gözlenirken (p=0,050), 'FF' genotipi taşıyan bireylerde, 'Ff' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında L_4 (p=0,003) ve L_3-L_4 değerleri (p=0,031) yüksek gözlenmiştir. Osteopenik grupta, ayrıca 'ff' genotipi taşıyan bireyler L_1 (p=0,006), L_4 (p=0,033) ve L_1-L_2 (p=0,031) değerleri 'Ff' genotipli bireylere göre yüksek bulunmuştur. Kontrol ve osteoporoz gruplarında ise genotiplerin T skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4-33'te *COL1A1* Sp1 genotiplerinin çalışma gruplarında T skoru değerlerine etkisi gösterilmiştir. Kontrol grubunda 'ss' genotipine rastlanmamıştır. Osteopenik grupta 'SS' genotipi taşıyan bireylerde, 'Ss' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında L_1 (p=0,014), L_1-L_2 (p=0,020) ve L_1-L_4 (p=0,040) değerleri düşük gözlenmiştir. Osteoporotik hasta grubunda ise 'SS' genotipi taşıyan bireylerde, 'Ss' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında L_2 (p=0,050) değeri yüksek gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise genotiplerin T skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4-34'te *ADRB3* Trp64Arg genotiplerinin çalışma gruplarında T skoru değerlerine etkisi gösterilmiştir. Kontrol, osteopeni ve osteoporoz gruplarında 'Arg/Arg' genotipine rastlanmamıştır. Osteoporoz hasta grubunda 'Trp/Trp' genotipi taşıyan bireyler, 'Trp/Arg' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında toplam T skoru değeri düşük gözlenmiştir (p=0,036). Kontrol ve osteopeni gruplarında ise genotiplerin T skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4-32: *VDR Fok*I genotiplerinin çalışma gruplarında T skoruna etkisi

T SKORU	KONTROL			OSTEOPENİ			OSTEOPOROZ		
	FF	ff	Ff	FF	ff	Ff	FF	ff	Ff
L_1	0,16±1,00	-0,30±0,62	-0,17±0,98	**-1,36±0,93***	-0,70±0,28	**-1,45±0,74****	-2,62±0,64	-2,93±0,39	-2,62±0,59
L_2	0,25±1,14	0,08±0,51	-0,03±0,73	-1,31±0,91	-1,24±0,41	-1,37±0,80	-2,78±0,66	-3,18±0,43	-2,84±0,77
L_3	0,70±1,19	0,38±0,40	0,26±0,92	-0,85±0,95	-1,00±0,34	-0,99±0,76	-2,49±0,70	-2,90±0,77	-2,36±0,71
L_4	0,59±1,16	-0,15±0,82	0,35±0,96	-0,80±1,01	-0,68±0,94	**-1,31±0,74****	-2,50±0,83	-2,28±0,30	-2,33±0,82
L_1- L_2	0,31±1,09	0,05±0,51	0,05±0,80	-1,24±0,81	-0,85±0,26	**-1,34±0,62***	-2,58±0,60	-2,93±0,39	-2,61±0,63
L_1- L_3	0,54±1,07	0,15±0,42	0,10±0,78	-1,11±0,81	-0,90±0,25	-1,21±0,61	-2,55±0,56	-2,93±0,52	-2,52±0,61
L_1- L_4	0,55±1,00	0,03±0,45	0,15±0,76	-1,05±0,83	-0,85±0,42	-1,28±0,59	-2,56±0,55	-2,78±0,36	-2,46±0,69
L_2- L_3	0,55±1,13	0,23±0,41	0,11±0,76	-1,10±0,86	-1,11±0,32	-1,21±0,64	-2,63±0,60	-3,03±0,61	-2,44±1,09
L_2- L_4	0,58±1,07	0,10±0,52	0,21±0,77	-1,01±0,87	-0,95±0,55	-1,26±0,62	-2,61±0,62	-2,75±0,37	-2,59±0,63
L_3- L_4	0,71±1,08	0,08±0,62	0,30±0,91	-0,83±0,94	-0,84±0,61	**-1,18±0,68***	-2,51±0,70	-2,58±0,30	-2,37±0,67
Boyun	0,17±0,64	-0,36±0,54	0,12±0,95	-1,08±0,68	0,65±0,65	-0,97±0,68	-1,81±0,78	-1,60±0,22	-1,53±0,79
Üstboyun	0,17±0,77	-0,53±0,67	-0,10±0,86	-1,18±0,68	-0,80±0,69	-1,00±0,79	-1,61±0,88	-1,43±0,57	-1,46±0,78
Wards	-0,65±0,63	-0,96±0,37	-0,59±1,16	-1,88±0,69	-1,35±0,69	-1,78±0,69	-2,63±0,82	-2,45±0,42	-2,40±0,73
Trokanter	-0,65±0,89	-0,16±0,70	0,54±0,78	-0,54±0,69	-0,19±0,69	-0,32±0,68	-1,08±0,79	-1,03±0,71	-0,95±0,64
Toplam	0,50±0,83	-0,04±0,52	0,47±0,82	-0,87±0,72	-0,41±0,72	-0,70±0,72	-1,67±0,84	-1,60±0,61	-1,43±0,73

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin çalışma gruplarında genotipler arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma),
- *: $p<0,05$, **: $p<0,01$.

Tablo 4-33: *COL1A1* Sp1 genotiplerinin çalışma gruplarında T skoruna etkisi

T SKORU	KONTROL			OSTEOPENİ			OSTEOPOROZ		
	SS	ss	Ss	SS	ss	Ss	SS	ss	Ss
L_1	-0,05±0,79	-	0,01±1,11	**-1,50±0,69***	-1,58±0,73	-1,09±1,00	-2,63±0,66	-2,47±0,47	-2,66±0,57
L_2	-0,05±0,65	-	0,26±1,12	-1,41±0,87	-0,99±0,98	-1,30±0,74	-2,67±0,79	-2,87±0,49	**-2,99±0,58***
L_3	0,41±0,89	-	0,55±1,18	-1,00±0,81	-0,76±1,34	-0,87±0,75	-2,41±0,75	-2,50±0,44	-2,50±0,70
L_4	0,40±0,90	-	0,45±1,19	-1,12±0,82	-1,14±0,98	-0,83±1,07	-2,50±0,85	-2,37±0,97	-2,32±0,75
L_1- L_2	0,05±0,69	-	0,29±1,11	**-1,40±0,62***	-1,14±0,68	-1,07±0,82	-2,53±0,67	-2,57±0,12	-2,70±0,54
L_1- L_3	0,25±0,67	-	0,36±1,10	-1,26±0,63	-1,01±0,87	-1,00±0,74	-2,49±0,65	-2,57±0,12	-2,63±0,51
L_1- L_4	0,29±0,64	-	0,37±1,05	**-1,26±0,63***	-1,09±0,91	-0,97±0,80	-2,56±0,63	-2,53±0,35	-2,50±0,61
L_2- L_3	0,24±0,72	-	0,40±1,11	-1,25±0,68	-0,86±1,15	-1,08±0,70	-2,54±0,69	-2,70±0,00	-2,59±1,03
L_2- L_4	0,33±0,68	-	0,41±1,09	-1,23±0,68	-0,98±1,08	-0,99±0,79	-2,61±0,68	-2,60±0,36	-2,60±0,56
L_3- L_4	0,49±0,75	-	0,46±1,16	-1,08±0,76	-0,98±1,12	-0,86±0,87	-2,48±0,70	-2,43±0,70	-2,42±0,65
Boyun	0,09±0,66	-	0,10±0,89	-0,99±0,69	-1,00±0,93	-1,01±0,65	-1,75±0,80	-1,63±0,40	-1,60±0,77
Üstboyun	-0,11±0,63	-	0011±0,95	-1,10±0,74	-1,14±1,08	-1,02±0,68	-1,56±0,89	-1,60±0,44	-1,49±0,78
Wards	-0,68±0,85	-	-0,64±0,90	-1,85±0,68	-1,86±1,00	-1,70±0,66	-2,58±0,67	-2,60±0,53	-2,45±0,88
Trokanter	0,42±0,74	-	0,70±0,90	-0,36±0,67	-0,45±0,87	-0,50±0,66	-1,06±0,66	-0,87±0,55	-0,99±0,81
Toplam	0,28±0,70		0,59±0,88	-0,73±0,75	-0,84±0,90	-0,78±0,66	-1,68±0,72	-1,33±0,71	-1,43±0,86

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin çalışma gruplarında genotipler arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma).
- *: $p<0,05$.

Tablo 4-34: *ADRB3* Trp64Arg genotiplerinin çalışma gruplarında T skoruna etkisi

T SKORU	KONTROL			OSTEOPENİ			OSTEOPOROZ		
	Trp/Trp	Arg/Arg	Trp/Arg	Trp/Trp	Arg/Arg	Trp/Arg	Trp/Trp	Arg/Arg	Trp/Arg
L_1	0,03±1,00	-	-0,40±0,52	-1,31±0,85	-	-1,69±0,60	-2,69±0,64	-	-2,43±0,40
L_2	0,19±0,97	-	-0,38±0,43	-1,35±0,77	-	-1,21±1,20	-2,87±0,75	-	-2,63±0,42
L_3	0,55±1,06	-	0,05±0,91	-0,94±0,82	-	-0,85±0,98	-2,49±0,70	-	-2,31±0,77
L_4	0,47±1,10	-	0,08±0,66	-1,00±0,95	-	-1,17±0,76	-2,41±0,79	-	-2,43±0,89
L_1- L_2	0,24±0,97	-	-0,25±0,39	-1,23±0,72	-	-1,44±0,61	-2,66±0,64	-	-2,40±0,37
L_1- L_3	0,38±0,95	-	-0,15±0,50	-1,13±0,71	-	-1,23±0,65	-2,60±0,61	-	-2,38±0,36
L_1- L_4	0,39±0,91	-	-0,12±0,45	-1,13±0,73	-	-1,24±0,63	-2,60±0,58	-	-2,27±0,65
L_2- L_3	0,40±0,97	-	-0,17±0,60	-1,15±0,72	-	-1,14±0,84	-2,60±0,92	-	-2,46±0,45
L_2- L_4	0,44±0,94	-	-0,08±0,53	-1,11±0,76	-	-1,16±0,76	-2,64±0,63	-	-2,46±0,53
L_3- L_4	0,54±1,01	-	0,03±0,71	-0,98±0,83	-	-1,05±0,81	-2,47±0,66	-	-2,37±0,72
Boyun	0,11±0,78	-	0,01±0,78	-0,95±0,67	-	-1,29±0,69	-1,75±0,78	-	-1,38±0,69
Üstboyun	0,07±0,85	-	-0,40±0,43	-1,05±0,74	-	-1,25±0,69	-1,61±0,83	-	-1,22±0,73
Wards	-0,67±0,79	-	-0,60±1,27	-1,79±0,69	-	-1,86±0,76	-2,58±0,79	-	-2,27±0,64
Trokanter	0,61±0,84	-	0,29±0,78	-0,40±0,70	-	-0,51±0,65	-1,10±0,74	-	-0,71±0,56
Toplam	0,49±0,82	-	0,13±0,69	-0,73±0,74	-	-0,96±0,58	**-1,65±0,80***	-	-1,18±0,60

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin çalışma gruplarında genotipler arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma).
- *: $p<0,05$.

Tablo 4-35'te *ERα PvuI*I genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoruna etkisi gösterilmiştir. Kontrol grubunda *ERα PvuI*I 'PP' genotipi taşıyan bireylerde 'Pp' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında, L_3 (p=0,039) değeri daha yüksek gözlenmiştir. Osteopenik grupta 'PP' genotipi taşıyan bireylerde, 'Pp' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında boyun (p=0,011), üst boyun (p=0,015) ve wards (p=0,033) değerlerinin düşük olduğu, 'pp' genotipli bireylerde, 'Pp' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında ise L_1-L_2 (p=0,046) değerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Kontrol ve osteoporotik hasta gruplarında ise genotiplerin Z skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4-36'da *ERα XbaI* genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoru değerlerine etkisi gösterilmiştir. Osteopenik grupta, *ERα XbaI* 'XX' genotipli bireylerde, 'xx' genotipine sahip bireylerle karşılaştırıldığında boyun Z skoru değerinin (p=0,038) daha düşük, ayrıca 'Xx' genotipli bireylerde 'xx' genotipine sahip bireylerle karşılaştırıldığında ise boyun Z skoru değerinin (p=0,023) düşük olduğu gözlenmiştir. Kontrol ve osteoporotik hasta gruplarında *XbaI* genotiplerinin Z skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 4-37'de *VDR TaqI* genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoru değerlerine etkisi gösterilmiştir. Kontrol grubunda *VDR TaqI* 'TT' genotipine sahip bireylerin 'Tt' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında boyun Z skoru değerinin (p=0,045) daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Osteopenik ve osteoporotik hasta gruplarında *TaqI* genotiplerinin Z skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 4-35: *ERα PvuII* genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoruna etkisi

Z SKORU	KONTROL			OSTEOPENİ			OSTEOPOROZ		
	PP	pp	Pp	PP	pp	Pp	PP	pp	Pp
L_1	1,08±0,56	0,62±0,98	0,64±1,27	-0,50±0,75	-0,76±0,85	-0,41±0,98	-1,64±0,56	-1,60±0,59	-1,51±0,75
L_2	1,30±0,75	0,75±0,61	0,75±1,22	-0,45±0,81	-0,80±0,75	-0,47±0,82	-1,73±0,82	-1,87±0,67	-1,76±0,75
L_3	1,86±0,84	1,35±1,12	**0,90±1,22***	0,06±0,96	-0,29±0,80	-0,02±0,99	-1,33±0,58	-1,33±0,60	-1,45±0,86
L_4	1,61±0,97	1,25±1,24	0,97±1,27	0,01±0,90	-0,42±0,90	-0,13±1,17	-1,44±0,59	-1,17±0,89	-1,39±1,03
L_1- L_2	1,31±0,60	0,82±0,72	0,85±1,25	-0,30±0,82	**-0,65±0,75***	-0,30±0,83	-1,56±0,64	-1,62±0,60	-1,52±0,72
L_1- L_3	1,49±0,64	1,02±0,82	0,87±1,20	-0,21±0,76	-0,54±0,73	-0,20±0,84	-1,49±0,57	-1,52±0,56	-1,50±0,69
L_1- L_4	1,52±0,66	1,05±0,90	0,91±1,17	-0,17±0,78	-0,52±0,75	-0,21±0,88	-1,51±0,47	-1,45±0,62	-1,49±0,70
L_2- L_3	1,57±0,74	1,08±0,85	0,85±1,20	-0,18±0,82	-0,55±0,73	-0,24±0,87	-1,53±0,63	-1,57±0,58	-1,60±0,73
L_2- L_4	1,57±0,73	1,15±0,97	0,87±1,18	-0,13±0,83	-0,50±0,77	-0,22±0,93	-1,51±0,47	-1,45±0,68	-1,52±0,76
L_3- L_4	1,72±0,80	1,31±1,15	0,94±1,18	-0,01±0,88	-0,38±0,84	-0,05±1,10	-1,43±0,49	-1,25±0,72	-1,43±0,90
Boyun	1,11±0,90	0,81±0,67	0,84±0,68	**-0,37±0,70***	-0,06±0,72	0,03±0,62	-0,73±0,63	-0,51±0,66	-0,46±0,74
Üstboyun	1,09±0,96	0,72±0,72	0,79±0,71	**-0,37±0,82***	-0,10±0,79	0,06±0,69	-0,63±0,66	-0,29±0,68	-0,16±1,16
Wards	0,66±0,83	0,58±0,94	0,68±0,92	**-0,58±0,77***	-0,41±0,81	-0,25±0,59	-0,97±0,82	-0,59±0,65	-0,85±0,71
Trokanter	0,91±0,68	0,86±0,74	0,72±0,80	-0,21±0,73	0,11±1,37	0,01±0,65	-0,76±0,80	-0,33±0,75	-0,59±0,65
Toplam	0,95±0,75	0,95±0,78	0,84±0,81	-0,41±0,73	-0,12±0,91	**-0,09**±0,68	-0,98±0,76	-0,54±0,69	-0,79±0,72

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin çalışma gruplarında genotipler arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma).
- *: $p<0,05$.

Tablo 4-36: *ERα XbaI* genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoruna etkisi

T SKORU	KONTROL			OSTEOPENİ			OSTEOPOROZ		
	XX	xx	Xx	XX	xx	Xx	XX	xx	Xx
L_1	1,14±0,57	0,57±1,01	0,65±1,20	-0,51±0,72	-0,51±0,74	-0,54±1,08	-1,45±0,47	-1,67±0,68	-1,53±0,72
L_2	1,35±0,79	0,79±0,65	0,75±1,14	-0,45±0,78	-0,65±0,65	-0,53±0,93	-1,56±0,83	-1,91±0,68	-1,83±0,78
L_3	1,83±0,85	1,50±1,27	0,94±1,16	-0,01±0,98	-0,11±0,68	-0,02±1,07	-1,05±0,69	-1,47±0,77	-1,50±0,80
L_4	1,71±0,82	1,33±1,39	0,97±1,22	-0,04±0,97	-0,25±0,85	-0,16±1,24	-1,31±0,76	-1,32±1,13	-1,39±0,95
L_1- L_2	1,35±0,64	0,81±0,80	0,85±1,15	-0,30±0,79	-0,45±0,62	-0,40±0,95	-1,37±0,63	-1,67±0,67	-1,57±0,72
L_1- L_3	1,51±0,67	1,07±0,92	0,88±1,11	-0,23±0,76	-0,34±0,60	-0,26±0,94	-1,26±0,58	-1,60±0,66	-1,55±0,68
L_1- L_4	1,56±0,63	1,11±1,01	0,92±1,10	-0,20±0,79	-0,34±0,63	-0,26±0,98	-1,27±0,56	-1,55±0,78	-1,53±0,66
L_2- L_3	1,59±0,76	1,16±0,97	0,86±1,11	-0,22±0,82	-0,38±0,62	-0,27±0,97	-1,29±0,65	-1,66±0,70	-1,67±0,71
L_2- L_4	1,61±0,65	1,24±1,085	0,88±1,11	-0,17±0,86	-0,34±0,67	-0,24±1,01	-1,28±0,60	-1,55±0,85	-1,57±0,70
L_3- L_4	1,76±0,69	1,42±1,29	0,95±1,12	-0,52±0,93	-0,20±0,75	-0,05±1,18	-1,17±0,71	-1,41±0,94	-1,47±0,81
Boyun	1,16±0,93	0,81±0,83	0,83±0,62	**-0,25±0,72***	0,18±0,74	**-0,17±0,57***	-0,77±0,63	-0,57±0,66	-0,50±0,70
Üstboyun	1,22±0,97	0,63±0,90	0,78±0,62	-0,28±0,85	-0,09±0,79	-0,10±0,67	-0,58±0,80	-0,35±0,69	-0,26±1,12
Wards	0,94±1,03	0,51±1,01	0,62±0,82	-0,49±0,74	-0,15±0,80	-0,44±0,62	-1,04±0,63	-0,74±0,80	-0,78±0,76
Trokanter	1,09±0,80	0,53±0,66	0,79±0,76	-0,13±0,70	0,23±1,41	-0,11±0,69	-0,78±0,78	-0,43±0,74	-0,56±0,66
Toplam	1,17±0,75	0,71±0,78	0,87±0,79	-0,31±0,74	0,03±0,90	-0,22±0,73	-0,98±0,75	-0,69±0,74	-0,75±0,72

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin çalışma gruplarında genotipler arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma).
- *: $p<0,05$.

Tablo 4-37: *VDR Taq*I genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoruna etkisi

Z SKORU	KONTROL			OSTEOPENİ			OSTEOPOROZ		
	TT	tt	Tt	TT	tt	Tt	TT	tt	Tt
L_1	0,79±0,88	0,72±2,23	0,74±0,93	-0,48±0,77	-0,24±0,63	-0,62±1,07	-1,48±0,78	-1,60±0,54	-1,64±0,56
L_2	0,85±0,60	1,46±2,32	0,75±0,85	-0,46±0,72	-0,34±0,82	-0,680,86	-1,72±0,85	-1,72±0,52	-1,85±0,67
L_3	1,04±1,20	1,54±2,30	1,27±0,91	-0,04±0,94	0,11±0,85	-0,23±0,96	-1,27±0,72	-1,38±0,91	-1,53±0,72
L_4	1,09±1,30	0,94±2,08	1,28±0,99	-0,13±0,88	-0,01±1,00	-0,22±1,20	-1,34±0,91	-1,22±1,00	-1,45±0,90
L_1- L_2	0,99±0,66	1,24±2,29	0,86±0,84	-0,33±0,65	-0,17±0,69	-0,51±0,96	-1,49±0,79	-1,51±0,46	-1,63±0,57
L_1- L_3	1,04±0,78	1,36±2,22	1,00±0,84	-0,21±0,71	-0,07±0,68	-0,42±0,90	-1,41±0,70	-1,46±0,51	-1,61±0,58
L_1- L_4	1,06±0,90	1,22±2,18	1,08±0,83	-0,21±0,70	-0,08±0,75	-0,39±0,96	-1,42±0,66	-1,38±0,60	-1,59±0,61
L_2- L_3	1,01±0,86	1,50±2,25	1,01±0,85	-0,21±0,80	-0,11±0,75	-0,45±0,87	-1,49±0,72	-1,52±0,59	-1,69±0,63
L_2- L_4	1,07±0,96	1,30±2,20	1,08±0,85	-0,20±0,78	-0,06±0,82	-0,38±0,96	-1,45±0,67	-1,37±0,69	-1,61±0,68
L_3- L_4	1,18±1,16	1,22±2,18	1,23±0,88	-0,07±0,85	0,06±0,88	-0,20±1,15	-1,33±0,74	-1,25±0,92	-1,53±0,78
Boyun	1,33±0,88	0,66±0,91	**0,70±0,49***	0,04±0,69	-0,24±0,65	-0,08±0,68	-0,41±0,69	-0,43±0,55	-0,71±0,72
Üstboyun	1,10±0,87	0,52±1,03	0,67±0,60	0,01±0,81	-0,24±0,64	-0,04±0,77	-0,30±0,74	-0,06±0,57	-0,37±1,33
Wards	0,88±1,04	0,80±1,28	0,42±0,70	-0,24±0,72	-0,34±0,68	-0,42±0,69	-0,76±0,66	-0,84±0,42	-0,91±0,87
Trokanter	0,86±0,70	0,90±1,24	0,68±0,69	0,00±0,74	0,07±0,58	0,02±1,11	-0,45±0,65	-0,45±0,50	-0,75±0,81
Toplam	1,03±0,71	0,88±1,32	0,73±0,70	-0,08±0,82	-0,14±0,57	-0,19±0,77	-0,65±0,68	-0,70±0,49	-0,97±0,81

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin çalışma gruplarında genotipler arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma).

*: $p<0,05$.

Tablo 4-38'de *VDR Fok*I genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoru değerlerine etkisi gösterilmiştir. Osteopenik grupta 'FF' genotipi taşıyan bireyler 'Ff' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında L_4 (p=0,007) ve L_3-L_4 değerleri (p=0,025) yüksek gözlenmiştir. Osteopenik bireylerde 'ff' genotipi taşıyan bireyler L_1 (p=0,026) değeri 'Ff' genotipli bireylere göre yüksek bulunmuştur. Kontrol ve osteoporoz gruplarında ise genotiplerin Z skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4-39'da *COL1A1* Sp1 genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoru değerlerine etkisi gösterilmiştir. Kontrol grubunda 'ss' genotipine rastlanmamıştır. Osteoporotik hasta grubunda ise 'SS' genotipi taşıyan bireylerde, 'Ss' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında L_2 (p=0,007), L_1-L_2 (p=0,040) ve L_2-L_3 (p=0,044) değerleri yüksek gözlenmiştir. Kontrol ve osteopeni gruplarında ise genotiplerin Z skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4-40'ta *ADRB3* Trp64Arg genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoru değerlerine etkisi gösterilmiştir. Kontrol, osteopeni ve osteoporoz gruplarında 'Arg/Arg' genotipine rastlanmamıştır. Osteoporoz hasta grubunda 'Trp/Trp' genotipi taşıyan bireyler, 'Trp/Arg' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında boyun (p=0,015) ve toplam (p=0,031) değerleri düşük gözlenmiştir. Kontrol ve osteopeni gruplarında ise genotiplerin Z skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4-38: *VDR Fok*I genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoruna etkisi

Z SKORU	KONTROL			OSTEOPENİ			OSTEOPOROZ		
	FF	ff	Ff	FF	ff	Ff	FF	ff	Ff
L_1	0,77±1,15	0,20±0,47	0,77±1,09	-0,49±1,05	-0,01±0,62	**-0,64±0,74***	-1,55±0,72	-1,78±0,46	-1,55±0,63
L_2	0,86±1,25	0,60±0,18	0,91±0,81	-0,51±0,95	-0,55±0,50	-0,61±0,66	-1,71±0,73	-1,98±0,67	-1,83±0,78
L_3	1,33±1,35	0,85±0,26	1,17±1,09	0,03±1,03	-0,29±0,52	-0,16±0,88	-1,40±0,72	-1,68±0,97	-1,35±0,76
L_4	1,23±1,28	0,33±0,79	1,28±1,18	0,07±1,17	0,00±1,01	**-0,47±0,83****	-1,45±0,88	-1,13±0,30	-1,31±0,99
L_1- L_2	0,99±1,20	0,55±0,26	0,95±0,89	-0,35±0,98	-0,16±0,52	-0,49±0,64	-1,50±0,69	-1,75±0,54	-1,59±0,66
L_1- L_3	1,14±1,21	0,65±0,13	1,02±0,90	-0,22±0,93	-0,23±0,50	-0,38±0,68	-1,47±0,63	-1,75±0,73	-1,50±0,64
L_1- L_4	1,18±1,16	0,53±0,25	1,07±0,96	-0,17±0,97	-0,15±0,58	-0,43±0,68	-1,48±0,64	-1,58±0,52	-1,48±0,64
L_2- L_3	1,15±1,28	0,73±0,21	1,04±0,89	-0,24±0,96	-0,41±0,49	-0,38±0,71	-1,55±0,64	-1,83±0,85	-1,58±0,69
L_2- L_4	1,19±1,22	0,55±0,44	1,11±0,96	-0,14±1,00	-0,28±0,63	-0,42±0,72	-1,51±0,68	-1,55±0,55	-1,49±0,70
L_3- L_4	1,33±1,23	0,58±0,56	1,22±1,09	0,08±1,14	-0,13±0,71	**-0,35±0,80***	-1,43±0,78	-1,40±0,54	-1,36±0,81
Boyun	0,85±0,65	0,30±0,43	1,07±0,81	-0,12±0,72	0,11±0,68	-0,04±0,66	-0,65±0,70	-0,40±0,42	-0,41±0,70
Üstboyun	0,85±0,74	0,15±0,59	0,96±0,79	-0,15±0,72	0,13±0,83	-0,01±0,81	-0,40±0,82	-0,13±0,44	-0,19±1,21
Wards	0,51±0,76	0,20±0,29	0,91±1,07	-0,40±0,72	-0,09±0,78	-0,35±0,67	-0,92±0,77	-0,55±0,44	-0,76±0,70
Trokanter	0,79±0,81	0,44±0,51	0,91±0,74	-0,17±0,71	0,10±0,78	0,15±1,09	-0,62±0,73	-0,53±0,72	-0,52±0,70
Toplam	0,84±0,80	0,38±0,34	1,09±0,80	-0,27±0,75	0,04±0,77	-0,06±0,78	-0,91±0,75	-0,80±0,61	-0,64±0,70

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin çalışma gruplarında genotipler arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma.).
- *: $p<0,05$, **: $p<0,01$.

Tablo 4-39: *COL1A1* Sp1 genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoruna etkisi

Z SKORU	KONTROL			OSTEOPENİ			OSTEOPOROZ		
	SS	ss	Ss	SS	ss	Ss	SS	ss	Ss
L_1	0,68±1,02	-	0,75±1,15	-0,61±0,69	-0,76±0,77	-0,33±1,18	-1,51±0,67	-1,37±0,38	-1,64±0,69
L_2	0,68±0,83	-	1,03±1,13	-0,62±0,71	-0,18±1,16	-0,55±0,87	-1,56±0,74	-1,77±0,51	**-2,02±0,69****
L_3	1,14±1,05	-	1,29±1,29	-0,09±0,86	0,05±1,53	-0,13±0,92	-1,29±0,79	-1,37±0,45	-1,50±0,71
L_4	1,12±1,07	-	1,23±1,35	-0,22±0,87	-0,33±1,19	-0,07±1,28	-1,38±0,99	-1,27±1,04	-1,37±0,82
L_1- L_2	0,83±0,88	-	1,02±1,12	-0,49±0,66	-0,31±0,81	-0,29±1,02	-1,40±0,67	-1,47±0,12	**-1,72±0,66***
L_1- L_3	0,97±0,88	-	1,10±1,13	-0,35±0,69	-0,21±1,05	-0,24±0,93	-1,37±0,66	-1,40±0,17	-1,65±0,60
L_1- L_4	1,01±0,85	-	1,13±1,15	-0,34±0,70	-0,28±1,06	-0,21±0,99	-1,40±0,67	-1,40±0,44	-1,59±0,59
L_2- L_3	0,96±0,89	-	1,15±1,18	-0,35±0,74	-0,06±1,33	-0,33±0,85	-1,43±0,70	-1,57±0,21	**-1,74±0,63***
L_2- L_4	1,05±0,89	-	1,14±1,21	-0,32±0,75	-0,16±1,27	-0,24±0,98	-1,41±0,71	-1,47±0,49	-1,61±0,65
L_3- L_4	1,20±0,94	-	1,22±1,29	-0,14±0,90	-0,15±1,32	-0,11±1,09	-1,36±0,82	-1,37±0,78	-1,44±0,75
Boyun	0,89±0,61	-	0,89±0,84	0,01±0,70	-0,08±0,73	-0,19±0,66	-0,55±0,70	-0,53±0,49	-0,51±0,70
Üstboyun	0,76±0,67	-	0,91±0,87	-0,04±0,80	-0,18±0,85	-0,10±0,72	-0,22±1,17	-0,40±0,53	-0,37±0,81
Wards	0,61±0,96	-	0,69±0,85	-0,33±0,74	-0,45±0,69	-0,37±0,66	-0,83±0,58	-0,87±0,67	-0,83±0,88
Trokanter	0,68±0,77	-	0,93±0,74	0,11±1,03	-0,10±0,77	-0,16±0,71	-0,58±0,65	-0,43±0,60	-0,57±0,80
Toplam	0,77±0,77	-	1,03±0,79	-0,08±0,79	-0,24±0,78	-0,26±0,74	-0,84±0,66	-0,70±0,75	-0,74±0,80

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin çalışma gruplarında genotipler arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma).
- *: $p<0,05$, **: $p<0,01$.

Tablo 4-40: *ADRB3* Trp64Arg genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoruna etkisi

Z SKORU	KONTROL			OSTEOPENİ			OSTEOPOROZ		
	Trp/Trp	Arg/Arg	Trp/Arg	Trp/Trp	Arg/Arg	Trp/Arg	Trp/Trp	Arg/Arg	Trp/Arg
L_1	0,76±1,13	-	0,43±0,66	-0,50±0,93	-	-0,72±0,64	-1,62±0,68	-	-1,31±0,58
L_2	0,92±1,06	-	0,47±0,37	-0,56±0,78	-	-0,53±0,97	-1,83±0,77	-	-1,53±0,56
L_3	1,26±1,20	-	0,88±0,94	-0,10±090	-	0,10±1,11	-1,44±0,69	-	-1,19±0,93
L_4	1,22±1,26	-	0,90±0,81	-0,17±1,07	-	-0,22±0,91	-1,37±0,91	-	-1,37±0,94
L_1- L_2	0,98±1,06	-	0,60±0,46	-0,39±0,83	-	-0,49±0,74	-1,61±0,68	-	-1,28±0,56
L_1- L_3	1,09±1,06	-	0,70±0,58	-0,30±0,80	-	-0,28±0,80	-1,55±0,63	-	-1,25±0,58
L_1- L_4	1,13±1,07	-	0,72±0,58	-0,29±0,84	-	-0,29±0,76	-1,53±0,63	-	-1,30±0,65
L_2- L_3	1,12±1,09	-	0,67±0,59	-0,33±0,81	-	-0,20±0,99	-1,63±0,67	-	-1,35±0,63
L_2- L_4	1,15±1,11	-	0,75±0,62	-0,29±0,86	-	-0,20±0,91	-1,54±0,67	-	-1,35±0,71
L_3- L_4	1,26±1,16	-	0,85±0,82	-0,13±1,00	-	-0,08±0,96	-1,43±0,74	-	-1,26±0,90
Boyun	0,91±0,74	-	0,80±0,67	-0,04±0,68	-	-0,26±0,73	**-0,63±0,71***	-	-0,15±0,48
Üstboyun	0,88±0,80	-	0,56±0,53	-0,06±0,76	-	-0,15±0,81	-0,37±1,05	-	0,02±0,64
Wards	0,63±0,85	-	0,75±1,17	-0,37±0,70	-	-0,28±0,74	-0,89±0,77	-	-0,57±0,46
Trokanter	0,85±0,75	-	0,58±0,79	-0,00±0,94	-	-0,01±0,72	-0,64±0,72	-	-0,27±0,59
Toplam	0,96±0,80	-	0,60±0,66	-0,14±0,77	-	-0,25±0,75	**-0,87±0,73***	-	-0,43±0,56

- Tabloda X±SD olarak verilen değerlerin çalışma gruplarında genotipler arasındaki farklılığı Student's t testi ile incelenmiştir (X: Ortalama, SD: Standart sapma).
- *: $p<0,05$.

Kontrol, osteopeni ve osteoporoz gruplarında, *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I), *ADRB3* Trp64Arg genotiplerinin vücut kitle indeksi (VKİ) üzerinde etkisi Tablo 4-41'de gösterilmiştir. Tabloda verildiği üzere, kontrol grubunda *Xba*I 'xx' genotipli bireylerde 'XX' genotipi taşıyanlara göre (p=0,063) ve *VDR Fok*I 'ff' genotipli bireylerde 'FF' genotipli bireylere göre (p=0,076) VKİ değerleri düşük gözlenmiş ancak istatistiksel anlamlılığa erişememiştir. Osteopenik grupta, *Xba*I 'Xx' genotipli bireyler 'xx' genotipli bireylere göre (p=0,034), *Xba*I 'X' alleline sahip olanlar 'xx' genotipli bireylere göre (p=0,043), *COL1A1* Sp1 'Ss' genotipli bireyler 'SS' genotipli bireylere göre (p=0,059) ve *COL1A1* Sp1 's' alleli taşıyanlarda 'SS' genotipli bireylere göre (p=0,067) VKİ düşük gözlenmiştir. Osteoporotik hasta grubunda, 'Trp/Arg' genotipli bireylerde 'Trp/Trp' genotipli bireylere göre (p=0,052) ve *ADRB3* 'Arg' alleli taşıyan bireylerde 'Trp/Trp' genotipli bireylere göre VKİ değeri yüksek bulunmuştur (p=0,049).

Tablo 4-41: *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I), *ADRB3* Trp64Arg genotiplerinin kontrol, osteopeni ve osteoporoz gruplarında VKİ değerlerine etkisi

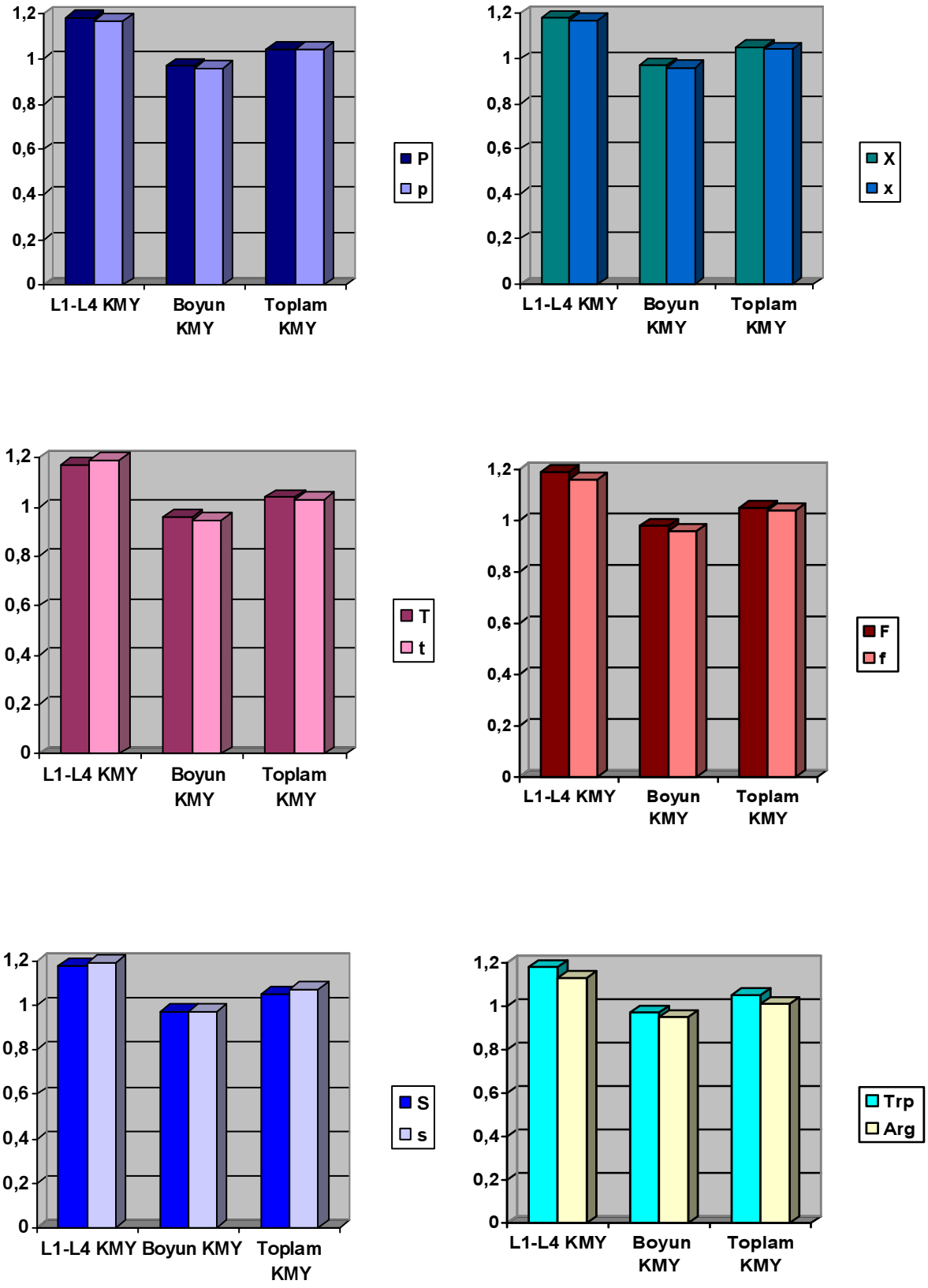
	Çalışma Grupları		
***ERα Pvu*II Genotipleri**	**Kontrol (n=53)**	**Osteopeni (n=121)**	**Osteoporoz (n=80)**
PP	33,10± 5,91	29,32± 5,46	27,02± 4,03
Pp	32,86± 4,92	30,23± 3,90	27,66± 4,23
pp	34,11± 5,10	31,32± 5,78	29,09± 4,29
***ERα Pvu*II Allelleri**			
P	32,93± 5,14	29,95± 4,42	27,47± 4,15
p	33,25± 4,95	30,60± 4,62	28,10± 4,27
***ERα Xba*I Genotipleri**	**Kontrol (n=53)**	**Osteopeni (n=110)**	**Osteoporoz (n=72)**
XX	35,37± 6,10	30,25±4,91	28,86± 4,96
Xx	33,25± 5,06	**29,52± 4,57**[c]	27,20± 4,11
xx	**30,98± 3,39**[a]	31,90± 5,24	28,61± 4,32
***ERα Xba*I Allelleri**			
X	33,74± 5,32	**29,76± 4,67**[d]	27,63± 4,37
x	32,72± 4,79	30,35± 4,91	27,57± 4,17
***COL1A1* Sp1 Genotipleri**	**Kontrol (n=52)**	**Osteopeni (n=121)**	**Osteoporoz (n=81)**
SS	33,71± 5,85	31,07± 5,24	27,91± 3,88
Ss	32,83± 4,39	**29,29± 4,06**[e]	27,73± 4,58
ss	-	30,26± 4,42	27,44± 5,75
***COL1A1* Sp1 Allelleri**			
S	33,27± 5,14	30,38± 4,87	27,83± 4,19
s	32,83± 4,39	**29,44± 4,08**[f]	27,71± 4,59
***VDR Fok*I Genotipleri**	**Kontrol (n=52)**	**Osteopeni (n=122)**	**Osteoporoz (n=81)**
FF	33,63± 4,77	30,63± 4,90	28,03± 4,16
Ff	33,74± 5,62	30,11± 4,87	27,52± 4,42
ff	**29,43± 3,79**[b]	29,86± 4,26	28,07± 3,38
***VDR Fok*I Allelleri**			
F	33,68± 5,13	30,38± 4,87	27,80± 4,26
f	32,94± 5,53	30,08± 4,76	27,57± 4,29
***VDR Taq*I Genotipleri**	**Kontrol (n=50)**	**Osteopeni (n=118)**	**Osteoporoz (n=81)**
TT	33,17± 4,49	30,80± 5,23	27,54± 4,03
Tt	33,13± 5,70	30,05± 4,57	27,54± 4,36
tt	31,36± 2,63	30,85± 4,34	29,38± 4,33
***VDR Taq*I Allelleri**			
T	33,15±2,63	30,39±4,87	27,54±4,16
t	32,85±5,33	30,23±4,50	28,04±4,38
***ADRB3* Trp64Arg Genotipleri**	**Kontrol (n=52)**	**Osteopeni (n=122)**	**Osteoporoz (n=80)**
Trp/ Trp	33,42± 5,20	30,62± 4,82	**27,36± 4,19**[g]
Trp/ Arg	32,45± 5,03	28,48± 4,48	29,64± 3,88
Arg/ Arg	-	-	-
***ADRB3* Trp64Arg Allelleri**			
Trp	33,27± 5,14	30,34± 4,82	**28,81± 4,21**[h]
Arg	32,45± 5,03	28,48± 4,48	29,64± 3,88

- Tablodaki % ve örnek sayısı olarak verilen değerlere ait gruplar arasındaki farklılık ileri ki-kare (χ^2) testi ile incelenmiştir.
- n: Örnek sayısı, [a]: p=0,063, [b]: p=0,076, [c]: p=0,034, [d]:p=0.043, [e]: p=0,059, [f]: p=0,067, [g]: p=0,052, [h]: p=0,049.

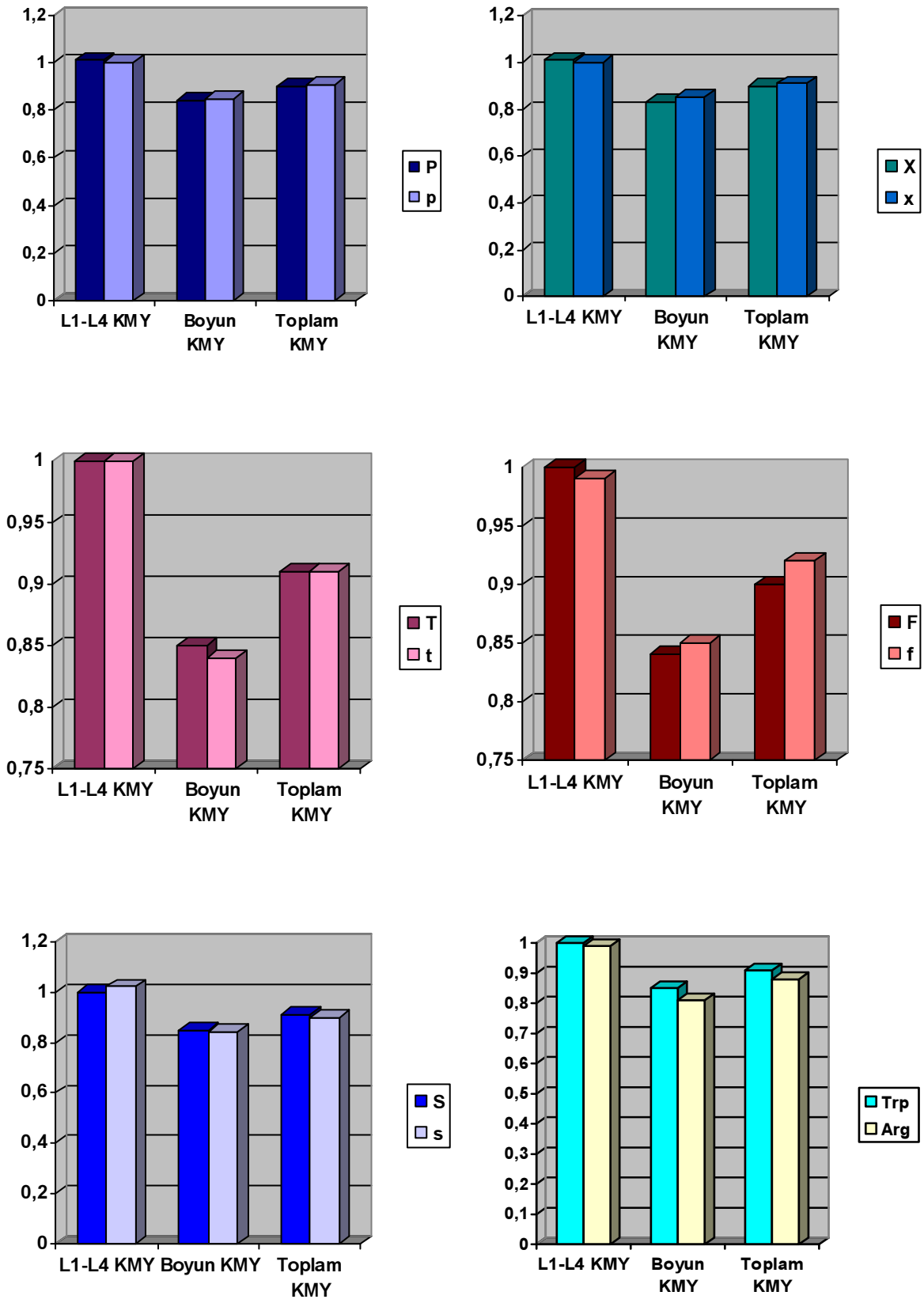
Şekil 4-4'te, kontrol grubunda *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I) ve *ADRB3* Trp64Arg allellerinin L_1-L_4, boyun ve toplam KMY değerlerine etkisi gösterilmiştir. Kontrol grubunda allellerin KMY değerleri üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Şekil 4-5'te, osteopeni grubunda *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I) ve *ADRB3* Trp64Arg allellerinin L_1-L_4, boyun ve toplam KMY değerlerine etkisi gösterilmiştir. Osteopeni grubunda 'p' alleli taşıyanlarda boyun (p: 0,85±0,08; PP: 0,81±0,07, p=0,016) ve toplam (p: 0,91±0,09; PP: 0,88±0,07, p=0,036) KMY değerlerinin, 'PP' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında yüksek olduğu gözlendi. 'X' alleli taşıyan bireylerde boyun KMY değeri, 'xx' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında düşük gözlendi (X: 0,83±0,08; xx: 0,87±0,08, p=0,024). 's' alleli taşıyan bireylerde L_1-L_4 KMY değeri, 'SS' genotipli bireylerden yüksek gözlendi (s:1,02±0,10; SS: 0,99±0,08, p=0,046). Ayrıca 'Arg' alleline sahip olanlarda boyun KMY değerinin 'Trp/Trp' genotipli bireylere oranla (Arg: 0,81±0,09; Trp/Trp: 0,85±0,08, p=0,038) daha düşük olduğu gözlendi.

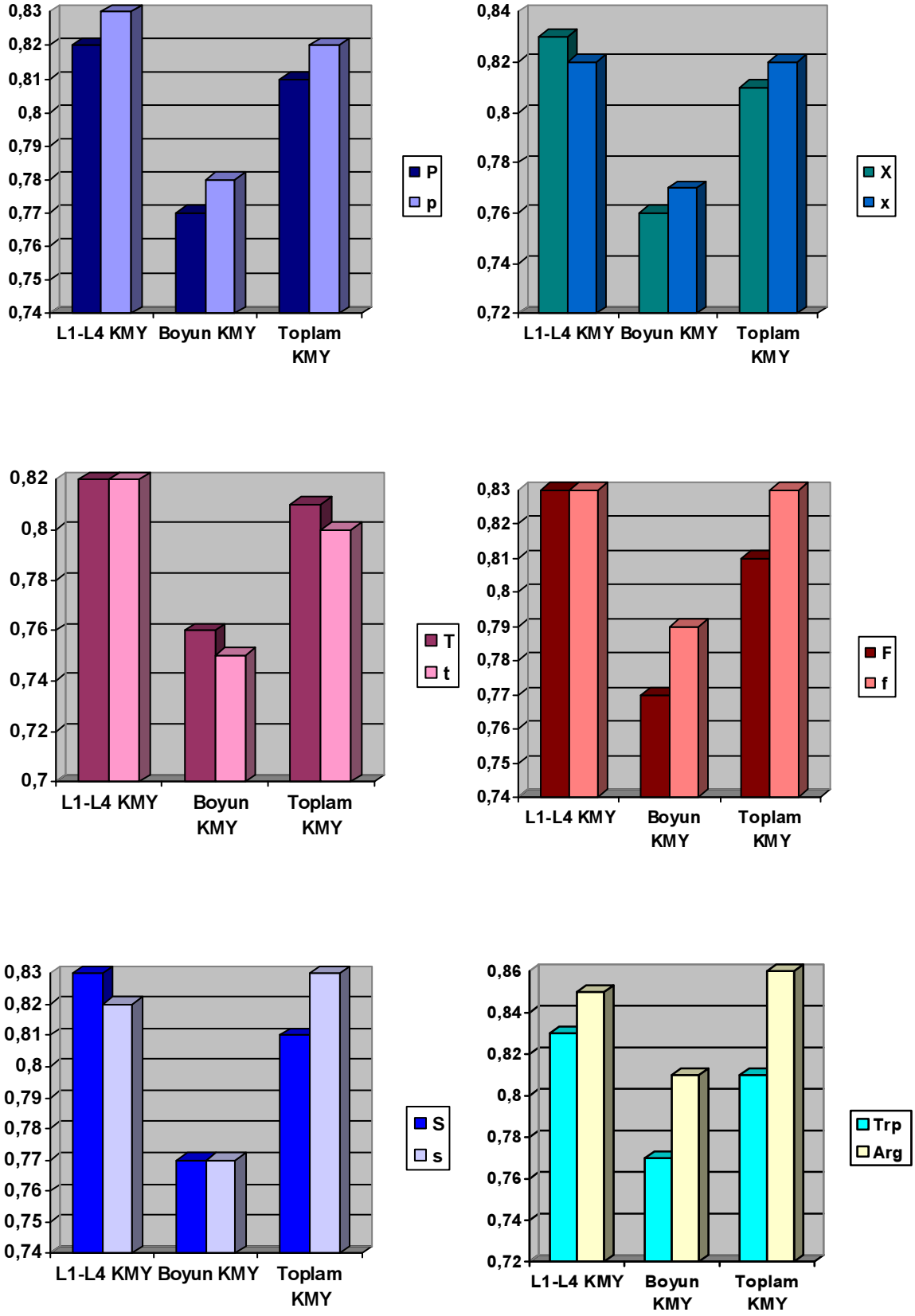
Şekil 4-6'da osteoporoz grubunda *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I) ve *ADRB3* Trp64Arg allellerinin L_1-L_4, boyun ve toplam KMY değerlerine etkisi gösterilmiştir. Osteoporoz grubunda 'f' alleli taşıyanlarda boyun KMY değerinin, 'FF' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında yüksek olduğu gözlendi (f: 0,79±0,09; FF: 0,75±0,10, p=0,046). Ayrıca 'Arg' alleline sahip olanlarda boyun (Arg: 0,81±0,08; Trp/Trp: 0,76±0,10, p=0,044) ve toplam (Arg: 0,86±0,07; Trp/Trp: 0,80±0,10, p=0,043) KMY değerleri, Trp/Trp genotipli bireylere oranla yüksek gözlendi.



Şekil 4-4: Kontrol grubunda allellerin KMY değerlerine etkisinin incelenmesi



Şekil 4-5: Osteopeni grubunda allellerin KMY değerlerine etkisinin incelenmesi

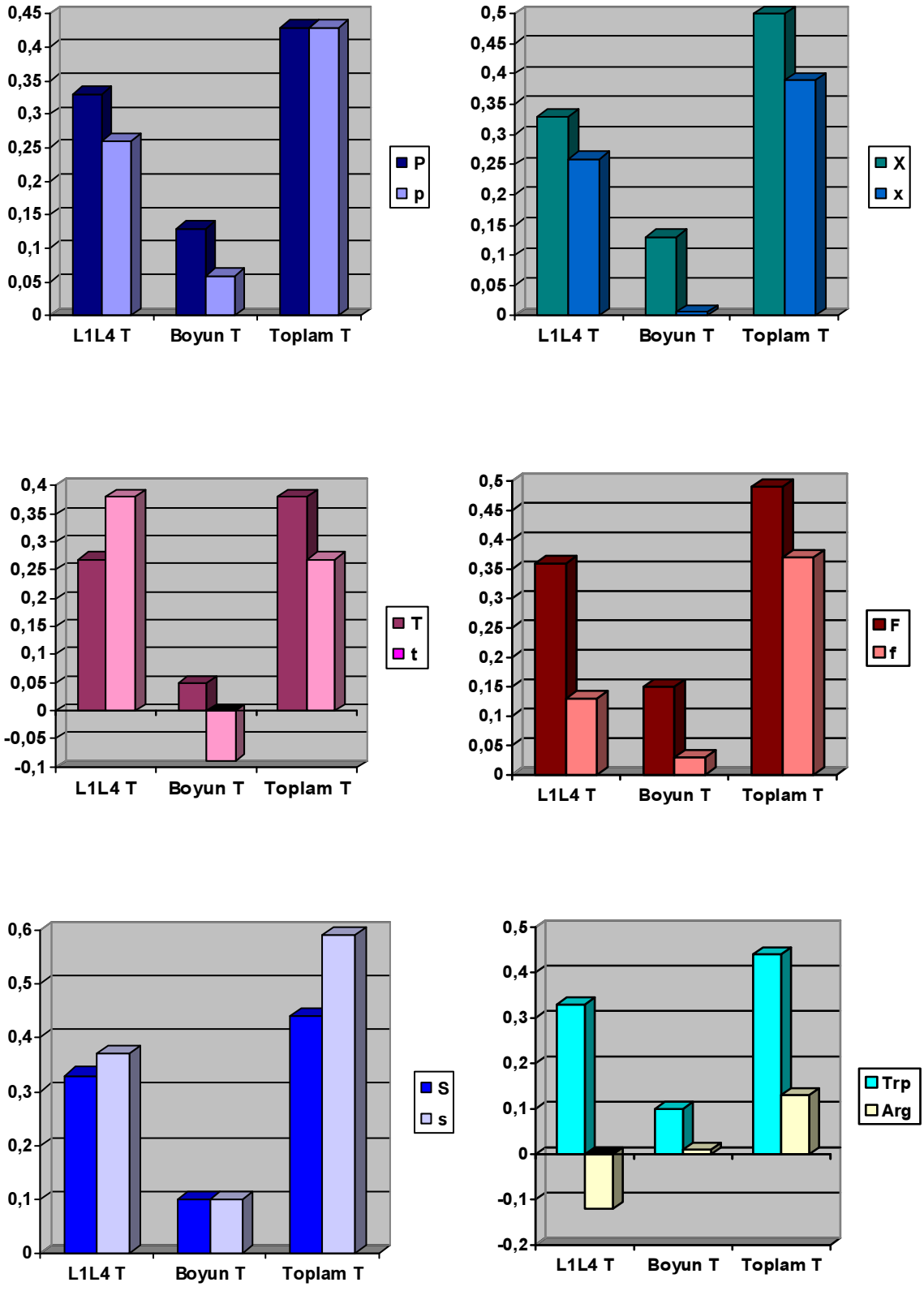


Şekil 4-6: Osteoporoz grubunda allellerin KMY değerlerine etkisinin incelenmesi

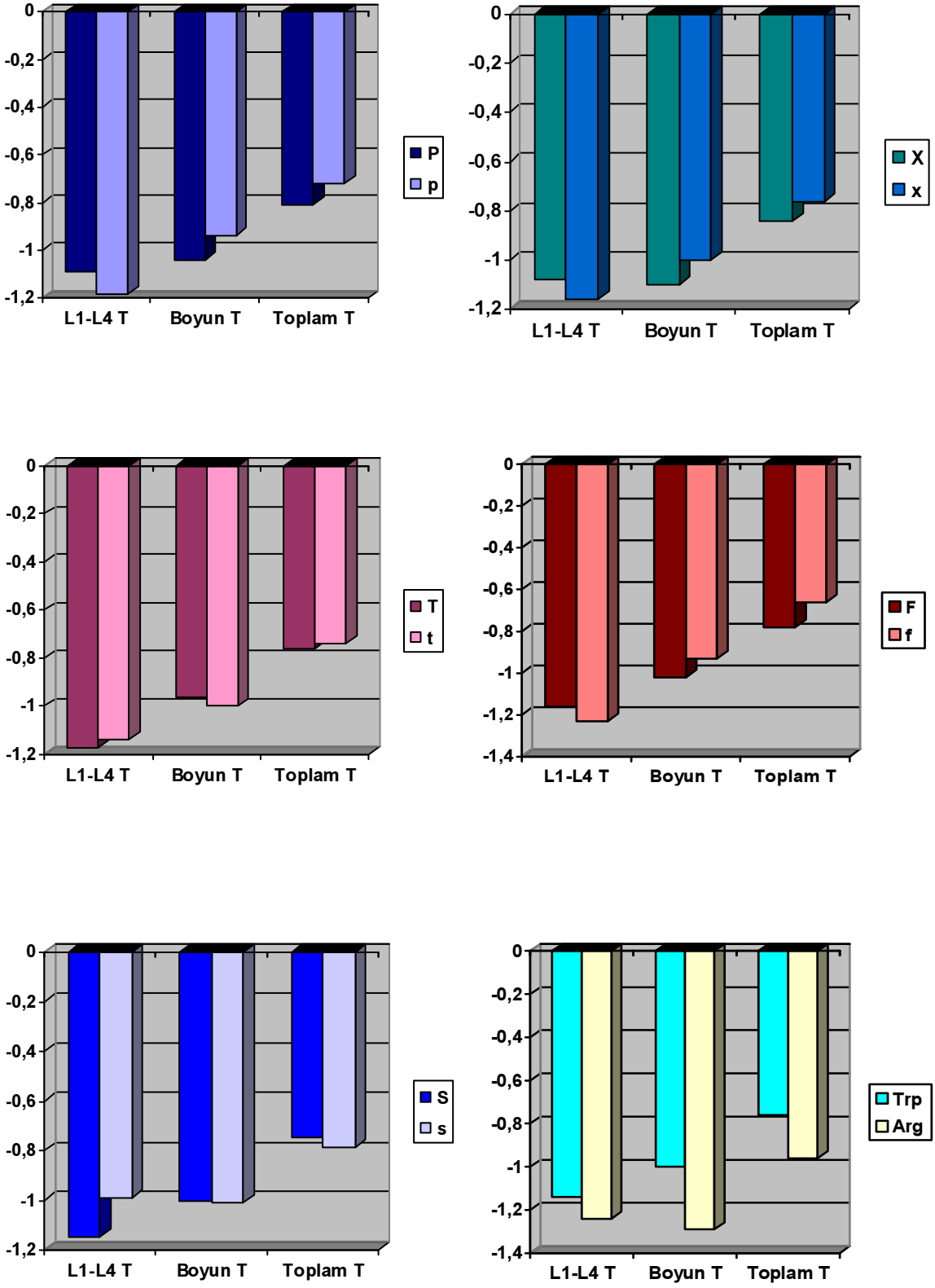
Şekil 4-7'de, kontrol grubunda *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I) ve *ADRB3* Trp64Arg allellerinin L_1-L_4, boyun ve toplam T skoru değerlerine etkisi gösterilmiştir. Kontrol grubunda allellerin T skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir (p>0,05).

Şekil 4-8'de, osteopeni grubunda *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I) ve *ADRB3* Trp64Arg allellerinin L_1-L_4, boyun ve toplam T skoru değerlerine etkisi gösterilmiştir. Osteopeni grubunda 'p' alleli taşıyanlarda, 'PP' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında, boyun T skoru değeri yüksek gözlendi (p:-0,94±0,66; PP:-1,26±0,62, p=0,030). 's' alleli taşıyan bireylerde, 'SS' genotipli bireylere göre L_1-L_4 T skoru değeri yüksek gözlendi (s: -0,99±0,81; SS: -1,26±0,63, p=0,046).

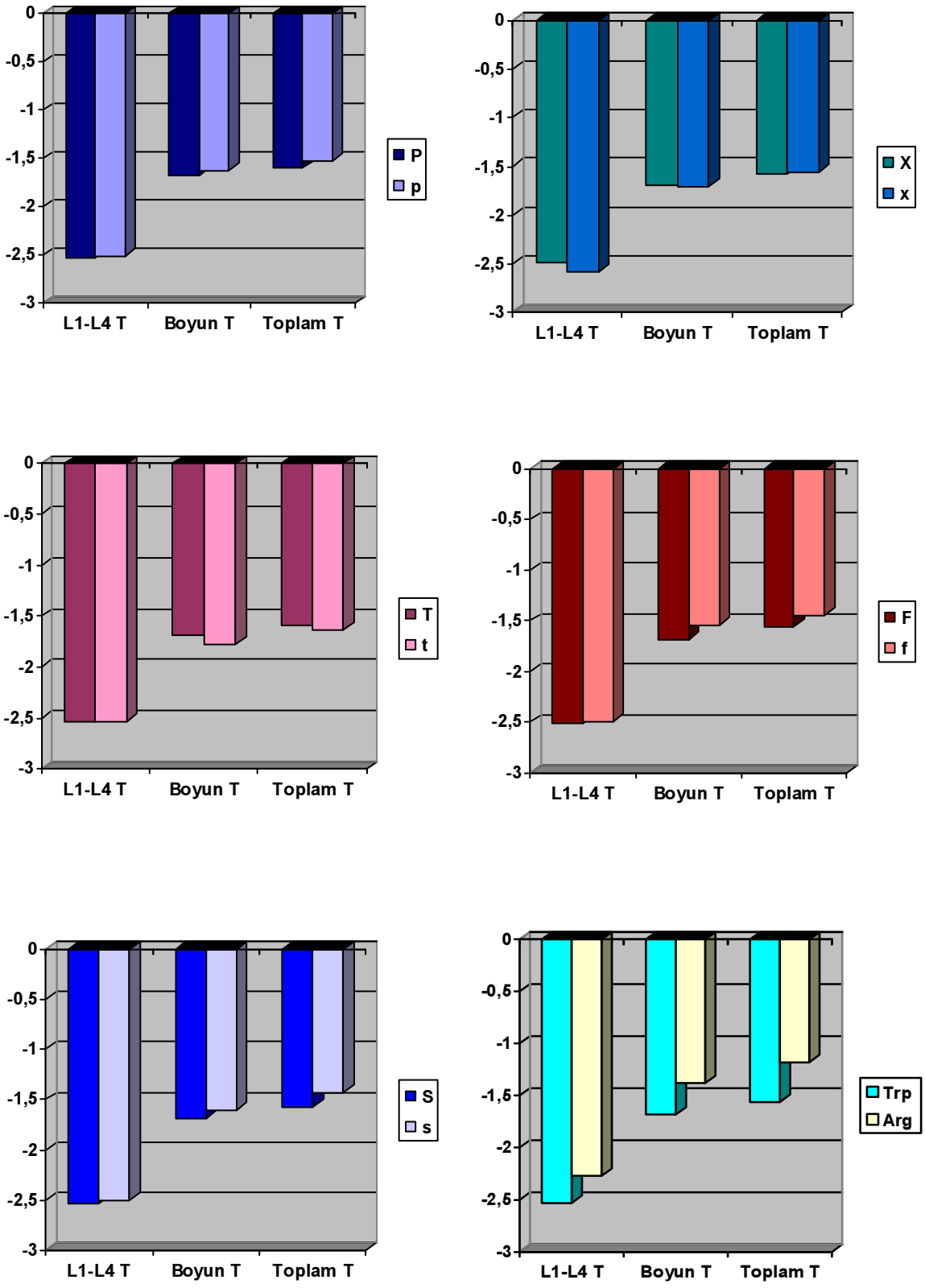
Şekil 4-9'da, osteoporoz grubunda *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I) ve *ADRB3* Trp64Arg allellerinin L_1-L_4, boyun ve toplam T skoru değerlerine etkisi gösterilmiştir.'Arg' alleli taşıyan osteoporotik hastalarda, toplam T skoru değeri 'Trp/Trp' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında yüksek gözlendi (Arg: -1,18±0,60; Trp/Trp: -1,65±0,80, p=0,036).



Şekil 4-7: Kontrol grubunda allellerin T skoru değerlerine etkisinin incelenmesi



Şekil 4-8: Osteopeni grubunda allellerin T skoru değerlerine etkisinin incelenmesi

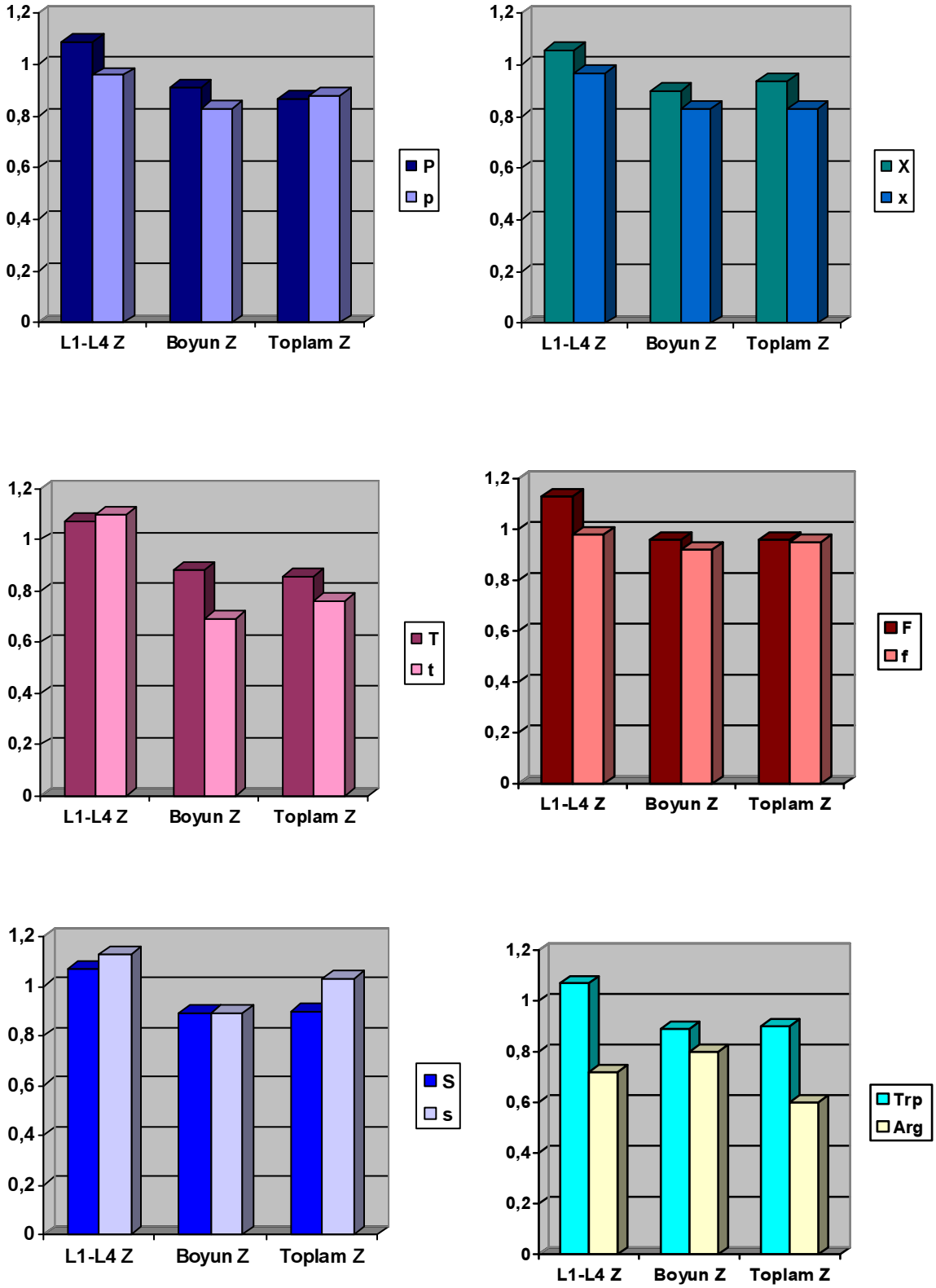


Şekil 4-9: Osteoporoz grubunda allellerin T skoru değerlerine etkisinin incelenmesi

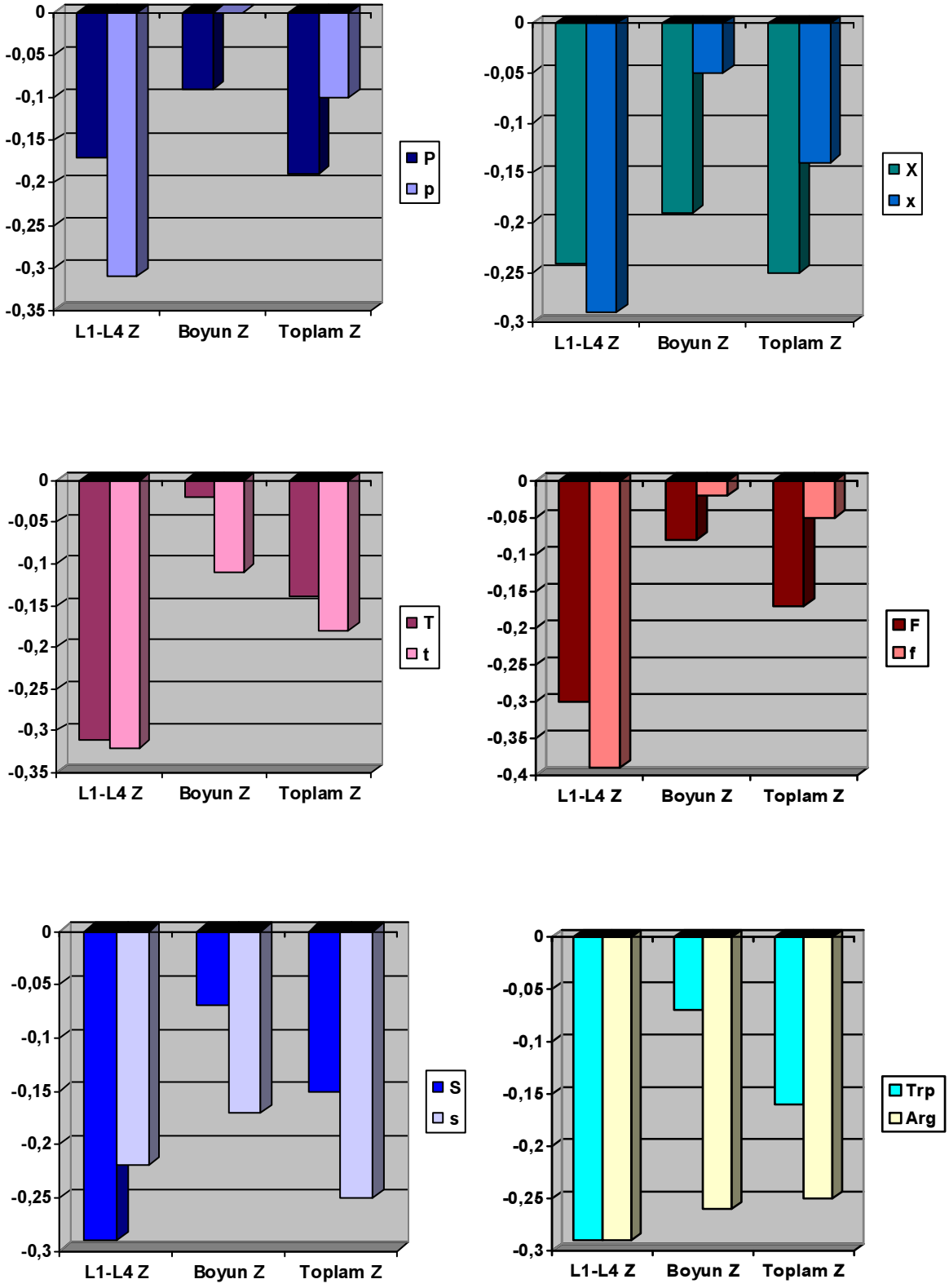
Şekil 4-10'da, kontrol grubunda *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I) ve *ADRB3* Trp64Arg allellerinin L_1-L_4, boyun ve toplam Z skoru değerlerine etkisi gösterilmiştir. Kontrol grubunda 't' alleli taşıyanlarda boyun Z skoru değeri, 'TT' genotipli bireylere göre düşük gözlendi (t: 0,69±0,56; TT: 1,33±0,88, p=0,039).

Şekil 4-11'de, osteopeni grubunda *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I) ve *ADRB3* Trp64Arg allellerinin L_1-L_4, boyun ve toplam Z skoru değerlerine etkisi gösterilmiştir. Osteopeni grubunda 'p' alleli taşıyanlarda boyun Z skoru değeri 'PP' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında yüksek gözlendi (p: 0,00±0,65; PP: -0,37±0,70, p=0,024). 'X' alleli taşıyan bireylerde boyun Z değeri 'xx' genotipli bireylere göre düşük gözlendi (X: -0,19±0,62; xx: 0,18±0,74, p=0,012).

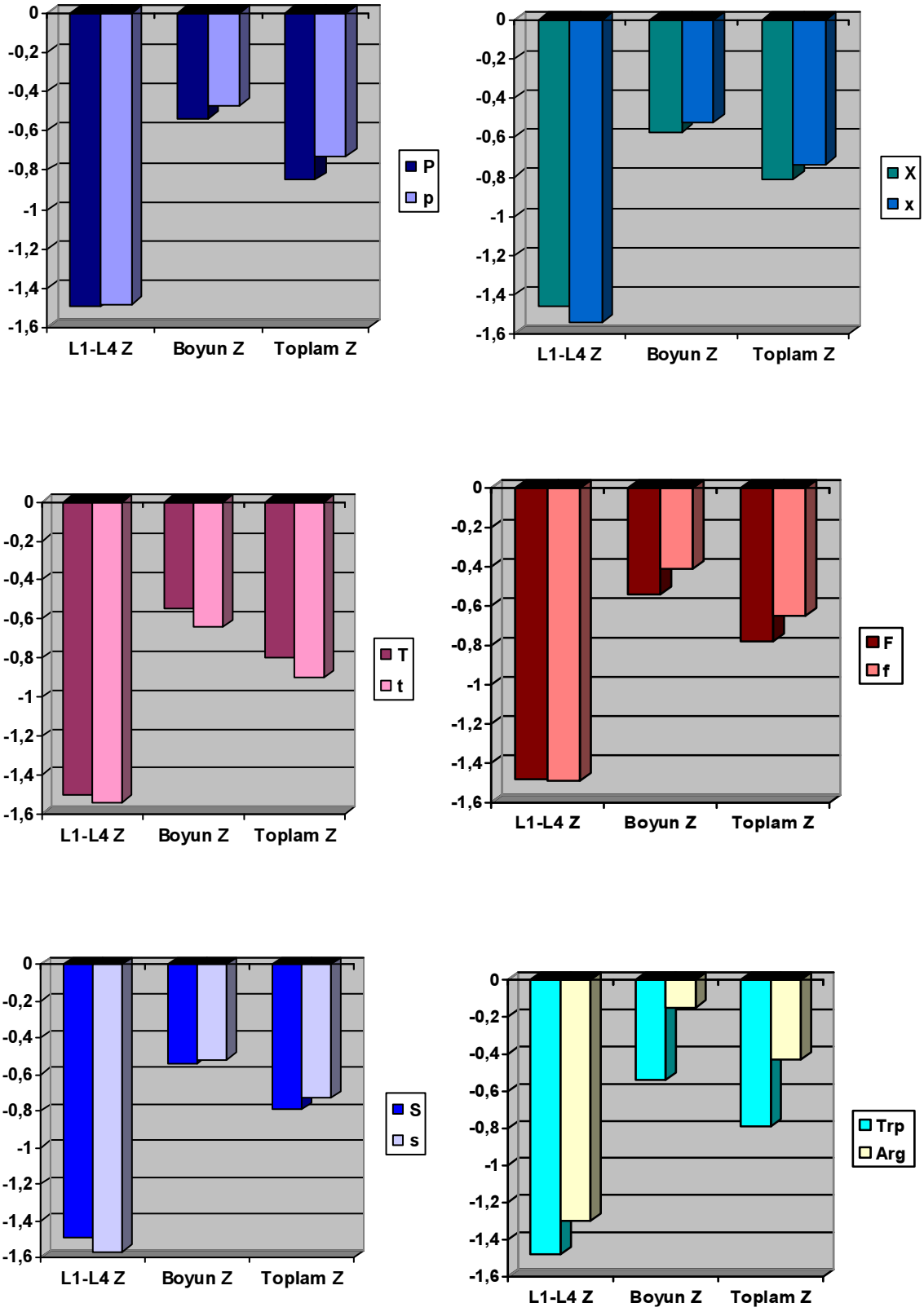
Şekil 4-12'de, osteoporoz grubunda *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I) ve *ADRB3* Trp64Arg allellerinin L_1-L_4, boyun ve toplam Z skoru değerlerine etkisi gösterilmiştir. 'Arg' alleli taşıyan osteoporotik hastalarda, 'Trp/Trp' genotipli bireylere göre boyun (Arg: -0,15±0,48; Trp/Trp: -0,63±0,71, p=0,015) ve toplam (Arg: -0,43±0,56; Trp/Trp: -0,87±0,73, p=0,031) Z skoru değerleri yüksek gözlendi.



Şekil 4-10: Kontrol grubunda allellerin Z skoru değerlerine etkisinin incelenmesi



Şekil 4-11: Osteopeni grubunda allellerin Z skoru değerlerine etkisinin incelenmesi



Şekil 4-12: Osteoporoz grubunda allellerin Z skoru değerlerine etkisinin incelenmesi

5. TARTIŞMA

Osteoporoz özellikle torakolomber vertebra, distal ön kol ve proksimal femurda düşük kemik kütlesi, kemiğin kırılganlığında artma, kemik mikromimarisinin bozulması ve sonuçta kırık riskinin artması ile karakterize multifaktöryel bir hastalıktır (Consensus Development Conference 1991, Kaynak: Holroyd ve ark. 2008). Hastalığın etiyopatojenezinde çevresel ve genetik faktörler yer almaktadır. Çevresel etkenlerden sigara ve alkol kullanımı, asitli içecek tüketimi ve proteinden zengin beslenmenin hastalığın gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir.

Sigara kullanımı ve osteoporozun ilişkilendirildiği çalışmaların birçoğunda sigaranın kemik yoğunluğunu azalttığı (Bauer ve ark. 1993; Lee ve ark. 2002), sigara içen kadın ve erkeklerde kırık riskinin içmeyenlere oranla daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır (Kanis ve ark. 2005).

Alkol kullanımının kemik ve kalsiyum metaboliması üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. Alkolün, osteoblast aktivitesini ve yeni kemik oluşumunu baskıladığı bildirilmiştir. Alkolün ayrıca osteoklast aktivitesini uyararak kemik rezorpsiyonuna neden olduğu, kronik alkol tüketiminin, bireylerde osteopenik iskelet oluşumu ve osteoporoz riskinin artması ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Chakkalakal 2005). Alkol tüketen bireylerde kemik kaybının daha yüksek, KMY değerlerinin ise daha düşük oranda olduğu ortaya konmuştur (Maddalozzo ve ark. 2009; Nackaerts ve ark. 2009). Buna karşılık, alkol kullanımının KMY üzerine koruyucu etkisinin olduğunu, alkol kullanan kadınların kullanmayanlara göre daha yüksek KMY değerlerine sahip olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Holbrook ve ark. 1993; Rapuri ve ark. 2000).

Çalışmamızda, sigara ve alkol kullanımının, toplumumuzda osteoporoz ve osteopeni gelişimine önemli bir etkisi olduğu gözlenmemiştir (Tablo 4-1, 4-2, 4-3, 4-4). Diğer araştırmalardan farklı olan bu bulgumuzun, sigara ve alkol kullanımının toplumumuzda postmenopozal kadınların yer aldığı yaş aralığında yaygın olmamasının yanı sıra, kontrol ve hasta gruplarında sigara ve alkol kullanımının benzer oranda olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Asitli içecek tüketiminin kemik üzerine olumsuz etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca bu içeceklerin içerdikleri kafeinin de osteoporoz için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (Massey ve ark. 1993; Rapuri ve ark. 2001). Kola tüketiminin, kadınlarda düşük KMY değerleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Tucker ve ark. 2006). Çalışmamızda asitli içecek tüketiminin kontrol grubumuzda daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 4-1, 4-2, 4-3, 4-4). Kontrol grubunu oluşturan bireylerin hasta gruplarına göre nispeten daha düşük yaş grubunda olmalarının bu oranı etkilediği düşünülmektedir.

Proteinden zengin diyetin idrarla kalsiyum atılımını arttırdığı bilinmektedir. Aşırı hayvansal protein yüklü diyetle beslenme, özellikle böbrek fonksiyonlarında yavaşlama nedeniyle, tamponlama kapasitesinin azaldığı yaşlı kişilerde kalsiyum homeostazını olumsuz etkileyebilir (Frassetto ve ark. 2000). Proteinden fakir beslenmenin de kemik kütlesine olumsuz etkisinin olduğu Munger ve ark. (1999) tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Proteinden fakir beslenme, kas kuvvetsizliği ve hareket koordinasyonunda bozulmalara neden olarak düşmelere meyli de arttırmaktadır. Yapılan bir çalışmada, artmış protein alımının, azalmış kalça kırığı riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Wengreen ve ark. 2004). Ayrıca hayvansal kaynaklı proteinle beslenmenin kemik üzerine olumlu etkilerinin olduğu Promislow ve ark. (2002) tarafından bildirilmiştir. Çalışmamızda proteinden zengin diyetle beslenme oranının kontrol grubunu oluşturan bireylerde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 4-1, 4-3, 4-4). Proteinden zengin diyetle beslenme oranı çalışma gruplarımızda kontrol>osteopeni>osteoporoz sırasını takip etmektedir (Kontrol→Osteoporoz, p=0,007; Osteopeni →Osteoporoz, p=0,012). Bu bulgu, Munger ve ark. (1999) ile Promislow ve ark. (2002)'nın çalışmalarıyla uyumluluk göstermektedir. Ayrıca kontrol grubumuzun sayıca osteopeni ve osteoporoz hasta gruplarından az olmasının bu değerlendirmeyi etkilediği kanaatindeyiz.

Yüksek VKİ'nin osteoporoz gelişimine karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir. Yapılan birçok çalışma ile obez bireylerin daha yüksek KMY değerlerine sahip olduğu ve bu bireylerin kırık risklerinin obez olmayanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (Margolis ve ark. 2000; Nguyen ve ark. 2005). Çalışmamızda osteopeni ve osteoporoz hasta gruplarında VKİ değerleri daha düşük bulunmuştur (Tablo 4-1, 4-2,

4-3, 4-4). VKİ değerleri çalışma gruplarımızda osteoporoz<osteopeni<kontrol sırasıyla artış göstermektedir. Bulgularımız bu açıdan literatürlerle uyumluluk göstermektedir.

Genetik faktörlerin osteoporozun etiyopatojenezinde yer aldığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bugüne kadar yapılan genetik çalışmalar kemik mineral yoğunluğu fenotipi üzerine yoğunlaşmıştır (Duncan ve Brown 2008). İkiz ve aile çalışmaları osteoporozun ailesel olduğunu ve hastalığın yaygın olduğu ailelerde genetik faktörlerin baskın olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda, kemik kütlesindeki değişikliğin ve kemik mineral yoğunluğunun kalıtımsal olduğu gösterilmiştir (Smith ve ark. 1973; Pocock ve ark. 1987; Arden ve ark. 1996). Hastalığın gelişiminde etken olarak çok sayıda aday gen ileri sürülmüş ve çeşitli toplumlarda incelenmiştir (Grant ve ark. 1996; Gross ve ark. 1996; Kobayashi ve ark. 1996).

Osteoporoz genetiğinde son yıllarda en çok çalışılan genlerden biri östrojen reseptör (ER) genidir. Östrojenin iskelet oluşumu ve gelişiminde yararlı etkileri bulunmaktadır. Bunlar arasında kortikal ve trabeküler kemik metabolizmasının düzenlenmesi, doruk kemik kütlesine ulaşılması ve kemik kaybının önlenmesi önemli bir yer tutar (Compston 2001). Östrojen, osteoblast farklılaşması, tip 1 kollajen yapımı, osteoklast aktivitesi ve apoptozu üzerine etkilidir (Spelsberg ve ark. 1999). Östrojen, osteoblastlardaki osteoprotegerin (OPG) yapımını uyararak kemik üzerine anti-rezorptif etkide bulunurken, postmenopozal kadınlarda görülen östrojen eksikliği, kemik rezorpsiyonunda görevli olan sitokinlerin artmasına neden olur (Sipos ve ark. 2009). Östrojen, etkilerini sitozol ve çekirdekte bulunan spesifik östrojen reseptörlerine (ER) bağlanarak gösterir. (Gennari ve ark. 2005). *ERα*, kemikteki östrojen fonksiyonunda major reseptör olarak görev alır. *ERα* geni üzerinde tanımlanan çok sayıda polimorfik bölge arasında en çok çalışılanlar, intron 1 bölgesindeki *Pvu*II ve *Xba*I restriksiyon fragmanı uzunluk polimorfizmleridir. *ERα* geni, KMY farklılıklarının belirlenmesinde önemli aday genlerden biri olup *ERα* gen polimorfizmleriyle KMY arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmıştır.

Willing ve ark. (1998), Michigan-Amerika'da pre- ve perimenopozal kadınlarda, *ERα Pvu*II 'pp' genotipli bireylerin lomber vertebra KMY değerinin (1,228±0,02), 'PP' (1,312±0,023; p<0,005) ve 'Pp' (1,305±0,01; p<0,001) genotipli bireylere oranla daha düşük olduğu gözlenmiştir. Aynı şekilde toplam vücut KMY değerlerinin de 'pp' genotipli bireylerde, 'PP' (p<0,05) ve 'Pp' (p<0,001) genotipli bireylerle

karşılaştırıldığında daha düşük olduğu saptanmıştır. Genotip frekansları PP, Pp ve pp genotipli bireylerde sırasıyla: % 18, % 53 ve % 29; XX, Xx ve xx genotipli bireylerde ise: % 10, % 48 ve % 42 olarak saptanmıştır.

Becherini ve ark. (2000), 50-73 yaş aralığında (Yaş ort.: 58,2±5,9) 610 postmenopozal İtalyan kadın üzerinde yaptıkları incelemede, *Pvu*II ve *Xba*I polimorfizmleri ile KMY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Genotip frekansları PP, Pp ve pp genotipli bireylerde sırasıyla: % 22,9, % 46,9 ve % 30,3. XX, Xx ve xx genotipli bireylerde ise: % 11,3, % 44,3 ve % 44,3'dir.

Salmen ve ark. (2000), 322 Finlandiyalı kadın üzerinde *ERα* genotiplerinin KMY ve hormon replasman tedavisine (HRT) olan etkilerini inceledikleri plasebo kontrollü araştırmalarında, HRT almayan grupta 'PP' ve 'Pp' genotipli bireylerde, 'pp' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında lomber vertebra KMY değerindeki azalmanın daha fazla olduğu (p=0,002), 'PP' ve 'Pp' genotipli bireylerin menopoz sonrası hızlı kemik kayıp risklerinin daha yüksek olabileceği belirtilmiştir. Genotip frekansları PP, Pp ve pp genotipli bireylerde sırasıyla: % 17,1, % 50,0 ve % 32,9'dir.

Bagger ve ark. (2000), Danimarka'da 499 postmenopozal kadın ve 18 yıl takip edilen 101 postmenopozal kadın üzerinde *ERα* genindeki *Pvu*II ve *Xba*I polimorfizmleri ile KMY arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, *ERα* genotip frekans değerleri beyaz ırk ve Asya populasyonuna yakın bulunmuştur (PP: % 22,9, Pp: % 46,9 ve pp: % 30,3; XX: % 11,3, Xx: % 44,3 ve xx: % 44,3). Buna karşılık *ERα* genotip ve allelleri herhangi bir KMY değeri ile ilişkilendirilmemiştir. Aynı zamanda 6 yılda kalça ve belde oluşan kemik kaybı ve 18 yıl içinde ön kolda ölçülen kemik kaybı değerleri ile *ERα* genotipleri arasında da bir ilişki gözlenmemiştir.

Yamada ve ark. (2002), *ERα* genindeki *Pvu*II ve *Xba*I polimorfizmleri ile KMY arasındaki ilişkiyi 40-79 yaş aralığında olan Japon 1120 erkek ve 1110 kadın üzerinde inceledikleri araştırmalarında, 60 yaş ve üzeri kadınlarda 'PP' (CC) genotipli bireylerin 'pp' (TT) genotipli bireylere oranla, femur boynu (p=0,017), trokanter (p=0,014) ve toplam vücut (p=0,030) KMY değerlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. ('PP' genotipli bireylerin femur boynu, trokanter ve toplam vücut KMY değerleri sırasıyla, 0,589±0,009, 0,491±0,009 ve 0,860±0,009; 'pp' genotipli bireylerin femur boynu, trokanter ve toplam vücut KMY değerleri sırasıyla, 0,620±0,006, 0,520±0,007 ve 0,887±0,006). *Xba*I polimorfizmi incelendiğinde ise, 60 yaş ve üzeri kadınlarda 'XX'

(GG) genotipli bireylerin femur boynu KMY değerlerinin, ‘xx’ (AA) ve ‘Xx’(AG) genotipli bireylerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu gözlenmiştir (XX: 0,563±0,020, xx: 0,614±0,005 ve Xx: 0,610±0,007; p=0,036).

Nam ve ark. (2005) tarafından 45-84 yaş aralığında olan 174 postmenopozal Koreli kadında *ERα* genindeki *Pvu*II ve *Xba*I polimorfizmleri ve KMY arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada, PP, Pp ve pp genotip frekansları sırasıyla: % 14,9, % 46 ve % 39,1 (p=0,70); XX, Xx ve xx genotip frekansları ise: % 3,5, % 29,3 ve % 67,2 (p=0,52) olduğu bulunmuştur. ‘Pp’ genotipli bireylerde, femur boynu (0,75±0,01; p=0,018) ve Ward’s KMY değerlerinin (0,59±0,01; p=0,042) ‘pp’ genotipli bireylerle (0,71±0,01−0,55±0,01) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. ‘PP’ genotipli bireylerin lomber vertebra KMY değerlerinin en düşük (0,88±0,03), ‘pp’ genotipli bireylerin en yüksek (0,91±0,02) olduğu fakat bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı saptanmıştır (p>0,05). *Xba*I ‘xx’ genotipli bireylerin lomber vertebra KMY değerlerinin en yüksek (XX: 0,86±0,06, Xx: 0,87±0,02 ve xx: 0,91±0,01) olduğu, fakat bu farkın da istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı saptanmıştır (p>0,05).

Jian ve ark. (2005)’nın, 1207 bireyden oluşan 384 Çinli ailenin *ERα* geninin KMY ve VKİ ile ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, *ERα Pvu*II ve *Xba*I polimorfizmleri ile KMY ve VKİ arasında önemli bir ilişki saptanmamıştır.

Rapuri ve ark. (2006)’nın, Omaha-Nebraska-Amerika’da 65-77 yaş aralığında olan (yaş ort.: 71±3) 489 postmenopozal kadın üzerinde *ERα Pvu*II ve *Xba*I polimorfizmlerinin KMY, biyokimyasal parametreler, kemik kaybı ve östrojen tedavisine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında, iki polimorfizmin de KMY değerleri ve biokimyasal parametrelerle ilişkili olmadığını saptamışlardır. Ancak plasebo grupta ‘pp’ ve ‘xx’ genotipli bireylerdeki kemik kaybının, ‘PP’ ve ‘XX’ genotipli bireylerle karşılaştırıldığında daha fazla olduğu fakat bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gözlenmiştir. Östrojen tedavisi sonucu toplam vücut KMY değerlerindeki değişim, ‘PP’ genotipli bireylerde, ‘pp’ genotipli bireylere oranla daha yüksek bulunmuştur (% 2,48±0,55−% 0,66±0,46).

Wang ve ark. (2007), 4297 Çinli kadının dahil edildiği 1994-2006 yılları arasında yapılan çalışmaları derledikleri meta-analizde, *ERα Pvu*II polimorfizminin femur boynu KMY’si ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu (p=0,038) fakat lomber

vertebra KMY'si ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. 'PP' genotipli bireylerin, 'Pp' ve 'Pp/pp' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında, femur boynu KMY değerinin daha düşük olduğu saptanmış (p=0,036), buna karşılık *Xba*I polimorfizmi ile femur boynu ve lomber vertebra KMY'si arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Ivanova ve ark. (2007)'nın 46-65 yaş aralığında 180 normal KMY ve 220 düşük KMY değerine sahip toplam 400 postmenopozal Bulgar kadın üzerinde yaptıkları araştırmada, düşük KMY değerlerinin *ERα* genindeki *Pvu*II ve *Xba*I polimorfizmleriyle ilişkili olduğu gözlenmiştir. Genotip ve allel frekansları PP, Pp ve pp genotipli bireylerde, normal KMY değerlerine sahip kişilerin oluşturduğu grupta (NKMY) sırasıyla; % 12, % 59 ve % 29, düşük KMY değerlerine sahip kişilerden oluşan grupta (DKMY) ise % 26, % 50 ve % 24 bulunmuştur. XX, Xx ve xx genotipli bireylerde ise NKMY grupta sırasıyla; % 14, % 63 ve % 23, DKMY grupta ise % 33, %50 ve % 17'dir. DKMY grupta, NKMY grup ile karşılaştırıldığında 'PP' (% 26-% 12) ve 'XX' (% 33-% 14) genotipli birey sayısının daha fazla olduğu ($p<0,05$), 'pp' (% 24-% 29) ve 'xx' (% 17-% 23) genotipli bireylerin daha az olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). NKMY'de L_1-L_4 (lomber vertebra)−femur boynu KMY değerleri PP, Pp ve pp genotipli bireylerde sırasıyla 0,956±0,023−0,840±0,035, 0,983±0,009−0,869±0,024 ve 0,996±0,019−0,893±0,031 iken, DKMY'de 0,701±0,089−0,516±0,015, 0,714±0,098−0,681±0,014 ve 0,768±0,055−0,759±0,053'tür. NKMY'de L_1-L_4−femur boynu KMY değerleri, XX, Xx ve xx genotipli bireylerde 0,876±0,015−0,846±0,054, 0,868±0,008−0,873±0,046 ve 0,861±0,010−0,903±0,031 iken, DKMY'de 0,701±0,089−0,516±0,015,0,714±0,098−0,681±0,014 ve 0,768±0,055−0,759±0,053'tür. Çalışma sonucunda düşük KMY için bağıl riskin *Xba*I genotiplerinde *Pvu*II genotipleri (bağıl risk: 1,35) ile karşılaştırıldığında daha fazla olduğu (bağıl risk: 1,51) belirtilmiştir.

Perez ve ark. (2008), Arjantin Cordoba'da 68 sağlıklı, 54 osteopenik ve 64 osteoporotik postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, *VDR* (BsmI, *Fok*I) ve *ERα* (*Pvu*II, *Xba*I) genotiplerinin ve bazı klinik parametrelerin KMY ile ilişkisini incelemişlerdir. Genotip ve allel frekansları PP, Pp ve pp genotipli bireylerde kontrol grubunda sırasıyla; % 17,2, % 50,0 ve % 32,8, osteopenik grupta; % 8,8, % 52,9 ve % 38,2, osteoporotik grupta ise % 17,0, % 52,8 ve % 30,2 ($p>0,05$). XX, Xx ve xx genotipli bireylerde kontrol grubunda sırasıyla; % 6,9, % 53,41 ve % 39,7, osteopenik

grupta; % 11,8, % 47,1 ve % 41,2 , osteoporotik grupta ise % 13,2, % 47,2 ve % 39,6 ($p>0,05$) bulunmuştur. Çalışma gruplarında genotip ve allel frekansları bakımından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş, *ERα* genotip dağılımları her üç grupta da benzerlik göstermiştir ($p>0,05$). Boy oranının, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında osteopenik ve osteoporozlu kadınlarda daha düşük ($p<0,05$), aynı zamanda kilo ve vücut kitle indeksinin osteoporotik kadınlarda en düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,01$). (VKİ, sağlıklı grupta 27,02±0,55, osteopeniklerde 26,39±0,62, osteoporozlu hastalarda 24,65±0,52). Lomber vertebra−femur boynu KMY'si sağlıklı grupta sırasıyla 1,161±0,01−0,942±0,001, osteopeniklerde 0,877±0,01−0,720±0,01, osteoporozlu hastalarda 0,669±0,01−0,577±0,01 bulunmuştur. Lomber vertebra−femur boynu T skoru sağlıklı grupta 0,77±0,13−0,29±0,13, osteopeni grubunda -1,38±0,08−1,25±0,10, osteoporoz grubunda ise -2,95±0,09−-2,72± 0,07 olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda kontrol, osteopeni ve osteoporoz olmak üzere üç gruptan elde edilen *ERα PvuI*I ve *Xba*I genotip dağılımları diğer toplumlarda yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında, *Pvu*II frekanslarının beyaz ırk ve Asya toplumuna yakınken, *Xba*I frekanslarımızın farklı olduğu gözlenmiştir. *Xba*I frekanslarına en yakın olan sonuç, Ivanova ve ark. (2007)'nın Bulgarlarda yaptığı çalışma sonuçlarıdır. Bu polimorfizmler, yapılan çeşitli çalışmalarda farklı dağılım göstermektedir. Bu nedenle bu polimorfizmlerin genotip dağılım oranındaki varyasyonun etnik farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda *ERα PvuI*I genotiplerinin osteopeni ve osteoporoza yatkınlığa etkisi incelendiğinde, osteopenik grupta; boyun, üst boyun, alt boyun, şaft ve toplam KMY değerlerinin PP<Pp<pp sırasıyla arttığı gözlenmiştir. Bu değerler açısından PP/pp genotipleri ile sözkonusu KMY değerleri arasında anlamlı farklılık elde edilmiştir ($p<0,05$). PP/Pp genotiplerinde boyun, üst boyun ve alt boyun KMY değerleri farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Kontrol ve osteoporotik hasta gruplarında ise, *ERα PvuI*I genotiplerinin KMY değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-23). *ERα PvuI*I genotiplerinin T skoruna etkisi incelendiğinde osteopenik grupta boyun T skorunun PP<Pp<pp, üst boyun T skoru değerlerinin ise PP<pp<Pp sırasıyla arttığı gözlenmiştir. PP/Pp genotipli bireyler arasında bu T skoru değerleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol ve osteoporotik hasta gruplarında

ise genotiplerin T skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-29).

ERα PvuII genotiplerinin Z skoruna etkisi incelendiğinde kontrol grubunda L_3 değeri Pp<pp<PP şeklinde artmaktadır. PP/Pp genotipleri arasında L_3 değeri açısından farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Osteopenik grupta ise boyun, üst boyun ve wards Z skoru değerleri PP<pp<Pp sırasına göre artış gösterirken; L_1-L_2 Z skoru değerinde pp<PP=Pp ilişkisi gözlenmiştir. PP/Pp genotipleri karşılaştırıldığında boyun, üst boyun ve wards Z skoru değerleri farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Pp/pp genotipli bireyler arasında ise L_1-L_2 Z skoru farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Kontrol ve osteoporotik hasta gruplarında ise genotiplerin Z skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-35).

Çalışmamızda *ERα PvuII* genotiplerinin KMY üzerine özellikle osteopenik grupta etkisi olduğu gözlenmiştir. Osteopenik gruba ait bulgumuz *PvuII* 'PP' ve 'Pp' genotiplerinin düşük KMY riski oluşturması açısından Salmen ve ark. (2000)'nın Finli kadınlarda, Yamada ve ark. (2002)'nın Japon kadınlarda, Nam ve ark (2005)'nın Koreli postmenopozal kadınlarda, Ivanova ve ark. (2007)'nın düşük KMY'li Bulgar kadınlarda yaptıkları çalışmalar ile Wang ve ark. (2007)'nın Çinlilerde yaptığı metaanaliz sonuçlarıyla uyumlu iken; Willing ve ark. (1998)'nın Amerikalı pre-perimenopozal kadınlarda, Becherini ve ark. (2000)'nın İtalyan postmenopozal kadınlarda, Bagger ve ark. (2000)'nın postmenopozal Danimarkalı kadınlarda, Jian ve ark. (2005)'nın Çinli kadınlarda, Rapuri ve ark. (2006)'nın Amerikalı postmenopozal kadınlarda ve Perez ve ark. (2008)'nın Arjantinli osteopenik ve osteoporotik kadınlarda yaptıkları çalışma bulguları ile uyumlu olmadığı görülmektedir. Diğer taraftan, osteoporoz grubumuzda *PvuII* genotiplerinin KMY değerlerine etkisinin bulunmaması yukarıda açıklanan toplum çalışmaları ile tersine ilişkilidir.

Çalışmamızda *ERα XbaI* genotiplerinin osteopeni gelişiminde etkili olduğu, 'X' alleli taşıyan bireylerin boyun KMY ve Z skoru değerlerinin düşük olup, bu alleli taşımanın osteopeni riskini arttırdığı gözlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 4-5, 4-11). Osteopenik grupta *ERα XbaI* genotiplerinin KMY değerlerine etkisi incelendiğinde boyun KMY değeri 'X'<xx sırasına göre, Z skoru değerlerine etkisi incelendiğinde ise, boyun Z skoru değeri XX<Xx<xx sırasına göre artış göstermiştir. XX/xx ve Xx/xx genotipleri arasında boyun Z skoru farklıdır ($p<0,05$). Kontrol ve osteoporotik hasta

gruplarında *Xba*I genotiplerinin KMY, T ve Z skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 4-36).

Çalışmamızda kontrol grubumuzu oluşturan bireylerde lomber vertebra (L_1-L_4) ve femur boynu KMY değerleri, *ERα Pvu*II PP, Pp ve pp genotiplerine göre sırasıyla 1,22±0,09−0,99±0,12; 1,17±0,13−0,96±0,10; ve 1,19±0,07−0,96±0,09 iken, osteopeni grubumuzda 1,02±0,10−0,81±0,07; 1,00±0,09−0,85±0,08; ve 0,99±0,07−0,86±0,07'dir (Tablo 4-23). *ERα Xba*I polimorfizmi XX, Xx, xx genotiplerine göre lomber vertebra (L_1-L_4)−femur boynu KMY değerleri kontrol grubunda 1,22±0,09−1,00±0,13; 1,17±0,12−0,96±0,10; 1,19±0,08−0,96±0,10; osteopeni grubunda 1,02±0,10−0,83±0,08; 1,01±0,09−0,83±0,08 ve 0,99±0,06−0,87±0,08'dir (Tablo 4-24).

Osteopeni grubumuzda *ERα Pvu*II 'PP' genotipi taşıyan bireylerde, 'pp' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında boyun (p=0,014), üst boyun (p=0,038), alt boyun (p=0,013), şaft (p=0,04) ve toplam KMY (p=0,044) değerleri; 'Pp' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında boyun (p=0,038), üst boyun (p=0,032), alt boyun (p=0,025) değerleri düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 4-23). Bu çalışmada *Pvu*II 'PP' genotipinin osteopeni riskini arttırdığı saptanmış, ancak *Xba*I polimorfizmi ile osteopeni ve osteoporoz arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir.

Bulgularımız, Perez ve ark. (2008)'nın Arjantinli kadınlarda yaptığı çalışmanın sonuçları ile *ERα Pvu*II ve *Xba*I polimorfizmlerinin osteoporotik hasta ve sağlıklı kontrollerde genotip ve allel dağılımlarının benzer olması ve hasta/kontrol grupları arasında farklılık olmaması açısından uyumludur. Sağlıklı kontrollerde lomber vertebra ve femur boynu KMY değerleri sırasıyla, Perez ve ark. (2008): 1,16 ve 0,94, çalışmamızda: 1,18 ve 0,97; osteopenik grupta lomber vertebra ve femur boynu KMY değerleri sırasıyla, Perez ve ark. (2008): 0,87 ve 0,72, çalışmamızda ise: 1,00 ve 0,84; osteoporotik grupta lomber vertebra ve femur boynu KMY değerleri sırasıyla, Perez ve ark. (2008): 0,66 ve 0,58, çalışmamızda: 0,83 ve 0,77 bulunmuştur. Lomber vertebra ve femur boynu T skoru değerleri karşılaştırıldığında ise iki toplum arasında farklılıklar gözlenmiştir. Sağlıklı kontrollerde lomber vertebra ve femur boynu T skoru değerleri sırasıyla, Perez ve ark. (2008): 0,77 ve 0,29, çalışmamızda: 0,33 ve 0,09; osteopenik grupta lomber vertebra ve femur buynu T skoru değerleri sırasıyla, Perez ve ark. (2008): -1,38 ve -1,25, çalışmamızda: -1,14 ve -1,00; osteoporotik grupta lomber vertebra ve

femur buynu T skoru değerleri sırasıyla, Perez ve ark. (2008): -2,95 ve -2,72, çalışmamızda: -2,53 ve -1,68 bulunmuştur. Kontrol grubu T skoru değerlerinin bizim sağlıklı grubumuzdan yüksek, osteopenik ve osteoporotik hasta gruplarında ise daha düşük olduğu gözlenmiştir. T skoru genç erişkin KMY değerlerinden sapma olarak değerlendirilmektedir. Buna göre kontrol grubumuzu oluşturan kadınlarda Arjantinli sağlıklı kadınlara göre daha fazla sapma olması, toplumlar arası veya örnek gruplarındaki farklılığa bağlanabilir.

Çalışmamızda Yamada ve ark. (2002)'nın Japon kadınlarda, Nam ve ark. (2005)'nın Koreli postmenopozal dönemdeki kadınlarda ve Ivanova ve ark. (2007)'nın düşük KMY'li Bulgar kadınlarda gözlemlediği *Xba*I polimorfizmi ile KMY ilişkisine benzer bir sonuç osteopeni grubumuzda elde edilmiş fakat genotip düzeyinde istatistiksel anlamlılığa erişememiştir. Bu açıdan bulgumuz Becherini ve ark. (2000), Bagger ve ark. (2000), Jian ve ark. (2005) ile Rapuri ve ark. (2006)'nın bulgularıyla uyumlu değildir. Nam ve ark. (2005)'nın postmenopozal Koreli kadınlarda yaptıkları çalışma sonuçlarındaki *Pvu*II ve *Xba*I dağılımları, çalışma gruplarımızla elde edilen dağılımlarla belirgin farklılıklar göstermektedir. Özellikle *Xba*I 'xx' genotip frekansının bizim toplumumuzda daha düşük olduğu gözlenmiştir. *Pvu*II genotiplerinin KMY değerlerine olan etkisi ise, osteopenik grubumuzla benzerlik göstermektedir.

Becherini ve ark. (2000) İtalyan kadınlarda, Jian ve ark. (2005) Çinli ailelerde ve Perez ve ark. (2008) Arjantinli kadınlarda *ERα Pvu*II ve *Xba*I polimorfizmlerinin VKİ değerleri üzerinde herhangi bir etki gösteremezken, çalışmamızda kontrol grubunda *Xba*I 'xx' genotipli bireylerde 'XX' genotipi taşıyanlara göre VKİ değerleri düşük gözlenmiş ancak istatistiksel anlamlılığa erişememiştir (p=0,063). Osteopenik grupta 'Xx' genotipli bireylerde, 'xx' genotipli bireylere göre (p=0,034), 'X' alleline sahip olanlarda, 'xx' genotipli bireylere göre daha düşük VKİ değerleri gözlenmiştir (p=0,043) (Tablo 4-41).

Osteoporozda araştırılan önemli genlerden biri olan *VDR* geni üzerinde tanımlanmış polimorfizmler ile KMY değerleri arasındaki ilişkinin incelendiği birçok çalışma yapılmıştır. Gross ve ark. (1996), 59-82 yaş aralığında olan postmenopozal 100 Meksika-Amerikan kadında, lomber vertebra KMY değerinin *VDR Fok*I 'ff' genotipli bireylerde (0,787±0,031), 'FF' genotipli bireylerle (0,903±0,030) karşılaştırıldıklarında, % 12,8 daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (p=0,01). Femur boynu ve ön kolda bu

ilişki belirgin değildir. İki yıl sonunda yapılan ölçümlerde, femur boynu KMY değerindeki azalmanın 'ff' genotipli bireylerde (% -4,7), 'FF' genotipli bireylere (% -0,5) oranla daha fazla olduğu görülmüş (p=0,005), bu azalmaya lomber vertebra ve ön kolda rastlanmamıştır. Genotip frekansları FF, Ff ve ff genotipli bireylerde sırasıyla: % 37, % 48 ve % 15 bulunmuştur.

Langdahl ve ark. (2000)'nın, Danimarka'da 192 osteoporotik hasta (162 kadın, 31 erkek) ve 207 sağlıklı kontrolün (134 kadın, 73 erkek) dahil edildiği, kemik kütlesi, kemik yapım-yıkımı veya osteoporotik kırık prevalansını inceledikleri çalışmalarında, *Fok*I polimorfizmi ile KMY değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış, buna karşılık *Taq*I polimorfizmi incelendiğinde, intertrokanterik bölgenin KMY değerinin 'TT' genotipli bireylerde (1,011±0,164), 'Tt' (0,943±0,163) ve 'tt' genotipli bireylerle (0,967±0,178) karşılaştırıldığında, anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0,01). Kontrol grubunda kadınlarda genotip frekansları FF, Ff ve ff genotipli bireylerde sırasıyla: % 42,5, % 38,8 ve % 18,8; osteoporotik grupta ise: % 35,4, % 51,9 ve % 12,7'dir (p=0,23). Kontrol grubunda kadınlarda TT, Tt ve tt genotipli bireylerde sırasıyla: % 37,3, % 45,3 ve % 17,3; osteoporotik grupta ise % 29,5, % 52,5 ve % 17,9'dur.

Zajickova ve ark. (2002), 114 postmenopozal Çek kadında [33 kontrol-(Yaş ort.: 60,1±10,3); 16 osteopenik (Yaş ort.: 63,4±9,8); 65 osteoporotik (Yaş ort.: 63,6±7,8)] yaptıkları incelemede, yaş ve VKİ değerlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra, 'ff' genotipli bireylerin kalça KMY değerinin (0,822±0,07), 'Ff' genotipli bireylerle (0,907±0,126) karşılaştırıldığında, % 9,4 daha düşük olduğu (p=0,0459), bu bireylerde lomber vertebra KMY değerinin de düşük olduğu, fakat bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gözlenmiştir (p=0,07). *VDR Taq*I polimorfizmleri ile KMY değerleri arasında bir ilişki kurulamamıştır. Osteoporoz ve kontrol gruplarında *VDR* genotip dağılımları bakımından herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Kontrol grubunda genotip frekansları FF, Ff ve ff genotipli bireylerde sırasıyla: % 21, % 64 ve % 15; osteoporotik grupta ise % 40, % 43 ve % 17'dir. Kontrol grubunda TT, Tt ve tt genotipli bireylerde sırasıyla: % 33, % 42 ve % 24; osteoporotik grupta ise: % 35, % 48 ve % 17'dir.

Wynne ve ark. (2002)'nın 381 postmenopozal (yaş ort.: 61,26±8,50) 130 premenopozal (yaş ort.: 46,30±6,50) İrlandalı kadının dahil edildiği çalışmalarında,

*VDR Fok*I polimorfizmleri KMY değerleri ile ilişkili bulunmamıştır. Genotip ve allel frekansları premenopozal grupta FF, Ff ve ff genotipli bireylerde sırasıyla: % 39, % 45 ve % 16 (p=0,51); postmenopozal grupta % 42, % 45 ve % 13'tür.

Douroudis ve ark. (2003), Yunanistan'da 126 postmenopozal kadında (44 kontrol, 47 osteopenik, 35 osteoporotik) yaptıkıları incelemede, osteopenik ve osteoporotik grupta, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 'TT' genotipinin daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Aynı şekilde osteopenik ve osteoporotik grupta, 'T' allel frekansının daha yüksek görüldüğü hesaplanmıştır. Kontrol grubunda genotip ve allel frekansları TT, Tt ve tt genotipli bireylerde sırasıyla: % 18,1, % 61,4 ve % 20,5; 'T' allel frekansı % 48,9, 't' allel frekansı ise % 51,1'dir. Osteopenik grupta: % 46,8, % 44,7 ve % 8,5; 'T' allel frekansı % 69,1, 't' allel frekansı ise % 30,9'dur. Osteoporotik grupta ise: % 54,3, % 37,1 ve % 8,6; 'T' allel frekansı % 72,8, 't' allel frekansı ise % 27,2'dir.

Vidal ve ark. (2003)'nın, Malta'da 40-75 yaş aralığında (Yaş ort.: 54,9±6,8) 104 postmenopozal kadın ile yaptıkları araştırmada, 'FF'(CC) genotipli bireylerde lomber-femoral KMY değerlerinin (0,99±0,19−0,87±0,14), 'Ff' (CT) (0,95±0,20−0,84±0,12) ve 'ff' (TT) genotipli bireylerle (0,92±0,17−0,81±0,13) karşılaştırıldığında, daha yüksek olduğu saptanmış fakat bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı bildirilmiştir (p>0,05). Genotip frekansları FF, Ff ve ff genotipli bireylerde sırasıyla: % 60,4, % 30,7 ve % 8,9'dur.

Duman ve ark. (2004)'nın, 75 postmenopozal osteoporotik (yaş ort.: 53,16±1,31) ve 66 sağlıklı (yaş ort.: 52,62±1,69) Türk kadında yaptıkları çalışmada, *Taq*I genotipleri ile KMY değerleri arasında bir ilişkinin olduğu gözlenmiştir. Osteoporotik grupta, 'TT' genotipli bireylerin L_1-L_4 KMY değerinin (0,87±0,03), 'Tt' (0,77±0,02) ve 'tt' genotipli (0,80±0,05) bireylerle karşılaştırıldığında, daha yüksek olduğu (p<0,05), 'tt' genotipli bireylerin femur boynu (0,63±0,03; p<0,05), trokanter (0,52±0,02; p<0,01) ve ward's (0,47±0,04; p<0,05) KMY değerlerinin, 'TT' genotipli bireylerle (0,73±0,02, 0,63±0,02 ve 0,61±0,02 sırasıyla) karşılaştırıldığında, daha düşük olduğu belirtilmiştir. Kontrol grubunda genotip ve allel frekansları TT, Tt ve tt genotipli bireylerde sırasıyla: % 34,9, % 42,4 ve % 22,7; osteoporotik grupta ise: % 30,8, % 56 ve % 13,2'dir.

Morita ve ark. (2004)'nın, Japonya'da 15-79 yaş aralığında 1434 kadın üzerinde yaptıkları incelemede, premenopozal grupta 'Tt' genotipli bireylerin distal 1/3 radius

KMY değeri (0,759±0,005) 'TT' genotipli bireylerle (0,744±0,003) karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Postmenopozal grupta ise, 'Ff' genotipli bireylerin distal 1/3 radius KMY değeri (0,568±0,007), 'FF' genotipli bireylerle (0,542±0,007) karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Genotip frekansları FF, Ff ve ff genotipli bireylerde sırasıyla: % 38,7, % 47,7 ve % 13,6; 'F' allel frekansı % 62,5, 'f' allel frekansı ise % 37,5'tir. TT, Tt ve tt genotipli bireylerde sırasıyla: % 78,7, % 19,6 ve % 1,7; 'T' allel frekansı % 88,5, 't' allel frekansı ise % 11,5'tir.

Macdonald ve ark. (2006)'nın, 50-63 yaş aralığında 3100 postmenopozal İngiliz kadında yaptıkları çalışmalarında, *VDR Fok*I ve *Taq*I genotiplerinin KMY değerleri üzerine bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Genotip frekansları FF, Ff ve ff genotipli bireylerde sırasıyla: % 38,2, % 46,3 ve % 15,5; TT, Tt ve tt genotipli bireylerde sırasıyla: % 35,7, % 48,2 ve % 16,1'dir.

Mitra ve ark. (2006)'nın Hindistan'da 246 postmenopozal kadınla (Yaş ort.: 54,2±3,4) yaptıkları çalışmada, lomber vertebra−femur boynu KMY değerlerinin, 'FF' (0,990±0,187−0,892±0,131) ve 'TT' (0,952±0,170−0,873±0,117) genotipli bireylerde, 'ff' (0,863±0,188−0,784±0,150; p=0,008, p=0,004) ve 'tt' (0,847±0,186−0,798±0,147; p=0,006, p=0,010) genotipli bireylerle karşılaştırıldığında % 10 daha yüksek olduğu saptanmıştır. 'T' allelinin KMY üzerine pozitif bir etkisi olduğu ve ayrıca osteoporotik kadınlarda 'ff' ($p<0,02$) ve 'tt' ($p<0,05$) genotipinin daha yaygın görüldüğü belirtilmiştir. Genotip frekansları FF, Ff ve ff genotipli bireylerde sırasıyla: % 39,4, % 34,2 ve % 26,4; TT, Tt ve tt genotipli bireylerde sırasıyla: % 35,8, % 34,9 ve % 29,3'tür.

Wengreen ve ark. (2006), Amerika Birleşik Devletleri-Utah'ta 50-89 yaş aralığında kalça kırığı olan 882 kadın hasta ve 897 kontrol üzerinde yaptıkları çalışmalarında, *Fok*I genotipleri ile kalça kırığı riski arasında bir ilişkinin kurulamadığını göstermişlerdir. Genotip frekansları kontrol grubunda FF, Ff ve ff genotipli bireylerde sırasıyla: % 37,7, % 45,6 ve % 16,7, hasta grubunda % 40,2, % 44,8 ve % 15 bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarında *VDR Fok*I genotipleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Falchetti ve ark. (2007), İtalyan adası olan Lampedusa'da 45-64 yaş aralığında (Yaş ort.: 57,7±7,6) 277 postmenopozal 147 premenopozal kadın (227 sağlıklı, 118

osteopenik, 79 osteoporotik) üzerinde yaptıkları incelemede, 'ff' genotipli bireylerin lomber vertebra KMY değerlerinin (0,777±0,162), 'FF' (1,089±0,101) ve 'Ff' (0,929±0,132) genotipli bireylerle karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Genotip frekansları total grupta FF, Ff ve ff genotipli bireylerde sırasıyla: % 33,17, % 32,69 ve % 33,89; 'F' allel frekansı % 49, 'f' allel frekansı ise % 51'dir.

Uysal ve ark. (2008), 100 postmenopozal osteoporozlu, 146 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri Türk populasyonunda yaptıkları çalışmalarında, iki grup arasında *VDR* BsmI, *Taq*I ve ApaI genotip frekansları bakımından farklılık tespit edilmemiştir. *VDR* haplotip analizi yapıldığında bbAATT ve bbTtAa haplotiplerinin osteoporozlu grupta daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Genotip frekansları kontrol grubunda TT, Tt ve tt genotipli bireylerde sırasıyla: % 37, % 51,4 ve % 11,6'dır. Osteoporotik grupta % 40, % 46 ve % 14'tür.

Seremak-Mrozikiewicz ve ark. (2009), Polonyalı 321 postmenopozal kadın (163 osteoporotik, 95 osteopenik ve 63 kontrol; yaş ort.: 63,26±8,90) ile yaptıkları araştırmada, *VDR Taq*I 'TT' genotip frekansının çalışma gruplarında daha yüksek gözlendiği (% 47,9, % 49,5 ve % 34,9), bu genotipe sahip bireylerin daha düşük KMY değerlerine sahip olduğu ve 'T' allel prevalansının tüm gruplarda yüksek olduğunu (% 65,9, % 68,4 ve % 57,9) gösterilmiştir.

Çalışmamızda *VDR Taq*I polimorfizmi genotip ve allel frekansları kontrol grubunda, TT, Tt ve tt genotipli bireylerde sırasıyla: % 38, % 52 ve % 10; osteopenik grupta % 39, % 47,5 ve % 13,6; osteoporotik grupta % 45,7, % 39,5 ve % 14,8'dir. *VDR Fok*I polimorfizmi genotip ve allel frekansları ise kontrol grubunda FF, Ff ve ff genotipli bireylerde sırasıyla: % 48,1, % 42,3 ve % 9,6; osteopenik grupta % 47,5, % 45,9 ve % 6,6; osteoporotik grupta % 51,9, % 43,2 ve % 4,9 bulunmuştur (Tablo 4-5). Allel ve genotip frekansları açısından kontrol, osteopeni ve osteoporoz grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. *Taq*I genotip dağılımlarımız Morita ve ark. (2004)'nın Japon toplumunda bildirdiği frekanslardan oldukça farklıdır. Ancak Danimarka (Langdahl ve ark. 2000), Çek (Zajickova ve ark. 2002), Yunan (Douroudis ve ark. 2003), Hint (Mitra ve ark. 2006), İngiliz (MacDonald ve ark. 2006) toplumlarında ve daha önce Türk toplumunda (Duman ve ark. 2004; Uysal ve ark. 2008) yapılan çalışma sonucunda elde edilen dağılımlarla benzerlik göstermektedir.

*Fok*I genotip frekanslarımız, Çek (Zajickova ve ark. 2002), Hint (Mitra ve ark. 2006) ve İtalyan (Falchetti ve ark. 2007) toplumlarında bildirilen dağılımlardan farklı, ancak Meksika-Amerikan (Gross ve ark. 1996), Danimarka (Langdahl ve ark. 2000), İrlanda (Wynne ve ark. 2002), Malta (Vidal ve ark. 2003), Japon (Morita ve ark. 2004), İngiliz (Macdonald ve ark. 2006) ve Amerikan (Wengreen ve ark. 2006) toplumlarında bildirilen ve daha önce Türk toplumunda (Uysal ve ark. 2008) yapılan çalışma sonucu elde edilen dağılımlara yakınlık göstermektedir.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda *VDR Taq*I 'TT' genotipi ve 'T' allelinin KMY değerleri üzerinde pozitif etkisi gözlenirken (Langdahl ve ark. 2000; Mitra ve ark. 2006), bazı çalışmalarda negatif ilişki kurulmuş (Douroudis ve ark. 2003; Morita ve ark. 2004; Seremak-Mrozikiewicz ve ark. 2009), bazı çalışmalarda ise ilişkisiz olduğu (Zajickova ve ark. 2002; Macdonald ve ark. 2006) bildirilmiştir. Bu çalışmada kontrol, osteopenik ve osteoporotik hasta gruplarında *Taq*I genotiplerinin KMY ve T skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-25, 4-31). *Taq*I genotiplerinin Z skoruna etkisi incelendiğinde, kontrol grubunda boyun Z skoru değeri tt<Tt<TT sırasına göre artış göstermiş ve 'TT' genotipi taşıyan bireylerde boyun Z skoru değeri, 'Tt' genotipi taşıyanlarla karşılaştırıldığında yüksek bulunmuş, 't' alleli taşımanın ise düşük femur boynu Z skoru değeri ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Osteopenik ve osteoporotik hasta gruplarında *Taq*I genotiplerinin Z skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-37). *Taq*I 'TT' genotipinin Z skoru üzerindeki bu olumlu etkisinin hasta gruplarında elde edilememesi örnek gruplarımızın sayısal farklılığından kaynaklanabilir. Gruplarımızdaki birey sayısı artışının bu bulgumuzu daha çok güçlendireceğini düşünmekteyiz.

*VDR Fok*I genotiplerinin osteopeni ve osteoporoz gelişiminde KMY'ye etkisini incelendiğimizde, osteopenik grupta L_1, L_4 ve L_1-L_2 KMY değerleri Ff <FF< ff sırasıyla artış göstermektedir. Genotiplere göre L_1 KMY değerleri açısından FF/ff ($p=0,045$) ve Ff/ff ($p=0,003$) arasında L_4 KMY değerleri açısından FF/Ff ($p=0,003$) arasında, L_1-L_2 değerleri açısından Ff/ff ($p=0,003$) arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. L_3-L_4 değerleri Ff<FF=ff sırasıyla artış göstermektedir. Genotiplere göre L_3-L_4 değerleri açısından FF/Ff arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,033$) (Tablo 4-26).

T skoru değerlerine *VDR Fok*I genotiplerinin etkisi incelendiğinde, osteopenik grupta, L_1, L_4 ve L_1-L_2 T skoru değerleri Ff<FF<ff; L_3-L_4 T skoru değeri ise Ff<ff<FF

sırasıyla artış göstermektedir. ‘ff’ genotipi taşıyan osteopenik bireylerde, L_1 ($p<0,01$), L_4 ve L_1-L_2 ($p<0,05$) değerleri ‘Ff’ genotipi taşıyanlara göre yüksek bulunmuştur. FF/ ff genotipli bireyler arasında L_1 T skoru değeri ($p=0,05$); FF/Ff genotipli bireyler arasında L_4 ($p<0,01$) ve L_3-L_4 T skoru değerleri ($p<0,05$) farklı gözlenmiştir. Kontrol ve osteoporoz gruplarında ise genotiplerin T skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-32).

VDR FokI genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoru değerlerine etkisi incelendiğinde, osteopenik grupta L_4 ve L_3-L_4 Z skorları, Ff<ff<FF sırasına göre L_1 Z skoru ise Ff<FF<ff sırasıyla artış göstermektedir. FF/Ff genotipleri arasında L_4 ($p<0,01$), L_3-L_4 ($p<0,05$), Ff/ff genotipleri arasında ise L_1 Z skoru farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Kontrol ve osteoporoz gruplarında ise genotiplerin Z skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-38).

Diğer toplumlarda yapılan *Fok*I genotipi osteoporoz ilişkisini araştıran çalışma sonuçları çelişkilidir. Meksika-Amerikanlılar (Gross ve ark. 1996), Çek toplumu (Zajickova ve ark. 2002), Hintliler (Mitra ve ark. 2006), İtalyanlarda (Falchetti ve ark. 2007), genel olarak lomber vertebra ve femur boynu KMY değerleri ‘ff’ genotipli bireylerde düşük gözlenirken, Danimarka (Langdahl ve ark. 2000), İngiliz (Macdonald ve ark. 2006) ve Amerikan (Wengreen ve ark. 2006) toplumlarında *Fok*I genotipleri ile KMY değerleri ve osteoporoz gelişimi ilişkisiz bulunmuştur. Çalışmamızda ise ‘ff’ genotipinin osteopenik grupta lomber vertebra KMY, T skoru ve Z skoru değerlerine pozitif etkisi gözlenirken, osteoporotik hastalarda bu ilişki saptanamamıştır. Farklı bulgumuzun, örnek gruplarının sayıca farklılığının yanı sıra farklı popülasyonlarda yapılmasından kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Osteoporoz gelişiminde en çok araştırılan aday genlerden bir diğeri kemik matriksinin önemli protein bileşeni olan *COL1A1*’dir. *COL1A1* geninin intron 1 bölgesinde tanımlanan Sp1 polimorfizmi, kollajen trankripsiyonunun düzenlenmesinde önemli bir bölgedir (Bornstein ve ark. 1987). *COL1A1* Sp1 gen polimorfizminin osteoporoz ve KMY üzerine etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Uitterlinden ve ark. (1998)’nın, Hollanda’da 55-80 yaş aralığında olan 1778 postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları incelemede ise, ‘Ss’ genotipli bireylerde, ‘SS’ genotipli bireylerle karşılaştırıldığında, femur boynu KMY ($0,80\pm0,12 \rightarrow 0,82\pm0,13$; $p=0,02$) ve lomber vertebra KMY değerinin ($1,01\pm0,17 \rightarrow 1,03\pm0,17$; $p=0,003$) % 2 daha

düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca, 'ss' genotipli bireylerde, 'SS' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında, femur boynu KMY değerinin (0,79±0,13; p=0,05) % 4, lomber vertebra KMY değerinin (0,97±0,19; p=0,005) % 6 daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Lidén ve ark. (1998)'nın 64 primer osteoporozlu, 72 sağlıklı postmenopozal İsveç kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, *COL1A1* genotipleri ve KMY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Genotip frekansları kontrol grubunda SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla: % 66, % 31 ve % 3; osteoporotik grupta ise % 70, % 28 ve % 2'dir. Sağlıklı kontrol ve osteoporotik grupta genotip ve allel frekansları bakımından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).

Keen ve ark. (1999)'nın İngiltere-Londra'da 185 kadın (Yaş ort.: 54,3±4,6) üzerinde yaptıkları araştırmada, 's' alleli taşımanın lomber vertebra KMY değerinde önemli bir azalmaya (Göreli risk: 0,047 % 95 GA: 0,001-0,093; p=0,02) ve kırık riskinde artmaya neden olduğu tespit edilmiştir (p=0,04). Genotip frekansları SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla: % 61,1, % 36,2 ve % 2,7'dir.

Ashford ve ark. (2001)'nın İngiltere'de 75 yaş ve üzeri 314 kadınla yaptıkları çalışmada, *COL1A1* Sp1 genotipleri ile KMY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. 'Ss' ve 'ss' genotipli bireylerin kalça KMY değerlerinin daha düşük olduğu fakat bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı belirtilmiştir (SS:0,721±0,14; Ss:0,704±0,13; ss:0,683±0,20; p=0,6). Genotip frekansları SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla: % 78, % 20 ve % 2'dir.

Qureshi ve ark. (2002), İngiltere'de osteopenili 108 perimenopozal kadında, *COL1A1* Sp1 polimorfizminin osteoporozda bifosfonat tedavisi ile ilişkisini inceledikleri plasebo kontrollü çalışmalarında, tedavi öncesi yapılan ölçümlerde, lomber vertebra KMY değerinin 's' alleli taşıyan bireylerde (Ss/ss grupta: 0,808±0,07; SS: 0,846±0,069; p=0,007) anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Tedavi sürecinde veya sonrasında *COL1A1* genotipleri ile lomber vertebra KMY değişimi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Genotip frekansları SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla: % 63,9, % 35,2 ve % 0,9'dur.

Barros ve ark. (2002), Sao-Paulo-Brezilya'da 20-46 yaş aralığında olan (yaş ort.: 32,6±5,8) 220 genç kadın üzerinde yaptıkları incelemede, *COL1A1* Sp1 genotipleri,

femur boynu ve lomber vertebra KMY değerleriyle ilişkilendirilmemiş, ‘s’ allel varlığının da KMY değerlerinin düşük olması ile ilgili olmadığını belirtmişlerdir. Lomber vertebra KMY değerleri ile kilo ($p<0,0001$), boy ($p<0,0156$) ve VKİ ($p<0,0156$) arasında pozitif, menarş yaşı ($p<0,0026$) ile negatif bir ilişkinin olduğu, femur boynu KMY değeri ile kilo ($p<0,0001$), boy ($p<0,0001$)ve VKİ ($p<0,0001$) arasında pozitif, osteoporoz aile hikayesi ($p<0,041$) ile negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Genotip frekansları SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla: % 73,6, % 24,09 ve % 2,27’dir.

Bernad ve ark. (2002), 319 postmenopozal İspanyol kadınla (221 osteoporotik, 38 osteopenik ve 60 kontrol) yaptıkları araştırmada, ‘ss’ (TT) homozigot yüzdesinin sağlıklı grupta % 6,1 ve osteoporoz grubunda % 13,6 olduğu, kırık hikayesi olan osteoporotik grupta bu oranın % 28, kırık hikayesi olmayan osteoporotik grupta ise % 6,2 olduğu görülmüştür. Ayrıca ‘ss’ genotipli bireylerin ‘SS/Ss’ genotipli bireylerle karşılaştırıldığında kırık risklerinin 5,9 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. *COL1A1* genotipleriyle lomber vertebra ve kalça KMY değerleri arasında bir ilişki saptanamamıştır. Genotip ve allel frekansları osteoporotik olmayan grupta SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla: % 49,0, % 44,9 ve % 6,1; osteoporotik grupta SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla: % 49,3, % 37,1 ve % 13,6’dır.

Wynne ve ark. (2002)’nın 381 postmenopozal (yaş ort.:61,26±8,50) 130 premenopozal (Yaş ort.: 46,30±6,50) İrlandalı kadının dahil edildiği çalışmalarında, *COL1A1* Sp1 polimorfizmleri KMY değerleri ile ilişkili bulunmamıştır. Genotip ve allel frekansları premenopozal grupta SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla: % 60, % 38 ve % 2 ($p=0,14$); postmenopozal grupta % 66, % 29 ve % 5’tir ($p=0,15$).

Mann ve Ralston (2003), 7849 bireyi kapsayan 26 yayınlanmış çalışmayı değerlendirdikleri araştırmalarında, ‘Ss’ genotipli bireylerin ‘SS’ genotipine sahip bireylerle karşılaştırıldıklarında, lomber vertebra KMY değerlerinin daha düşük olduğu ($p=0,00005$), bu farkın ‘ss’ genotipine sahip bireylerde istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gözlenmiştir ($p=0,13$). Femur boynu KMY değerlerinin de ‘Ss’ ($p<0,00001$) ve ‘ss’ ($p=0,001$) genotipli bireylerde daha düşük olduğu saptanmıştır.

Pluijm ve ark. (2004) tarafından Hollanda’da *COL1A1* Sp1 polimorfizminin osteoporoz ve/veya intervertebral disk dejenerasyonu ile olan ilişkisini incelemek için 65 yaş ve üzeri 966 kadın ve erkek üzerinde yapılan çalışmada, ‘ss’ genotipli bireylerin

‘SS’ ve ‘Ss’ genotipli bireylerle karşılaştırıldığında, disk dejenerasyonu riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Göreli risk=3,6; % 95 GA: 1,3-10). Genotip frekansları erkeklerde SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla: % 66,5, % 29,5 ve % 4, kadınlarda SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla: % 70,1, % 26,5 ve % 3,4’tür.

Gerdhem ve ark. (2004), İsveç’te 75 yaşında 1044 kadın üzerinde yaptıkları incelemede, ‘s’ alleli taşıyan bireylerin femur boynu KMY değerlerinin % 2,7 daha düşük olduğu bulunmuştur (p=0,027). El bileği kırık hikayesi olan bireylerde ‘s’ allelinin daha çok görüldüğü ve göreli riskin ‘SS’ homozigotlarla karşılaştırıldığında, ‘ss’ homozigotlarda 2,73 (% 95 GA: 1,1-6,8), ‘Ss’ heterozigotlarda 1,4 (% 95 GA: 1,0-2,0) olduğu tespit edilmiştir. Genotip frekansları SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla: % 70, % 27 ve % 3’tür.

Weichetova ve ark. (2005), 45-70 yaş aralığında, el bileği kırığı olan 183 postmenopozal Çek kadın ve 178 postmenopozal kontrol ile yaptıkları çalışmada ise, ‘Ss’ ve ‘ss’ genotiplerinin kırık hikayesi olan olgularda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Kırık hikayesi olan gruptaki bireylerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sırasıyla femur boynu (0,648±0,088→0,690±0,085), total femur (0,829±0,106→0,878±0,097) ve distal ön kol (0,303±0,047→0,329±0,049) KMY değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (p<0,05). Genotip frekansları SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla % 65, % 30,2 ve % 4,7’dir.

Todhunter ve ark. (2005)’nın KMY gelişimine *COL1A1*, *VDR* (*Fok*I, *Taq*I) ve interlökin 6 (IL-6) gen polimorfizmlerinin etkilerini inceledikleri Crohn hastası 245 İngiliz birey üzerinde yaptıkları araştırmada, *COL1A1* genotipleri ile lomber vertebra KMY değerleri (p=0,144) ve lomber vertebra T skorları (p=0,14 ve 0,24) arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Buna karşılık toplam kalça KMY değerlerinin, ‘SS’(GG) genotipli bireylerde (0,88±0,15), ‘Ss’(GT) genotipli bireylerle (0,81±0,14) karşılaştırıldığında, anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (% 95 GA: 0,0051-0,1307; p<0,05). ‘SS’ genotipli bireylerin T skoru değerinin de (-1,03±1,19) ‘Ss’ genotipli bireylerin T skoru değerinden (-1,59±1,18) daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,025). Genotip frekansları hasta grubunda SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla: % 53, % 27 ve % 20. *VDR* (*Fok*I, *Taq*I) genotipleri ile KMY ve T skoru değerleri arasında önemli bir farklılık tespit edilmemiştir.

Suuriniemi ve ark. (2006), 10-13 yaş aralığında olan erken puberte dönemindeki Finli kız çocuklarında yaptıkları incelemede, 'ss' (TT) genotipine sahip bireylerin toplam vücut ve femur boynu kemik yüzey değerlerinin, 'Ss' (GT) (p=0,011; p=0,042) 'SS'(GG) (p=0,014; p=0,047) genotipli bireylerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ayrıca 'ss'(TT) genotipine sahip bireylerin toplam vücut, proksimal femur ve lomber vertebra KMİ değerlerinin, 'Ss' (GT) (p=0,001, 0,022 ve 0,044 sırasıyla) ve 'SS'(GG) (p≤0,011, 0,031 ve 0,032 sırasıyla) genotipli bireylerle karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, ölçülen KMY değerlerinin de 'ss' genotipli bireylerde daha düşük olduğu (p=0,002-0,032) ve bunun osteoporoz gelişiminde önemli bir gösterge olabileceği gösterilmiştir. 'SS', 'Ss' ve 'ss' genotipli bireylerde femur boynu KMY değerleri sırasıyla: 0,815±0,006−0,829±0,009 ve 0,730±0,039'dur. 'SS', 'Ss' ve 'ss' genotipli bireylerde lomber vertebra KMY değerleri sırasıyla 0,832±0,006−0,825±0,010 ve 0,711±0,040'tır. Genotip frekansları SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla % 70,9, % 27,5 ve % 1,6'dır.

Hubacek ve ark. (2006)'nın, 40-70 yaş aralığında olan (yaş ort.: 58,7±5,7) 218 postmenopozal osteoporotik kadın ve normal KMY değerlerine sahip 151 Çek kadın üzerinde yaptıkları incelemede, *COL1A1* Sp1 gen varyantları KMY ile ilişkili bulunmamıştır. Genotip frekansları kontrol grubunda SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla % 64,9, % 33,1 ve % 20, osteoporotik hasta grubunda ise: % 64,0, % 32,0 ve % 5,0'dir.

Yazdanpanah ve ark. (2007), Rotterdam-Hollanda'da 55 yaş ve üstü beyaz ırk populasyonunda *COL1A1* Sp1 polimorfizminin kemik parametreleri ve kırık riski üzerine etkilerini incelediklerinde, 'ss' (TT) genotipe sahip kadınların femur boynu KMY değerinin (0,80±0,14), 'SS' (GG) genotipli bireylerle karşılaştırıldığında (0,83±0,13) %3,8 daha düşük olduğu ayrıca bu bireylerde kırık riskinin de 2,3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (% 95 CI: 1,4-3,9 p=0,001).

Şimşek ve ark. (2008), 46-54 yaş aralığında (yaş ort.: 52,7±3) postmenopozal 111 Türk kadın üzerinde, hormon replasman tedavisinin (HRT) *COL1A1* Sp1 polimorfizmi ile birlikte KMY üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, 'Ss' genotipli bireylerin, 'SS' genotipli bireylerle karşılaştırıldıklarında lomber vertebra ve femur boynu KMY değerlerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (p<0,05). Bu farklılık,

tedavi sonrası yapılan ölçümlerde de gözlenmiştir. Vertebra KMY değerlerindeki yükselmenin 'SS' genotipli bireylerde (% 3,1±0,3), 'Ss' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında (% 1,8±0,2) daha fazla olduğu belirtilmiştir ($p<0,05$). Benzer şekilde, 'SS' genotipli bireylerde femur boynu KMY değerlerindeki yükselmenin (% 2,0±0,3), 'Ss' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında (% 1,1±0,1) daha fazla olduğu belirtilmiştir ($p<0,05$). Tedavi öncesi lomber vertebra KMY değerleri SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla; 0,869±0,081, 0,839±0,077 ve 0,822±0,066 tedavi sonrası 0,896±0,051, 0,854±0,039 ve 0,815±0,043'tür. Tedavi öncesi femur boynu KMY değerleri SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla; 0,710±0,73, 0,685±0,083 ve 0,667±0,054, tedavi sonrası 0,724±0,046, 0,692±0,031 ve 0,645±0,043'tür. Genotip frekansları SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla % 71,2 , % 27,0 ve % 1,8'dir.

Tran ve ark. (2009), Avustralya'nın Dubbo şehrinde, 60 yaş ve üstü 894 kadın (beyaz ırk) üzerinde yaptıkları araştırmada, genotip ve allel frekanslarını, kırığı olan bireylerden oluşan grupta SS (GG), Ss (GT) ve ss (TT) genotipli bireylerde, sırasıyla % 61,7, % 32,1 ve % 6,2; kırığı olmayan bireylerden oluşan grupta ise, % 64,9, % 32,8 ve % 2,3 olarak tespit etmişlerdir. 'ss' genotipinin, kırığı olan bireylerde (% 6,2), kırığı olmayanlara göre daha fazla oranda (% 2,3) görüldüğü gösterilmiştir. 'SS' ve 'Ss' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında, 'ss' genotipli bireylerin kırık risklerinin daha fazla olduğu (bağıl risk: 1,91, % 95 GA: 1,21-3,00) saptanmıştır. 'ss' genotipli bireylerin lomber vertebra değerlerinin de daha düşük olduğu fakat bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı belirtilmiştir (SS: 1,03±0,19, Ss: 1,01±0,19 ve ss: 1,00±0,20; $p=0,40$).

Çalışmamızda *COL1A1* Sp1 polimorfizmi genotip ve allel frekansları kontrol grubunda SS, Ss ve ss genotipli bireylerde sırasıyla: % 50, % 50 ve % 0; osteopenik grupta % 57, % 36,4 ve % 6,6; osteoporotik grupta % 51,9, % 44,4 ve % 3,7'dir (Tablo 4-5). Kontrol grubunda, *COL1A1* 'ss' genotipli bireylere rastlanmamıştır. 'ss' genotipi açısından kontrol ve osteopeni grupları arasında ileri ki-kare analizinde belirlenen farklılık istatistiksel anlamlılığa yakındır (Fisher's exact test: 0,053). Kontrol grubunda, osteopenik grup ile karşılaştırıldığında 'Ss' genotipli birey sayısı yüksek gözlenmiş, ancak farklılık istatistiksel anlamlılığa erişememiştir (Ss genotipi kontrol grubu: % 50, osteopeni grubu: % 36,4; $p=0,094$) (Tablo 4-6). Osteopenik grupta *COL1A1* Sp1 'Ss' genotipli bireylerde 'SS' genotipli bireylere göre ($p=0,059$) ve

COL1A1 Sp1 ‘s’ alleli taşıyanlarda ‘SS’ genotipli bireylere göre VKİ düşük gözlenmiştir (p=0,067) (Tablo 4-41).

COL1A1 Sp1 genotiplerinin KMY değerlerine etkisi incelendiğinde, osteopenik grupta L_1 değerinin SS≈ss<Ss; L_2 değerinin SS<Ss<ss; L_1-L_2 değerinin SS<ss<Ss sırasıyla artış gösterdiği gözlenmiştir. SS/ss arasında L_2 değeri açısından, SS/Ss arasında L_1($p<0,01$), L_1-L_2 ve L_1-L_4 değerleri açısından ($p<0,05$) anlamlı farklılık elde edilmiştir. Osteoporoz ve kontrol gruplarında ise *COL1A1* Sp1 genotiplerinin KMY değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-27).

COL1A1 Sp1 genotiplerinin T skoru değerlerine etkisi incelendiğinde osteopenik grupta L_1 değeri ss<SS<Ss; L_1-L_2 değeri SS<ss<Ss ve L_1-L_4 değeri SS<ss<Ss sırasına göre artış göstermiştir. SS/Ss genotipli bireyler arasında L_1, L_1-L_2 ve L_1-L_4 değerlerinde farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Osteoporotik hastalarda ise L_2 değeri Ss<ss<SS genotip sırasına göre artış göstermiştir. Osteoporotik hasta grubunda L_2 değeri SS/Ss genotipleri arasında farklılık göstermektedir (p=0,05) (Tablo 4-33).

COL1A1 Sp1 genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoru değerlerine etkisi gösterilmiştir. Osteoporotik hasta grubunda L_2 Z skoru değeri Ss<ss<SS; L_1-L_2 ve L_2-L_3 Z skorları Ss<ss<SS sırasına göre artmaktadır. SS/Ss genotipleri arasında L_2 ($p<0,01$), L_1-L_2 ve L_2-L_3 değerleri farklı gözlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol ve osteopeni gruplarında ise genotiplerin Z skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 4-39). Bulgularımıza göre, genel olarak *COL1A1* Sp1 polimorfizmi ‘SS’ genotipinin osteopenik hastalarda lomber vertebrada düşük KMY ile, osteoporotik hastalarda ise yüksek L_2 T ve Z skoru değerleri ile ilişkili olduğu söylenebilir. Gruplarımızdaki örnek sayımızı arttırarak osteopenik ve osteoporotik hasta gruplarında gözlenen bu çelişkili sonucu açığa kavuşturmayı hedefliyoruz.

Bulgularımız Şimşek ve ark. (2008)’nın Türk toplumunda postmenopozal kadınlarda daha önce yaptıkları çalışma sonuçlarıyla, *COL1A1*Sp1 polimorfizmi KMY ilişkisi açısından uyumlu değildir. Şimşek ve ark. (2008), tedavi öncesi genotiplerin lomber vertebra KMY değerlerinde ss<Ss<SS sırasına göre, femur boynu KMY değerlerinde ss<Ss<SS sırasına göre artış gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda, L_1-L_4 KMY değerlerinde osteopeni grubunda SS<ss<Ss, osteoporoz grubunda Ss<ss<SS sırasına göre, femur boynu KMY değerlerinde ise osteopeni grubunda Ss<SS≤ss, osteoporoz grubunda SS<ss<Ss sırasına göre artış gözlenmiştir. Çalışmamızda hasta ve

kontrol gruplarımızda elde edilen genotip frekansları da Şimşek ve ark. (2008)'nın sonuçlarıyla uyumlu değildir. Farklılık çalışma gruplarının benzer olmamasından ve örnek grubunun sayısal farklılığından kaynaklanabilir.

Diğer toplum çalışmalarıyla özellikle hasta gruplarına ait genotip frekanslarımız benzerlik göstemektedir. Çalışmamızda diğer çalışmaların çoğunda elde edilen 'ss' ve 'Ss' genotiplerinin osteoporozda düşük KMY riski oluşturması ilişkisi elde edilememiş, bunun yerine 'SS' genotipinin riskli olabileceği gözlenmiştir. Bu farklılık çalışılan popülasyonlarda farklı genetik yapıya veya hasta ve sağlıklı kontrollerin farklı seçimine atfedilebilir.

Osteoporoz ve obezite ilişkisinin kurulması ile (Orozco ve Nolla 1997; Blum ve ark 2001), osteoporoz gelişiminde β3-adrenerjik reseptör genindeki değişimler de incelenmeye başlanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar, obez bireylerin obez olmayanlarla karşılaştırıldıklarında, daha yüksek KMY değerlerine sahip olduğunu ve kırık risklerinin daha düşük olduğunu ortaya koymuştur (Margolis ve ark. 2000; Nguyen ve ark. 2005). Bu sebeple, KMY değerlerindeki farklılıkların bir nedeninin de bireyler arasındaki VKİ değişikliklerinden kaynaklanabileceği ve VKİ'nin KMY ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (Orozco ve Nolla 1997; Blum ve ark. 2001). β3-adrenerjik reseptör, esas olarak adipoz dokuda eksprese edilir (Krief ve ark. 1993) ve sempatik sinir sistemini aktive ederek enerji metabolizmasının ve termojenezin düzenlenmesinde görev alır (Lafontan ve Berlan 1993). Ayrıca, β3-adrenerjik uyarının osteoblast hücrelerindeki osteoklast farklılaşmasını sağlayan faktörlerin ekpresyonunu indükleyerek osteoklastojenezise neden olduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (Takeuchi ve ark. 2001).

β3-adrenerjik reseptör polimorfizminin, obezite ve VKİ üzerine etkisinin incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır. Walston ve ark. (1995), 'Arg64' mutasyonunu taşıyan Hintlilerin metabolizmalarının daha yavaş olduğunu rapor etmişlerdir. Clement ve ark. (1995) ise, 'Trp/Arg' heterozigot olan obez bireylerin kilo alımlarının daha fazla olduğunu, de Luis ve ark. (2008a; 2008b) bu bireylerin 'Trp/Trp' genotipli bireylerle karşılaştırıldıklarında, daha yüksek VKİ değerlerinin olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan bazı çalışmalarda 'Arg/Arg' homozigotların VKİ değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Kurokawa ve ark. 2001; Oizumi ve ark. 2001). Fakat Trp64Arg polimorfizmi, obezite ve VKİ arasında bir ilişkinin kurulamadığı çalışmalar

da mevcuttur (Gagnon ve ark. 1996; Büettner ve ark. 1998; Matsushita ve ark. 2003; Kasznicki ve ark. 2005).

ADRB3 Trp64Arg polimorfizminin KMY ile arasındaki ilişkinin araştırıldığı az sayıda epidemiyolojik çalışma mevcuttur (Katsumata ve ark. 2002; Wang ve ark. 2006). Katsumata ve ark. (2002), 12-15 yaş aralığında (Yaş ort.: 13,4±0,89) 125 sağlıklı Japon kız çocuk üzerinde yaptıkları incelemede, *ADRB3* Trp64Arg genotipleri ile KMY arasında bir ilişki saptanmamıştır. Genotip ve allel frekansları Trp/Trp, Trp/Arg ve Arg/Arg genotipli bireylerde sırasıyla % 66,4, % 31,2 ve % 2,4; Trp: 0,82, Arg: 0,18'dir.

Wang ve ark. (2006)'nın, Sydney-Avustralya yakınlarındaki Dubbo şehrinde beyaz ırktan 60 yaş ve üzerindeki 265 erkek ve 446 kadın üzerinde *ADRB3* gen polimorfizminin VKİ, KMY ve kırık riski ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, VKİ ve *ADRB3* genotipleri arasında önemli bir ilişki saptanamamıştır (kadınlarda p=0,10, erkeklerde p=0,68). Ayrıca, lomber vertebra ve femur boynu KMY değerleri ve kırık riski ile *ADRB3* genotipleri arasında da önemli bir ilişki tespit edilememiştir. Toplam grupta Trp/Trp, Trp/Arg ve Arg/Arg frekansları 0,857, 0,138 ve 0,006, kadınlarda % 86,3, % 13,0 ve % 0,7, erkeklerde ise % 84,5, % 15,1 ve % 0,4'tür. ('Trp': 0,925 ve 'Arg': 0,075).

Dunajska ve ark. (2008), 50-60 yaş aralığında 284 Polonyalı postmenopozal kadın üzerinde *ADRB3* Trp64Arg polimorfizmini metabolik sendrom ile ilişkisi bakımından inceledikleri çalışmalarında, Trp/Trp, Trp/Arg ve Arg/Arg genotip frekansları sırasıyla % 85, % 13 ve % 2 olarak bulunmuştur. ('T': % 92, 't': % 8).

Bu çalışma Türk toplumunda osteoporoz hastalarında *ADRB3* geni Trp64Arg polimorfizmi inceleyen ilk araştırmadır. *ADRB3* geni Trp64Arg polimorfizmi genotip ve allel frekansları kontrol grubunda Trp/Trp, Trp/Arg ve Arg/Arg genotipli bireylerde sırasıyla: % 84,6, % 15,4 ve % 0; osteopenik grupta % 86,9, % 13,1 ve % 0; osteoporotik grupta % 80,2, % 19,8 ve % 0'dır (Tablo 4-5). *ADRB3* geni Trp64Arg polimorfizmi allel ve genotip frekansları açısından kontrol, osteopeni ve osteoporoz grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Genotip ve allel dağılımlarımız, Wang ve ark. (2006)'nın Avustralya beyaz ırk ve Dunajska ve ark. (2008)'nın Polonya toplumundan elde ettiği frekanslarla benzerlik, Katsumata ve ark. (2002)'nın Japon toplumundaki sonuçlarıyla biraz farklılık göstermektedir

ADRB3 Trp64Arg genotiplerinin osteopeni ve osteoporoza yatkınlık açısından KMY'ye etkisini incelediğimizde, osteopenik grupta 'Trp/Trp' genotipi taşıyan bireylerde boyun KMY değeri, 'Trp/Arg' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında, yüksek gözlenmiştir ($p<0,05$). Osteoporoz hasta grubunda ise 'Trp/Trp' genotipli bireylerde, 'Trp/Arg' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında boyun ve toplam KMY değeri düşük gözlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise genotiplerin KMY değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-28).

ADRB3 Trp64Arg genotiplerinin T skoru değerlerine etkisi incelendiğinde osteoporoz hasta grubunda 'Trp/Trp' genotipi taşıyan bireylerde, 'Trp/Arg' genotipli bireylere göre toplam T skoru değerinin düşük olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4-34).

ADRB3 Trp64Arg genotiplerinin çalışma gruplarında Z skoru değerlerine etkisi incelendiğinde, osteoporoz hasta grubunda 'Trp/Trp' genotipi taşıyan bireyler, 'Trp/Arg' genotipli bireylerle karşılaştırıldığında, boyun ve toplam Z skoru değerleri düşük gözlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol ve osteopeni gruplarında ise genotiplerin T skoru ve Z skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-40). Bulgularımız 'Trp/Arg' genotipinin, osteoporoz hastalarında toplam KMY değeri ile T ve Z skorları üzerinde pozitif etkisi olduğunu göstermektedir. Bulgularımız Katsumata ve ark. (2002)'nın ve Wang ve ark. (2006)'nın bulguları ile 'Trp/Arg' genotipleri-KMY ilişkisi açısından uyumlu değildir.

Çalışmamızda Wang ve ark. (2006)'nın aksine, *ADRB3* Trp64Arg polimorfizmi ile VKİ değerleri arasında ilişki gözlenmiştir. Osteoporotik hasta grubunda 'Trp/Arg' genotipli bireylerde, 'Trp/Trp' genotipli bireylere göre ($p=0,052$), 'Arg' alleli taşıyan bireylerde, 'Trp/Trp' genotipli bireylere göre VKİ değeri yüksek bulunmuştur ($p=0,049$) (Tablo 4-41). Bu bakımdan bulgularımız, Kurokawa ve ark. (2001), Oizumi ve ark. (2001)'nın ve de Luis ve ark. (2008a; 2008b) sonuçlarıyla uyumludur. 'Arg' allelinin, VKİ üzerindeki arttırıcı etkisi ile osteoporoz gelişimine karşı koruyucu olabileceği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak,

Çalışmamız, Türk toplumunda osteoporoz gelişiminde etken olduğu düşünülen genlerdeki varyasyonların incelendiği en kapsamlı araştırmadır.

Çalışmamızda osteopeni ve osteoporoz gruplarında VKİ değerleri düşük bulunmuştur. Bulgumuz yüksek VKİ değerinin osteoporoza karşı koruyucu etkisinin olduğunu desteklemektedir.

Osteopeni ve osteoporoz gruplarında KMY, T ve Z skoru değerlerinin, kontrol grubunda ölçülen değerlere göre düşük olduğu gözlenmiştir.

ERα (*Pvu*II ve *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I ve *Taq*I), *ADRB3* Trp64Arg polimorfizmlerine ait genotip ve allel frekansları, osteopeni ve osteoporoz gruplarında kontrol grubundakilere göre farklı bulunmamıştır.

Çalışmamızda *ERα Pvu*II genotiplerinin özellikle osteopenik grupta etkisi gözlenmiştir. Osteopenik grupta; femur boynu, üstfemur boynu, altfemur boynu, şaft ve toplam kalça KMY değerlerinin PP<Pp<pp, femur boynu T skorunun PP<Pp<pp, üstfemur boynu T skoru değerinin ise PP<pp<Pp sırasıyla; femur boynu, üstfemur boynu ve wards Z skoru değerlerinin PP<pp<Pp sırasına göre artış gösterirken; L_1-L_2 Z skoru değerinde pp<PP=Pp ilişkisi gözlenmiştir. *ERα Pvu*II 'PP' genotipinin osteopeni riskini arttırdığı ('pp' genotipinin ve 'p' allelin riski azalttığı) saptanmıştır. *ERα Xba*I 'X' alleli taşıyan bireylerin femur boynu KMY ve Z skoru değerlerinin düşük olduğu ve bu alleli taşımanın da osteopeni riskini arttırdığı gözlenmiştir. Ayrıca osteopenik grupta, *Xba*I 'X' alleli düşük VKİ ile ilişkili bulunmuştur. Kontrol ve osteoporotik hasta grubunda ise *ERα Pvu*II ve *Xba*I genotiplerinin KMY, T ve Z skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Bu çalışmada osteopenik ve osteoporotik gruplarda *VDR Taq*I genotiplerinin KMY, T ve Z skoru değerleri üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir. Kontrol grubunda ise, 't' alleli taşımanın düşük femur boynu Z skoru değeri ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda *VDR Fok*I 'ff' genotipinin, osteopenik grupta lomber vertebra KMY, T ve Z skoru değerlerine, osteoporotik hastalarda ise 'f' allelinin femur boynu

KMY değerine pozitif etkisi gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise böyle bir ilişkinin varlığına rastlanmamıştır.

Bulgularımız *COL1A1* Sp1 polimorfizmi 'SS' genotipinin osteopeniklerde lomber vertebrada düşük KMY ve T skoru değerleri ile, osteoporotik hastalarda ise yüksek L_2 T ve Z skoru değerleri ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca, osteopenik grupta *COL1A1* Sp1 'Ss' genotipinin düşük VKİ ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

ADRB3 'Trp/Arg' genotipinin, osteoporoz hastalarında toplam kalça KMY değeri ile T ve Z skorları üzerinde, 'Arg' allelinin ise femur boynu ve toplam kalça KMY, T ve Z skoru değerleri üzerinde pozitif etkisinin olduğu saptanmıştır. Ayrıca osteoporotik hastalarda 'Arg' alleli yüksek VKİ ile ilişkili bulunmuştur. 'Arg' allelinin VKİ üzerindeki arttırıcı etkisi ile osteoporoz gelişimine karşı koruyucu bir rol oynadığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

Albagha, O.M.E., Pettersson, U., Stewart, A., McGuigan, F.E.A., MacDonald, H.M., Reid, D.M. ve ark. (2005). Association of oestrogen receptor α gene polymorphisms with postmenopausal bone loss, bone mass, and quantitative ultrasound properties of bone. *Journal of Medical Genetics,* ***42***, 240-246.

Amato, D., Maravilla, A., Montoya, C., Gaja, O., Revilla, C., Guerra, R. ve ark. (1998). Acute effects of soft drink intake on calcium and phosphate metabolism in immature and adult rats. *Revista de Investigacion Clinica*, ***50***,185-189.

Arai, H., Miyamoto, K., Taketani, Y., Yamamoto, H., Iemori, Y., Morita, K. ve ark. (1997). A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: Effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *Journal of Bone and Mineral Research*, ***2***, 915-921.

Arden, N.K., Baker, J., Hogg, C., Baan, K. ve Spector, T.D. (1996). The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: A study of postmenopausal twins. *Journal of Bone and Mineral Research*, ***11***, 530-534.

Ashford, R.U., Luchetti, M., McCloskey, E.V., Gray, R.L., Pande, K.C., Dey, A. ve ark. (2001). Studies of bone density, quantitative ultrasound, and vertebral fractures in relation to collagen type I alpha 1 alleles in elderly women. *Calcified Tissue International*, ***68***, 348-351.

Audi, L., Garcia-Ramirez, M. ve Carrascosa, A. (1999). Genetic determinants of bone mass. *Hormon Research*, ***51***, 105-123.

Bagger, Y.Z., Jørgensen, H.L., Heegaard, A.M., Bayer, L., Hansen, L. ve Hassager, C. (2000). No major effect of estrogen receptor gene polymorphisms on bone mineral density or bone loss in postmenopausal Danish women. *Bone*, ***26***, 111-116.

Baker, A.R., McDonnell, D.P., Hughes, M., Crisp, T.M., Mangelsdorf, D.J., Haussler, M.R. ve ark. (1988). Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, ***85***, 3294-3298.

Baron, R.E. (1997). Anatomy and ultrastructure of bone. İçinde M.J. Favus (Ed.), *Osteoporosis Fundamentals of Clinical Practice*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers; 3-10.

Barros, E.R., Kasamatsu, T.S., Ramalho, A.C., Hauache, O.M., Vieira, J.G.H. ve Lazaretti-Castro, M. (2002). Bone mineral density in young women of the city of Sao Paulo, Brazil: Correlation with both collagen type I alpha 1 gene polymorphism and clinical aspects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, ***35***, 885-893.

Barzel, U.S. ve Massey, L.K. (1998). Excess dietary protein can adversely affect bone. *Journal of Nutrition*, ***128***, 1051-1053.

Bauer, D.C., Browner, W.S., Cauley, J.A., Orwoll, E.S., Scott, J.C., Black, D.M. ve ark. (1993). Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Annals of Internal Medicine*, ***118***, 657-665.

Becherini, L., Gennari, L., Masi, L., Mansani, R., Massart, F., Morelli, A. ve ark. (2000). Evidence of a linkage disequilibrium between polymorphisms in the human estrogen receptor α gene and their relationship to bone mass variation in postmenopausal Italian women. *Human Molecular Genetics*, ***9***, 2043-2050.

Bernad, M., Martinez, M.E., Escalona, M., Gonzalez, M.L., Gonzalez, C., Garces, M.V. ve ark. (2002). Polymorphism in the type I collagen (COLIA1) gene and risk of fractures in postmenopausal women. *Bone*, ***30***, 223-228.

Bjarnason, N.H. ve Christiansen, C. (2000). The influence of thinness and smoking on bone loss and response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, ***85***, 590-596.

Bland, R. (2000). Steroid hormone receptor expression and action in bone. *Clinical Science*, ***98***, 217-240.

Blum, M., Harris, S.S., Must, A., Phillips, S.M., Rand, W.M. ve Dawson-Hughes, B. (2001). Weight and body mass index at menarche are associated with premenopausal bone mass. *Osteoporosis International*, ***12***, 588-594.

Bord, S., Horner, A., Beavan, S. ve Compston, J. (2001). Estrogen receptors α and β are differentially expressed in developing human bone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, ***86***, 2309-2314.

Bornstein, P., Mckay, J., Morishima, J.K., Devarayalu, S. ve Gelinas, R.E. (1987). Regulatory elements in the first intron contribute to transcriptional control of the human alpha 1(I) collagen gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, ***84***, 8869-8873.

Broadus, A.E. (1997). Mineral balance and homeostasis. İçinde M.J. Favus (Ed.), *Osteoporosis Fundamentals of Clinical Practice*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers; 33-38.

Brown, M.A., Haughton, M.A., Grant, S.F., Gunnell, A.S., Henderson, N.K. ve Eisman, J.A. (2001). Genetic control of bone density and turnover: Role of the collagen 1α1, estrogen receptor, and vitamin D receptor genes. *Journal of Bone and Mineral Research*, ***16***, 758-764.

Büettner, R., Schäffler, A., Arndt, H., Rogler, G., Nusser, J., Zietz, B. ve ark. (1998). The Trp64Arg polymorphism of the β 3-adrenergic receptor gene is not associated with obesity or type 2 diabetes mellitus in a large population-based Caucasian cohort. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, ***83***, 2892-2897.

Chakkalakal, D.A. (2005). Alcohol-induced bone loss and deficient bone repair. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, ***29***, 2077-2090.

Christakos, S., Raval-Pandya, M., Wernyj, R.P. ve Yang, W. (1996). Genomic mechanisms involved in the pleiotropic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D_3. The *Biochemical Journal*, ***316***, 361-371.

Clement, K., Vaisse, C., Manning, B.S., Basdevant, A., Guy-Grand, B., Ruiz, J. ve ark. (1995). Genetic variation in the β_3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *The New England Journal of Medicine*, ***333***, 352-354.

Compston, J. (2009). Clinical and therapeutic aspects of osteoporosis. *European Journal of Radiology*, ***71***, 388-391.

Compston, J. E. (2001). Sex steroids and bone. *Physiological Reviews*, ***81***, 419-447.

Cooper, C. (2008). Epidemiology of osteoporotic fractures worldwide-movement from theory to practice. *3.Ulusal Osteoporoz Kongresi*, Antalya.

Cooper, C., Atkinson, E.J., O'Fallon, W.M. ve Melton, L.J.3rd. (1992). Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *Journal of Bone and Mineral Research*, ***7***, 221-227.

Cooper, C., Campion, G. ve Melton, L.J.III. (1992). Hip fractures in the elderly: A world-wide projection. *Osteoporosis International*, ***2***, 285-289.

Crofts, L.A., Hancock, M.S., Morrison, N.A., Eisman, J.A. (1998). Multiple promoters direct the tissue-specific expression of novel N-terminal variant human vitamin D receptor gene transcripts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, ***95***, 10529-10534.

Cummings, S.R., Nevitt, M.C., Browner, W.S., Stone, K., Fox, K.M., Ensrud, K.E. ve ark. (1995). Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *The New England Journal of Medicine*, ***332***, 767-773.

Curran, J.E., Vaughan, T., Lea, R.A., Weinstein, S.R., Morrison, N.A. ve Griffiths, L.R. (1999). Association of a vitamin D receptor polymorphism with sporadic breast cancer development. *International Journal of Cancer*, ***83***, 723-726.

Dawson-Hughes, B. ve Harris S.S. (2002). Calcium intake influences the association of protein intake with rates of bone loss in elderly men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. ***75***, 773-779.

de Luis, D.A., Aller, R., Izaola, O., Gonzalez Sagrado, M. ve Conde, R. (2008a). Relation of Trp64Arg polymorphism of beta3-adrenergic receptor gene to adipocytokines and fat distribution in obese patients. *Annals of Nutrition & Metabolism*, ***52***, 267-271.

de Luis, D.A., Aller, R., Izaola, O., Gonzalez Sagrado, M. ve Conde, R. (2008b). Relation of Trp64Arg polymorphism of β3-adrenoreceptor gene with cardiovascular risk factors in presurgical morbidly obese patients. *Archieves of Medical Research*, ***39***, 791-795.

Dennison, E. ve Cooper, C. (2000). Epidemiology of osteoporotic fractures. *Hormon Research*, ***54***, 58-63.

Dinç, A. ve Eryavuz, M. (2002). Osteoporoz ve diyet. *Osteoporoz Dünyasından,* ***8***, 89-93.

Douroudis, K., Tarassi, K., Ioannidis, G., Giannakopoulos, F., Moutsatsou, P., Thalassinos, N. ve ark. (2003). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women of Hellenic origin. *Maturitas*, ***45***, 191-197.

Duman, B.S., Tanakol, R., Erensoy, N., Oztürk, M. ve Yilmazer, S. (2004). Vitamin D receptor alleles, bone mineral density and turnover in postmenopausal osteoporotic and healthy women. *Medical Principals and Practice*, ***13***, 260-266.

Dunajska, K., Lwow, F., Milewicz, A., Jedrzejuk, D., Laczmanski, L., Belowska-Bien, K. ve ark. (2008). β_3-Adrenergic receptor polymorphism and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Gynecological Endocrinology*, ***24***, 133-138.

Duncan, E.L. ve Brown, M.A. (2008). Genetic studies in osteoporosis-the end of the beginning. *Arthritis Research & Therapy*, ***10***, 214-221.

Emorine, L.J., Marullo, S., Briend-Sutren, M.M., Patey, G., Tate, K., Delavier-Klutchko, C. ve ark. (1989). Molecular characterization of the human β3-adrenergic receptor. *Science*, ***245***, 1118-1121.

Falchetti, A., Sferrazza, C., Cepollaro, C., Gozzini, A., Del Monte, F., Masi, L. ve ark. (2007). *Fok*I polymorphism of the vitamin D receptor gene correlates with parameters of bone mass and turnover in a female population of the Italian island of Lampedusa. *Calcified Tissue International*, ***80***, 15-20.

Faraco, J.H., Morrison, N.A., Baker, A., Shine, J. ve Frossard, P.M. (1989). ApaI dimorphism at the human vitamin D receptor gene locus. *Nucleic Acids Research*, ***17***, 2150.

Faulkner, K.G. (2001). Update on bone density measurement. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, ***27***, 81-99.

Faulkner, K.G. (2008). Kemiğin incelenmesi: Dansitometre. İçinde N.E. Lane, P.N. Sambrook (Eds.), A.A. Tan, T.Pınar (Çeviri Eds.), *Osteoporoz ve Romatizmal Hastalıklarda Osteoporoz.* Ankara: Akademi Doktorları Yayınevi (ADYA); 66-76.

Frassetto, L.A., Todd, K.M., Morris. R.C.Jr ve Sebastian, A. (2000). Worldwide incidence of hip fracture in elderly women: Relation to consumption of animal and

vegetable foods. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, ***55***, 585-592.

Gagnon, J., Mauriège, P., Roy, S., Sjöström, D., Chagnon, Y.C., Dionne, F.T. ve ark. (1996). The Trp64Arg mutation of the β3 adrenergic receptor gene has no effect on obesity phenotypes in the Québec Family Study and Swedish Obese Subjects cohorts. *The Journal of Clinical Investigation*, ***98***, 2086-2093.

Genant, H.K. (1997). Radiology of osteoporosis and other metabolic bone diseases. İçinde M.J. Favus (Ed.), *Osteoporosis Fundamentals of Clinical Practice*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers; 56-67.

Genant, H.K. ve Compston, J. (2004). Epidemiology and diagnosis of postmenopausal osteoporosis. İçinde R. Rizzoli (Ed.), *Atlas of Postmenopausal Osteoporosis*. London: Science Press Ltd; 25-46.

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

Gennari, L., Merlotti, D., De Paola, V., Calabro, A., Becherini, L., Martini, G. ve ark. (2005). Estrogen receptor gene polymorphisms and the genetics of osteoporosis: A HuGE review. *American Journal of Epidemiology*, ***161***, 307-320.

Gennari, L., Merlotti, D., Martini, G., Gonnelli, S., Franci, B., Campagna, S. ve ark. (2003). Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, ***88***, 5327-5333.

Gerdhem, P., Brandstrom, H., Stiger, F., Obrant, K., Melhus, H., Ljunggren, O. ve ark. (2004). Association of the collagen type 1 (COL1A1) Sp1 binding site polymorphism to femoral neck bone mineral density and wrist fracture in 1044 elderly Swedish women. *Calcified Tissue International*, ***74***, 264–269.

Gnudi, S., Sitta, E. ve Lisi, L. (2009). Relationship of body mass index with main limb fragility fractures in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, ***27***, 479-84.

Gold, D.T. (1996). The clinical impact of vertebral fractures: quality of life in women with osteoporosis. *Bone*, ***18***, 185-189.

Granneman, J.G., Lahners, K.N. ve Chaudhry, A. (1993). Characterization of the human β3-adrenergic receptor gene. *Molecular Pharmacology*, ***44***, 264-270.

Grant, S.F., Reid, D.M., Blake, G., Herd, R., Fogelman, I. ve Ralston, S.H. (1996). Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nature Genetics*, ***14***, 203-205.

Gross, C., Eccleshall, T.R., Malloy, P.J., Villa, M.L., Marcus, R. ve 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. *Journal of Bone and Mineral Research*, ***11***, 1850-1855.

Hall, J.M. ve McDonnell, D.P. (1999). The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ERalpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology*, ***140***, 5566-5578.

Harvey, N. Westlake, S. Dennison, E. ve Cooper, C. (2008). Osteoporotik kırık epidemiyolojisi. İçinde N.E. Lane, P.N. Sambrook (Eds.), A.A. Tan, T. Pınar (Çeviri Eds.), *Osteoporoz ve Romatizmal Hastalıklarda Osteoporoz*. Ankara: Akademi Doktorları Yayınevi (ADYA); 1-21.

Heaney, R.P. (1997a). Nutrition and osteoporosis. İçinde M.J. Favus (Ed.), *Osteoporosis Fundamentals of Clinical Practice*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers; 86-88.

Heaney, R.P. (1997b). Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. İçinde M.J. Favus (Ed.), *Osteoporosis Fundamentals of Clinical Practice*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers; 74-76.

Heaney, R.P. (1998). Excess dietary protein may not adversely affect bone. *The Journal of Nutrition*, ***128***, 1054-1057.

Heaney, R.P. ve Layman, D.K. (2008). Amount and type of protein influences bone health. The *American Journal of Clinical Nutrition*, ***87***, 1567-1570.

Holbrook, T.L. ve Barrett-Connor, E. (1993). A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *British Medical Journal* , ***306***, 1506-1509.

Hollenbach, K.A., Barrett-Connor. E., Edelstein, S.L. ve Holbrook, T. (1993). Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women. *American Journal of Public Health*, ***83***, 1265-1270.

Holroyd, C., Cooper, C. ve Dennison, E. (2008). Epidemiology of osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, ***22***, 671-685.

http://alliraph.wordpress.com/2007/11/03/bone-remodeling/

http://www.spreumatologia.pt/publicacoes/?file_main=artigo_detalhe&cod=395&id_pub=1&id_edicao=683&opcao=1

Hubacek, J.A., Weichetova, M., Bohuslavova, R., Skodova, Z., Stepan, J.J. ve Adamkova, V. (2006). No associations between genetic polymorphisms of TGF-beta, PAI-1, and COL1A1, and bone mineral density in Caucasian females. *Endocr Regul*, ***40***, 107-112.

Ivanova, J.T., Doukova, P.B., Boyanov, M.A. ve Popivanov, P.R. (2007). PvuII and XbaI polymorphisms of the estrogen receptor gene and bone mineral density in a Bulgarian population sample. *Hormones (Athens)*, ***6***, 36-43.

Javaid, M.K ve Holt, R.I. (2008). Understanding osteoporosis. *Journal of Psychopharmacology*, ***22***, 38-45.

Jian, W.X., Yang, Y.J., Long, J.R., Li, Y.N., Deng, F.Y., Jiang, D.K. ve ark. (2005). Estrogen receptor α gene relationship with peak bone mass and body mass index in Chinese nuclear families. *Journal of Human Genetics*, ***50***, 477-482.

Johnell, O. ve Kanis, J.A. (2004). An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporosis International*, ***15***, 897-902.

Johnell, O. ve Kanis, J.A. (2006). An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*, ***17***, 1726-1733.

Jurutka, P.W., Remus, L.S., Whitfield, G.K., Thompson, P.D., Hsieh, J.C., Zitzer, H. ve ark. (2000). The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms

influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB. *Molecular Endocrinology*, ***14***, 401-420.

Kanis, J.A., Johnell, O., Oden, A., Johansson, H., De Laet, C., Eisman, J.A. ve ark. (2005). Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis International*, ***16***, 155-162.

Kasznicki, J., Blasiak, J., Majsterek, I., Przybyłowska, K. ve Drzewoski, J. (2005). The Trp64Arg β3-adrenergic receptor amino-acid variant is not associated with overweight and type 2 diabetes mellitus in Polish population. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, ***113***, 593-597.

Katsumata, K., Nishizawa, K., Unno, A., Fujita, Y. ve Tokita, A. (2002). Association of gene polymorphisms and bone density in Japanese girls. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, ***20***, 164-169.

Keen, R.W., Woodford-Richens, K.L., Grant, S.F., Ralston, S.H., Lanchbury, J.S. ve Spector, T.D. (1999). Association of polymorphism at the type I collagen (COL1A1) locus with reduced bone mineral density, increased fracture risk, and increased collagen turnover. *Arthritis and Rheumatism*, ***42***, 285-290.

Kene, G.S., Parker, M.J. ve Pryor, G.A. (1993). Mortality and morbidity after hip fractures. *British Medical Journal*, ***307***, 1248-1250.

Khazai, N., Judd, S.E. ve Tangpricha, V. (2008). Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. *Current Rheumatology Reports*, ***10***, 110-117.

Khoschnau, S., Melhus, H., Jacobson, A., Rahme, H., Bengtsson, H., Ribom, E. ve ark. (2008). Type I collagen alpha1 Sp1 polymorphism and the risk of cruciate ligament ruptures or shoulder dislocations. *The American Journal of Sports Medicine*, ***36***, 2432-2436.

Khosla, S., Melton, L.J.III, Atkinson, E.J. ve O'Fallon, W.M. (2001). Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, ***86***, 3555-3561.

Khosla, S., Melton, L.J.III. ve Riggs, B.L. (2002). Clinical review 144: Estrogen and the male skeleton. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, ***87***, 1443-1450.

Kobayashi, S., Inoue, S., Hosoi, T., Ouchi, Y., Shiraki, M. ve Orimo, H. (1996). Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *Journal of Bone and Mineral Research*, ***11***, 306-311.

Krief, S., Lönnqvist, F., Raimbault, S., Baude, B., Van Spronsen, A., Arner, P. ve ark. (1993). Tissue distribution of *β*3-adrenergic receptor mRNA in man. The *Journal of Clinical Investigation*, ***91***, 344-349.

Kuiper, G.G. ve Gustafsson, J.A. (1997). The novel estrogen receptor-β subtype: potential role in the cell-and promoter-specific actions of estrogens and anti-estrogens. *FEBS Letters*, ***410***, 87-90.

Kuiper, G.G., Enmark, E., Pelto-Huikko, M., Nilsson, S.ve Gustafsson, J.A. (1996). Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, ***93***, 5925-5930.

Kuivaniemi, H., Tromp, G. ve Prockop, D.J. (1991). Mutations in collagen genes: causes of rare and some common diseases in humans. *The FASEB Journal*, ***5***, 2052-2060.

Kulik, D., Adachi, R. (2008). Osteoporozun tedavisi ve önlenmesinde kalsiyum kullanımı. İçinde N.E. Lane, P.N. Sambrook (Eds.), A.A. Tan, T.Pınar (Çeviri Eds.), *Osteoporoz ve Romatizmal Hastalıklarda Osteoporoz.* Ankara: Akademi Doktorları Yayınevi (ADYA); 123-130.

Kurokawa, N., Nakai, K., Kameo, S., Liu, Z.M. ve Satoh, H. (2001). Association of BMI with the *β*3-adrenergic receptor gene polymorphism in Japanese: Meta-analysis. *Obesity Research*, ***9***, 741-745.

Lafontan, M. ve Berlan, M. (1993). Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. *Journal of Lipid Research*, ***34***, 1057-1091.

Langdahl, B.L., Gravholt, C.H., Brixen, K. ve Eriksen, E.F. (2000). Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and bone mass, bone turnover and osteoporotic fractures. *European Journal of Clinical Investigation*, ***30***, 608-617.

Langdahl, B.L., Ralston, S.H., Grant, S.F. ve Eriksen, E.F. (1998). An Sp1 binding site polymorphism in the *COLIA1* gene predicts osteoporotic fractures in both men and women. *Journal of Bone and Mineral Research*, ***13***, 1384-1389.

Lau, E.M., Young, R.P., Lam, V., Li, M., Woo, J. (2001). Estrogen receptor gene polymorphism and bone mineral density in postmenopausal Chinese women. *Bone*, ***29***, 96-98.

Lee, L.L., Lee, J.S., Waldman, S.D., Casper, R.F. ve Grynpas, M.D. (2002). Polycyclic aromatic hydrocarbons present in cigarette smoke cause bone loss in an ovariectomized rat model. *Bone*, ***30***, 917-923.

Lei, S.F., Deng, F.Y., Liu, X.H., Huang, Q.R., Qin, Y., Zhou, Q. ve ark. (2003). Polymorphisms of four bone mineral density candidate genes in Chinese populations and comparison with other populations of different ethnicity. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, ***21***, 34-42.

Lidén, M., Wilén, B., Ljunghall, S. ve Melhus, H. (1998). Polymorphism at the Sp 1 binding site in the collagen type I α 1 gene does not predict bone mineral density in postmenopausal women in sweden. *Calcified Tissue International*, ***63***, 293-295.

Lim, S.K., Won, Y.J., Lee, H.C., Huh, K.B. ve Park, Y.S. (1999). A PCR analysis of ERalpha and ERbeta mRNA abundance in rats and the effect of ovariectomy. *Journal of Bone and Mineral Research*, ***14***, 1189-1196.

Lindberg, M.K., Alatalo, S.L., Hallen, J.M., Mohan, S., Gustafsson, J.A. ve Ohlsson, C. (2001). Estrogen receptor specificity in the regulation of the skeleton in female mice. *The Journal of Endocrinology*, ***171***, 229-236.

Lindberg, M.K., Movérare, S., Skrtic, S., Gao, H., Dahlman-Wright, K., Gustafsson, J.A. ve ark. (2003). Estrogen receptor (ER)-*β* reduces ER*α*-regulated gene transcription, supporting a "ying yang" relationship between ER*α* and ER*β* in mice. *Molecular Endocrinology*, ***17***, 203-208.

Lindsay, R., Silverman, S.L., Cooper, C., Hanley, D.A., Barton, I., Broy, S.B. ve ark. (2001). Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *The Journal of the American Medical Association*, ***285***, 320-323.

Liu, P.Y., Lu, Y., Long, J.R., Xu, F.H., Shen, H., Recker, R.R. ve ark. (2004). Common variants at the PCOL2 and Sp1 binding sites of the COL1A1 gene and their interactive effect influence bone mineral density in Caucasians. *Journal of Medical Genetics*, ***41***, 752-757.

Lyles, K.W. (2001). Osteoporosis and depression: Shedding more light upon a complex relationship. *Journal of American Geriatric Society*, ***49***, 827-828.

Macdonald, H.M., McGuigan, F.E., Stewart, A., Black, A.J., Fraser, W.D., Ralston, S. ve ark. (2006). Large-scale population-based study shows no evidence of association between common polymorphism of the *VDR* gene and BMD in British women. *Journal of Bone and Mineral Research*, ***21***, 151-162.

Maddalozzo, G.F., Turner, R.T., Edwards, C.H., Howe, K.S., Widrick, J.J., Rosen. C.J. ve ark. (2009). Alcohol alters whole body composition, inhibits bone formation, and increases bone marrow adiposity in rats. *Osteoporosis International*, ***20***, 1529-1538.

Mann, V. ve Ralston, S.H. (2003). Meta-analysis of *COL1A1* Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone*, ***32***, 711-717.

Mann, V., Hobson, E.E., Li, B., Stewart, T.L., Grant, S.F., Robins, S.P. ve ark. (2001). A *COL1A1* Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *The Journal of Clinical Investigation*, ***107***, 899-907.

Margolis, K.L., Ensrud, K.E., Schreiner, P.J. ve Tabor, H.K. (2000). Body size and risk for clinical fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Annals of Internal Medicine*, ***133***, 123-127.

Massey, L.K. ve Whiting, S.J. (1993). Caffeine, urinary calcium, calcium metabolism and bone. *Journal of Nutrition*, ***123***, 1611-1614.

Matsushita, Y., Yokoyama, T., Yoshiike, N., Matsumura, Y., Date, C., Kawahara, K. ve ark. (2003). The $Trp^{64}Arg$ polymorphism of the β_3-adrenergic receptor gene is not associated with body weight or body mass index in Japanese: a longitudinal analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, ***88***, 5914-5920.

Miller, S.A., Dykes, D.D. ve Poleskey, H.S. (1988). Simples salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research,* ***16*****,** 1215.

Mitra, S., Desai, M. ve Ikram Khatkhatay, M. (2006). Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in postmenopausal Indian women. *Maturitas*, ***55***, 27-35.

Moore, R.E., Smith, C.K.2nd., Bailey, C.S., Voelkel, E.F. ve Tashjian, A.H.Jr. (1993). Characterization of β-adrenergic receptors on rat and human osteoblast-like cells and

demonstration that β-receptor agonists can stimulate bone resorption in organ culture. *Bone and Mineral*, ***23***, 301-315.

Morita, A., Iki, M., Dohi, Y., Ikeda, Y., Kagamimori, S., Kagawa, Y. ve ark. (2004). Prediction of bone mineral density from vitamin D receptor polymorphisms is uncertain in representative samples of Japanese Women. The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study. *International Journal of Epidemiology*, ***33***, 979-988.

Morrison, N.A., Qi, J.C., Tokita, A., Kelly, P.J., Crofts, L., Nguyen, T.V. ve ark. (1994). Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, ***367***, 284-287.

Morrison, N.A., Yeoman, R., Kelly, P.J. ve Eisman, J.A. (1992). Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, ***89***, 6665-6669.

Munger, R.G, Cerhan, J.R. ve Chiu, B.C. (1999). Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, ***69***, 147-52.

Nackaerts, O., Horner, K., Jacobs, R., Karayianni, K., Mitsea, A., Berkas, L. ve ark. (2009). Is self-reported alcohol consumption associated with osteoporotic mandibular bone loss in women? *European Journal of Oral Sciences*, ***117***, 7-12.

Nam, H.S., Shin, M.H., Kweon, S.S., Park, K.S., Sohn, S.J., Rhee, J.A. ve ark. (2005). Association of estrogen receptor-α gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal Korean women. *Journal of Bone and Minealr Metabolism*, ***23***, 84-89.

Nevitt, M.C. ve Cummings, S.R. (1993). Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Journal of American Geriatrics Society*, ***41***, 1226-1234.

Nevitt, M.C., Ettinger, B., Black, D.M., Stone, K., Jamal, S.A., Ensrud, K. ve ark. (1998). The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: A prospective study. *Annals of Internal Medicine*, ***128***, 793-800.

Nguyen, N.D., Pongchaiyakul, C., Center, J.R., Eisman, J.A. ve Nguyen, T.V. (2005). Abdominal fat and hip fracture risk in the elderly: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, ***6***,11-16.

Ogawa, S., Inoue, S., Watanabe, T., Hiroi, H., Orimo, A., Hosoi, T. ve ark. (1998). The complete primary structure of human estrogen receptor beta (hER beta) and its heterodimerization with ER alpha *in vivo* and *in vitro*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, ***243***, 122-126.

Oizumi, T., Daimon, M., Saitoh, T., Kameda, W., Yamaguchi, H., Ohnuma, H. ve ark. (2001). Genotype Arg/Arg, but not Trp/Arg, of the Trp64Arg polymorphism of the β_3-adrenergic receptor is associated with type 2 diabetes and obesity in a large Japanese sample. *Diabetes Care*, ***24***, 1579-1583.

O'Neill, T.W., Felsenberg, D., Varlow, J., Cooper, C., Kanis, J.A. ve Silman, A.J. (1996) The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, ***11***, 1010-1018.

Onland-Moret, N.C., van Gils, C.H., Roest, M., Grobbee, D.E. ve Peeters, P.H. (2005). The estrogen receptor α gene and breast cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control*, ***16***, 1195-1202.

Onoe, Y., Miyaura, C., Ohta, H., Nozawa, S. ve Suda, T. (1997). Expression of estrogen receptor β in rat bone. *Endocrinology*, ***138***, 4509-4512.

Orozco, P. ve Nolla, J.M. (1997). Associations between body morphology and bone mineral density in premenopausal women. *European Journal of Epidemiology*, ***13***, 919-924.

Papaioannou, A., Watts, N.B., Kendler, D.L., Yuen, C.K., Adachi, J.D. ve Ferko, N. (2002). Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults. The *American Journal of Medicine*, ***113***, 220-228.

Payne, J.B., Reinhardt, R.A., Nummikoski, P.V., Dunning, D.G. ve Patil, K.D. (2000). The association of cigarette smoking with alveolar bone loss in postmenopausal females. *Journal of Clinical Periodontology*, ***27***, 658-664.

Peacock, M., Turner, C.H., Econs, M.J. ve Foroud, T. (2002). Genetics of osteoporosis. *Endocrine Reviews*, ***23***, 303-326.

Pérez, A., Ulla, M., García, B., Lavezzo, M., Elías, E., Binci, M. ve ark. (2008). Genotypes and clinical aspects associated with bone mineral density in Argentine postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, ***26***, 358-365.

Pettersson, K., Delaunay, F. ve Gustafsson, J.A. (2000). Estrogen receptor β acts as a dominant regulator of estrogen signaling. *Oncogene*, ***19***, 4970-4978.

Pluijm, S.M., van Essen, H.W., Bravenboer, N., Uitterlinden, A.G., Smit, J.H., Pols, H.A. ve ark. (2004). Collagen type I α1 Sp1 polymorphism, osteoporosis, and intervertebral disc degeneration in older men and women. *Annals of the Rheumatic Diseases*, ***63***, 71-77.

Pocock, N.A., Eisman, J.A., Hopper, J.L., Yeates, M.G., Sambrook, P.N. ve Eberl, S. (1987). Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *The Journal of Clinical Investigation*, ***80***, 706-710.

Promislow, J.H., Goodman-Gruen, D., Slymen, D.J. ve Barrett-Connor, E. (2002). Protein consumption and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *American Journal of Epidemiology*, ***155***, 636-644.

Qureshi, A.M., Herd, R.J., Blake, G.M., Fogelman, I. ve Ralston, S.H. (2002). COLIA1 Sp1 polymorphism predicts response of femoral neck bone density to cyclical etidronate therapy. *Calcified Tissue International*, ***70***, 158-163.

Raisz, L.G. (2005). Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *The Journal of Clinical Investigation*, ***115***, 3318-3325.

Ralston, S.H., Uitterlinden, A.G., Brandi, M.L., Balcells, S., Langdahl, B.L., Lips, P. ve ark. (2006). Large-scale evidence for the effect of the *COLIA1* Sp1 polymorphism on osteoporosis outcomes: the GENOMOS study. *PLoS Medicine*, ***3***, 515-523.

Rapuri, P.B., Gallagher, J.C., Balhorn, K.E. ve Ryschon, K.L. (2000a). Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, ***72***, 1206-1213.

Rapuri, P.B., Gallagher, J.C., Balhorn, K.E. ve Ryschon, K.L. (2000b). Smoking and bone metabolism in elderly women. *Bone*, ***27***, 429-436.

Rapuri, P.B., Gallagher, J.C., Kinyamu, H.K. ve Ryschon, K.L. (2001). Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, ***74***, 694-700.

Rapuri, P.B., Gallagher, J.C., Knezetic, J.A. ve Haynatzka, V. (2006). Estrogen receptor alpha gene polymorphisms are associated with changes in bone remodeling markers and treatment response to estrogen. *Maturitas*, ***53***, 371-379.

Ringe, J.D. (2004). Pathophysiology of postmenopausal osteoporosis. İçinde R. Rizzoli (Ed.), *Atlas of Postmenopausal Osteoporosis*. London: Science Press Ltd; 1-24.

Rizzoli, R. ve Bonjour, J.P. (2000). Osteoporosis in the frail elderly: A special case. 9 th Advanced Training Course on Osteoporosis, 41-47.

Rizzoli, R., Bonjour, J.P. ve Ferrari, S.L. (2001). Osteoporosis, genetics and hormones. *Journal of Molecular Endocrinology*, ***26***, 79-94.

Robbins, J., Hirsch, C., Whitmer. R., Cauley. J. ve Haris. T. (2001). The association of bone mineral density and depression in an older population. *Journal of the American Geriatrics Society*, ***49***, 732-736.

Rodrigues, A.M., Girão, M.J., da Silva, I.D., Sartori, M.G., Martins, K.de F., Castro, Rde A. (2008). COL1A1 Sp1-binding site polymorphism as a risk factor for genital prolapse. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*, ***19***, 1471-1475.

Russell, G. (2008). Osteoporoz patogenezi. İçinde N.E. Lane, P.N. Sambrook (Eds.), A.A. Tan, T. Pınar (Çeviri Eds.), *Osteoporoz ve Romatizmal Hastalıklarda Osteoporoz*. Ankara: Akademi Doktorları Yayınevi (ADYA); 33-40.

Saijo, T., Ito, M., Takeda, E., Huq, A.H., Naito, E., Yokota, I. ve ark. (1991). A unique mutation in the vitamin D receptor gene in three Japanese patients with vitamin D-dependent rickets type II: Utility of single-strand conformation polymorphism analysis for heterozygous carrier detection. *American Journal of Human Genetics*, ***49***, 668-673.

Sainz, J., Van Tornout, J.M., Sayre, J., Kaufman, F. ve Gilsanz, V. (1999). Association of collagen type 1 α1 gene polymorphism with bone density in early childhood. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, ***84***, 853-855.

Salmen, T., Heikkinen, A.M., Mahonen, A., Kroger, H., Komulainen, M., Saarikoski, S. ve ark. (2000). Early postmenopausal bone loss is associated with *Pvu*II estrogen receptor gene polymorphism in Finnish women: effect of hormone replacement therapy. *Journal of Bone and Mineral Research*, ***15***, 315-321.

Sapir-Koren, R., Livshits, G. ve Kobyliansky, E. (2003). Association and Linkage Disequilibrium Analyses Suggest Genetic Effects of Estrogen Receptor α and Collagen IA1 Genes on Bone Mineral Density in Caucasian Women. *Calcified Tissue International*, ***72***, 643-650.

Schlaich, C., Mine, H.W., Bruckner, T., Wagner, G., Gebest, H.J., Grunze, M. ve ark. (1998). Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*, ***8***, 261-267.

Schürch, M.A., Rizzoli R., Slosman, D., Vadas, L., Vergnaud, P. ve Bonjour, J.P. (1998). Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, **128**, 801-809.

Sellmeyer, D.E., Stone, K.L., Sebastian, A. ve Cummings, S.R. (2001). A high ratio of dietary animal to vegetable protein increases the rate of bone loss and the risk of fracture in postmenopausal women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *The American Journal of Clinical Nutrition*, ***73***, 118-122.

Seremak-Mrozikiewicz, A., Drews, K., Mrozikiewicz, P.M., Bartkowiak-Wieczorek, J., Marcinkowska, M., Wawrzyniak, A. ve ark. (2009). Correlation of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphism with osteoporotic changes in Polish postmenopausal women. *Neuro Endocrinology Letters*, ***30***, 540-546.

Simsek, M., Cetin, Z., Bilgen, T., Taskin, O., Luleci, G. ve Keser, I. (2008). Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in Turkish patients with or without COL1A1 Sp1 binding site polymorphism. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, ***34***, 73-77.

Sipos, W., Pietschmann, P., Rauner, M., Kerschan-Schindl, K., Patsch J. (2009). Pathophysiology of osteoporosis. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, ***159***, 230-234.

Smith, D.M., Nance, W.E., Kang, K.W., Christian, J.C. ve Johnston, C.C. Jr. (1973). Genetic factors in determining bone mass. *The Journal of Clinical Investigation*, ***52***, 2800-2808.

Spelsberg, T.C., Subramaniam, M., Riggs, B.L. ve Khosla, S. (1999). The actions and interactions of sex steroids and growth factors/cytokines on the skeleton. *Molecular Endocrinology*, ***13***, 819-828.

Spotila, L.D., Constantinou, C.D., Sereda, L., Ganguly, A., Riggs, B.L. ve Prockop, D.J. (1991). Mutation in a gene for type I procollagen (COL1A2) in a woman with postmenopausal osteoporosis: Evidence for phenotypic and genotypic overlap with mild osteogenesis imperfecta. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, ***88***, 5423-5427.

Stewart, T.L. ve Ralston, S.H. (2000). Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *The Journal of Endocrinology*, ***166***, 235-245.

Suuriniemi, M., Kovanen, V., Mahonen A, Alén, M., Wang, Q., Lyytikäinen, A. ve ark. (2006). *COL1A1* Sp1 polymorphism associates with bone density in early puberty. *Bone*, ***39***, 591-597.

Takeuchi, T., Tsuboi, T., Arai, M. ve Togari, A. (2001). Adrenergic stimulation of osteoclastogenesis mediated by expression of osteoclast differentiation factor in MC3T3-E1 osteoblast-like cells. *Biochemical Pharmacology*, ***61***, 579-586.

Todhunter, C.E., Sutherland-Craggs, A., Bartram, S.A., Donaldson, P.T., Daly, A.K., Francis, R.M. ve ark. (2005). Influence of IL-6, COL1A1, and VDR gene polymorphisms on bone mineral density in Crohn's disease. *Gut*, ***54***, 1579-1584.

Tran, B.N., Nguyen, N.D., Center, J.R., Eisman, J.A. ve Nguyen, T.V. (2009). Enhancement of Absolute Fracture Risk Prognosis with Genetic Marker: The Collagen I Alpha 1 Gene. *Calcified Tissue Internatinal*, ***85***, 379-388.

Tucker, K.L., Morita, K., Qiao, N., Hannan, M.T., Cupples, L.A. ve Kiel, D.P. (2006). Colas, but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: The Framingham Osteoporosis Study. *The Journal of Clinical Nutrition*, ***84***, 936-942.

Tüzün, F. (1999). İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri-Osteoporoz Sempozyumu, İstanbul, 9-15.

Tüzün, F., Akarırmak, Ü. ve Dinç, A. (2002a). Osteoporoz patogenezi. İçinde F. Tüzün, Ü. Akarırmak (Eds.), *Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz*. İstanbul: Aventis; 25-36.

Tüzün, F., Akarırmak, Ü. ve Dinç, A. (2002b). Osteoporoz risk faktörleri. İçinde F. Tüzün, Ü. Akarırmak (Eds.), *Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz*. İstanbul: Aventis; 37-45.

Tüzün, F., Akarırmak, Ü. ve Dinç, A. (2002c). Osteoporozda kemik yoğunluğu ölçümleri. İçinde F. Tüzün, Ü. Akarırmak (Eds.), *Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz*. İstanbul: Aventis; 69-79.

Tüzün, F., Akarırmak, Ü. ve Dinç, A. (2002d). Osteoporozun epidemiyolojisi. İçinde F. Tüzün, Ü. Akarırmak (Eds.), *Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz*. İstanbul: Aventis; 14-24.

Tüzün, Ş. (1999). İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri-Osteoporoz Sempozyumu, İstanbul, 41-50.

Uitterlinden, A.G., Burger, H., Huang, Q., Yue, F., McGuigan, F.E., Grant, S.F. ve ark. (1998). Relation of alleles of the collagen type Ialpha1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine*, ***338***, 1016-1021.

Uitterlinden, A.G., Fang, Y., Bergink, A.P., van Meurs, J.B., van Leeuwen, H.P. ve Pols, H.A. (2002). The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in bone biology. *Molecular and Cellular Endocrinology*, ***197***, 15-21.

Uysal, A.R., Sahin, M., Gürsoy, A. ve Güllü, S. (2008). Vitamin D receptor gene polymorphism and osteoporosis in the Turkish population. *Genetic Testing*, ***12***, 591-594.

van Meurs, J.B., Schuit, S.C., Weel, A.E., van der Klift, M., Bergink, A.P., Arp, P.P. ve ark. (2003). Association of 5' estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density, vertebral bone area and fracture risk. *Human Molecular Genetics*, ***12***, 1745-1754.

van Spronsen, A., Nahmias, C., Krief, S., Briend-Sutren, M.M., Strosberg, A.D. ve Emorine, L.J. (1993). The promoter and intron/exon structure of the human and mouse β3-adrenergic-receptor genes. *European Journal of Biochemistry,* ***213***, 1117-1124.

Vidal, C., Grima, C, Brincat, M., Megally, N. ve Xuereb-Anastasi, A. (2003). Associations of polymorphisms in the vitamin D receptor gene (BsmI and FokI) with bone mineral density in postmenopausal women in Malta. *Osteoporosis International*, ***14***, 923-928.

Walston, J., Silver, K., Bogardus, C., Knowler, W.C., Celi, F.S., Austin, S. ve ark. (1995). Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β_3-adrenergic-receptor gene. The *New England Journal of Medicine*, ***333***, 343-347.

Wang, C.L., Tang, X.Y., Chen, W.Q., Su, Y.X., Zhang, C.X. ve Chen, Y.M. (2007). Association of estrogen receptor α gene polymorphisms with bone mineral density in Chinese women: a meta-analysis. *Osteoporosis International*, ***18***, 295-305.

Wang, C.Y., Nguyen, N.D., Morrison, N.A., Eisman, J.A., Center, J.R. ve Nguyen, T.V. (2006). β3-adrenergic receptor gene, body mass index, bone mineral density and fracture risk in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). *BMC Medical Genetics*, ***7,*** 57-65.

Weichetova, M., Stepan, J.J., Haas, T. ve Michalska, D. (2005). The risk of Colles' fracture is associated with the collagen I alpha1 Sp1 polymorphism and ultrasound transmission velocity in the calcaneus only in heavier postmenopausal women. *Calcified Tissue International*, ***76***, 98-106.

Wengreen, H., Cutler, D.R., Munger, R.ve Willing, M. (2006). Vitamin D receptor genotype and risk of osteoporotic hip fracture in elderly women of Utah: an effect modified by parity. *Osteoporosis International*, ***17***, 1146-1153.

Wengreen, H.J., Munger, R.G., West, N.A., Cutler, D.R., Corcoran, C.D., Zhang, J. ve ark. (2004). Dietary protein intake and risk of osteoporotic hip fracture in elderly residents of Utah. *Journal of Bone and Mineral Research*, ***19***, 537-545.

Willing, M., Sowers, M., Aron, D., Clark, M.K., Burns, T., Bunten, C. Ve ark. (1998). Bone mineral density and its change in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction. *Journal of Bone and Mineral Research*, ***13***, 695-705.

Windahl, S.H., Vidal, O., Andersson, G., Gustafsson, J.A. ve Ohlsson, C. (1999). Increased cortical bone mineral content but unchanged trabecular bone mineral density in female *ERbeta(-/-)* mice. *The Journal of Clinical Investigation*, ***104***, 895-901.

Wolker-Bone, K., Dennison, E. ve Cooper, C. (2001). Epidemiology of osteoporosis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, ***27***, 1-18.

World Health Organization Study Group. (1994). Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organization Technical Report Series*, ***843***, 1-129.

www.genomos.eu/genes.html

www.nature.com/.../v4/n8/fig_tab/nrg1122_F5.html

Wynne, F., Drummond, F., O'Sullivan, K., Daly, M., Shanahan, F., Molloy, M.G. ve ark. (2002). Investigation of the genetic influence of the OPG, VDR (Fok1), and COLIA1 Sp1 polymorphisms on BMD in the Irish population. *Calcified Tissue International*, ***71***, 26-35.

Yaich, L., Dupont, W.D., Cavener, D.R. ve Parl, F.F. (1992). Analysis of the *Pvu*II restriction fragment-length polymorphism and exon structure of the estrogen receptor gene in breast cancer and peripheral blood. *Cancer Research*, ***52***, 77-83.

Yamada, Y., Ando, F., Niino, N., Ohta, S. ve Shimokata, H. (2002). Association of polymorphisms of the estrogen receptor α gene with bone mineral density of the femoral neck in elderly Japanese women. *Journal of Molecular Medicine*, ***80***, 452-460.

Yazdanpanah, N., Rivadeneira, F., van Meurs, J.B., Zillikens, M.C., Arp, P., Hofman, A. ve ark. (2007). The -1997 G/T and Sp1 polymorphisms in the collagen type I alpha1 (*COLIA1*) gene in relation to changes in femoral neck bone mineral density and the risk of fracture in the elderly: the Rotterdam study. *Calcified Tissue International*, ***81***, 18-25.

Zajickova, K., Zofkova, I., Bahbouh, R. ve Krepelova, A. (2002). Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and bone turnover: *Fok*I genotype is related to postmenopausal bone mass. *Physiological Research*, ***51***, 501-509.

Zhang, C., Wang, C., Liang, J., Zhou, X., Zheng, F., Fan, Y. ve ark. (2008). The vitamin D receptor *Fok*1 polymorphism and bone mineral density in Chinese children. *Clinica Chimica Acta*, ***395***, 111-114.

FORMLAR

Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Olur (Rıza) Formu

- Çalışmaya 100 hasta 100 kontrol olmak üzere 200 gönüllü katılacaktır.
- Gönüllüden 10cc EDTA'lı kan örneği alınacaktır.
- Alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılacaktır.
- Alınan kan örneklerinde hastalığınızın oluşmasında etkin rol oynayabileceği düşünülen *ERα* (*Pv*uII ve *Xba*I), *COL1A1* Sp1, *VDR* (*Fok*I ve *Taq*I), ADRB3 Trp64Arg gen polimorfizmlerinin incelenmesi için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve Restriksiyon Fragmanı Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) teknikleri kullanılacaktır. Polimorfizm çalışmaları direkt hastalık sonucunu belirtmemekte olup, kişiye söz konusu hastalığa yatkınlıkla ilişkili genetik yapıya sahip olup olmadığını göstermektedir. PCR ve RFLP teknikleri bu amaçla geliştirilmiştir.
- Çalışmada gönüllünün sadece kanı kullanılacak olup gönüllü üzerinde başka herhangi bir çalışma yapılmayacaktır.
- Bu kanlardan DNA elde edilecek olup DNA bu çalışma dışında başka bir işlem için kullanılmayacaktır.
- Diğer bir çalışmada gönüllü DNA'sının kullanılması gerektiğinde kendisinden izin alınacaktır.
- Gönüllünün uygulama sırasında herhangi bir rahatsızlık ve riskle karşılaşması söz konusu değildir.
- Bu çalışmada gönüllünün hiçbir hukuki ve mali sorumluluğu bulunmayıp tüm sorumluluk araştırıcı ve destekleyiciye aittir. Gönüllü arzusu üzerine mali ve hukuki yükümlülük olmaksızın çalışmadan ayrılabilir.
- Bu işlemler için sizden hiçbir ücret talep edilmeyecektir.
- Bu çalışma için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.
- Çalışmaya katılmak zorunluluğunuz bulunmamaktadır
- Gönüllünün çalışmaya katılmayı reddetmesi onun gelecekteki takip ve tedavisi üzerine olumsuz etkide bulunmayacaktır.
- Gönüllünün çalışmaya katılım süreci sadece gönüllüden kan örneğinin alınması ile sınırlıdır.

Bu işlemlerle ilgili karşılaşabileceğiniz herhangi bir sorunda arayabileceğiniz kişi ve telefonu aşağıda belirtilmiştir. Çalışmada şahsınıza ait her türlü kişilik ve genetik bilgileriniz gizli tutulacaktır.

Çalışma kabul kriterlerine ve özelliklerine uyum sağlamadığınız takdirde çalışmadan çıkarılabileceğiniz durumlar oluşabilir.

Çalışma sonunda elde edilecek verilerle uluslararası çapta yayınlanabilecek, hastalığınıza açıklık getirecek bilgiler elde edilebilmesi mümkündür. Bu şekilde çalışma sonucunda ulaşılan önemli bir bilgi varsa tarafınıza bildirilecektir.

Gönüllülerin ulaşabilecekleri araştırıcı: Özlem Kurt, Tel No: 0212 440 00 00–13475.

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 hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının
Adı-soyadı:
İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı:
İmzası:
Görevi:

Hasta Takip Formu

BİOKİMYA ANABİLİM DALI

Protokol:
Tarih:
Hasta no:

OSTEOPOROZ HASTALARI İÇİN ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Ad-Soyad:
Cinsiyet: **Tel:**
Yaş:
Boy: **Kg:** **BMI (kg/m^2):**

Kullandığı ilaçlar:

POLİMORFİZM
ERα (PvuII ve XbaI) *gen polimorfizmi:*
COL1A1 Sp1 *gen polimorfizmi:*
VDR (FokI ve TaqI) *gen polimorfizmi:*
ADRB3 Trp64Arg *gen polimorfizmi:*

BİOKİMYASAL TETKİKLER:
KMY(BMD):
Kalsiyum:
D vitamini:

Osteoporoz Risk faktörleri:
Yaş
Cinsiyet

	Evet	**Hayır**
Aile hikayesi	( )	( )
Sigara	( )	( )
Alkol	( )	( )
Asitli içecek kullanımı	( )	( )
Proteinden zengin beslenme	( )	( )

ETİK KURUL KARARI

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL TUTANAĞI

Toplantı Tarihi : 20/12/2006

Toplantı Yeri : Behçet Kütüphanesi Pembe Salon

Toplantı Sayısı : 12

Sorumlu araştırıcılığını Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Ayşe Can'ın,üstlendiği ve Araş.Gör.Özlem Kurt'un,üstlendiği 2006/2145 protokol numaralı "Osteoporozda Aday Genlere Ait Polimorfizmlerin İncelenmesi" başlıklı doktora tez çalışması Araştırma Fonundan desteklendiği takdirde kurulumuzda incelendi etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü, uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

Prof.Dr. Zafer ARI
Etik Kurul Başkanı (Dekan Yardımcısı)

Prof.Dr. A.Yağız ÜRESİN
Farmakoloji ve Kli.F. A.D

Prof.Dr. Ahmet GÜL
İç Hast. A.D, Romatoloji Bilimdalı

Prof.Dr. Berrin UMMAN
Kardiyoloji A.D.

Prof.Dr. Cahide GÖKKUŞU
Biokimya A.D

Prof.Dr. Kamil PEMBECİ
Anesteziyoloji A.D.

Prof.Dr. Neşe ÇOLAK
İç Hast.A.D. End. Ve Metabolizma Hast. B.D.

Prof.Dr. Nuran YILDIRIM
Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.

Prof.Dr. Nurhan ENGİNAR
Farmakoloji ve Kli.F. A.D

Prof.Dr. Oğuzhan ÇOBAN
Nöroloji A.D.

Prof.Dr. Pınar SAİP
İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü

Prof.Dr. Sevinç EMRE
Çocuk Sağ. Ve Hast. A.D

Prof.Dr. Ümit TÜRKOĞLU
Biokimya A.D

Prof.Dr. Veli UYSAL
Patoloji A.D.

Prof.Dr. Yeşim ERBİL
Genel Cerrahi A.D.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Özlem	**Soyadı**	KURT
Doğ.Yeri	Samsun	**Doğ.Tar.**	15/06/1980
Uyruğu	T.C.	**TC Kim No**	62824227766
Email	ozlemk@istanbul.edu.tr	**Tel**	0212 440 00 00/13411

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı	2010
Yük.Lis.	İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı	2004
Lisans	İ.Ü. Eczacılık Fakültesi	2002
Lise	Samsun Anadolu Lisesi	1998

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.	Araştırma Görevlisi	İ.Ü. Eczacılık Fakültesi	8 yıl (2002-)

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	İyi	İyi	İyi	77,5	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
LES Puanı	79	81	83
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office (Word, Excel, Powerpoint)	İyi
SPSS	İyi

Yayınları:

Ozsoy, N., Yilmaz, T., Kurt, O., Can, A. ve Yanardag, R. (2009). In vitro antioxidant activity of *Amaranthus lividus* L. *Food Chemistry*, ***116***, 867-872.

Kurt, O., Yilmaz, H., Isbir, T. ve Berkkan, H. (2006). Effects of lipoprotein lipase Pvu II gene polymorphism on serum lipoprotein levels in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. *Advances in Molecular Medicine*, ***2***, 41-46.

Tebliğleri:

Can, A., Ozsoy, N., Yilmaz, T., Kurt, O., Yanardag, R. (2009). In vitro antioxidant activity of *Amaranthus lividus* L. 19th International Congress of Nutrition (ICN 2009), Annals of Nutrition & Metabolism 55 (suppl. 1), Abstracts, s.178, P5-21, 4-9 October 2009, Bangkok, Thailand.

Özsoy, N., Can, A., Kurt, Ö., Yılmaz, T., Yanardağ, R. (2006). *Amaranthus lividus* (*A. blitum*) ekstrelerinin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi. XX. Ulusal Kimya Kongresi, Posterler (CD), BKP-34, Kayseri, 4-8 Eylül 2006.

Kurt, O., Isbir, T., Yilmaz, H., Berkkan, H. (2005). Investigation of lipoprotein lipase Pvu II gene polymorphism and serum lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes mellitus. 1st Congress of Molecular Medicine, Advances in Molecular Medicine (Suppl.), 434, Poster Abstracts, P108, İstanbul, 16-19 April 2005.

Leptin ve Obezite. (2003). VII. Ulusal Eczacılık Kongresi, İstanbul, 19-21 Haziran 2003.

Sertifikaları:

'Deney Hayvanlarının Biyolojik Araştırmalarda Kullanılması Kursu', İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 14-15 Aralık 2005.

'Advanced English Course', Boğaziçi University School of Foreign Languages, 24 Mart 2002.

Ödülleri:

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Birincilik Ödülü, 15 Temmuz 2002.

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Sinema ve tiyatroya gitmek, masa tenisi oynamak.