

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

OSTEOPOROTİK HASTALARIN TEDAVİSİNDE BİFOSFONATLARIN
ETKİNLİĞİNDE FARMAKOGENOMİĞİN YERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ŞİRİN AKBULUT AYTÜRK

TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. NESRİN DEMİRSOY

ANKARA
(MAYIS 2015)

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

OSTEOPOROTİK HASTALARIN TEDAVİSİNDE BİFOSFONATLARIN
ETKİNLİĞİNDE FARMAKOGENOMİĞİN YERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ŞİRİN AKBULUT AYTÜRK

TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. NESRİN DEMİRSOY

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2011/80 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
(MAYIS 2015)

Uzmanlık eğitimim süresince, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tez çalışmamın her aşamasında yakın ilgisini, bilimsel desteğini ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli tez danışmanlarım Prof. Dr. Vesile Sepici, Prof. Dr. Nesrin Demirsoy ve Doç. Dr. Özden Özyemişçi Taşkiran'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde katkılarını benden esirgemeyen Prof. Dr.Mehmet Beyazova, Prof. Dr. Fatma Atalay, Prof. Jale Meray, Prof. Dr. Nihal Taş, Prof. Dr. Belgin Karaoğlan, Prof. Dr. Gülçin Kaymak Karataş, Prof. Dr. Feride Göğüş, Doç. Dr. Murat Zinnuroğlu, Doç.Dr. Zafer Günendi, Uzm.Dr. Çiğdem Atan Uzun ve Uzm. Dr. Gönen Mengi 'ye teşekkür ederim.

Tezde kullanılan genetik analizlerin yapılmasında desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Aylin Sepici Dinçel'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm fizyoterapist, hemşire, sekreter ve personeline teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan; destek, ilgi ve sevgilerini benden esirgemeyen ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan; üzerimde sonsuz hak ve emekleri olan, çok sevdiğim annem Çiğdem Akbulut'a, babam Bahtiyar Akbulut'a, kardeşim Betül Akbulut'a ve sabır, özveri ve sevgi ile hep yanımda olan, çok sevdiğim eşim Mehmet Aytürk'e ve güzel kızım Nil'e teşekkür ederim.

Dr. Şirin AKBULUT AYTÜRK

İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ	1
2.	GENEL BİLGİLER	3
2.1.	Osteoporoz Tarihçesi	3
2.2.	Kemik Yapı	3
2.3.	Osteoporozun Tanımı	8
2.4.	Osteoporozun Sınıflandırılması	9
2.5.	Osteoporoz Epidemiyolojisi	16
2.6.	Osteoporoz Patofizyolojisi ve Risk faktörleri	17
2.7.	Osteoporozun Klinik Özellikleri	27
2.8.	Osteoporozda Tanı Yöntemleri	30
2.8.1.	Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri	30
2.8.2.	Görüntüleme Yöntemleri	38
2.8.3.	Kemik Biyopsisi	50
2.9.	Osteoporoz tedavisi	50
2.10.	Osteoporoz Genetiği	69
2.10.1.	Vitamin D Reseptör Geni	72
2.10.2.	Östrojen Reseptör Geni	79
2.10.3.	Tip 1 Kollajen Alfa 1 Zinciri Geni (Col1A1)	82
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	85
3.1.	İstatistiksel analiz	91
4.	BULGULAR	93
5.	TARTIŞMA	115
6.	SONUÇLAR	130
7.	ÖZET	131
8.	SUMMARY	133
9.	KAYNAKLAR	1355
10.	ÖZGEÇMİŞ	156
11.	EK.1	157

KISALTMALAR

ANT	: Adenin Nükleotid Translokazı
Apo E	:Apolipoprotein E Geni
AR	:Androjen Reseptör Geni
ATP	:Adenozin Trifosfat
BAP	: Kemige Spesifik Alkalen Fosfataz
BF	: Bifosfonatlar
BMP	:Kemik Morfogenetik Protein
BRU	: (Bone remodelling unit) Kemik remodelling birimi
BSP	: Kemik Sialoproteini
Ca	: Kalsiyum
COL1A1	: Tip 1 Kollajen Alfa 1 Zinciri
CTX	: Tip I Kollajen C-Telopeptid
CV	: Coefficient of variation
DXA	: Dual-Enerji X-ray Absorbsiyometrisi
DEXR	: Dijital X Işını Radyogrametri
DKK	: Doruk Kemik Kütlesi
DPA	: Dual Foton Absorpsiyometri
DPD	: Deoksipridinolin
DRESS	: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ER	: Östrojen Reseptörü
GH	: Büyüme Hormonu

HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL-1	: İnterlökin 1
IL-R	: İnterlökin Reseptör Geni
IL-6	: İnterlökin 6
IOF	: Uluslararası Osteoporoz Derneği
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LRP-5	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Benzeri Protein
LSC	: Least significant change
Mg	: Magnezyum
MRX	: Morfometrik X ray Radyografi
MRA	:Morfometrik X ray Absorpsiyometri
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NTX	: Tip I Kollajen N Telopeptid
OI	:Osteogenezis Imperfekta
OPG	: Osteoprotegerin
PICP	: Tip I Kollajen C Terminal
PINP	:Tip I Kollajen N Terminal
PGE 2	: Prostoglandin E 2
PR	:Progesteron Reseptör Geni
PTH	: Paratiroid Hormon
PTHrP	: Paratiroid Hormon İlişkili Peptid
PTHR1	: Paratiroid Hormon Reseptörü Geni
PYD	: Pridinolin

QCT	: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
QUS	: Kantitatif Ultrasonografi
RA	: Radyografik Absorbsiyometri
RANK	:Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatörü
RANKL	: Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatörü Ligandı
RFLP	: Restriksiyon Fragman Uzunluk Polimorfizmi
RXR	:Retinoik Asit X Reseptörü
SERM	: Selektif Estrojen Reseptör Modulatorleri
SD	: Standart Sapma
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
SPA	: Tek Foton Absorpsiyometri
SR	: Stronsiyum Ranelat (SR)
TAP	:Total Alkalen Fosfatazın
TRACP	:Serum Tartrat-Dirençli Asit Fosfataz
TGF-beta	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-beta
TNF-alfa	: Tümör Nekroze Edici Faktör-alfa
Vit D	: D Vitamini
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VKI	: Vücut Kitleİndeksi
vQCT	: Volumetrik Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
ZA	: Zoledronik Asit

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1: Yaşlanma ile osteoporoz ilişkisi

Şekil 2: Vertebrada görülen kırık tipleri

Şekil 3: Bifosfonatların yapısı

Şekil 4: SNP'ler ve olası suçları

Şekil 5: VDR proteinin DNA'ya bağlanması ve VDR geninin regülasyonu

Şekil 6: VDR geni ve polimorfizmleri

Şekil 7: ESR α geni polimorfizmleri

Şekil 8: COL1A1 geni -1997 G/T, -1663 in/delT ve Sp1 polimorfizmleri

Şekil 9: VDR BsmI polimorfizmine göre lomber vertebra KMY yüzdelik değişimleri

Şekil 10: VDR BsmI polimorfizmine göre femur boynu KMY yüzdelik değişimleri

Şekil 11: Col 1A1 Sp1 polimorfizmine göre lomber vertebra KMY yüzdelik değişimleri

Şekil 12: Col1A1 Sp1 polimorfizmine göre femur boynu KMY yüzdelik değişimleri

Şekil 13: ER Pvu II polimorfizmine göre lomber vertebra KMY yüzdelik değişimleri

Şekil 14: ER Pvu II polimorfizmine göre femur boynu KMY yüzdelik değişimleri

Şekil 15: ER Xba I polimorfizmine göre lomber vertebra KMY yüzdelik değişimleri

Şekil 16: ER Xba I polimorfizmine göre femur boynu KMY yüzdelik değişimleri

Şekil 17: Alendronat Na alan hastaların gen dağılımları ile tedavi öncesi ve sonrası lomber vertebra KMY değerleri

Şekil 18: Alendronat Na alan hastaların gen dağılımları ile tedavi öncesi ve sonrası femur boynu KMY değerleri

Şekil 19: İbandronik asit alan hastaların gen dağılımları ile tedavi öncesi ve sonrası lomber vertebra KMY değerleri

Şekil 20: İbandronik asit alan hastaların gen dağılımları ile tedavi öncesi ve sonrası femur boynu KMY değerleri

Şekil 21: Zoledronik asit alan hastaların gen dağılımları ile tedavi öncesi ve sonrası lomber vertebra KMY değerleri

Şekil 22: Zoledronik asit alan hastaların gen dağılımları ile tedavi öncesi ve sonrası femur boynu KMY değerleri

TABLoların LİSTESİ

Tablo 1: Osteoporozun sınıflandırılması

Tablo 2: Osteoporozun etiyolojik sınıflaması

Tablo 3: Tip I ve Tip II osteoporotik hastaların karşılaştırılması

Tablo 4: Sekonder osteoporoz nedenleri

Tablo 5: Kemik döngüsü biyokimyasal belirteçleri

Tablo 6: Genant skrlama sistemi

Tablo 7: Osteoporoz tanısında santral Dual X-Ray absorbsiyometri ölçümü önerileri

Tablo 8: Kemik mineral yoğunluğu ölçümü endikasyonları-International Society for Clinical Densitometry

Tablo 9: Kemik mineral yoğunluğu ölçümü endikasyonları-National Osteoporosis Foundation

Tablo 10: Kemik mineral yoğunluğu ölçümü endikasyonları-American Association of Clinical Endocrinologists

Tablo 11: Önerilen Kalsiyum ve Vitamin D Desteği

Tablo 12: Bifosfonat grubu ilaçların kimyasal formülleri

Tablo 13: Tedavi ile vertebral kırık insidansı (3 yıllık kırık sonlanım çalışmaları)

Tablo 14: Tedavi ile nonvertebral kırık insidansı (3 yıllık kırık sonlanım çalışmaları)

Tablo 15: Hastaların akış şeması

Tablo 16: PCR programı

Tablo17: Hastaların demografik özellikleri

Tablo 18: VDR BsmI polimorfizme göre bazal değerler ile 12 aylık bifosfonat tedavi öncesi ve sonrası D vitamini, L1-L4, femur boynu KMY, osteokalsin değerleri ve yüzdelik değişimleri

Tablo 19: COL1A1 Sp1 polimorfizme göre bazal değerler ile 12 aylık bifosfonat tedavi öncesi ve sonrası D vitamini, L1-L4, femur boynu KMY, osteokalsin değerleri ve yüzdelik değişimleri

Tablo 20: ER α Pvu II polimorfizme göre bazal değerler ile 12 aylık bifosfonat tedavi öncesi ve sonrası D vitamini, L1-L4, femur boynu KMY, osteokalsin değerleri ve yüzdelik değişimleri

Tablo 21: ER α Xba I polimorfizme göre bazal değerler ile 12 aylık bifosfonat tedavi öncesi ve sonrası D vitamini, L1-L4, femur boynu KMY, osteokalsin değerleri ve yüzdelik değişimleri

Tablo 22: L1-L4 ve femur boynu KMY değişimlerine göre tedavi yanıt oranları

Tablo 23: L1-L4 KMY değişimlerine göre tedavi yanıtlarının genotiplere göre dağılımı

Tablo 24: Femur boynu KMY değişimlerine göre tedavi yanıtlarının genotiplere göre dağılımı

Tablo 25: Farklı populasyonlarda postmenopozal osteoporozlu kadınların VDR gen BsmI polimorfizm dağılım oranları

Tablo 26: VDR geni BsmI polimorfizmi ile postmenopozal kadın hastalarda yapılmış farmakogenomik çalışmaları

Tablo 27: Farklı populasyonlarda postmenopozal osteoporozlu kadınların COL1A1 gen Sp1 polimorfizm dağılım oranlar

Tablo 28: Col1A1 geni Sp1 polimorfizmi ile postmenopozal kadın hastalarda yapılan farmakogenomik çalışmaları

Tablo 29: Farklı populasyonlara ait postmenopozal osteoporozlu kadınların ER gen Pvu II ve XbaI polimorfizm dağılım oranları

Tablo 30: ER α geni Pvu II ve Xba I polimorfizmleri ile postmenopozal kadınlarda yapılan farmakogenomik çalışmaları

1. GİRİŞ

Osteoporoz; düşük kemik kütlesi ve kemik mikro yapısının bozulması ile kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artmasına yol açan bir iskelet hastalığıdır (1). Osteoporoz en sık görülen kemik hastalığıdır ve yaşam süresinin uzaması ile önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir.

Osteoporoz; korunma, erken tanı ve tedavi ile önlenabilen, kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. Klinik önemi kırıklara yol açarak güçsüzlük, hareket azlığı ve ölüme neden olabilmesidir. Osteoporotik kırıkların mortalite, tedavi maliyeti ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri göz önüne alındığında risk altındaki kişilerin saptanması ve koruyucu önlemlerin alınması giderek önem kazanmaktadır.

Osteoporoz için en önemli risk faktörleri; yaş, kadın cinsiyet, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), menopoza, hormonal nedenler, genetik ve ırk, beslenme, yaşam tarzı, sigara ve alkol kullanımı, immobilizasyon, çeşitli ilaçlar ve hastalıklardır (2). Denge, yürüme bozuklukları, duyu kayıpları, kas kuvvetinde azalmalar ve görme bozuklukları ise düşme için risk faktörü olup osteoporozla bağlı kırık riskini arttırmaktadır.

Osteoporoz genetiği; hastalığın genetiği ve ilaç yanıtında farmakogenetik olmak üzere iki alandan oluşmaktadır. Osteoporozla yatkınlık ile ilgili çok sayıda aday gen üzerinde çalışılmıştır. Çeşitli ikiz ve aile çalışmalarında kemik oluşumunda genetik faktörlerin %50-80 etkili olduğu gösterilmiştir (3). Ancak

osteoporozla ilgili farmakogenetik çalışmaların sayısı yetersizdir. Farmakogenetik; bir ilacın metabolizması, birikimi ve etkinliğinde bireyler arasında farka yol açan kalıtsal özellikleri inceler. Bir ilaca yanıtın ve yan etkilerinin tahmin edilmesine olanak sağlar. Osteoporozda da ilaç yanıtında bireyler arasında değişkenlik, genomdaki farklılıklar nedeniyle gözlenebilir (3).

Bifosfonatlar, osteoporozda ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. Birçok büyük kontrollü çalışma; vertebral ve non-vertebral kırıkları azalttığını ve KMY'ni arttırdığını göstermektedir. Bu bileşiklerdeki pirofosfat sentetik analogları, kemik hidroksiapatiti için güçlü bir afiniteye sahiptir. Günümüzde kullanılan bifosfonatlar; hidroksiapatit kristallerine bağlanma ve kemik tarafından selektif uptake, osteoklast kaynaklı kemik resorpsiyonu bastırması ve kemikte uzun süre kalma gibi ortak farmakolojik özellikleri paylaşmaktadır.

Bu çalışmada postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda farklı bisfosfonat tedavilerine yanıt ile (alendronat, ibandronat ve zoledronik asit) VDR Bsm I, ER Pvu II, ER Xba I ile Col 1A1 Sp 1 polimorfizmleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoporoz Tarihçesi

İlk kez 1820 yılında Fransız bir patolog olan Jean Lobstein tarafından osteoporoz terimi “gözenekli kemik” anlamında kullanılmıştır(4). 1947 yılında Albright tarafından “kemik içinde çok az kemik” tanımlaması yapılmış olup, postmenopozal, patolojik ve senil osteoporoz kavramları ortaya konmuştur (5). Zamanla osteoporoz konusuna ilgi artmış klinik, fizyolojik ve biyokimyasal açılardan değerlendirilmiştir. Senil ve postmenopozal osteoporoz kavramları 1950 yıllarında kitaplara girmiştir (6).

2.2. Kemik Yapı

Kemik dokusu, kıkırdakla birlikte iskeleti oluşturan dinamik bir bağ dokusudur. Organları ve kemik iliğini korumak, kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların kaynağı ve depo yeri olmak, normal postürü sağlamak, vücut hareketlerinin oluşmasını sağlamak gibi önemli görevleri vardır (7).

Kemik dokusu, hücreler ve ekstraselüler matriksten oluşur. Kemik matriksinin en önemli özelliği kalsifikasyon yapmasıdır. Kemikler intramembranöz ve endokondral olmak üzere iki yolla şekillenir. Yassı kemikler intramembranöz kemikleşme, uzun kemiklerin gelişiminde ise her iki tip kemikleşme rol oynar (7).

Kemiklerin dış kısmına kortikal veya kompakt, iç kısmına ise trabeküler veya spongioz kemik denir. Kortikal ve trabeküler kemik aynı hücre ve matriks elemanlarını içermesine rağmen yapısal ve fonksiyonel farklılıklar vardır. Kortikal kemiğin % 80-90'ı kalsifiye olurken, bu oran trabeküler kemikte % 15-25 arasında değişmektedir. Fonksiyonel olarak kortikal kemiğin hem mekanik hem de koruyucu görevi varken, trabeküler kemikte sadece metabolik etkisi vardır. Kortikal kemik kitlesi, trabeküler kemiğin yaklaşık dört katı kadardır. Metabolik döngü hızı ise trabeküler kemiğin daha fazladır. Trabeküler kemik uzun kemiklerin uçlarında ve vertebralarda bulunur (7).

Kemik; mineral, organik matriks, hücreler ve sudan oluşmaktadır. Kemiğin yaklaşık % 65'ini kemik minerali (kalsiyum hidroksiapatit kristalleri) oluşturur. Matriks ise kemiğin yaklaşık % 35'idir ve matriksin de % 90'ını kollajen oluşturur. Kemiğin gerilmeye karşı dayanma gücü kollajenin üç boyutlu kompleks yapısı tarafından sağlanır. Kollajen osteoblastlarca sentezlenir ve çoğunluğu tip I kollajendir. Matriksin % 10-15'lik kısmını ise kollojen dışı proteinler oluşturur. Osteoblast, osteoklast, osteosit ve kemik yüzey hücreleri ise kemik dokuda bulunan başlıca hücrelerdir. Kemik metabolizması çevresel uyarılara duyarlı olan kemik hücreleri tarafından düzenlenir (7).

Kemik metabolizması osteoblast, osteoklast ve osteosit tarafından regüle edilir. Osteoblastlar hem osteoid salgılar hem de mineralizasyonu düzenlerler. Bu işlevlerini RANKL, osteoprotegerin (OPG) ve makrofaj koloni stimule eden faktör (M-CSF) ekspresyonu yaparak ve osteoklastların sayı ve aktivitesini düzenleyerek yaparlar (8).

2.2.1. Osteoblastlar

Osteoblastlar multipotent mezenkimal kök hücrelerden köken alır ve kollajen başta olmak üzere tüm matriks proteinlerinin yapımından sorumludur. Yaklaşık 20-30 mikrometre çapında, kübik, büyük oval çekirdekli ve çok sayıda çekirdekçik içerirler. Osteoblastlar, görünüm ve fonksiyon olarak tek değildir. Üretim döneminin sonuna doğru yassı bir şekil alır. Bu hücrelere ‘yüzey hücreleri’ denir. İşlevleri çok iyi bilinmemekle birlikte, mekanik bir uyarı sonrası osteoblastlara benzer yapısal değişiklik gösterirler. Osteoblastlar kemiğin yeniden yapılanmasını sağlayan reseptörlere sahiptir. RANKL, TNF ailesinin üyesidir ve osteoblastik hücre yüzeyinde eksprese olarak preosteoklast yüzeyindeki RANK reseptörüne bağlanır ve osteoklast diferansiyasyonunu ve aktivitesini uyarır. Osteoklast diferansiyasyonu için ortamda M-CSF’ün bulunması gerekir. OPG; RANKL’a bağlanarak RANK’ın aktivasyonunu ve osteoklast formasyonunu engelleyen, çözünebilir bir proteindir(9). Osteoklastların kemik iliğinde oluşumu ile PTH’un osteoklastları uyarma aşamasında, osteoblastların varlığı şarttır. Osteoblastlar üzerinde PTH ve D vitamini başta olmak üzere, PTHrP, GH, insülin, östrojen, androjen, progesteron, büyüme hormonu, tiroid hormonu reseptörleri gibi kemik döngüsünde önemli role sahip bir çok mediatörün reseptörü bulunur (7).

2.2.2. Osteositler

Osteoblastlar ile aynı mezenkimal kök hücreden oluşur. Osteoblastlar osteoid sentezlediği ve mineralizasyon olduğu zaman osteosite dönüşürler.

Osteositler mineralize matrikste yerleşmiştir ve mekanik uyarıların diğer hücrelere iletiminde görev aldıkları belirtilmektedir (7).

2.2.3. Osteoklastlar

Osteoklastlar, hematopoetik sistemin ana hücrelerinden köken alır, büyük ve multinükleer hücrelerdir, kemik rezorbsiyonundan sorumludurlar. Osteoklast gelişimi için osteoblastik seri hücreleri ile hücre-hücre ve RANKL- RANK aracılığı ile etkileşim gerekmektedir. Osteoklastın temel görevi kemik yıkımıdır; kemiğin hem mineral hem de organik matriksini yıkar. Kemik yıkımı sırasında aktif iyon kanalları ile, protonları ekstrasellüler alana pompalar ve asidik ortam oluşturarak kemik matriksini parçalar. Osteoklastlar en sık olarak trabeküler kemik yüzeyinde howship lakünalarında ve kortikal kemikte haversian kanallarında bulunur. Osteoklastların yaşam döngüsü 3-4 haftadır. Kemik yıkım sonunda apoptoza uğrar (7).

2.2.4. Kemik Yeniden Yapılanma

Çocukluk döneminde iskeletin büyümesi ve şekillenmesine kemiğin yapılanma dönemi denir. Yeniden yapılanma ise iskeletin büyümesi tamamlandıktan sonra başlayan dönemdir. Mekanik açıdan yeterli olmayan kemik kaldırılıp yerine sağlam yeni bir kemik dokunun oluşturulmasıdır. Yeniden yapılanma döneminin 5 evresi vardır.

Aktivasyon: Preosteoklastlar matür osteoklastlara dönüşmek üzere uyarılırlar. Erişkin iskelette her 10 saniyede bir aktivasyon olmaktadır (10).

Rezorpsiyon: Aktif osteoklastlar tarafından kemik yıkılarak kavite oluşturulur. Bulundukları alandan 2-3 kat daha fazla kemik yüzeyi rezorbe edebilirler. Ortalama 2–4 hafta sürer (11).

Reversal (Geri Dönüş): Kemik yıkımı tamamlandıktan sonra formasyonun başlamasına kadar geçen süredir ve yaklaşık 1-2 hafta sürer. Rezorpsiyon kavitesinde kollajenden fakir, proteoglikan ve glikoproteinden zengin dolgu maddesi (sement çizgisi) depolanarak daha ileri kemik erozyonunu önler ve osteoblastların yeni kemik yapımı için yüzeyi hazırlar.

Formasyon: Osteoblastlar olgunlaşıp, kaviteleri doldururlar ve yeni kemiği oluştururlar. Öncelikle % 90'ı tip I kollajenden oluşan kemik matriks sentezlenir. Bu evrede, Vitamin D₃ esansiyel olup eksikliğinde osteomalazi ortaya çıkabilir (7).

Dinlenme (sessizlik): Kemik dokusunun, yeni kemik döngüsü başlangıcına kadar olan hareketsiz dönemidir.

Kemik yıkımı ile başlayan ve yapımı ile sonlanan bu yeniden yapılanma döngüsü yaklaşık 3-12 ay sürer. Kemik yeniden yapılanma hızını; paratiroid hormon (PTH), tiroksin, büyüme hormonu ve D vitamini pozitif yönde etkilerken; kalsitonin, östrojen ve glukokortikoid ise negatif yönde etkilemektedir. PTH,

kalsitonin ve D vitamini sentez ve salgılanmaları serum kalsiyum düzeyi ile ayarlanmaktadır (10).

2.3. Osteoporozun Tanımı

Osteoporoz, kelime anlamı olarak “kemiğin deliklenmesi” dir ve birim hacim başına düşen kemik kütlesindeki azalma olarak tanımlanmıştır. Günümüzde osteoporoz “düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığı” olarak tanımlanmıştır (5). Dünya Sağlık Örgütü Osteoporoz Konferansı’nda belirlenen bu tanımlama ile düşük kemik yoğunluğundan farklı olarak, osteoporozun kırık riski ve kemik kalitesi kavramları değerlendirilmiştir.

Kemik mineral yoğunluğu veya kemik mineral içeriği ölçümlerine dayandırılan tanımlamaların kullanılmaya başlaması ile 1996 yılında Amsterdam’daki Dünya Osteoporoz Kongresinde yapılan Konsensus ile Osteoporoz tanımı yeniden düzenlenmiştir. Böylece osteoporoz tanımlamasının Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılması benimsenmiştir (5).

Değerlendirmede hem kadın hem de erkeklerde T skoru kullanılmaktadır. Ancak çocuklarda ve ileri yaştaki kişilerde (65 yaş) değerlendirilmede Z skoru önemlidir.

T-skör = (olgunun KMY değeri - genç erişkin yaş grubu ortalama KMY değeri) / (genç erişkin yaş grubu ortalama KMY değerine ait SD) (12)

Z-skör = (olgunun KMY değeri - aynı yaş grubu ortalama KMY değeri) / (aynı yaş grubu ortalama KMY değerine ait SD) (12)

Osteoporoz tanısında günümüzde WHO kriterleri kullanılmaktadır.

- **NORMAL:** Genç erişkine göre kemik mineral yoğunluğunun (KMY) 1 standart sapmanın altında olmasıdır (T skoru > -1).
- **OSTEOPENİ:** (Düşük Kemik Kütlesi): KMY'nin genç erişkine göre -1 ile -2.5 SD arasında olmasıdır (-1 > T skoru > -2.5).
- **OSTEOPOROZ:** KMY'nin genç erişkine göre -2.5 SD'dan az olmasıdır (T skoru < -2.5).
- **YERLEŞMİŞ OSTEOPOROZ:** KMY'nin genç erişkine göre -2.5 SD'dan az olması ve bir veya daha fazla osteoporotik kırık bulunması (T skoru < -2.5).

2.4. Osteoporozun Sınıflandırılması

Osteoporoz için yaş, lokalizasyon, kemik tutulumu, etyoloji veya histolojik görünümüne göre farklı sınıflandırmalar yapılmıştır (5). (Tablo 1)

Tablo 1: Osteoporozun sınıflandırılması (5)

Yaşa göre	Juvenil
	Erişkin
	Senil
Lokalizasyona göre	Genel
	Bölgesel
Tutulan kemik dokuya göre	Trabeküler
	Kortikal
Etiyolojiye göre	Primer
	Sekonder
Histolojik görünümüne göre	Hızlı yapım-yıkım döngülü
	Yavaş yapım-yıkım döngülü

Farklı sınıflandırma yöntemleri bulunmakla birlikte yaygın olarak etiyolojiye ve lokalizasyona göre yapılan sınıflandırma kullanılır.

2.4.1. Lokalizasyonuna Göre Sınıflandırma

2.4.1.1. Yaygın Osteoporoz

Yaygın osteoporoz belli lokalizasyonlarla sınırlı olmayıp tüm iskelet sistemini etkilemektedir. Etiyolojik sınıflandırmaya göre de primer ve sekonder osteoporoz olarak ikiye ayrılmaktadır (5) (Tablo 2). Primer Osteoporozda altta yatan herhangi bir neden yokken, sekonder osteoporozda birçok hastalık ve neden olabilir.

Tablo 2: Osteoporozun etiyolojik sınıflaması (5)

A. Primer osteoporoz 1. Postmenopozal osteoporoz 2. Senil osteoporoz 3. İdyopatik Juvenil Erişkin B. Sekonder osteoporoz

Primer osteoporoz grubu kendi içinde postmenopozal osteoporoz, senil osteoporoz ve idiopatik osteoporoz (juvenil ve erişkin) olmak üzere 3 alt gruba ayrılır.

2.4.1.1.1. Primer Osteoporoz

2.4.1.1.1.1. Postmenopozal Osteoporoz (Tip I Osteoporoz)

Postmenopozal kadınlarda gonadal fonksiyonların kaybı ile ilişkili olarak 65 yaş öncesinde görülür. Perimenopozal dönemde hızlı bir şekilde başlayan kemik kaybı, postmenopozal dönemde 5-8 yıl içinde giderek azalır ve sonrasında senil kemik kaybı hızında devam eder (6). Osteoblastlar ve osteositler üzerindeki reseptörlere bağlanarak östrojen doğrudan kemik üzerinde etki yapmaktadır. Postmenopozal osteoporoz patogenezinden östrojen düşüklüğü sorumlu tutulmaktadır. Östrojen yetmezliğinde kemiğin yeniden şekillenme hızındaki

artışın, hem osteoblast hem de osteoklast üretimindeki artışa ve fonksiyonel yaşam süresinin osteoklast için uzarken osteoblast için kısılması ile, kemik rezorpsiyon- formasyon dengesinin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (13).

Postmenopozal osteoporozda trabeküler kemik kaybı daha belirgin olmaktadır. Trabeküler kemikte mikrofraktürler gelişir ve kemik yapısı bozulur. Postmenopozal osteoporozda daha çok el bileği ve vertebra kırıkları gelişir.

2.4.1.1.1.2. Senil Osteoporoz (Tip II Osteoporoz)

Yetmiş beş yaş üzerinde kadın ve erkekleri etkiler. Patogenezinde yaşa bağlı osteoblast fonksiyonlarında bozulma ile renal ve endokrin yetmezlik yer alır. Yaşa bağlı D vitamini sentezinin bozulması sonucu kalsiyum absorpsiyonu azalır ve sekonder hiperparatiroidizm gelişir (14). Kalsitonin düzeyi azalır. Senil osteoporoz kalça ve vertebra kırıkları başta olmak üzere tüm iskelet sisteminde kırıklara yol açabilir. Tıp I ve II osteoporoz farklı patogenez ve klinikleri nedeni ile ayrı ayrı değerlendirilir (Tablo 3).

Tablo 3: Tip I ve Tip II Osteoporotik Hastaların Karşılaştırılması (15)

	Tip I Osteoporoz	Tip II Osteoporoz
Yaş	51 -75	75 yaş üzeri
Kadın / Erkek	6 / 1	2 / 1
Tutulan Kemik	Trabeküler	Kortikal, Trabeküler
Kırık Yeri	Vertebra, El bileği	Kalça, Pelvis, Tibia, Humerus üst uç
Patogenezi	Östrojen azalması, menopoza	Yaşlanma
Kemik Kayıp Hızı	Hızlı	Yavaş
PTH Fonksiyonu	Azalmış	Artmış
D vitamini	İkincil azalmış	Birincil azalmış

2.4.1.1.1.3. İdiyopatik Osteoporoz

Juvenil ve erişkin olmak üzere iki tipi vardır. Puberte öncesi büyüme hızı fazla olan çocuklarda juvenil osteoporoz çok seyrek olarak görülebilir. Nedeni bilinmemekle birlikte kalsiyum dengesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Vertebralarda kompresyon ve bikonkavite gelişimi, uzun kemiklerde ise metafizyel kompresyon kırıkları ve bunların sonucunda ağrı görülebilir.

Erişkin idiyopatik osteoporoz da nadir görülmektedir. Genellikle genç erkek ve premenopozal kadınlarda görülür. Birincil neden genellikle bulunamamaktadır. Hastalarda kifoz olmadan yükseklik kaybı görülebilir (6).

2.4.1.1.2. Sekonder Osteoporoz

Genetik hastalıklar, endokrin problemler, emilim bozuklukları, hematolojik sorunlar, romatizmal hastalıklar ve ilaçlar gibi birçok neden sekonder osteoporoza neden olabilir. Birçok hastada ise primer ve sekonder osteoporoz birlikte görülür ve ayırım yapılamayabilir. Osteoporoz tedavisine başlamadan önce, kemik kaybının sebebini belirlemek tedavi başarısı açısından önemlidir. Sekonder osteoporoz premenopozal kadın ve erkeklerde daha sıktır. Sekonder Osteoporoz nedenleri Tablo 4 'te gösterilmiştir (16).

2.4.1.2. Bölgesel Osteoporoz

Bölgesel Osteoporozda belirli bir anatomik bölge etkilenmiştir ve altında yatan bir sebep vardır. Nedenin ortadan kaldırılması ile osteoporozda gerilemektedir. Kırıklar, immobilizasyon, romatoid artrit, osteomyelit, tümörler, algonörodistrofi, kalçanın geçici osteoporozu bölgesel osteoporoz yapan nedenler arasında sayılabilir (17).

Tablo 4: Sekonder Osteoporoz Nedenleri (16)

Endokrinolojik Hastalıklar	Kemik iliği ilişkili hastalıklar
Akromegali Cushing Sendromu Hipogonadizm Hiperparatiroidi Hiperprolaktinemi Hipertiroidi Tip I Diabetes Mellitus Tümörden PTH-rP salgısı Beslenme bozukluğu	Amiloidoz Hemokromatoz Hemofili Lösemi, Lenfoma Mastostoz, Multiple myelom Pernisiyöz anemi Sarkoidoz Sickle cell hastalığı Talasemi
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	Organ transplantasyonu
Alkolik karaciğer hastalığı Çölyak hastalığı Kronik kolestatik hastalıklar Gastrektomi İnflamatuvar barsak hastalıkları Malabsorbsiyon sendromları Pankreas yetmezliği Parenteral beslenme Primer biliyer siroz	Kemik iliği Kalp, Böbrek, Karaciğer, Akciğer Genetik hastalıklar Hipofosfatazia Osteogenezis imperfekta Diğer Ankilozan spondilit Reaktif artrit Kronik obstruktif akciğer hastalığı İdyopatik hiperkalsiüri Multiple skleroz ilaçlar

2.5. Osteoporoz Epidemiyolojisi

Osteoporoza ait epidemiyolojik veriler özellikle kırıklar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Kalça kırıkları; diğer osteoporotik kırıklara göre daha fazla özürlülük, hospitalizasyon, cerrahi işlem, rehabilitasyon ve tıbbi maliyete yol açmaktadır. Kalça kırığı; yaşlanma ile düşme sıklığının artmasına bağlı olarak artmaktadır. En fazla İskandinav ırkında görülmektedir. Kalça kırıklarının % 98'i 35 yaş üzerinde, % 80 'i ise kadınlarda görülmektedir. 80 yaşındaki kadınlarda prevelans % 15 ve kümülatif prevelans ise % 6'dır. Femur boynu KMY değerlerinin yaşam boyu kadınlarda % 58, erkeklerde % 39 azaldığı gösterilmiştir. Kadınlarda düşme riski daha fazladır. Erkeklerde ise ikincil hastalıklara bağlı osteoporoz ve düşmeler, immobilizasyon, sigara, düşük vücut kitle indeksi, kilo kaybı ve 72 yaş üzerinde olmak kalça kırıkları ile ilişkilidir.

Vertebra kırıkları için hastane verileri yetersiz olmakla birlikte epidemiyolojik verilerin de güvenilirliği tartışılır. 65-69 yaş arasındaki kadınlarda oran % 13, erkeklerde ise % 12'dir. Vertebra kırıklarının sadece üçte birinde sebep düşmedir. Çoğunlukla ağırlık kaldırma gibi geniş kompresif yüklenmeler ile meydana gelir. Birkaç kırık bir arada bulunursa kümülatif olarak akut ve kronik sırt ağrısına ve boyda kısalmaya sebep olabilir.

Ön kol kırıkları; yaşın ilerlemesi ve postural stabilitenin azalması ile artmaktadır. Distal ön kol kırıklarının % 85'ini kadınlar oluşturur. 65 yaş üzerinde

yürüme hızında azalmaya bağlı olarak ön kol kırık hızı da yavaşlamaktadır. En az özürlülüğe neden olan kırık tipidir ve % 50'sinde kırıktan bir yıl sonra yeterli fonksiyonel iyileşme sağlamaktadır (10).

2.6. Osteoporoz Patofizyolojisi ve Risk faktörleri

Kemik yapımını azaltan ya da yıkımını arttıran faktörler osteoporozu tetiklemektedir. Osteoporozun patogenezinde çok fazla faktör rol oynadığı için patogenezin bilinmesi uygun tedavi planlanması açısından önemlidir.

Doruk Kemik Kütlesi

Doruk kemik kütlesi (DKK), büyüme döneminin sonunda ulaşılan en yüksek kemik kitlesidir. Kemikler arasında farklılık gözlenmekle beraber en erken 17-18 yaş ve en geç 35 yaşa kadar DKK'ne ulaşılır ve yaşa bağlı osteoporoz kırık riskinin en önemli belirleyicisidir (18). DKK'de azalma yaklaşık üçüncü dekadın sonlarında başlamaktadır. DKK'in 1 standart deviasyon artması fraktür riskini % 50 azaltmaktadır (19). Genetik faktörler DKK'nin en önemli belirleyicisi olmakla beraber; beslenme, seks steroidleri ile fiziksel faktörler ve vücut ağırlığı gibi mekanik faktörlerde etki etmektedir. Ergenlik dönemi başında her iki cinsiyette eşit olan kemik kütlesi, ergenlik sonunda seks steroidlerinin etkisi ile erkeklerde kızlara göre daha fazla artar. Erkeklerde kızlara göre mekanik etkilere daha fazla direnç gelişmesi ile de periost birikimi de erkeklerde daha fazladır (19). Süt çocuğu, çocukluk ve adolesan dönemde süt ve süt ürünlerinde zengin beslenme yüksek DKK için önemlidir.

Mekanik uyarı, osteoblastik kemik formasyonunu arttırır, osteoklastik kemik rezorbsiyonunu ise azaltır (20). Çocukluk ve adolesan dönemde yapılan fiziksel aktivite, kemik kütlesini arttırır. Kannus ve ark. tenis ve squash oynamaya menarştan önce ve sonra başlayanları karşılaştırmış ve menarştan önce başlayanların kemik kitlesinin yaklaşık 2 kat daha fazla geliştiğini göstermişlerdir (21). Sedanter yaşamın ise doruk kemik kütlesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (20).

Genetik Faktörler

Toplu aile ve çocukların karşılaştırıldığı çalışmalarda; aile içinde osteoporoz riskinde anlamlı bir ilişki bulunmuş ve anne, babalarından çocuklara geçiş gösterilmiştir. Kemik mineral yoğunluğunda anneler ve kızlarındaki ailesel benzerlik pubertal olgunlaşma başlangıcından önce gösterilmiştir (19). İkiz çalışmalarında, kemik mineral yoğunluğunun kalıtım oranı % 50-85 arasındadır (3). Genetik etkilerden sorumlu bir çok aday gen polimorfizmi vardır. (Kollajen tip1 α , östrojen, vitamin D reseptör, transforme edici büyüme faktörü- β , IGF-1, apolipoprotein-E, İL-6, kemik morfogenetik protein) (20).

Yaş ve Cinsiyet

Kırk yaş civarına kadar kemik rezorbsiyonu ve yeniden oluşumu dengede olduğu için doruk kemik kütlesi korunur. 40 yaştan itibaren her iki cinsten kemik mineral yoğunluğunda azalma başlar. Ancak kadınlarda 40'lı yaşların sonu, 50'li yaşların başında menopoza girmeleri ile bu süreç erkeklere göre hızlanır (22). Yaş ortalaması 74 olan hastalarda dört yıllık izlem sonunda kadınlardaki kemik

kaybının, erkeklerinkinden daha fazla olduğu gösterilmiştir (23). Erkek osteoporozunda trabeküler incelmeye belirgin, kadınlarda trabeküler perforasyon ön plandadır. İncelen trabekülün perfore olan trabeküle göre dayanıklılığı fazladır. Kadınların erkeklerden daha uzun yaşaması da senil osteoporoz için risk oluşturur (24).

Yaşlanma ile dışarıdan Ca alımında azalma, güneşten faydalanamama, böbrekte ve deride D vitamin hidrosilasyonunun azalması, bağırsaktan Ca emiliminde azalma, seks steroidlerinin azalması, sekonder hiperparatiroidizm, büyüme hormonu ve IGF eksikliği, immobilizasyon sonucu osteoporoz görülmektedir (Şekil 1) (20). Postural instabilitenin, kas güçsüzlüğünün artması, demans ve görme keskinliğinin azalması düşme riskini artırarak hastalarda fraktür gelişimine sebep olur (9).



Şekil 1: Yaşlanma ile osteoporoz ilişkisi

Sistemik Hormonlar

Östrojen

Kemik hücreleri östrojen reseptörü içerdği için östrojen osteoblast üzerinde direkt etki gösterebilir. Östrojen eksikliğinde, hücresel ve moleküler mekanizmalar ile kemik kaybı gelişmektedir. Östrojen osteoblast, T ve B lenfositlerden RANKL üretimini azaltır ve osteoprotegerin üretimini ise artırır. Östrojen eksikliğinde RANKL artar, osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu artar ve osteoklast apoptozisi azalır. Sonuçta östrojen eksikliğinde RANKL/Osteoprotegerin oranı kemik rezorpsiyonu yönünde değişir. Östrojen kemikte rezorptif etkili IL-1, IL-6, TNF- α , Makrofaj Koloni Stimülatör Faktör ve prostoglandinler gibi sitokinlerin üretimini baskılar, BMP-6, OPG, TGF β sentezini artırır. Aktif östrojen reseptörleri osteoklast üzerinde de gösterilmiştir ve TGF β seviyesini artırarak osteoklast apoptozunu indüklemektedir. Östrojen eksikliğinde; osteoblastların formasyon aktivitesinin, osteoklastların rezorpsiyon aktivitesinden daha az olması osteoporoza yol açmaktadır (20, 22)

Testosteron

İskelet sisteminde androjenlerin önemli etkileri vardır. Testosteron antirezorptif etkilidir ve kemik formasyonunun korunmasından sorumludur. Dihidrotestosteron, testosteron ve dehidroepiandrosteron osteoblastlardaki androjen reseptörlerine bağlanarak işlev görürler ve TGF-b, fibroblast büyüme faktörü ve IGF-I aktivitesini artırır. Bu moleküller de osteoblast

diferansiasyonunu indükler. PTH ve PGE2 sentezini engelleyerek ve kemik dönüşümünü azaltırlar(24).

Paratiroid Hormon

Paratiroid hormon (PTH), iskelet fizyolojisinin en önemli düzenleyicisidir. Kalsiyum düşmesi ile PTH düzeyi artar. PTH; osteoklast farklılaşmasını aktive ederek kemik rezorpsiyonunu artırır, böbrekte 1 α hidroksilaz aktivitesini artırır ve sonuçta 1,25(OH)₂D vitamin düzeyi artar, barsak ve böbrekten kalsiyum emilimini artırır. PTH devamlı yüksek olduğunda kemik rezorpsiyonunun güçlü bir uyarıcısıdır ancak PTH aralıklı enjeksiyonlar halinde uyarıldığında kemik formasyonunun güçlü bir uyarıcısı olur (20).

D Vitamini

D vitamininin aktif metaboliti 1, 25 dihidroksikolekalsiferol (1, 25 dihidroksivitamin D) barsaklardan kalsiyum ve fosfat emilimini arttırarak, kemik mineralizasyonunu ve direkt osteoblastik aktiviteyi arttırmaktadır. İlerleyen yaşlarda D vitamini sentezi azalır. Osteoporotik hastalarda serum D vitamini düzeyleri sıklıkla düşük bulunmaktadır. D vitamininden yetersiz beslenme, yeterli ultraviyole B (290-315 nm) ışını almamak, böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi eksikliği nedeniyle aktif metabolit olan 1,25(OH)₂D₂'in oluşamaması, barsakta 1,25(OH)₂D₃'e karşı duyarlılık azalması, D vitamini reseptöründeki genetik polimorfizm, D vitaminin osteoporoz oluşumunda rol alan mekanizmalarıdır (24). D vitamin eksikliğinde, kemik mineralizasyonu azalmasına ek olarak kas

güçsüzlüğü, denge bozukluğu, düşme riskinde artış olması da kişilerde osteoporotik kırığa yol açabilir (20).

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler fizyolojik dozlarda osteoklast ve osteoblast diferansiasyonunu, PTH ve IGF-1 gibi hormonların fonksiyonlarını düzenler, prostaglandinin kollajen ve DNA sentezindeki anabolik görevini kuvvetlendirir. Hücrelerin optimum fonksiyonu için gereklidir. Yüksek dozlarda salgılandığında ve tedavi amacı ile verildiğinde ise kemik üzerinde katabolik etki yapar. Büyüme hormonu salgılanmasını azaltarak ve hormonu bağlayan proteinleri arttırarak büyüme hormonu aktivitesini azaltır (24). Barsaktan kalsiyum emilimini azaltıp, böbrekten kalsiyum ve fosfor emilimini azaltarak serum kalsiyum düzeyini azaltır. Böbrekte vitamin D hidroksilasyonunu baskılar. Sekonder hiperparatiroidi gelişir (20). Yüksek dozlarda kullanıldığında ise gonadotropinler üzerinden seks steroid üretimini azaltır (24).

Günlük 7,5 mg prednizolon ve üzeri dozlarda ve 6 aydan uzun süreli kullanılması osteoporoz ve fraktür riskini arttırmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, günlük 5mg prednizolon ve 90 günden uzun süreli kullanımın kemik mineral yoğunluğunu azalttığını ve osteoporotik kırık riskini arttırdığını göstermektedir (25).

Üreme İle İlgili Faktörler

Üreme ile ilgili risk faktörleri arasında, geç menarş, erken menopoz, 6 aydan uzun süreli amenore, kısa doğurganlık süresi, ooferektomi sonrası gelişen

iatrojenik menoz, doğum sayısı, doğum kontrol hapı kullanımı, emzirme varlığı ve süresi sayılabilir (26).

Gebelik ve emzirme döneminde KMY görülen azalma bu süreç bittikten sonra normale döner. Paritenin fraktür riskiyle olan ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda nullipar kadınların, 3 veya daha fazla çocuğu olan kadınlara göre % 35-40 daha fazla fraktür riskine sahip oldukları gösterilmişken, bazı çalışmalarda ise parite ile fraktür riski arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (27). Fazla sayıda yapılan doğumlar, bir yandan kalsiyum kaybına yol açarken, diğer yandan hamileliğin son 3 ayında artan östrojen ve artan kilo nedeni ile kemik üzerine binen yükün artmasına bağlı olarak kemik kütleinde artışa yol açmaktadır (26).

Menoz sonrası gonadal yetersizliğe bağlı östrojen eksikliği, hızlı kemik kaybından sorumludur. Doğal menozdan önceki bilateral ooferektominin kemik kaybını ve kalça kırık riskini arttırdığı gösterilmiştir. Kemik kaybı ilk yıllarda % 1, ileri yaşlarda % 5'lerde, özellikle 45 yaşından önce yapılan cerrahi menozda ise bu oran % 20'lere çıkmaktadır (27). Ayrıca erken menoz veya geç menarş ile birlikte doğurganlık süresinin kısa olması, perimenozal kadınlarda kemik kütleinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (28).

Yaşam Şekli ve Egzersiz:

Fiziksel aktivite; doruk kemik kütleinin oluşumuna ve devamlılığının sağlanmasına ve yük binen iskelet bölgelerinde fraktür riskinin azalmasına katkıda bulunurken sedanter yaşam tarzı ise artmış fraktür riski ile birlikte (27). Kemiğin yeniden yapılanmasında etkili mekanik faktörler kas kontraksiyonu ve

yer çekimidir. Astronotlarda yapılan çalışmalarda KMY’de her ay % 4'lük bir azalma gözlenmiştir (26). Fiziksel aktivite sırasında, ağırlık yüklenici aktiviteyle direkt etki ve kasın çekme gücüyle stres etki oluşur. Oluşan bu stresin piezoelektrik etkisinin hücrelere iletildiği ve osteoblastik aktivitenin yeni kemik oluşumunu uyardığı gösterilmiştir. Osteositler ve osteoblastlar mekanik germe ve egzersiz ile aktive olmaktadır (29).

Uzun süreli immobilizasyonun ve alçı uygulamalarının kemik kaybını arttırdığı bilinmektedir. Mobilite sağlandıktan sonra kemik kaybı devam etmez. Ancak uzamış immobilizasyon sonrasında kemik kütlesi tamamen düzelmez. Çocukluk ve gençlik döneminde ise uzamış immobilizasyon sonrası gelişen kemik kaybı sıklıkla düzelir (27).

Frajilite Kırığı Hikayesi :

Epidemiyolojik çalışmalar, frajilite kırığı olan kişilerde yeni bir kırık gelişme riskinin arttığını göstermişlerdir. “Frajilite kırığı” spontan veya minör travma ile oluşan kırıkları tanımlamaktadır. Frajilite kırıklarının yaşa, kırık sayısı ve kırık yerine göre riski, 1.5 ile 9.5 kat arttırdığı gösterilmiştir (27). Daha önce bir vertebra kırığı olan kadında, olmayanlara göre yeni bir kırık olma riski 4 kat artmaktadır (30). Peri-postmenopozal kadın hastalarda önceden herhangi bir kırığı varsa olmayan kadınlara göre yeni bir kırık gelişme riski 2 kat artmaktadır. Erkekleri ve tüm yaş grubundaki kadınları alan başka bir çalışmada ise risk 2.2 kat artmaktadır (30).

Beslenme Alışkanlıkları:

Beslenme, kemik matriks yapımı, kollajen sentezi üzerine etki ederek doruk kemik kitlesi gelişiminde önemli role sahiptir ve osteoporozdan korunma ve tedavide önemlidir.

Yeterli kalsiyum alımı, doruk kemik kütlelerinin kazanılması ve korunmasında en önemli komponenttir (31). Çocukluk döneminde kalsiyumdan fakir beslenme, ileri yaşlarda osteoporoz riskini, adolesan dönemde ise kırık riskini artırır. Büyüme döneminde diyetle alınan kalsiyum depolanırken, erişkinde fazlası idrarla atılmaktadır (32). Sağlıklı erişkinde kalsiyumdan fakir beslenme ile kemik döngüsünün hızı artar, zengin beslenme ile ise döngü yavaşlar ve parathormon stimule olur ve döngü aktivasyonunu artırır. Sonuçta yıkımın artması ile kemik kitlesinde azalma olur. Bu sebeple kişinin ihtiyacı kadar kalsiyum alması önerilir. 50 yaş üzeri kadın ve erkeklerde optimal kalsiyum alımı günde 1000-1200 mg olmalıdır. Kalsiyum emilimi için günlük 800 IU D vitamini almak gereklidir (32, 33).

Proteinden zengin diyet kalsiyumun idrarla atılımı arttırmaktadır. Dolayısıyla bu şekilde proteinden zengin beslenme alışkanlığı olan kişilerde yüksek kalsiyum alınması gerekmektedir. Diyetle aşırı tuz alınması ise kandaki iyonize kalsiyum düzeyini azaltır ve idrarla atılımını artırarak kemik üzerinde negatif etki oluşturabilmektedir. Vitamin K, Vitamin C, magnezyum, çinko, bakır, demir, florid gibi bazı mineral ve vitaminler de kemik metabolizmasını pozitif yönde etkilemektedir (31).

Sigara ve alkol kullanımı da osteoporoz açısından önemli bir risk faktörüdür. Sigara içenlerde östrojenik aktivitenin azalmasına bağlı olarak kalsiyum emiliminin azaldığı gözlenmiştir. Alkol kullanımı, kalsiyumu regüle eden hormonları etkiler ve kemik formasyonu azalır (31).

Kafeinli içecekler ile osteoporoz arasındaki ilişki çelişkilidir. Kafein içeren içeceklerin; üriner kalsiyum atılımını arttırdığı ve kemik mineral azalmaya ve fraktür riskinde artışa yol açtığı düşünülmektedir (27).

İlaç Kullanımı ve Hastalıklar:

Hiperparatiroidizmin ve tirotoksikozun kemik döngüsünü arttırarak osteoporozu yol açtığı düşünülmektedir. Diabetes mellitusta özellikle Tip I diabette kollajen sentezini arttıran insülin ve IGF-1'in azlığı, osteoporoz riskini arttırmaktadır. Malign hastalıklar genellikle fokal osteolitik etki oluşturur ve bazı tümörlerde ise generalize bir kemik rezorpsiyon artışı olmaktadır. Romatoid artrit başta olmak üzere romatizmal hastalıklarda da osteoporoz riski yüksektir. Hem periartiküler hem de genel osteoporoz gelişme riski vardır. Hastalık aktivitesi ve tedavide kullanılan ilaçlar genel osteoporoz riskini artırır, sinovyal sıvıdan ProstaglandinE₂ (PGE₂), IL-1, TNF üretimi ve eklem immobilitesi ise periartiküler osteoporoz oluşumuna sebep olmaktadır (27).

Heparinin kan dolaşımındaki osteoprotegerin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir ancak osteoporozu yol açma mekanizması tam bilinmemektedir. Antikonvulsanlar ise karaciğer mikrozomal enzimlerini indükler, D vitamini metabolitlerini ve östrodiol katabolizmasını artırır, barsaklardan kalsiyum

emilimini azaltır ve sekonder hiperparatiroidizme yol açtığı için osteoporoz riskini arttırmaktadır (27).

2.7. Osteoporozun Klinik Özellikleri

Osteoporozda klinik belirtiler veya komplikasyonlar gelişmeden önce uzun süren sessiz bir dönem izlenir ve “asemptomatik dansitometrik osteoporoz “ olarak tanımlanır. Tesadüfen veya taramalar sırasında dansitometrik tetkik ile saptanabilir. Bu dönemde tanı konması oluşabilecek komplikasyonları önlemek açısından önemlidir (10). Osteoporozun ilerlemesi ile ortaya çıkan kırıklar, boy kısalması, kifoz, kronik sırt ağrısı, sindirim problemleri, azalmış mobilite, bağımsızlık kaybı ve depresyon gibi sonuçlara yol açarak yaşam kalitesini etkilemektedir. Osteoporotik kırıklar için en önemli bölgeler el bileği, vertebra ve kalçadır (34).

2.7.1. El bileği Kırıkları

El bileği kırıkları genellikle açık gergin el üzerine düşme sonrası oluşmaktadır. El bilek kırığı insidansı kadınlarda 65 yaş üstünde 7/1000 iken, 45 yaş altında 1/1000’dir. Hastaların günlük yaşam aktiviteleri el bileği kırığından etkilenmektedir. Kırık sonrası devam eden sorunlar arasında % 29-44 ile el ağrısı, % 36-40 ile kuvvetsizlik ve algodistrofi yer almaktadır (35). Algodistrofi sıklığı % 0.1 ile % 47 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir.

Osteoporoz riski, el bileği kırığı olan hastalarda olmayanlara göre artmıştır ve başka bir bölgede kırık gelişimi açısından da iki kat fazla risk vardır. Bu risk özellikle ilk ay içinde daha da fazladır (34).

2.7.2. Kalça Kırıkları

Kalça kırıkları osteoporozun en ciddi sonucudur. Kalça kırıkları genellikle düşme sonucu oluşur ve düşmelerin sadece % 1'i kalça kırığı ile sonuçlanmaktadır. Femur boyun kırığı ve trokanterik kırık olmak üzere iki tipi vardır. Kalça kırığında tipik olarak bacak kısalır ve eksternal rotasyonda durur. Kalça kırıklarında acil cerrahi girişim gerekmektedir.

Kalça kırığı sonrası kardiyovasküler, pulmoner, serebral problemler ve enfeksiyon gibi genel komplikasyonlar, yara ve prostetik problemler gibi lokal komplikasyonlar sık görülmektedir.

Kalça kırığı sonrasında hastaların yaklaşık % 20-25'i ilk yıl içinde ölmektedir ve hastane mortalitesi ise % 1 ile % 9 arasındadır. 6 ay sonra yaklaşık % 24'ü eski yürüme becerisine ulaşır ve % 43'ü ise eski günlük yaşam aktivite düzeyine ulaşır. Kalça kırığı sonrası ikinci bir kalça kırığı gelişme riski olmayanlara göre iki kat artmıştır (34).

2.7.3. Vertebra Kırıkları

Vertebra kırığı olan hastaların yaklaşık yarısında bel ağrısı vardır ve yalnızca 1/3'ü klinik olarak tanı ve bakım almaktadır. Vertebral kırık, genellikle minör travma sonrası oluşur ve % 73'ünde ağrı ani başlangıçlıdır. Retrospektif incelendiğinde vertebra kırığı olan hastaların sadece % 14'ü şiddetli bir travma geçirmiş iken % 83'ü travmasız veya orta şiddetli bir travma geçirmiştir. Önceden vertebral kırık gelişen kişilerde yeni bir vertebral kırık riski 4 kat artmaktadır. Bir yıl içinde ikinci bir vertebral kırık riski % 20 iken tüm kırıklar için risk ise % 25'dir.

Tanı klinik olarak belirgin kırığı olanlarda bile gecikebilmektedir. Şiddetli bel ağrısı ve boy kısalması ileri tetkik ve incelemeye yöneltten en sık şikayetlerdir. Akut vertebral kırıkta sırt ağrısı; tipik olarak hareketle artan istirahatle azalan tarzdadır. Ağrı, dermatomal dağılıma göre yayılır ve genellikle paraspinal kaslarda spazm eşlik eder. Kırık vertebra ve paraspinal kaslar üzerinde hassasiyet vardır ancak bazen ağrı yaygın olup vertebraya lokalize değildir. Akut ağrı atağı sıklıkla 2-6 hafta içinde azalır.

Vertebra kırığı saptanan hastalarda derin yerleşimli, kemik ya da kasla ilişkili bir ağrı olarak tarif edilen kronik bel ağrısı görülebilir. Kronik bel ağrısı vertebral kırıkların sayısı ve şiddeti ile ilişkilidir ve hareket ile artıp istirahat ile azalır.

Torakal vertebral kırık sonrası kifozda artış, lomber vertebral kırıkta ise lomber lordozda azalma beklenir. Hiperkifoz ‘yaşlı kadın kamburu’ şeklinde tipik bir görünüme yol açabilir. Her bir kama ya da ezilme şeklinde vertebra kırığı sonrası boyda 1 cm azalma olduğu saptanmıştır. Hiperkifoz ve boyda kısalma sonrası iliak kanat ve kaburgalar arası mesafe azalır ve çıkıntılı bir abdomen görünümü ve sindirim sorunları görülebilir. Abdominal basınç artışına bağlı olarak akciğer fonksiyonu da progresif olarak azalmaktadır. Sonuç olarak genel sağlık durumu ölçütleri ve günlük yaşam aktiviteleri anlamlı şekilde değişmektedir (34).

2.8. Osteoporozda Tanı Yöntemleri

Osteoporozun tanısında anamnez ve fizik muayene ile kemik mineral yoğunluğu, kemik biyopsisi ve biyokimyasal tetkiklerin önemi vardır. Osteoporoz teşhisi 3 metod ile yapılabilir ve en yararlısı görüntülemeye dayalı yöntemlerdir.

- 1) Biyokimyasal Belirteçler
- 2) Görüntüleme yöntemleri
- 3) Kemik Biyopsisi

2.8.1. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik döngüsü; osteoblastlar tarafından yeni kemiğin yapımı ve osteoklastlar tarafından eski kemiğin yıkımı ile karakterizedir. Kemik döngüsünün

hızı ya alkali ve asit fosfataz gibi kemik yapım ve yıkım hücrelerinin enzimatik aktivitesinin ölçülmesi ile ya da yapım veya yıkım süresince dolaşıma salınan kemik matriks bileşenlerinin ölçülmesi ile değerlendirilebilir (36) (Tablo 5). Kemik döngü belirteçleri kortikal veya trabekül gibi spesifik iskelet bölgelerindeki değişiklikleri ayırmaz, fakat tüm vücuttaki net değişiklikleri gösterir. Kemik döngü belirteçleri kemik kayıp hızına ek olarak osteoporotik kırık oluşumunu tahmin etmekte de kullanılabilir. Antirezorptif ajanlar (hormon replasman tedavisi (HRT), bifosfonatlar ve kalsitonin) ve paratiroid hormon gibi anabolik ajanlarla tedavinin etkinliğini izlemeye kullanılabilir. Tedavi öncesi kemik döngüsünün değerlendirilmesi, anabolik mi antirezorptif tedavi mi alması gerektiğini belirleyebileceği düşünülse de bu prospektif çalışmalar ile yeterince doğrulanmamıştır (37).

Biyokimyasal belirteçler kemik döngüsü hakkında bilgi verse de diurnal ve mevsimsel değişikliklerden etkilenirler. Gece ve sabah saatlerinde yüksek iken, öğleden sonra azalırlar. Kış aylarında D vitamini düşüklüğüne bağlı olarak gelişen sekonder hiperparatiroidizm sonucunda da biyokimyasal belirteçlerde değişiklik gözlenebilir (38).

Tablo 5: Kemik döngüsü biyokimyasal belirteçleri (36)

Yapım	Yıkım
• Kemik alkale fosfataz (BAP) • Prokollajen Tip I C- ve N-Propeptidleri (PICP ve PINP) • Osteokalsin	• Tip I kollajenin N- terminal ve C-terminal çapraz bağılı telopeptidleri (NTX ve CTX) • Serum tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP) • MMP tarafından oluşturulan Tip I kollajenin C-terminal çapraz bağılı telopeptidi (CTX-MMP) • Pridinolin (PD) • Deoksiipridinolin (DPD) • Hidroksiprolin (HOP) • Kemik Sialoproteini (KSP) • Hidroksilizin glikozidleri

2.8.1.1. Kemik Yapım Belirteçleri

2.8.1.1.1. Alkale Fosfataz

Alkale fosfataz (ALP); osteoid formasyonu ve mineralizasyonda görevlidir. Total alkale fosfatazın (TAP) barsak, plasenta, karaciğer, böbrek ve

kemiklerde izoenzimleri vardır, kemiğe spesifik olmadığı için tanısal değeri düşüktür. Kemiğe spesifik ALP osteoblast membranına lokalizedir ve bilinmeyen bir mekanizma ile dolaşıma salınmaktadır. Son zamanlarda kemiğe spesifik ALP ölçüm yöntemlerinin gelişmesine bağlı olarak tanısal değeri artmıştır. Paget hastalığı, osteomalazi, primer hiperparatiroidi, osteodistrofi, osteoporoz ve kemik metastazlı hastalarda kemiğe spesifik ALP değerleri yükselir. ALP'nin yarılanma ömrü 1-2 gün gibi çok uzun olduğu için sirkadiyen ritmden etkilenmez. Günün herhangi bir saati kan örneği alınabilir (36, 38).

2.8.1.1.2. Osteokalsin

Osteokalsin (OK); Osteoblast, kondrosit ve odontoblastlar tarafından sentezlenir ve matriksin kollajen olmayan en önemli proteindir (38). Üç gamma-karboksiglutamik asit kalıntısı taşır ve hidroksiapatite bağlanmasını sağlar (36). Sentezi K vitaminine bağımlıdır, D vitamini tarafından da uyarılır. Esas olarak böbrekte metabolize olur ve çok kısa yarılanma ömrüne sahiptir, idrarda büyük miktarda osteokalsin fragmanları saptanabilir. Spesifik olarak osteoblastik aktiviteyi yansıtsa da, peptidin hızlı yıkılması ve yıkılmış fragmanların ölçümünün zor olması tanı değerini azaltır. Kemik döngüsü dengede iken döngü hızını, dengenin bozuk olduğu vakalarda ise kemik yapım hızını gösterebilir (38, 39). Serum OK düzeyleri, pubertede, hızlı iskelet gelişimi sırasında, hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, kırıklar ve renal osteodistrofi gibi kemik döngüsünün arttığı durumlarda genellikle yüksektir. Düşük kemik döngülü hastalarda düşük veya normal olabilir.

Serumda OK seviyeleri sirkadiyen değişkenlik gösterir ve radyoimmün yöntemle ölçüm yapılmaktadır. Gece yükselir, sabahları düşer ve öğleden sonraları da % 50'e yakın düşüşler saptanmıştır (36).

Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda idrar osteokalsin düzeylerinde yükselme bildirilmiştir (40). Alendronat ile tedaviden otuz gün sonra idrarda osteokalsin düzeyleri, tip 1 kollajen yıkım belirteçleri CTX, NTX ve deoksipridinoline benzer şekilde %27 azalmıştır. Serum OK ve ALP da değişim görülmemesine karşın idrar osteokalsinine erken yanıt, idrar belirteçlerinin kemik yıkımını yansıtabilceğini düşündürür (37, 40)

2.8.1.1.3. Prokollajen tip I propeptidler

Tip 1 kollajen karboksi-terminal propeptid (PICP) ve amino-terminal propeptid (PINP), kemikte osteoblastlar ve bağ dokusundaki fibroblastlar tarafından sentezlenirler ve yeni kollajen sentezindeki değişiklikleri gösterir. Kollajenin öncül ürünlerinden olup, prokollajen sentezinden sonra, C ve N terminal polipeptidleri koparılır ve dolaşıma katılır (36). Tip I kollajen kemik matriksinde en fazla bulunan organik bileşen olduğu için; kemik yapımı için en yararlı belirteç olabilir (37). Alkalen fosfataz düzeyleri ile PICP düzeyleri arasında korelasyon vardır. Kemik dışı dokularda da saptanması ise dezavantajıdır. Ayrıca tirotoksikoz ve karaciğer fonksiyon bozukluğunda metabolik klerensinin değişmesi ile de düzeyleri değişebilir. Serum PICP ile kemik formasyonu arasında orta derecede korelasyon saptanırken, PINP daha duyarlıdır (38, 41).

2.8.1.2. Kemik Yıkım Belirteçleri

Kemik yıkımı kollajenin yıkım ürünlerinin ölçümü ile değerlendirilebilir. Kemik yoğunluğu ölçüm yöntemlerine göre yıkım markerları ile osteoporoz tedavisinin etkinliği daha erken değerlendirilebilir. Dansitometrik yöntemlerle ancak 1 yıl sonra değerlendirme yapılabilirken, kemik yıkım belirteçlerinde tedavinin 4. haftasında % 50 oranında azalma saptanabilir (38).

2.8.1.2.1. Tip 1 Kollojen N-Telopeptid ve C-Telopeptid

Kemik yıkımı sırasında çapraz bağlarla bağlı telopeptidler olarak bilinen amino ve karboksi terminal fragmanlar (Tip 1 kollojen n-telopeptid (NTX), C telopeptid (CTX) kanda ve idrarda saptanabilir. Kemik yıkımı arttığında NTX düzeyleri de artar. Çalışmalarda NTX'in kemik yıkımını göstermede dipiridinoline göre daha duyarlı bir test olduğu belirtilmiştir. Osteoporoz, tedavisinin takibi açısından, tedavi başlangıcından 4-8 hafta sonraki yıkım marker değerleri yol gösterici olabilir ve 6, 12. aylarda testin tekrarlanması önerilmektedir (38, 41).

2.8.1.2.2. Piridinolin ve Deoksipiridinolin

Ekstrasellüler olgun kollajenin sağlamlığından sorumludur. Piridinolinler (PYD) hidroksilizin rezidüleri arasındaki çapraz bağlardan, deoksipiridinolinler (DPD) ise lizin rezidüleri arasındaki çapraz bağlardan kaynaklanır. Aktif kemik

yıkımı ile protein yapılarında bozulma olur ve olgun kollojenden salınırlar. Piridinolin ve deoksipiridinolin %40-50 serbest olarak, %50-60 ise peptide bağlı çapraz bağlar olarak idrar ile atılır. Kemik döngü hızını da yansıtmaktadır. Piridinolin; kemikte, kırıkta, ve tendon, damar duvarı gibi bir çok yumuşak dokuda bulunabilirken, deoksipiridinolin ise primer olarak kemik ve dentinde bulunur. İdrar seviyeleri, diyetteki kollajenden etkilenmezler ve kalsiyum ile hidroksiproline göre kemiğe daha spesifiktir. Postmenopozal dönemde kemik yıkımının artması nedeni ile PYD ve DPD, postmenopozal hormon replasman tedavisinin etkinliğini göstermede kullanılabilmektedir (36, 38).

2.8.1.2.3. Serum Tartarat dirençli Asit Fosfataz

Asit fosfataz, esas olarak kemik, prostat, trombositler, eritrositler ve dalakta bulunan lizozomal bir enzimdir. Serum tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP) kemik yıkımı sırasında osteoklastlardan salınır. Asit fosfataz kanda dolaşır ve pıhtılaşma işlemi süresince trombosit fosfataz aktivitesinin açığa çıkması nedeniyle serumda plazmadan daha yüksek aktivite gösterir. Normal plazmada TRAP plazma izoenzim 5 ile ilişkilidir (42). İzoenzim 5 iki alt form ile temsil edilir. TRAP 5a esas olarak makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından üretilirken, TRAP 5b osteoklastlar için daha özgüdür (43). Serum TRAP 5b izoenzimin direkt olarak kemik matriks yıkım hızını değil, esas olarak osteoklast sayısı ve aktivitesini gösterir (44). Osteoporozda TRAP 5b, tip 1 kollojen çapraz

bağlarının idrarla atılım düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Plazma TRAP 5b düzeylerinin postmenopozal kadınlarda artmış olduğu bulunmuştur (37).

2.8.1.2.4. Hidroksiprolin

Hidroksiprolin, kollajen yapısında bulunur ve kollajen aminoasit içeriğinin % 13'ünü oluşturur. Kemik yıkımında kollajenin parçalanmasına bağlı olarak dolaşıma geçer. Serbest hidroksiprolinin % 90'ı kemik kaynaklıdır ve karaciğerde metabolize olur, ancak % 10'u idrara geçer. İdrarda hidroksiprolin atılımı, kemik yıkımı ile koreledir. Kemik yıkımının iyi bilinen göstergesi olmasına rağmen, kemiğe spesifik olmadığı için güvenilirliği tartışmalıdır (36).

2.8.1.2.5. Hidroksilizin

Kemik yıkımı sırasında açığa çıkan hidroksilizin, metabolize edilmeden hepsi idrar ile atılır. Diyetten etkilenmemesi ve hidroksiproline göre daha spesifik kemik yıkım göstergesi için avantaj oluştururken; ölçümünde kullanılan HPLC tekniğinin pahalı olması ise önemli dezavantajdır (38).

2.8.1.2.6. Kemik Sialoproteini (BSP)

Kemik nonkollajen proteinlerinin % 5-10'unu oluşturur. Hücre matriks adezyonunda ve mineralize matriksin organizasyonunda görevlidir. Bifosfonat tedavisine azalma şeklinde cevap verir ancak osteoporozla ilişkisi tam olarak saptanmamıştır (38).

2.8.1.2.7. Osteoprotegerin

Osteoklastogenezi inhibe edici bir glikoprotein olan osteoprotegerin (OPG) ailesinin üyesidir. Osteoklast diferansiasyon reseptörüne bağlanmak için NF-KB reseptör aktivatörü (RANK) ile yarışır ve kemik yıkımını azaltmaktadır. Serum OPG seviyelerindeki değişikliklerin idrar DPD seviyesi ile korelasyonu gösterilmiştir (38).

2.8.2. Görüntüleme Yöntemleri

Osteoporozu erken saptamak, tedaviye zamanında başlamak ve osteoporotik kırıkları önlemek için görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Semikantitatif (konvansiyonel radyografi) veya kantitatif (dansitometrik teknik) metodlar kullanılarak kemik kitlesi ölçülmektedir.

2.8.2.1. Konvansiyonel Radyografi

Görüntüleme yöntemleri içinde en sık kullanılandır. X ışınları, yüksek enerjili elektronların cisim ile etkileşip, elektromanyetik radyasyon içinde kinetik enerjiye dönüşmesiyle oluşur. Konvansiyonel radyografi metabolik kemik hastalıklarının özellikleri ve morfolojik değişiklikleri hakkında fikir verir, kolaylıkla uygulanabilir ve kırıkların yerini belirler (45). Radyografik olarak osteoporozun tespit edilebilmesi için % 30-50 kemik kaybı olmalıdır (46).

Osteoporoz radyografik bulguları, artmış radyolusens, değişmiş trabeküler patern, kortikal incelme, kırık ve deformitelerdir. Radyolusensin

artması osteoporozun genel özelliğidir. Frajilite kırıkları sıklıkla vertebra, kalça ve el bileğinde meydana gelir. Vertebral kırığın tanı ve takibinde spinal görüntüleme önemlidir. Osteoporoza bağlı kompresyon kırıkları oksiputtan sakruma kadar herhangi bir yerde görülebileceği gibi

en sık lumbodorsal bileşkede (T 8-12, L1 ve 4

vertebra) görülür, % 20-30'u da birden fazladır.

Vertebral kırıkların varlığı ve sayısı osteoporozun

derecesi ile orantılıdır. Vertebranın anterior

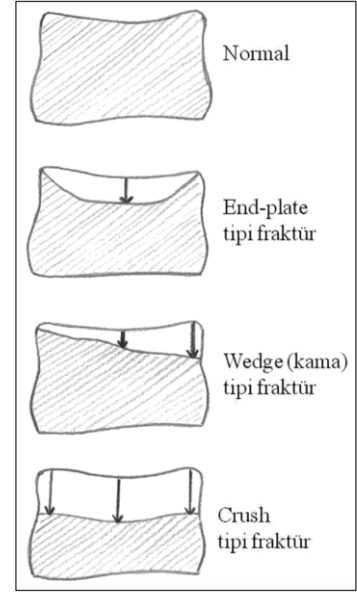
yüksekliği posterior yüksekliğine göre azalmış

ise wedge-kama tipi kırık, vertebranın orta

kısımının yüksekliği posterior yüksekliğe göre

azalmış ise end-plate kırık, vertebranın bütün yüksekliği komşu vertebra boyutlarına göre azalmış ise crush tipi kırık oluşmuştur (Şekil 2) (46). Torakal ve lomber vertebraların posterior yüksekliği anterior yüksekliklerinden fazla olduğu için 4 mm'den fazla yükseklik kaybı olduğunda gerçek vertebral kırık deformitesi düşünülür. Genant skrolama sistemi de vertebral kırık deformitesini değerlendirir ve 0-3 arası skrolama yapılır (Tablo 6) (47).

Proksimal femur kırıkları; femur boynu (intrakapsüler) ve trokantarik kırık (ekstrakapsüler) olarak gruplandırılır. Torakantarik kırıklar daha yaşlı bireylerde görülmektedir. Sakrum ve pubiste stres kırıkları da gözlenebilir (46).



Şekil 2: Vertebrada görülen kırık tipleri

Tablo 6: Genant skorlama sistemi (47)

Grade	Radyografik özellik
0	Normal
1	Ön, orta ve/veya arka yükseklikte yaklaşık % 20-25 oranında azalma
2	Ön, orta ve/veya arka yükseklikte yaklaşık % 25-40 oranında azalma
3	Ön, orta ve/veya arka yükseklikte yaklaşık $\geq$ % 40 oranında azalma

2.8.2.2. Foton absorpsiyometri teknikleri

Single foton absorpsiyometri (SPA) ve dual foton absorpsiyometri (DPA) teknikleri 1960'lı yıllarda kullanılmaya başlanmış ancak her iki teknik de uzun süreli kullanılmamıştır. SPA, radyoaktif bir kaynaktan single enerji foton huzmesinin radius ve kalkaneus gibi periferik bir kemikten geçmesine dayanır. Kemik mineral yoğunluğu ise bu foton hüzmesinin zayıflama derecesine dayanarak değerlendirilir. DPA ile kalça ve omurga gibi aksiyal bölgeler değerlendirilir ve radyoaktif bir kaynaktan yumuşak doku ve kemik tarafından farklı olarak azaltılan farklı fotoelektrik pikli fotonları kullanır (46).

2.8.2.3. Dual x-ray absorpsiyometri

Dual x-ray absorpsiyometri (DXA) 1987 yılında kullanıma girmiştir ve KMY ölçümü ile osteoporoz tanımlanmasında ve değerlendirilmesinde altın standart kabul edilir ve klinik pratikte en yaygın kullanılan tekniktir. Dünya

Sağlık Örgütü (DSÖ), osteopeni ve osteoporoz tanımlamalarını DXA tekniği ile yapılan ölçümleri temel alarak yapmıştır (48, 49). Tekniğin yaygın olarak bulunması, ucuz olması, kısa sürede tarama yapması, düşük radyasyon yayması avantajlarıdır. DXA ile vertebra, femur, önkol ve tüm vücut kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılabilir. Omurga ve/veya kalçanın ölçülemediği ya da dejeneratif hastalık veya yaygın cerrahi enstrümantasyon nedeni ile ölçüm yorumlanamadığında, hiperparatiroidizmde ve DXA masasının taşıma kapasitesinin aşıldığı obez hastalarda 1/3 distal radius bölgesi ölçüm için kullanılır. Ward's üçgeni ve trokanter major ölçüm değerleri, tanı için kullanılmamalıdır (48). Lomber vertebra ölçümü için hastaya uygun pozisyon daha kolay verilebilir ve L1-L4 arası vertebralar standart olarak seçilir. Lomber vertebra, trabeküler kemik miktarı daha fazla olması nedeni ile KMY ölçümüne daha duyarlıdır. Ancak yaşlanma ile gelişen osteoartritler sebebi ile yalancı pozitiflikler görülebilir. Lateral DEXA çekimi sırasında vertebra korpusu posterior prosesler dışlandığı için osteofitlerden daha az etkilenir ve daha doğru ölçümler yapılabilir. Yumuşak dokudaki yağ oranı da kemik yoğunluğu ölçümlerini etkileyebilmektedir. Fazla yağ dokusu X ışınının zayıflamasına yol açarak yanlış sonuçlara neden olabilir.

DXA cihazı mobil bir radyograf, hasta yatağı ve dedeksiyon sisteminden oluşmaktadır. Sürekli ve puls olmak üzere iki farklı enerji düzeyinde foton huzmesi oluşturan X ışığı kaynağı yatağın altındadır ve dedeksiyon sistemi ile beraber hareket etmektedir. Ölçülen yoğunluğa katkıda bulunan yumuşak doku bilgisayar analizi ile dışlanır. Tek düzlemli KMY ölçümü sağlanır ve gr/cm²

olarak ifade edilir. Günümüzde osteoporoz tanısı için KMY (gr/cm²) değerleri yerine T- ve Z- skorları kullanılmaktadır. T-skoru, muayene edilen hastanın KMY ile standart genç erişkin (20-30 yaş) popülasyonun ortalama KMY arasındaki farkı standart deviasyon olarak tanımlar. Sağlıklı genç erişkin için normal KMY değeri T-skoru 0 olarak tanımlanır. Z-skoru ise hastanın KMY sonuçları ile aynı cinsiyet ve yaş grubundaki kontrollerin ortalama KMY farkını standart deviasyon olarak ifade eder. Postmenopozal ve 50 yaş üzeri erkeklerde T-skoru kullanılırken; premenopozal kadın, 50 yaş altı erkek ve çocuklarda Z-skoru kullanılmaktadır. T- ve Z- skorları lomber omurga, proksimal femur ve ön kol DEXA ölçümleri için kullanılmakta olup diğer anatomik bölgelerde ve diğer tekniklerde kullanılmamaktadır. Z-skoru -2,0 ve altında ise “yaşa göre beklenen aralığın altında”, -2,0’ın üzerindeyse “yaşa göre beklenen aralıkta” olarak yorumlanır.

Lomber omurga ve proksimal femur ölçümleri santral ölçümler, distal radius ve kalkaneus ise periferik ölçümler olarak kabul edilmektedir. ISCD, osteoporoz tanısı için santral DXA'da ölçüm yapılacak bölgeler konusunda öneriler getirmiştir (50) (Tablo 7). Çocuklarda kemik sağlığı değerlendirilirken en sık tüm vücut KMY ölçümü kullanılmaktadır (46, 48).

KMY ölçümü endikasyonları için, Uluslararası Klinik Dansitometri Birliği (International Society for Clinical Densitometry-ISCN) (50), Ulusal Osteoporoz Vakfı (National Osteoporosis Foundation- NOF) (51), Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (American Association of Clinical

Endocrinologists-AACE) (52) başta olmak üzere birçok kılavuz yayınlanmıştır (Tablo 8, 9,10).

Tablo 7: Osteoporoz tanısında santral Dual X-Ray absorbsiyometri ölçümü önerileri (50)

- Hem posteroanterior omurga hem de kalça ölçümü yapılmalıdır
- Omurga KMY ölçümü için posteroanterior L1-L4 kullanılmalıdır
- Lokal yapısal değişikliğe uğramış vertebra lar dışında ölçülebilir tüm vertebra lar kullanılmalıdır
- KMY'ye dayalı DSÖ tanı sınıflaması tek bir vertebra T-skoruna göre uygulanmamalıdır
- Anatomik olarak anormal olan, net değerlendirilemeyen ya da komşu vertebra T-skoru ile arasında 1,0'dan fazla fark olan vertebra lar dahil edilmeyebilir
- Lateral omurga KMY osteoporoz tanısında kullanılmamalıdır
- Femur boynu ya da total proksimal femur T-skorundan hangisi düşükse tanıda o kullanılır
- Herhangi bir kalçanın KMY ölçümü yapılabilir
- Eğer kalça ve omurga ölçülemiyorsa, önkolun kemik mineral yoğunluğu ölçülmelidir (dominant olmayan 1/3 radius)

(KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü)

Tablo 8: Kemik mineral yoğunluğu ölçümü endikasyonları-International Society for Clinical Densitometry (50)

- 65 yaş ve üzeri kadınlar
- 65 yaş altı postmenopozal kadınlarda düşük kemik kütlesi için bir risk faktörü varsa (düşük vücut ağırlığı, önceden geçirilmiş kırık, riskli ilaç kullanımı, kemik kaybı ile ilişkili hastalık veya durum)
- Düşük vücut ağırlığı, daha önce geçirilmiş kırık veya riskli ilaç kullanımı gibi kırık için risk faktörü olan perimenopozal kadınlar
- 70 yaş ve üzeri erkekler
- 70 yaş altı erkeklerde düşük kemik kütlesi için bir risk faktörü varsa (düşük vücut ağırlığı, önceden geçirilmiş kırık, riskli ilaç kullanımı, kemik kaybı ile ilişkili hastalık veya durum)
- Frajilite kırığı olan erişkinler
- Düşük kemik kütlesi veya kemik kaybı ile ilişkili hastalık veya durumu olan erişkinler
- Düşük kemik kütlesi veya kemik kaybı ile ilişkili ilaç kullanımı olan erişkinler Farmakolojik tedavi düşünülen kişiler
- Tedavi edilen kişilerde tedavi etkisini izlemek için
- Tedavi görmeyen fakat kemik kaybı olan ve bu nedenle tedavi gerekebilecek kişiler

Tablo 9: Kemik mineral yoğunluğu ölçümü endikasyonları-National Osteoporosis Foundation (51)

- 65 yaş ve üzeri kadınlar ile 70 yaş ve üzeri erkeklerde klinik risk faktörlerine bakılmaksızın
- Kırık için risk faktörü olan, 65 yaş altı postmenopozal kadınlar, perimenopozal kadınlar, 50-69 yaş arası erkekler
- 50 yaşından sonra kırığı olan erişkinler
- Düşük kemik kütlesi veya kemik kaybı ile ilişkili hastalığı (örn. romatoid artrit) veya ilaç kullanımı (≥ 3 ay süre ile günlük ≥ 5 mg prednizon veya eşdeğeri glukokortikoid) olan erişkinler

Tablo 10: Kemik mineral yoğunluğu ölçümü endikasyonları-American Association of Clinical Endocrinologists (52)

- 65 yaş ve üzeri kadınlar
- 40-45 yaş arası major travma olmaksızın kırık öyküsü olan, radyografik olarak tespit edilmiş osteopenisi olan, uzun süreli (≥ 3 ay) sistemik glukokortikoid tedavisi başlanan veya verilen postmenopozal kadınlar
- Diğer perimenopozal ve postmenopozal kadınlar osteoporoz için risk faktörü varsa (düşük vücut ağırlığı (vücut kütle indeksi < 20 kg/m²), uzun süreli sistemik glukokortikoid tedavisi (≥ 3 ay), ailede osteoporotik kırık öyküsü, erken menopoz, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi)
- Sekonder osteoporoz

ISCD'nin önerileri ile; seri KMY ölçümleri özellikle tedavi olan hastalarda tedaviye cevabı (KMY'de artma ya da aynı kalma) değerlendirmek, tedaviye cevapsız hastalarda (KMY'de azalma) ise tedaviyi tekrar değerlendirmek ya da sekonder osteoporoz nedenlerini belirlemek amacıyla yapılır. Ek olarak tedavi almayan, ancak kemik kaybı riski olan hastaları takip etmek amacıyla da önerilir (50). Çapraz kalibrasyonu yapılmamış farklı cihazlarla KMY değişikliğini saptamak mümkün olmadığı için ölçüm aynı cihazda yapılmalıdır. ve T-skoru yerine KMY (gr/cm^2) kullanılmalıdır (48). ISCD, KMY ölçüm sıklığını tedavi başladıktan bir yıl sonra, terapötik etki saptandıktan sonra daha uzun aralıklarla, glukokortikoid tedavisi gibi hızlı kemik kaybının olduğu durumlarda ise daha sık ölçüm yapılmasını önermektedir (50). Tedaviye hızlı yanıt veren ve düşük en küçük anlamlı değişikliğe [least significant change (LSC)] sahip bölge lomber olduğu için tedavi etkinliğinin izlenmesinde lomber bölgenin kullanılması önerilir. Dejeneratif değişiklikler nedeni ile lomber bölgenin değerlendirilemediği kişilerde total proksimal femur değerlendirilir. KMY ölçümleri değerlendirilirken tedavi etkinliğini LSC'den büyük olan değişiklikler gösterir. LSC, iki ölçüm arasında ortaya çıkan farkın %95 olasılıkla anlamlı olmasını ifade eder. LSC'yi hesaplamak için o ölçüm bölgesine ait in vivo değişim katsayısını (coefficient of variation (CV)) hesaplamak gerekir. CV hesabı için 30 hastaya en fazla bir ay ara ile iki kez veya 15 hastaya üç kez KMY ölçümü yapılır. $CV (\%) = \frac{\text{standart sapma}}{\text{ortalama KMY}} \times 100$ formülü ile hesaplanır. LSC ise CV'nin %95 güven aralığında 2,77 sabit sayısı ile çarpımıyla elde edilir. ISCD, her bir teknisyen için minimum

kabul edilebilir hata payını lomber bölge için %1,9 (LSC %5,3), total kalça için %1,8 (LSC %5,0) ve femur boynu için %2,5 (LSC %6,9) olarak belirlemiştir (48, 50, 53). Ölçülen değişikliğin klinik anlamlı kabul edilebilmesi için, KMY değişiminin bu miktara eşit olması veya aşması beklenir. Ancak antirezorptif bir tedavi ile bu büyüklükte bir değişim sıklıkla tedavinin 3. yılına kadar ortaya çıkmayabilir (54).

2.8.2.4. Vertebral Morfometri-Vertebral Kırık Değerlendirilmesi

Vertebral morfometri, osteoporotik vertebra kırıklarını belirleyen vertebra yükseklik ölçümüne dayanan kantitatif bir yöntemdir. Torakal ile lomber vertebra'nın lateral görüntüsü vizüel olarak incelenir ve morfometrik olarak ölçülür. Ölçümler, DXA görüntüleri ile (MRA: morfometrik x ray absorpsiyometri) yada konvansiyonel spinal radyografi (MRX: morfometrik x ray radyografi) ile yapılabilmektedir. Vertebral kırık değerlendirimi; 2 cm'den daha fazla boy kısalması saptanan, 4 cm'den fazla boy kısalması öyküsü ve 50 yaş üzeri kırık öyküsü bulunan, kronik kortikosteroid kullanan ve radyografik çalışmalar ile gösterilmemiş vertebral kırık şüphesi olan kişilerde endikedir (46).

2.8.2.5. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT)

Üç boyutlu olarak (g/cm^3) trabeküler veya kortikal gerçek hacimsel KMY ölçümü yapabilen tek yöntemdir. Kantitatif Bilgisayarlı tomografi (QCT), aksiyal (kalça, vertebra) ve periferik (ökol, tibia) bölgelerdeki KMY ölçümü için geliştirilmiştir. QCT; vertebral kırık riskinin değerlendirilmesinde, yaşa bağlı

kemik kaybının ölçülmesinde ve hasta takiplerinde kullanılabilmesine rağmen, daha pahalı olması ve DEXA'dan daha fazla radyasyon maruziyeti nedeniyle günlük pratikte kullanımı sınırlıdır (55).

Volumetrik QCT (vQCT), standart QCT'e göre spinal ölçümlerin iyileştirilmesini ve proksimal femurun da değerlendirilebilmesini sağlar. Üç boyutlu bilgi sağlayan vQCT cihazları; tüm kemiğin veya vertebra cismi ve femur boynu gibi bölgelerin KMY'nu tesbit etmenin yanısıra trabeküler ve kortikal komponentlerin de ayrı ayrı analizini sağlar (46).

2.8.2.6. Kantitatif Ultrasonografi (QUS)

Kantitatif ultrasonografi (QUS), sesin hızı ile geniş band ultrason atenuasyon parametrelerini değerlendirir ve osteoporotik kemikte ise sesin hızı ve geniş band ultrason atenuasyonu azalmaktadır. Ultrason ölçümleri kalkaneus, patella, tibia, el parmakları gibi periferel iskelete uygulanabilir. Kemiğin sertlik ve elastisite gibi mekanik ile yapısal özellikleri hakkında da bilgi vermesi diğer dansitometrik testlere göre pozitif yönleridir. QUS; taşınabilir olması, kolay kullanımı ve iyonize radyasyon maruziyeti olmaması nedeni ile daha çekici hale gelmiştir ve osteoporoz için yüksek riskli hastaların belirlenmesinde ve tarama amaçlı kullanılabilir (55).

2.8.2.7. Dijital X ışını radyogrametri (DEXR)

Radyogrammetri ile sıklıkla el parmak ve metakarpalardaki total kemik genişliği ve kortikal kalınlık ölçülmektedir. Kolay uygulanabilir ve ucuz bir tekniktir. DEXR, kemik boyutu ve kitlesini ölçmede, osteoporoz tedavisinin takibinde ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanımı yararlıdır (46, 56).

2.8.2.8. Radyografik Absorbsiyometri (RA):

Elin radyografisi çekilerek, kemikle benzer atomik numaraya sahip alüminyum veya hidroksiapatit bir kama ile fotodansitometrik olarak karşılaştırılarak değerlendirilir. DXA ile yüksek oranda korele ve kalça kırık riskini belirlemede anlamlı bir ön göstergedir. Kolay uygulanabilirliği, radyasyon dozunun düşük olması ve çocuklarda kullanılabilirliği avantajlarını oluşturur (46).

2.8.2.9. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR):

Klinik ve deneysel çalışmalar, son 20 yıldır, MR'ın trabeküler kemiğin değerlendirilmesinde faydalı olabileceğini göstermiştir. MR, trabeküler kemik yapının, üç boyutlu görüntülemesini sağlayan tekniklerden biridir. Sıvı ve yağ protonlarından gelen sinyalleri ölçerek kemiğin porozitesini kantitatif olarak değerlendirir. MR ile, kemik fraksiyon hacmi (kemik hacmi / total hacim), trabeküler sayı, trabeküler aralık ve trabeküler kalınlık belirlenir (45).

2.8.3. Kemik Biyopsisi

İliak kemik biyopsisi; sadece atipik ve komplike hastalarda tanı yöntemi olarak kullanılabilir. Osteomalazi, metabolik kemik hastalıkları veya kemik iliğini etkileyen patolojileri dışlamak için yapılır. Kemik biyopsisi yüksek ve düşük kemik döngüsünü tanımlamak için kullanılabilir ancak osteoporoz hastalarında klinik pratikte kullanılabilen bir yöntem değildir (46).

2.9. Osteoporoz tedavisi

Osteoporoz için kapsamlı tedavi planı, kırık riskini değerlendirerek azaltmayı ve akut kırığı olan hastaların tedavilerini içermektedir. Bir kadının yaşam boyu kırık riski % 40, kalça kırığı riski ise % 16 olduğu için, ilk kırığı önleyecek stratejiler ve tedaviler önemlidir (57).

2.9.1. Kalsiyum ve D Vitamini

Optimal kemik ve kas dengesi için, kalsiyum ve D vitamini destek tedavisiyle birlikte yeterli bir beslenme programı önerilmektedir. Doruk kemik kütlelerini maksimuma ulaştırmak ve sonrasında kemik kaybını azaltmak için optimal kalsiyum alımı zorunludur (58).

Johnston ve ark. puberte öncesi ikizleri, 3 yıl boyunca kalsiyum destek tedavisi için plasebo ile randomize etmişler. Kemik gelişimi açısından, kalsiyum destek tedavisi alanların KMY'lerinde anlamlı derecede daha büyük kazançlara sahip olduklarını göstermişlerdir (59). Postmenopozal dönemde kemik kaybını

önlemek için kalsiyum tek başına yeterli değildir, ancak kayıp hızını yavaşlatabilir.

Vitamin D'nin görevi, kalsiyumun bağırsaklardan emilimini, vücutta retansiyonunu ve kemiğe dahil olmasını sağlamaktır. Vitamin D'nin diyet kaynakları sadece belli balık ürünleri ile sınırlıdır ve oldukça azdır. Büyük kısmı, ultraviyole ışığına maruz kaldıktan sonra dermal sentezden kaynaklanmaktadır (60). Dolayısıyla diyetle destek tedavisi önemlidir. Destek tedavisi için önerilen kalsiyum ve vitamin desteği Tablo 11'de verilmiştir (57, 60, 61). D vitamini eksikliği, yaşlılarda, huzurevinde kalanlarda ve kalça kırığı olan yaşlı hastalarda sıktır (60). Normal referans aralığının altında olan D vitamini değerleri haftada 50,000 ünite oral vitamin D ile yerine konulmalıdır. Özellikle sekonder hiperparatiroidizm gelişmişse yaklaşık 8 hafta replasman tedavisinden sonra düzeyler tekrar kontrol edilmelidir. Kemik kütlesinin stabilizasyonu, kronik vitamin D eksikliğine bağlı görülen sekonder hiperparatiroidizmin düzeltilmesi ile sağlanmaktadır. Normal değer aralığına ulaşmak için daha yüksek ve daha uzun süreli tedavi vermek gerekebilir. Şiddetli eksikliğin düzeltilmesi ile birkaç ay içinde kemik mineral yoğunluğunda önemli kazançlar elde edilir. İskelet kası da D vitamin reseptörleri içerir ve huzurevinde kalan yaşlılarda, vitamin D destek tedavisinin düşme riskini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (57, 62).

Chapuy ve ark. geniş, randomize, plasebo kontrollü çalışmada, kalsiyum ve vitamin D kombinasyonuna randomize edilen osteoporozlu hastalarda vertebra, vertebra dışı ve kalça kırık riskinin anlamlı olarak azaldığını göstermiştir (63).

Tablo 11: Önerilen Kalsiyum ve Vitamin D Desteği (57, 60, 61)

Bireysel Kategoriler	Elementer kalsiyum (miligram)	Vitamin D (internasyonel unite)
Doğumdan- 6 aya kadar	400 mg	200 IU
6-12 ay	600 mg	200 IU
1-10 yaş	800 mg	200 IU
11-24 yaş	1200 – 1500 mg	400 IU
25-65 yaş erkek ve kadın (premenopozal veya östrojen alan postmenopozal)	1000 mg	400 - 600 IU
Östrojen almayan postmenopozal kadınlar > 65 yaş olan kadınlar ve erkekler	1500 mg	400 - 600 IU
Hamile ve emziren kadınlar	1200 – 1500 mg	400 IU
Bu öneriler vitamin D düzeyleri normal olan sağlıklı kişiler içindir.		

2.9.2. Hormon Replasman Tedavisi

Postmenopozal osteoporozun nedeni östrojen eksikliğidir. Postmenopozal dönemde kemik döngüsü artar, kemik rezorpsiyon hızı kemik formasyon hızını geçer ve sonuçta kemik yoğunluğu azalır (64). Eksojen östrojenlerle birlikte hormon tedavisi, postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde yakın

zamanlara kadar kullanılıyordu. Östrojen tedavisi ile kalça kırık riskini % 15-30, vertebral kırık riskini ise yaklaşık % 50 oranında azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (65). Hormon replasman tedavisi (HRT) sonrası görülen kırık riskinde azalma ise hormon tedavisi bırakıldıktan sonra azalmaktadır.

Hormon replasman tedavisi, kemik mineral yoğunluğunu arttırması, kırık riskini azaltması ve menopoz semptomlarını hafifletmesinin yanı sıra kolon kanseri riskini de % 8-33 oranında azaltmaktadır (66). Ancak progesteron olmadan estrojen tedavisi endometrium kanseri riskini, kombine estrojen - progesteron HRT'si meme kanseri riskini arttırmaktadır.

Bu iskelet dışı risk faktörleri nedeni ile; konjuge estrojen tedavisi düşük ya da çok düşük dozlarda önerilmektedir. Bu düşük dozda da, kırık önleyici etkinlik gösterilemediği için, postmenopozal osteoporozu önleyecek ve tedavi edecek daha güçlü antirezorptif ve anabolik ajanların olması nedeni ile hormon tedavisinin kullanımı kısıtlanmıştır (57).

2.9.3. Selektif Estrojen Reseptör Modölatörleri (SERM)

Östrojen tedavisinin kemik mineral yoğunluğunu artırıp, kırık riskini azalttığı gösterilmişken, östrojen tedavisine bağlı risk ve zararlar gözleendiği için farklı hedef dokularda, östrojen agonisti ya da antagonisti gibi selektif etki gösteren maddeler üzerinde çalışılmıştır. SERMler kemik ve lipid metabolizması üzerinde östrojen benzeri pozitif etki gösterirken, reproduktif dokularda ise

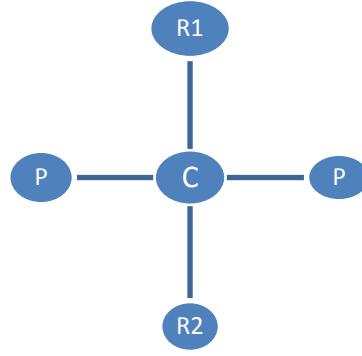
östrojeni antagonize eder. Tamoksifen, raloksifen, levormeloksifen, droloksifen SERM grubu ilaçlardır (10, 57).

2.9.4. Kalsitonin

Tiroidin parafoliküler C hücrelerinden salınan bir peptid hormondur. Postmenopozal osteoporoz, kemiğin Paget hastalığı ve hiperkalsemi tedavisinde parenteral yolla ya da nazal sprej olarak uygulanır. Kalsitonin, osteoklastlar üzerindeki reseptörlere bağlanır ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Kemik kaybını inhibe ederek ve vertebral kırığı olan kadınlarda yeni vertebral kırıkları azaltarak, spinal osteoporozda etkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. 200 IU /gün dozunda kullanılan nazal kalsitonin tedavisiyle vertebral kompresyon kırığı insidansı %33 azalttığı ileri sürülmekle birlikte, kalça ve diğer vertebra dışı kırıklarda anlamlı bir azalma olmamaktadır (57, 67).

2.9.5. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar (BF), pirofosfatın sentetik analogudur (Şekil 3) (57). Osteoklast aracılığı ile olan kemik rezorpsiyonunu baskırlar. Tedavi kılavuzlarında postmenopozal osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde birinci basamak tedavi seçeneğı olarak önerilmektedir (68).



Şekil 3: Bifosfonatların Yapısı (57)

Bifosfonatlar kemiğe istekli bir şekilde bağlanırlar, bu özellik başlıca ‘kemik kancası’ olarak fonksiyon gören R1 yan zinciri ile ilişkilidir (Tablo 12). R2 yan zinciri, bileşiklerin antirezorbatif ajan olarak gücünü belirler ve tüm potent bifosfonat bileşiklerde ortak olarak nitrojen grubunu içerir. Nitrojen içermeyen bifosfonatlar (örn, etidronat, tiludronat, klodronat), ise kemik dokuya ulaştıkları zaman osteoklastlar tarafından absorbe edilirler ve hücre içinde adenosin trifosfat (ATP) toksik analoglarına metabolize olurlar. Böylece mitokondrideki adenin nükleotid translokazı (ANT) inhibe ederek mitokondri iç membranında hiperpolarizasyona ve sonrasında sitokrom C salınımını artırarak osteoklast apoptozuna neden olduğu gösterilmiştir (69). Nitrojen içeren bifosfonatlar (örn. alendronat, risedronat, ibandronat, zolendronat, pamidronat, neridronat) kolesterol sentezinde mevolanat yolağının anahtar enzimi olan farnesil difosfat sentaz enzimini inhibe ederek, protein prenilasyonundaki kayıp sonucu osteoklastların hücre içi sinyal iletimini baskıladığı ve sonuçta osteoklast apoptozunu indüklediği gösterilmiştir. Etidronat, kemik yüzeyleri üzerinde diffüz olarak birikirken, nitrojen içeren bifosfonatlar osteoklastların altındaki bölgelerde birikir.

Tablo 12: Bifosfonat Grubu İlaçların Kimyasal Formülleri (57)

Nonnitrojen bifosfonatlar	R1	R2
Etidronat	OH	CH
Klodronat	CL	CL
Tiludronat	H	SC ₆ H ₃ CL
Nitrojen bifosfonatlar	R1	R2
Pamidronat	OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂
Alendronat	OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
Risedronat	OH	CH ₂ -3-PYRIDINYL
Zolendronat	OH	CH ₂ C ₃ N ₂ H ₃
İbandronat	OH	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₅

Osteoklastların supresyonu, devamlı olarak kemik rezorbsiyonu ve bunu izleyen formasyonu işleminden sorumlu fonksiyonel birim olan, kemik remodellingi yapan birimlerin (BRU: bone remodelling units) sayısını ve aktivitesini azaltarak kemik döngüsünü azaltır. Kemik remodellingi hem serum iyonize kalsiyum düzeylerini korumada, hem de iskelette biriken mikrohasarı kaldırmada önemlidir. Kemik remodeling yerleri, kemikte yayılabilen fragilitenin ve kırıkların artmasıyla sonuçlanabilen mikro çatlaklar, stres çizgileri ve zayıf alanların yanı sıra, trabeküler perforasyonların da kaynağıdır. Bifosfonat tedavisi ile rezorbsiyonda azalma, 1 ay içinde hızlı bir şekilde ortaya çıkar. Formasyon ve

rezorbsiyonun birlikte olması nedeni ile, rezorbsiyonun inhibisyonu, 6-12 ayda maksimal olan kemik formasyonunda azalmayla sonuçlanır. Formasyondan önce rezorbsiyonun inhibisyonu, BRU'lar tarafından oluşturulmuş kaviteler olan 'remodelling boşlukları'nın kemik kütlesini arttıran maddelerle dolmasını sağlar. Kemik rezorbsiyon ve formasyonunun birlikteliğinin bozulması ile oluşan kemik kütlesindeki bu artış, tedavinin ilk 1-2 yılında kemik mineral yoğunluğunda hızlı bir artışla sonuçlanır. Kemik mineral yoğunluğunda daha sonraki artışlar daha yavaş hızda ortaya çıkar, alendronat için 10 yıl boyunca yılda yaklaşık % 0,8 artış olup, bu: 1) kemiğin daha eksiksiz sekonder mineralizasyonunu sağlayan döngüde azalmanın bir sonucu olarak matriks mineralizasyonunda bir artışın ve 2) kortikal porozitedeki bir azalmanın sonucudur. On yıldan sonra kemik yoğunluğunda küçük olsa da devam eden artış, osteoblastlar üzerindeki orta dereceli bir etkiyi düşündürmektedir (57).

Kırık azalmasındaki mekanizma multifaktöriyeldir. Gözlenen kırık riskindeki azalmanın % 25'nin, kemik mineral yoğunluğundaki artışlarla ilişkili olduğu hesaplanmaktadır (70). Önemli olabilen diğer faktörler arasında, kemik döngüsünün azalması ve diğer hücresel etkilerin yanı sıra mineralizasyondaki değişiklikler de vardır.

Bifosfonatlar, üst gastrointestinal sistemden az absorbe edildiği için oral biyoyararlanımı sadece % 1-2'dir. Aç karnına sadece su ile alınması tavsiye edilmektedir. İlaç alınımından sonra 30 dakika yine aç kalınması önerilse de bu sürenin 60 dakikaya uzatılmasının KMY üzerindeki etkisini % 60'a kadar artıracığı bildirilmektedir (71, 72).

Bifosfonatların güvenilirlik ve tolerabiliteleri kabul edilebilir sınırlar içinde olsa da en sık görülen gastrointestinal yan etkiler arasında reflü, özefajit, özofagial ülser sayılmaktadır. Bazı çalışmalarda ise bifosfonat tedavisi sonrası özofagial kanser geliştiği bildirilmiştir (73). Bu grup ilaçlar üst gastrointestinal sistemde anatomik veya motilite bozukluğu olanlarda kullanılmamalıdır. İntravenöz aminobifosfonatların yan etkisi olarak ateş, kemik ve kas ağrısı görülebilir.

Kanserli hastalarda (multiple myelom, metastatik karsinom gibi), yüksek dozlarda intravenöz bifosfonat kullanımına bağlı çenenin osteonekrozu görülmüştür (74). Oral veya intravenöz bifosfonat, osteoporoz tedavisinde kullanıldığında ise çene osteonekroz oranının çok düşük olduğu görülmüştür ve bifosfonat tedavisi ile direkt ilişkisi gösterilememiştir. Genel önlem olarak çene nekrozu gelişme riski fazla olan ve 3 yıldan uzun süreli bifosfonat tedavi alan hastalarda, dental cerrahiden 3 ay önce bifosfonatların kesilmesi ve ağız doku ve mukozası iyileştikten sonra tekrar ilaca başlanması önerilmektedir (75).

Bifosfonat tedavisi sonrası kalsiyum düzeylerinde azalma görülmektedir. Hipoparatiroidisi, D vitamini ve kalsiyum eksikliği olanlarda bifosfonat tedavisine başlamadan önce destek tedavisi verilmelidir.

Bifosfonatların renal toksisitesi azdır. Kreatin klerensi <30 ml/dak (risedronat ve ibandronat için) ile <35 ml/dak (alendronat ve zoledronik asit için) olan kronik böbrek hastalarında bifosfonatlar kullanılmamalıdır (76). Zoledronik asit ve intravenöz ibandronat kullanımı öncesinde ve sonrasında renal

fonksiyonlar izlenmelidir. Atrial fibrilasyon gelişme riski yüksek olan veya geçirilmiş atrial fibrilasyon hikayesi olan hastalarda bifosfonat tedavisi planlanırken dikkat edilmelidir (77).

Bifosfonatların osteoporoz tedavisi için kullanım süresi net değildir. Kemîği iç yapısına yerleşir ve yüzeyinde yıllar boyunca kalırlar. Yıllar sonra bile kemîğin yeniden yapılanma siklusunu baskılayabilirler. Son zamanlarda ise uzun süre bifosfonat kullanımı sonrası kemik döngüsünün aşırı baskılanması ile frajilite kırıklarının (atipik femur kırıkları) geliştiğı gösterilmiştir. Frajilite kırıkları basit, transvers veya oblik kırıklar olabilmekte, bilateral, görülebilmektedir. Kırık öncesi prodromal ağrı olmakta ve kötü iyileşme göstermektedir (78).

Bifosfonatların vertebral ve nonvertebral kırıklar üzerine etkileri Tablo 13 ve Tablo 14’de özetlenmiştir (79, 80).

Tablo 13: Tedavi ile vertebral kırık insidansı (3 yıllık kırık sonlanım çalışmaları) (79, 80) (Boonen et al 2005’ den modifiye edilmiştir (80).)

Çalışma adı (olgu sayısı)	Çalışmacılar	Kırık insidansı (%)		Tedavi etkinliği RR (95% CI)	P değeri
		Plasebo	Aktif		
Alendronat					
FIT VFA (2207)	Black ve ark.1996 (81)	15.0	8.0	0.53(0.41, 0.68)	<0.001
FIT CFA (4432)	Cummings ve ark. 1998 (82)	3.8	2.1	0.56(0.39, 0.80)	0.002
Risedronat					
VERT-NA (2458)	Harris ve ark.1999 (83)	16.3	11.3	0.59(0.42, 0.82)	0.003
VERT-MN (1226)	Reginster ve ark. 2000 (84)	29.0	18.1	0.51(0.36, 0.73)	<0.001
İbandronat					
BONE (2946)	Chesnut III ve ark. 2004 (85)	9.6	4.7	0.38(0.25, 0.59)	0.0001
Zoledronik asit					
HORIZON-PFT (7765)	Black ve ark. 2007 (86)	10.9	3.3	0.30(0.24, 0.38)	<0.001

Tablo 14: Tedavi ile nonvertebral kırık insidansı (79, 85) (3 yıllık kırık sonlanım çalışmaları (Boonen et al 2005'den modifiye edilmiştir (80).)

Çalışma adı (olgu sayısı)	Çalışmacılar	Kırık insidansı (%)		Tedavi etkinliği RR (95% CI)	P değeri
		Plasebo	Aktif		
Alendronat					
FIT VFA (2207)	Black ve ark.1996 (81)	14.7	11.9	0.80(0.63, 1.01)	0.063
FIT CFA (4432)	Cummings ve ark. 1998 (82)	13.3	11.8	0.88(0.74, 1.04)	0.130
Risedronat					
VERT-NA (2458)	Harris ve ark.1999 (83)	8.4	5.2	0.60(0.39, 0.942)	0.020
VERT-MN (1226)	Reginster ve ark. 2000 (84)	16.0	10.9	0.67(0.44, 1.04)	0.063
HIP (9331)	McClung ve ark. 2001 (87)	11.2	9.4	0.80(0.70, 1.00)	0.030
İbandronat					
BONE (2946)	Chesnut III ve ark. 2004 (85)	8.2	9.1	1.11(0.83, 1.48)	Uygun değil
Zoledronik asit					
HORIZON-PFT (7765)	Black ve ark. 2007 (86)	10.7	8	0.75(0.64, 0.87)	<0.001

2.9.5.1. Alendronat Na

Alendronat, osteoporozun tedavisi ve önlenmesi için 1995'te onay almıştır. Günümüzdeki uygulama şekli, önleme ve tedavi için sırasıyla, günlük 5 mg ya da 10 mg dozlara eşdeğer olarak haftalık tek doz 35 mg ya da 70 mg olarak kullanımıdır (57, 88).

'Fracture Intervention Trial' çalışmasında alendronatın; vertebral kırığı olan kadınlarda vertebral kırıkları %50, el bileği ve kalça kırıklarını ise %30 oranında azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu nonvertebral kırık azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Eski vertebral kırığı olmayanlarda ise anlamlı azalma olmamış ancak T skoru -2.5 SD altında olanlarda risk azalması anlamlı bulunmuştur (81). Başka bir metaanalizde, vertebra kırık insidansını (≥ 5 mg/gün) % 48, vertebra dışı kırık insidansını (≥ 10 mg/gün) ise % 49 oranında azalttığı gösterilmiştir (89).

2.9.5.2. Risedronat

Risedronat, osteoporozun tedavisi ve önlenmesi için 2000 yılında onay almıştır. Haftada bir defa 35 mg ile günde 5 mg kullanımının kemik mineral yoğunluğunda eşdeğer artış sağladığı görülmüştür (57).

Meta analizlerde, risedronat tedavisi ile, vertebra ve vertebra dışı kırıklarda azalma olduğu gösterilmiştir ve etkisi tedaviye başladıktan yaklaşık 6 ay sonra başlamaktadır (90, 91).

2.9.5.3. İbandronat

Postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde ibandronatın 2,5 mg/gün dozu 2004 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay almıştır. Vertebral kırık riskini % 50-60 oranında düşürürken, vertebra dışı kırık üzerine etkisi ise KMY skoru -3 SD altında olanlarda gösterilmiştir (92, 93).

Aylık oral ibandronatın haftalık oral (alendronat veya risedronat) bifosfonat ile karşılaştırıldığı çalışmada, 12 aylık tedavi sonrasında kalça ve vertebra dışı kırık oranlarında fark olmadığı; ancak vertebra kırık riskinin aylık oral ibandronat tedavisi alanlarda diğer gruba göre % 64 oranında azaldığı gösterilmiştir (94).

2.9.5.4. Zoledronik Asit

Zoledronik asit (ZA) üçüncü jenerasyon nitrojen içeren potent bir bifosfonattır ve hidroksiapatit kristallerine afinitesi daha fazladır. Zoledronik asid yılda 1 kez, 5 mg (100 ml solüsyon içinde) dozda intravenöz olarak 15 dakika içinde uygulanır.

Klinik çalışmalarda postmenopozal osteoporozlu hastalarda ZA tedavisinin vertebra, vertebra dışı ve kalça kırıklarını azaltmada etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca osteoporotik kalça kırığı olan hastalarda yeni gelişecek kırıkların önlenmesinde FDA onayı almış olan tek ajandır (57).

Zoledronik asidin postmenopozal osteoporozda etkinliğini saptamak amacıyla yapılan HORIZON-PFT (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once yearly Pivotal Fracture Trial) çalışmasında 3881 hastaya başlangıç, 12 ve 24 aylarda zoledronik asid uygulaması yapılmıştır. Hastalar 3 yıl boyunca izlenmişler ve plasebo grubu ile karşılaştırılmışlardır. Primer son nokta olarak yeni vertebra kırığı ve kalça kırığı alınan çalışmada zoledronik asit grubunda vertebra kırığı riski 3 yıl içinde %70, kalça kırığı riski %41 azalmıştır (86).

HORIZON Yinelenen Kırık Çalışmasına ise son 3 ay içinde osteoporotik kalça kırığı nedeniyle cerrahi işlem yapılmış hastalar alınmış. Primer hedef olarak yeni klinik kırık geçirme oranları değerlendirilmiş. Zoledronik asit grubunda yeni kırık geçirme riski plaseboyla karşılaştırıldığında ortalama 19 ay içinde %35 azalmıştır. Zoledronik asit mortalite oranını da %28 azaltmıştır (95).

Zoledronik asit tedavisi planlanan hastalarda vitamin D düzeyi infüzyon öncesi düzeltilmelidir. Kreatin klirensi ≤ 35 mL/dak olan hastalarda kullanılmamalıdır.

2.9.5.5. Etidronat

Etidronat osteoporoz tedavisinde kullanılan ilk bifosfonat olup, her 3 ayda bir 14 gün süre ile 400 mg/gün dozunda verilir. Etidronatın vertebral kırık riskini azalttığı; ancak vertebra dışı ve kalça kırıkları üzerine anlamlı etkisi bulunmadığı çalışmalarda gösterilmiştir.

Uzun dönem kesintisiz kullanımında osteomalaziye yol açabilceği için ilacın güven aralığı dardır. Güven aralığı dar olması ve vertebra dışı kırıklara etkisine dair kanıt bulunamaması nedeniyle etidronat osteoporoz tedavisinde ilk sıra tedavi olarak önerilmemektedir (71).

2.9.6. Stronsiyum Ranelat

Stronsiyum, radyoaktif olmayan doğal yollardan üretilir ve kayalarda, su ve birçok besin kaynağında bulunur. Kemik hidroksiapatit kristallerinde Ca yerine geçerek, kemiğin mineralize matriksinde yoğunlaşmaktadır. Stronsiyum ranelat (SR); kemik rezorbsiyonunu azaltırken, kemik formasyonunu arttırmaktadır (96).

Postmenopozal osteoporoz tedavisinde SR'nin minimal etkili dozunu belirlemek amacı ile yapılan çalışmalarda etkinlik ve güvenilirlik açısından en iyi dozun 2 g/gün olduğu gösterilmiştir (97). 2004 yılında onay almıştır. Stronsiyum Ranelat yatmadan önce, yemekten en az 2 saat sonra 1 bardak suyla 2 gr. saşe dozunda alınır.

Postmenopozal osteoporozda SR tedavisinin KMY'yi arttırdığı, vertebral ve vertebra dışı kırık riskini azalttığı, 1-3 ve 5 yıllık sonuçlarla gösterilmiştir. SR, 80 yaş ve üzerinde vertebral ve vertebra dışı kırıklarda erken ve uzun süreli azalma saptanan ilk antiosteoporotik tedavi ajanıdır. Bu nedenle senil osteoporoz tedavisinde, SR önemli bir tedavi seçeneğidir (98).

Diyare, bulantı, baş ağrısı ve deri döküntüsü gibi yan etkiler görülmekle birlikte genellikle hafif ve geçici olduğu için hastanın tedavisini sonlandırmak gerekmez. Plasebo kontrollü çalışmalarda SR tedavisi sonrası venöz tromboemboli gibi ciddi yan etkilerin de geliştiği gösterilmiştir (99). Venöz tromboemboli öyküsü olan ve riski yüksek olan hastalarda kullanılmamalıdır.

SR tedavisi başladıktan sonra 3-6 hafta içinde döküntü, sistemik semptomlar ve eozinofili triadı olan hastalarda mutlaka DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) sendromu düşünülmeli ve bu hastalarda tedavi hemen sonlandırılmalıdır (71).

2.9.7. Paratiroid hormon

Paratiroid hormonun (PTH) endojen supra fizyolojik dozda salınımı kortikal kemikte kayba yol açarken, aralıklı düşük doz PTH tedavisi ise kemikte osteoblast aktivitesini arttırmakta, kemik formasyonu stimüle ederek vertebra ve kalça KMY'sini arttırmaktadır (74). Antirezorptif ajanlar rezorpsiyonla birlikte formasyonu da inhibe ederler. PTH ise kemik formasyonunu stimüle ederek kemik yeniden yapılanmasını artırmaktadır.

Paratiroid hormon tedavisi; ileri osteoporozu ve osteoporotik kırığı olan, eski osteoporoz tedavilerinden fayda görmeyen ya da bunları kullanamayacak durumda olan ve ileri osteoporozu olan hastalara önerilmektedir.

Günümüzde PTH'nin iki formu tedavide kullanılmaktadır:

1. PTH 1-34 (teriparatid): PTH'nin ilk 34 aminoasidinden oluşmaktadır. Tedavi dozu 20 µg/gündür.

2. PTH 1-84: PTH'nin tüm aminoasitlerini içerir ve önerilen tedavi dozu 100 µg/gündür.

Teriparatid tedavisi sonrası vertebral ve vertebra dışı kırık riskinde azalma olduğu ve tüm vücut KMY değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir. Paratiroid hormon tedavisi sonrası bulantı, bacak krampları, baş ağrısı gibi yan etkiler görülebilir. Serum Ca değeri normal olan hastalarda, 4-6 saat içinde Ca değerinde hafif yükselme görülür ve 24 saat sonra tekrar normal seviyeye dönmektedir. PTH tedavisi sonrası idrar Ca atılımında artış gözlenmekle birlikte hiperkalsiüri insidansında plaseboya göre fark saptanmamıştır. Bu nedenle ürolitiazis tanısı olan hastalarda PTH tedavisi kullanırken yakın takip edilmelidir.

Primer osteoporoz dışında metabolik kemik hastalığı, hiperkalsemi, hiperparatiroidi, açıklanamayan alkalin fosfataz yüksekliği, primer veya metastatik kemik tumörü ve radyoterapi tedavisi sırasında parathormon tedavisi kontraendikedir (71).

Paratiroid hormon tedavisi kesildikten sonra ilk bir yıl içinde kemik kaybında artış saptandığı için tedaviye alendronat gibi bir antirezorptif bir ajanla devam edilmesi KMY değerinin korunması ve iyileştirilmesinde önemlidir (100).

2.9.8. Denosumab

Nükleer faktör-kB ligandı (RANKL) için reseptör aktivasyonu osteoblastlarda mevcut olup, kemik iliği stromal hücreleri osteoklastlar ve onların prekürsörleri üzerinde bulunan RANK'a bağlanır. TNF reseptör ailesinin doğal olarak ortaya çıkan solübl bir üyesi olan osteoprotegrin (OPG), RANKL'a bağlanarak RANK'ı kompetitif olarak inhibe eder. Bu basamakların osteoklastogenezisin regülasyonunda esas rol oynadığı gösterilmiştir. RANKL'ın RANK'a bağlanmasındaki başarısızlık, osteoklast prekürsörlerinin apoptizi ile sonuçlanır. Romatoid artrit gibi hastalıklarda, aşırı osteoliz ile sonuçlanan RANKL-RANK sisteminin uyarılması söz konusudur (57).

Denosumab kemik rezorbsiyon ana mediatörü olan RANKL'a yüksek afinite ile bağlanıp osteoklastik aktiviteyi inhibe eden antirezorbtif özellikte insan monoklonal antikorudur. Denosumab tedavisinin postmenopozal osteoporozu olan hastalarda KMY değerlerinde artışa, kemik rezorpsiyon belirteçlerinde ise azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (101). Ayrıca faz 3 çalışmaları; 6 ayda bir subkutan uygulanan denosumabın, vertebra (% 68), vertebra dışı (% 20) ve kalça kırığı (% 40) riskini azalttığını ve üç yıllık kullanımda güvenlik profilinin iyi olduğu gösterilmiştir (102). Denosumab FDA tarafından kırık riski yüksek olan, diğer osteoporoz ilaçlarını tolere edemeyen ya da bu tedavilere yanıt alınamayan postmenopozal osteoporozlu hastalarda önerilmektedir (71).

2.10. Osteoporoz Genetiği

Osteoporoz; yaşam tarzı (sigara, fiziksel aktivite) ve beslenme şekli (kalsiyum alımı ve alkol tüketimi) gibi çevresel etmenler ile hormonal ve genetik faktörlerin önemli rol oynadığı multifaktoriyel ve poligenik bir hastalıktır (103). KMY çevresel faktörlerden etkilenmesine karşın bireyler arasında görülen farklılıkların % 50-80'i genetik kökenlidir. İskelet sistemi, kompleks yapısı ile parallel, çok sayıda genin kontrolü altındadır. İskeletin farklı bölgeleri, farklı genler tarafından regüle edilmektedir (103). KMY'nun genetik kontrolü, klasik mendeliyen kalıplarına uymayan, tek gen lokusunda dominant-resesif özellik göstermeyen kompleks bir özelliktedir (3).

Gen en basit haliyle bir polipeptid zincirindeki aminoasit dizisinin kodunu ve ekspresyonda gerekli olan regülatör dizileri taşıyan bir DNA parçasıdır. Ancak bu tanımlama insan genomundaki genler için yetersizdir. Çünkü çok az gen kesintisiz kodlayan diziler halindedir. Aslında genlerin çoğu bir veya daha fazla kodlanmayan bölge tarafından kesintiye uğrar. Protein ve enzim üretilirken, DNA üzerindeki harf dizilimi baz alınarak bu genlere karşılık gelen RNA dizilimleri oluşturulur. Kopyalanan bu RNA'lar yapılırken, genin harf dizilimi baştan sonra tümüyle okunmaz. Bir kısım dizilim okunup kopyası çıkarıldıktan sonra, uzun bir bölüm okunmadan atlanıp başka bir bölüme geçilir ve devam edilir. DNA'nın okunmadan atlanan bu bölümüne intron adı verilir. Intronlar, mRNA ve protein kodlamasına katılmazlar. Proteinin aminoasit dizisini kodlanan kısımlara ise ekzon adı verilir. Intronlar, ekzonlarla ard arda dizilirler. İlginç olarak birçok

gende, intronların toplam uzunluğu ekzonlardan fazladır. İnsan genomunda pek çok farklı düzenleyici bölgeler vardır. Düzenleyici bölgeler genelde genlerin yakınında veya içinde yer alan kısa DNA dizileridir ve genlerin kontrolünde çok önemli bir rol oynarlar. Transkripsiyonu yapılan (mRNA’da bulunan) fakat proteine çevrilmeyen bölgeler yani translasyonu yapılmayan bölgeler de bulunmaktadır (104).

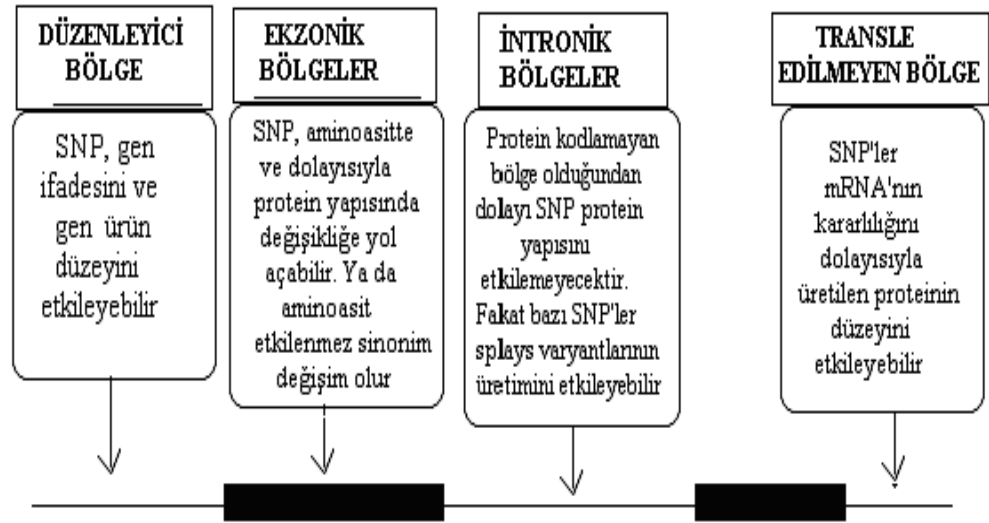
Polimorfizm; Mendel kurallarına göre kalıtılmakla birlikte bir patolojiye neden olmayan ve toplumda % 1’den daha sık görülen DNA dizisindeki nukleotid değişimleridir. Mutasyon ise; DNA dizisi üzerinde meydana gelen, Mendel kurallarına göre kalıtılan ve bir bozulmuş ürün, hastalık ya da fenotipe neden olan kalıcı değişikliklerdir (105).

Restriksiyon enzimler, DNA’daki dizileri özgül olarak tanır ve genomik DNA da dizi değişiklikleri, belirli bir kesim bölgesi yaratır veya onları yok eder. Restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP), DNA üzerinde mutasyonlar sonucu oluşan, restriksiyon enziminin kesme bölgesinin yok olması ya da yeni kesim bölgesi oluşması sonucunda, DNA restriksiyon enzimleri ile kesildiğinde farklı uzunlukta DNA parçalarının oluşması ve bu uzunluk farkına dayanılarak analiz yapılmasına dayanan bir tekniktir. Belirli restriksiyon endonükleaz kesilme bölgelerindeki değişimlerden oluşan RFLP’ler tek nükleotid polimorfizmi ‘single nucleotide polymorphism’ (SNPs) olarak bilinir (104).

Tek bir nükleotidin değişmesi ile oluşan tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) genomda yaklaşık her 100-200 bazda bir tane bulunur. SNP’ler belirli

hastalıklara yatkınlığın artması veya azalması ile ilişkili oldukları için popülasyonda az görülmesine rağmen bazı durumlarda çok önemli rol üstlenirler. Bu etkilerini de, tedaviye yanıtını değiştirerek, fizyolojik fonksiyonları düzenleyerek veya bozarak yapabilirler (105).

Tek nükleotid polimorfizmlerin, proteinlerin iç özelliklerini ve fonksiyonlarını çeşitli derecelerde etkilediği gösterilmiştir. Bunların önemli bir kısmının artmış/azalmış transkripsiyon, transkripsiyon sonrası değişim ve translasyon sonrası aktivite veya proteinin dördüncül yapısında değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Şekil 4) (106, 107).



Şekil 4: SNP'ler ve olası sonuçları (107)

Kemiğin metabolik kontrolü sitokin, büyüme faktörleri, nitrik oksit, hücre sinyal yolları gibi lokal faktörlerle ve sistemik yollarla kontrol edilir. Hormonların

sistemik yolla endokrin regülasyonu, ya hücre zarındaki reseptörler yolu ile ya da nukleus seviyesinde gerçekleşir. Kemik hücresi fonksiyonlarının önemli regülatörleri olan vitamin D ve cinsiyet hormonları nukleus seviyesinde etkilidir (103).

Steroid hormon reseptör genlerinden östrojen reseptör geni (ESR), androjen reseptör geni (AR), progesteron reseptör geni (PR) ve Vit D Reseptör (VDR) genine ait polimorfizmlerle osteoporozun ilişkisi çalışılmış ancak özellikle VDR, ESR ve COL1A1 genleri üzerinde yoğunlaşmıştır (103).

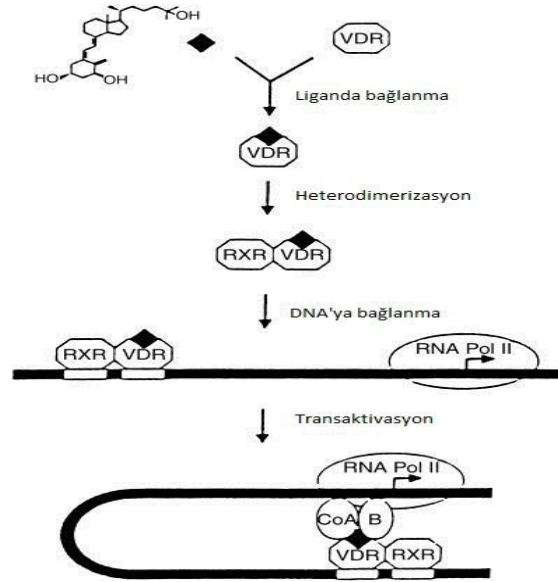
Osteoporoz ile ilişkili olduğu düşünülen diğer aday genler; İnterlökin Reseptör Geni (IL-R), Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) – Benzeri Protein 5 (LRP5), Transforming Büyüme Faktörü β (TGF β), Apolipoprotein E Geni (Apo E), Paratiroid Hormon (PTH), Paratiroid Hormon Reseptörü Geni (PTH1R)' dir (105).

2.10.1. Vitamin D Reseptör Geni

Osteoporoz aday genlerinden kemik kitlesi üzerinde etkisi belirlenen ilk gen Vitamin D Reseptör (VDR) genidir. VDR gen çalışmaları sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalar VDR ile KMY arasında ilişki olduğunu diğerleri ise aksini savunmaktadırlar (103). Vitamin D gerçek steroid hormon olmamakla birlikte, steroid hormonlar gibi nukleer reseptörler aracılığı ile görev yapmaktadır (103). Kalsitriol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], VDR'ye bağlanarak; böbrekten kalsiyum ve fosfat geri emilimini ve paratiroid hormon seviyesini ayarlamaktadır. VDR

proteini ise farklı genlerin transkripsiyonunu kontrol ederek Vitamin D hormonunun etkisini düzenlemektedir (105).

Vitamin D reseptör geni, ligand bağlayıcı ve DNA bağlayıcı bölgeler içeren, 427 amino asitlik 48.3 kD ağırlığında moleküler kütleyle sahip bir proteindir. Ligand bağlayıcı ve DNA bağlayıcı bölgeler aynı zamanda steroid hormonlar, tiroid hormonu ve vitamin A için de homologtur. VDR proteini, ligand bağlayıcı bölgesi ile hedef gende bulunan vitamin D cevap elemanına (vitamin D response element) bağlanabilmesi için öncelikle transkripsiyon başlangıç faktörlerinin bir araya toplanmasını sağlayan retinoik asit X reseptörü (RXR) ile kompleks oluşturması gerekmektedir. Ko-aktivatör ve ko-represör moleküller bu reseptör kompleksine bağlanarak transkripsiyonu regüle eder (Şekil 5) (105).

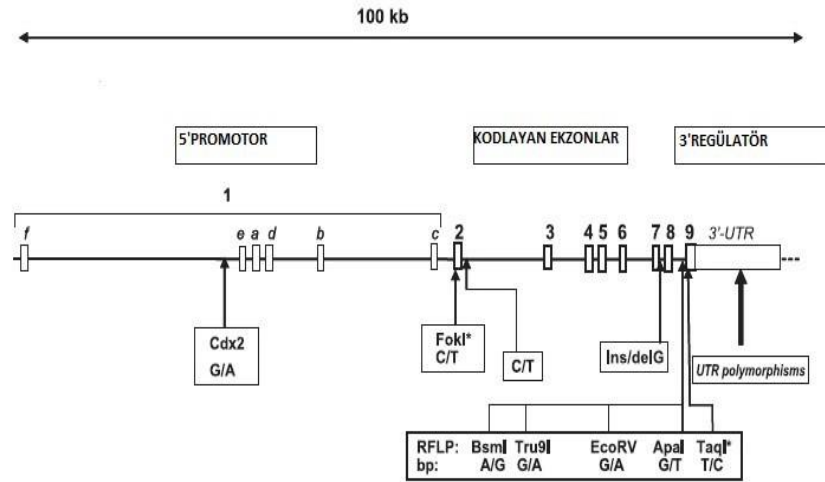


Şekil 5: VDR proteinin DNA'ya bağlanması ve VDR geninin regülasyonu

(105)

Vitamin D reseptör geni 12q12-14'de haritalanmıştır ve 100 kb uzunluğundadır. VDR geninde önemli sayıda Restriksiyon Fragman Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) gösterilmiştir (Şekil 6). Genin 3' ucunda Taq I, Apa I ve Bsm I enzimlerinin, 2. ekzonda transkripsiyon başlangıç noktasında Fok I enziminin kesim yaptığı polimorfik bölgeler vardır. Her bir endonükleaz için restriksiyon alanının bulunması enzimin ilk harfinin küçüğü ile (t, a, b, f), restriksiyon bölgesinin olmaması ise büyük harfler (T, A, B veya F) ile gösterilmektedir (103, 105).

Kesim durumuna göre bireylerin genotipi homozigotlar için tt, aa, bb, ff veya TT, AA, BB, FF ve heterozigotlar için Tt, Aa, Bb ve Ff olarak gösterilmektedir (103).



Şekil 6: VDR geni ve polimorfizmleri (105).

Ekzon 2 de bulunan FokI polimorfizmi; kesimin olduğu allelde (f) transkripsiyon ilk ATG dizisinden başladığından normal boyutta, kesim yoksa (F

aleli) transkripsiyon bir sonraki ATG dizisinden başladığından transkrip daha kısa olur. Ama iki durumda da fonksiyonel olur. Yapılan çalışmalarda Fok1 allelik varyantlarının KMY üzerine etkisi ırk, yaş, menopoz durumu ve iskelet bölgesi gibi yapısal faktörler ile kalsiyum alımı gibi çevresel faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir (103). Meksika-Amerika’da postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada, VDR geni Fok I polimorfizminin ff genotipli kişilerde lomber KMY’da azalma ve kalça kemik kaybında artış ile anlamlı korele bulunmuştur (108). Wank ve ark. yaptığı bir metaanalizde 14 çalışmada toplam 3243 Asyalı postmenopozal kadın hasta dahil edilmiş. VDR Fok I geni için lomber bölge KMY’unda anlamlı azalma gösterilmiştir. Aksine VDR Bsm I ve Apa I polimorfizmleri ile ilgili lomber veya femoral bölge KMY anlamlı değişiklik bulunmamıştır (109). İtalya’da 400 postmenopozal kadın ile yapılan bir çalışmada ff allelik genini taşıyanlarda vertebra kırık riskinin 2 ile 3 kat artığı gösterilmiştir (110). Siyah ırkta, beyaz ırk kadınlara göre ff allelik varyantın 2 kat daha az sıklıkta olduğu gösterilmiştir. Ancak Asya ve Avrupa popülasyonlarında herhangi bir fark olmadığı gözlenmiştir. Bu durum FF genotipinin daha sık olduğu Afrikalı ve Amerikalı toplumlarda, kafkaslara göre daha düşük osteoporoz riski ve yüksek KMY değerlerini açıklayabilir (103).

Diğer bir VDR polimorfizmi 8.intronun 5’ucundan 1280 baz çifti ilerde olan ApaI polimorfizmidir ve belirleyebilmek için ApaI restriksiyon enzimi kullanılmaktadır. 9. Ekzonda T→C değişimi sonucunda ATT kodonu ATC’ye dönüşmesi ile Taq I polimorfizmi oluşur. Hem ATT, hem de ATC kodonu (352. kodon) izolösini kodlamaktadır. Bu polimorfizmi belirleyebilmek için ise Taq I

restriksiyon enzimi kullanılmaktadır. Bsm I polimorfizmi ise, intron 8 ile ekzon 9 arasında bulunmaktadır ve kodlanan proteinde amino asit dizisini değiştirmez ve sessiz tek nükleotid polimorfizmidir (SNP). Bsm I polimorfizmi, gen ekspresyonunu mRNA stabilitesini düzenleyerek yapmaktadır (105).

Genin 3' ucundaki 3 kesim noktasının oluşturduğu Taq I, Apa I ve Bsm I VDR polimorfizmleri arasında bağlantı dengesizliği vardır. Örneğin A ve B alleli ile t alleli, a ve b alleli ile T alleli arasında güçlü ilişki vardır (111). Fakat Fok I polimorfizmi ile diğer polimorfizmler arasında ise bağlantı yoktur. VDR genotipleri farklı populasyonlara göre değişmektedir. Avrupa kökenli kişilerde B alleli, Asya kökenli kişilerde ise b alleli baskındır. Genelde Asyalı'lar, Avrupa'lılara göre vitamin D tedavisine daha fazla yanıt vermektedir (b alleli yaygın). Ancak VDR genotipleri ile KMY arasındaki ilişkinin kalsiyum alımından etkilendiği gösterilmiştir. Kalsiyum ve vitamin D alan yaşlılar arasında lomber omurgadaki kemik kaybı; BB genotiplerinde, Bb ve bb genotiplerine göre fazla bulunmuş olmakla beraber farklı sonuçlar bulanlar da vardır (103, 105, 112).

Duman ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada sağlıklı ve postmenopozal osteoporozu olan hastalarda VDR Bsm I, Apa I, and Taq I polimorfizmleri ile KMY ve kemik metabolik markerları arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Osteoporotik kadınlarda TaqI polimorfizmi ile KMY tüm bölgelerinde anlamlı ilişki bulunmuş. TT genotipi lomber KMY'de Tt ve tt'ye göre anlamlı yüksek bulunmuş. tt genotipi de femur boynu, trokanter ve wards bölgelerinde TT genotipe göre anlamlı düşük bulunmuş. Osteoporotik kadınlarda tt genotipi; TT ve

Tt genotipine göre yüksek serum osteokalsin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Sağlıklı kadınlarda herhangi bir ilişki bulunamamıştır (113).

1992’de Morrison ve arkadaşları, kemik turnover markerları ile VDR gen polimorfizmi için; Avusturya toplumunda, BsmI ve Apa I allelleri ve serum osteokalsin arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. BB ve AA allel varlığının artmış serum osteokalsin seviyesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (114). Ek olarak ikizlerde ve postmenopozal kadınlarda yapılan başka bir çalışmada, B allel varlığının lomber ve proksimal femur KMY değerlerinde düşme ile ilişkisini saptamışlardır (115). Pre ve postmenopozal kadınlarda VDR genindeki BsmI mutasyonlarının da KMY ile ilişkisi bazı çalışmalarda gösterilmiştir (116, 117). Yapılan çalışmalarda bazı popülasyonlarda, BB ve bb genotipine göre % 4 ile 13 arasında KMY değerlerinde değişkenlik gösterilmiştir (103). Bazı çalışmalarda ise VDR allelleri ile KMY arasında ilişki bulunmamıştır (118, 119). Hatta bazı çalışmalarda BB genotipine sahip olanlarda bb genotipine göre KMY’da daha yüksek değerler saptanmıştır (120, 121).

Vitamin D reseptör polimorfizmleri ile kemik büyümesi, yapım-yıkım markerları, kemik kayıp hızı ve osteoporotik kırık ilişkisinde çelişkili sonuçlar vardır. Çoğu çalışmalarda bu çelişkili sonuçların sebebini, uygunsuz örnek sayısı, yaş, östrojen durumu, etnik köken veya değişik çevresel etkileşimler kısmen de olsa açıklayabilir (103). Ek olarak ER α gibi diğer polimorfizm genleri VDR gen etkisi üzerine düzenleyici etkilerinin olduğu gösterilmiştir. VDR polimorfizmi ile Coll 1A1 etkileşiminin osteoporotik kırıklar üzerinde etkisinin olduğu tariflenmiştir (122).

Kalsiyum alımı ile VDR Bsm I polimorfizmi arasındaki etkileşimin kanıtı olarak; Ca ve D vitamini alan yaşlı hastalarda KMY değişiklikleri değerlendirilmiş ve BB genotipinde, Bb veya bb'ye göre yüksek lomber KMY kayıpları gösterilmiştir (123). Diğer benzer çalışmalarda da VDR genotipi ile kalsiyum alımı arasında farklı yanıtlar gözlenmiştir (124) . Yeni bir raporda ise benzer etkileşimler genç erişkinlerde gösterilmiştir. Ayrıca günlük kalsiyum alımının 800 mg'dan 1700 mg'a çıkılması bb genotipli kişilerde KMY'da herhangi bir kazanç sağlamazken; Bb ve BB genotipli kişilerde KMY'da artışa neden olmuştur (125). Bu yüzden VDR genotip etkisi yüksek kalsiyum alımlarında maskelenmekte iken düşük kalsiyum alımlarında etkisi daha fazla gözükmemektedir. BB allel geni taşıyan kişilerde kalsiyum alımının düştüğü dönemlerde bağırsakta kalsiyum emiliminin azaldığı görülmüştür. Buda osteoporoz riskini arttırmaktadır. Kuzey Amerikada yapılan bir çalışmada; günlük kalsiyumdan fakir diyet ile beslenen postmenopozal kadınlarda BB genotipine sahip olanlarda bb genotipine sahip olanlara göre fraksiyonel kalsiyum emiliminin düşük olduğu gösterilmiştir (126). Ancak yüksek kalsiyum alımı durumunda BB ve bb genotipinin kalsiyum emilimi üzerine olan etkileri arasındaki fark kaybolmaktadır (126). Diğer yapılan çalışmalarda ise böyle bir fark saptanmamıştır (127-129).

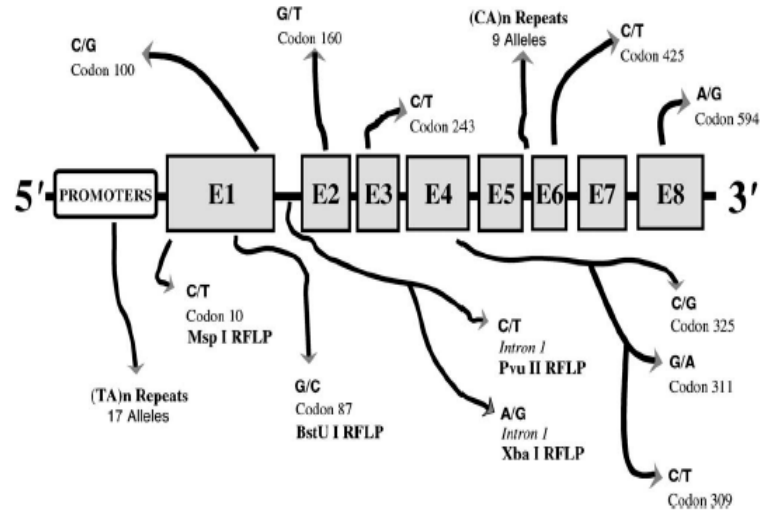
Günümüzde çok sayıda çalışmaya rağmen kemik kütlesi ve kalsiyum hemostazındaki genotip ilişkili farklılıkları açıklamak için altta yatan moleküler mekanizmalar hala belirsizdir (103).

2.10.2. Östrojen Reseptör Geni

Çok sayıda populasyon çalışmasında, hem kadın hem de erkeklerde östrojen ile kemik kitlesi arasında pozitif ilişki saptanması nedeni ile östrojen kemik metabolizmasında önemli bir role sahiptir.

Östrojen reseptörünün, alfa ($ER\alpha$) ve beta ($ER\beta$) olmak üzere iki tipi vardır ve sırasıyla ER1 ve ER2 genlerinin ürünüdür. ER1 geni; 6. kromozomda 140 kb'lık bir bölgeyi kapsar ve 8 ekson ile 7 intron içermektedir. ER2 geni 14. kromozomda 40 kb'lık bir bölgeyi kapsar (105).

Osteoporoz riskinin belirlenmesinde, östrojen hormonunun etkisi açısından ER'lerini kodlayan genler önemlidir. Farelerle yapılan deneylerde $ER\alpha$ geninin osteoporoz için major belirleyici gen olduğu gösterilmiştir. $ER\alpha$ 'nın sık allelik varyantları olması, genel toplumda östrojene farklı yanıtlar oluşmasına sebep olmaktadır. Son yıllarda $ER\alpha$ gen lokusunun genetik görüntülemesinde değişik polimorfik bölgelerin olduğu ve bu polimorfik bölgelerin reseptör proteininin değişik allelik varyantlarının oluşmasından sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Genin promotor bölgesinde ki değişken sayıdaki TA tekrarları ve intron 1 deki Pvu II ve Xba I polimorfizmleri çalışmalarda en çok araştırılan bölgelerdir. Östrojen gen yapısı ve polimorfik varyantları Şekil 7'de gösterilmiştir (103).



Şekil 7: ESRα geni polimorfizmleri (103)

Pvu II polimorfizmi, intron 1’de sitozin nükleotidinin timine dönüşümü (C>T) sonucu meydana gelir. Restriksiyon enziminden yola çıkarak bu polimorfizme Pvu II polimorfizmi denilmektedir. Pvu II enziminin kesim bölgesinin olması p alleli ya da T alleli olarak enzimin kesim bölgesinin olmaması ise P alleli veya C alleli olarak isimlendirilmektedir. Pvu II polimorfizmi; ESRα mRNA’sında intronların çıkması ve eksonların birleşmesini (splicing) etkilediği ve meydana gelen C>T dönüşümünün ise protein sentezinde bir değişime neden olduğu düşünülmektedir.

Xba I polimorfizmi, intron 1’de adenin nükleotidinin guanine dönüşümü (A>G) sonucu oluşur. Xba I enziminin kesim bölgesinin olması x alleli, kesim bölgesinin olmaması ise X alleli olarak isimlendirilmektedir.

Değişik çalışmalarda bu polimorfizmlerin, meme ve prostat kanseri, osteoporoz, alzheimer ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (130-133). Ancak bu polimorfizmlerin reseptör aktivitesini hangi moleküler mekanizmalar ile etkilediği henüz net değildir. Pvu II ve Xba I genlerinin birbirleri ile güçlü etkileşimi vardır. pX haplotipi birçok çalışmada gözlemlenmemesine rağmen Px düşük sıklıkta da olsa saptanmıştır (134).

Herrington ve arkadaşları; T>C dönüşümünü myb transkripsiyon faktörleri için potansiyel bağlanma bölgesi olan Pvu II (P allel) bölgesinin kaybı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bunların ışığında P alleli ER α transkripsiyonunu arttırabileceğini belirtmişler (135).

Etnik kökenlere göre baskın alleller değişmektedir. Asyalılarda, Avrupalılara göre Px haplotipi daha fazla, PX haplotipi ise daha az gözükmemektedir. Afrika popülasyonunda ise px sıklığının daha az olduğu bilinmemektedir (136).

Östrojen reseptör α geninden tanımlanan intron I polimorfizmleri (PVU II ve Xba I) ve TA tekrar polimorfizmleri ile KMY değişkenliği arasındaki ilişki ilk olarak Japon toplumunda gösterilmiştir (137, 138). Japon postmenopozal kadınlarda Px homozigot haplotip olanlar ve TA 12 tekrarı gösterilenler osteoporoz için en riskli grubu oluşturmaktadır ve KMY değerleri en düşük olan gruptur. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise Asya popülasyonunda intron I polimorfizmleri ile KMY sonuçlarının çelişkili olduğu görülmüştür (139-145). Kore ve Çin'de yapılan çalışmalarda, haplotipler arasında KMY ve osteoporoz riski açısından fark saptanmamıştır (139, 142). Benzer çalışmalarda, PP ve /veya

xx genotiplerinin azalmış KMY ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (143, 144). Fakat aksini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (141, 145).

Beyaz ırkta yapılan benzer çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Belçika (146, 147), İtalya (148), Avustralya (149) toplumlarında yapılan çalışmalarda Xba I ve Pvu II genotipleri ile KMY arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Amerika'da pre ve perimenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda ise pp genotipinin düşük lomber ve tüm vücut KMY değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (150).

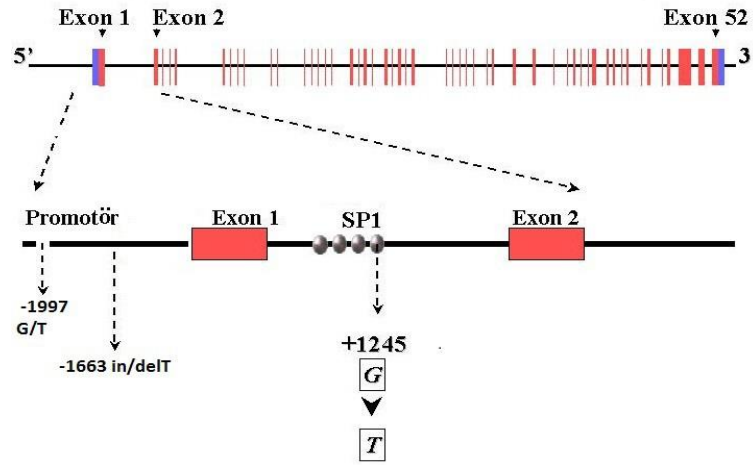
Özet olarak, Pvu II, Xba I ile osteoporotik risk arasındaki ilişki tam aydınlatılamamıştır. Birçok çalışmanın birleşiminden olan metaanalizde XX genotipine sahip olanlarda KMY değerinin daha yüksek ve kırık riskinin daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak Pvu II polimorfizminin herhangi bir etkisi bu metaanalizde gösterilememiştir (151). Bu tartışmalı sonuçların sebebi; etnik köken, popülasyonların maruz kaldığı çevresel faktörler, yaş ve menopozal durum ile ilgili farklılıklar, örneklem uygunsuzluğu, farklı çalışma dizaynı olabilir (134).

2.10.3. Tip 1 Kollajen Alfa 1 Zinciri Geni (Col1A1)

Osteoporoz patogenezi açısından tip 1 kollajen üreten genler de (Col1A1 ve Col1A2) önemli aday genlerdendir. Tip 1 kollajen en sık görülen kollajenlerden biri olup ve 285 kDa molekül ağırlığında ve 2 tane $\alpha 1$ ile 1 tane $\alpha 2$ zinciri bulunmaktadır. Tip I kollajen, pro $\alpha 1$ zinciri kollajen tip I alfa 1 (COL1A1)

geni tarafından, pro $\alpha 2$ zincirleri ise kollajen tip I alfa 2 (*COL1A2*) geni tarafından kodlanır ve heterotrimer yapıdadır (105).

Genetik çalışmalarda, tip I kollajen genlerindeki (*COL1A1*, *COL1A2*) mutasyonların osteogenezis imperfektaya (OI) yol açtığı gösterilmiştir. OI, erken yaşta osteoporoz ve kemik kırılabilirliğiyle giden kalıtsal bir hastalıktır. Osteoporoz ve OI arasındaki fenotip benzerliğinden dolayı bu genlerin osteoporozda da önemli olduğu düşünülmektedir. *COL1A1* regülatör bölgesindeki polimorfizmlerin kemik kitlesiyle ve olası osteoporotik kırıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Şekil 8) (105).



Şekil 8: COL1A1 geni -1997 G/T, -1663 in/delT ve Sp1 polimorfizmleri (105)

COL1A1 geninin 1. intronunda bulunan Sp1 transkripsiyon bölgesi, kollajen transkripsiyonunun kontrolünde önemlidir. 1996'da COL1A1 geninin Sp1'in bağlanma bölgesinde oluşan bir polimorfizmin (G/T) osteoporotik kırıklarla ilişkisi gösterilmiştir. Sp1 polimorfizmi, Sp1'in bağlanmasını arttırarak, transkripsiyon artışı ve *COL1A1* proteininin yüksek miktarlarda üretiminden sorumlu tutulmaktadır. Sonuçta COL1A1 ve COL1A2 zincirleri arasındaki denge bozulur. Fazla miktarda üretilen $\alpha 1$ kollajen zinciri de, $\alpha 2$ kollajen zinciri ile birlikte anormal homotrimer yapıda kollajen oluşumuna neden olmaktadır (152, 153). Sonuçta da Sp1 polimorfizmi ("s" veya "T" alleleline sahip olmak) taşıyan kişilerde kemik kitlesi ve gücünde azalma görüleceği düşünülmektedir (153). Birçok araştırmacı Sp1 polimorfizmi ile osteoporoz arasında önemli bir ilişkinin olduğunu gösterse de bazı çalışmalarda benzer ilişki bulunamamıştır (154). Bunun nedeni etnik farklılıklar olabilir. Bu polimorfizm beyaz ırkta oldukça sık olmasına rağmen Afrikalılarda ve Asyalılarda ise az görülmektedir (154).

Retrospektif metaanalizlerde Sp1 polimorfizm allelleri ile düşük KMY ve vertebral fraktür arasındaki ilişki gösterilmiştir (153, 154). Birkaç Avrupa ülkesinden 20000'den fazla kişinin katıldığı prospektif bir çalışmada (GENOMOS), sp1 polimorfizminin homozigot olması, azalmış lomber, femur KMY ve vertebral kırık ile ilişkili bulunmuştur (155). Diğer çalışmalarda heterozigot Sp1 polimorfizmi ile düşük KMY arasında ilişki gösterilmesinin aksine bu çalışmada homozigot Sp 1 polimorfizmi ile KMY arasında ilişki gösterilmiştir (154).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tek merkezli ve prospektif yapılan çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DXA) ölçümlerine göre kemik mineral yoğunluğu L1-L4 veya femur boynunda:

- 65 yaş altında $T < -3.0$, 65 yaş üstünde $T < -2.5$ veya
- Son 3 aydır osteoporoz tedavisi almayan

Postmenopozal osteoporozlu 33 kadın çalışmaya alındı.

İkincil osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyebilecek ilaç (PTH, kortikosteroid, sitostatik ilaçlar, vb) ve hastalığı (hipofiz bezi hastalığı, hiperparatiroidizm, tiroid hastalıkları, neoplazi, immobilizasyon, anoreksi, kronik inflamatuvar hastalık) olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma öncesi, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Etik Kurul Onay Tarihi:15.06.2011, Karar No:203), ve BAP projesinden (karar no: 2011/80) destek alındı. Çalışmanın amacı ve kapsamı hakkında ön bilgi verildikten sonra gönüllü hastalara “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” imzalatıldı. Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu kurallarına uyuldu.

Hastaların yaş, boy, kilo, VKİ, medeni durumu, beslenme alışkanlıkları (süt, yoğurt, peynir tüketimi), kahve, çay, alkol ve sigara kullanımı, menopoz yaşı, ailede osteoporoz öyküsü, tanı zamanı, daha önce kullandığı osteoporoz ilaçları, kırık öyküsü, risk faktörleri (boy kısalması, immobilizasyon, giyim şekli, güneşlenme alışkanlığı, egzersiz miktarı) kaydedildi. Hastalar Ek-1 deki osteoporoz takip formu ile değerlendirildi ve formda yer alan parametreler aşağıdaki kriterlere göre düzenlendi;

- VKİ'leri her olgu için ağırlık ve boy ölçümü sonrasında kg/m^2 formülü kullanılarak hesaplandı.
- Medeni durumu, “bekar”, “evli” olarak değerlendirildi.
- Eğitim durumu “okur yazar değil”, “okur yazar”, “ilkokul”, “ortaokul”, “lise” ve “yüksekokul” şeklinde 5 grupta değerlendirildi.
- Hayatının büyük bölümünü şehir merkezlerinde geçirenler kentsel yerleşim, diğerleri ise kırsal yerleşim olarak kabul edildi.
- Beslenme alışkanlıklarından süt, yoğurt, peynir, çay, kahve ve kola tüketimi ile alkol, sigara kullanım öyküsü sorgulandı.
- Immobilizasyon (> 4 hafta), kırık öyküsü, boy kısalması, adet düzensizliği öyküsü, doğum kontrol hapı kullanımı (>3 ay), 1. derece akrabalarda kamburlaşma, kırık ve boy kısalması öyküsü sorgulanarak; var/yok olarak değerlendirildi.

- Giyim şekli “modern”, “geleneksel kapalı” ve “tam kapalı” şeklinde 3 grupta değerlendirildi.
- Güneşlenme alışkanlığı “hiç”, “yılda 1 ay” ile “1 aydan fazla” şeklinde değerlendirildi.
- Egzersiz alışkanlıkları “sedanter”, “haftada 3 gün aktivite” (yürüyüş, bahçe işleri) ve “profesyonel sporcu” şeklinde değerlendirildi.

Hastalardan tedavi öncesinde DXA, tam kan sayımı, kalsiyum, fosfor, ALP, ALT, kreatinin, PTH, TSH, osteokalsin, kalsitonin ve D vitamin değerleri bakıldı. Genetik inceleme için serum ve tam kan örnekleri alındı ve ön işlemleri takiben Col1A1 Sp1, ER Pvu II, ER Xba I ile VDR Bsm I gen polimorfizmleri için gerekli laboratuvar çalışması gerçekleştirildi.

Vit D reseptör geni, östrojen geni ve COL1A1 geni polimorfizmleri tayini için DNA izolasyonu ve incelenecek bölgelerin PCR (polymerase chain reaction) ile çoğaltılmasını takiben, restriksiyon enzimleri ile kesimlerine göre genotiplmeleri yapıldı.

I. Genomik DNA izolasyonu

QIAamp® DNA Mini Kit (Cat No: 51304) kullanılarak kit önerileri takip edilerek DNA izolasyonu yapılmıştır.

II. Östrojen alfa reseptör geni (ER α) PvuII ve XbaI polimorfizmlerinin saptanması:

0.1 ug genomik DNA, 10 pmol forward (5'-CTGCCACCCTATCTGTATCTTTTCCTATTCTCC -3') ve 10 pmol reverse (5'-TCTTTCTCTGCCACCCTGGCGTCGATTATCTGA -3') primer, 1xPCR tamponu içinde her bir dNTP'den 0.2 mM, 2 mM MgCl₂ final konsantrasyonda hazırlanarak ve 2 ünite Taq polimeraz toplam 50 mikrolitre hacim içinde karıştırıldıktan sonra Tablo 16'da verilen programa göre PCR gerçekleştirildi.

12.5 ul PCR ürünü, 1ünite enzim ile bir gece 37⁰C'de inkübe edilerek kesildi ve kesim ürünleri % 2 agaroz jelde yürütülüp görüntülendi.

III. Vit D reseptör geni BsmI polimorfizminin saptanması:

0.1 ug genomik DNA, 10 pmol forward (5'-CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCAGTGA -3') ve 10 pmol reverse (5'-AACCAGCGGGAAGAGGTCAAGGG -3') primer, 1xPCR tamponu içinde her bir dNTP'den 0.2 mM, 2 mM MgCl₂ final konsantrasyonda hazırlanarak ve 2 ünite Taq polimeraz toplam 50 mikrolitre hacim içinde karıştırıldıktan sonra Tablo 16'da verilen programa göre PCR gerçekleştirildi. 12.5 ul PCR ürünü, 1 ünite BsmI enzimi ile bir gece 37⁰C'de inkübe edilerek kesildi ve kesim ürünleri % 2 agaroz jelde yürütülüp görüntülendi.

III. COL1A1 geni Sp1 polimorfizminin saptanması:

0.1 ug genomik DNA, 10 pmol forward (5'-TAACCTTCTGGACTATTTGCGGACTTTTTGG-3') ve 10 pmol reverse (5'-GTCCAGCCCTCATCCTGGCC-3') primer, 1xPCR tamponu içinde her bir dNTP'den 0.2 mM, 2 mM MgCl₂ final konsantrasyonda hazırlanarak ve 2 ünite

Taq polimeraz toplam 50 mikrolitre hacim içinde karıştırıldıktan sonra Tablo 16’da verilen programa göre PCR gerçekleştirildi. 12.5 ul PCR ürünü, 1 ünite Sp1 enzimi ile bir gece 37⁰C’de inkübe edilerek kesildi ve kesim ürünleri %2 agaroz jelde yürütülüp görüntülendi (115, 156-158)

Kesim ürünlerinin değerlendirilmesi Tablo 17’e göre yapılmıştır.

Tablo 16: PCR programı

	Sıcaklık	Süre
1	94 ⁰ C	3 dk
2	94 ⁰ C	1 dk
3	65 ⁰ C	1 dk
	-0.5 ⁰ C	
4	72 ⁰ C	1 dk
5	94 ⁰ C	1 dk
6	60 ⁰ C	1 dk
7	72 ⁰ C	1 dk
8	72 ⁰ C	10 dk
9	4 ⁰ C	∞

} 10 siklus
} 30 siklus

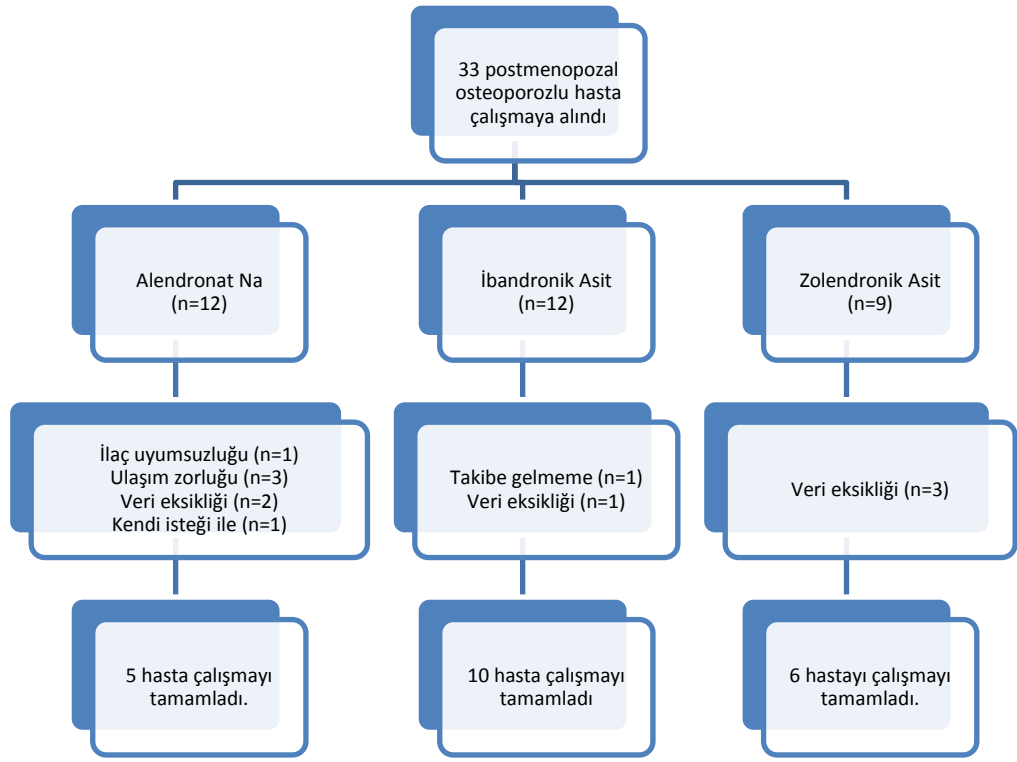
Tablo 17: Kesim ürünlerinin değerlendirilmesi

COL1A1 Sp1			ERα PvuII			ERα XbaI			VDR BsmI		
GG (SS)	GT (Ss)	TT (ss)	CC (PP)	TC (Pp)	TT (pp)	GG (XX)	AG (Xx)	AA (xx)	AA (BB)	GA (Bb)	GG (bb)
264	264		1374	1374		1374	1374		825	825	
	246	246		936	936		981	981		650	650
	18	18		438	438		393	393		175	175

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara bifosfonat grubundan alendronat sodyum 70 mg/hafta, ibandronik asit 150 mg/ay ve zoledronik asit 5 mg/100 ml/ yıl ile 600 mg/400 IU kalsiyum D vitamini tedavisi verildi. İlaç sabah aç karnına sadece su ile almaları ve ilaç alımından sonra 30 dakika yine aç kalmaları önerildi. 12 ay tedavi sonrası, etkinliği değerlendirmek için hastalar kontrole çağrıldı. Fizik muayene, tam kan sayımı, biyokimya paneli ve DXA ölçümleri tekrarlandı.

Tedaviye uyumsuz olan ve kontrole gelemeyen hastalar çalışmadan çıkarıldı. 21 hasta çalışmayı tamamladı (Tablo 15).

Tablo 15: Hastaların akış şeması



Medikal tedaviye ek olarak tüm hastalara dengeli ve kalsiyumdan zengin beslenme, düzenli egzersiz, sigaranın bırakılması, güneş ışığından daha fazla yararlanılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmiştir. Tüm hastaların başlangıç ve 12. ay KMY ölçümleri Gazi Üniversitesi Hastanesi Kemik Metabolizma Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Çalışma için Hologic QDR – 4500 (Bedford, Mass, USA) cihazı kullanılmıştır. Başlangıç ve 12. ay DXA ölçümleri

standardizasyon için aynı cihazda yapılmıştır. Tam kan sayımı, biyokimyasal parametreleri Gazi Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların bifosfonat tedavisine yanıtları 12 ay sonunda ölçülen KMY ile değerlendirildi. Diez-Perez ve ark.'nın en az bir yıl tedavi alan iyi uyumlu hastalara göre hazırladıkları tanımlama dikkate alınarak 'tedavi yanıtı'na karar verildi (159, 160).

1. Yetersiz yanıt: Kırık gelişimi ve % 2'den daha fazla KMY'de azalma
2. Olası yetersiz yanıt: Kırık gelişimi veya %2'den daha fazla KMY'de azalma
3. Yeterli yanıt: Kırık yok ve % 2'den fazla KMY'de azalma yok.

3.1. İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 20,0 programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortanca (IQR), niteliksel değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. VDR BsmI, ER α Pvu II ve Xba I polimorfizmlerinin genotip gruplarının yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, biyokimyasal belirteçleri, lomber omurga ve femur boynu KMY değerleri gibi değişkenler ile bağlantısı Kruskal-Wallis varyans analiz testleri kullanılarak değerlendirildi. Col1A1 Sp1 polimorfizminin genotip gruplarının yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi,

biyokimyasal belirteçleri, lomber omurga ve femur boynu KMY değerleri gibi değişkenler ile bağlantısı Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Hardy Weinberg dengesi kıkare (X^2) testi ile değerlendirildi. VDR geni BsmI, ER α geni PvuII, XbaI ve COL1A1 geni Sp1 polimorfizmlerine ilişkin tedavi yanıtıslığı kıkare testi kullanılarak karşılaştırıldı. $p<0.05$ 'in altındaki değerler anlamlı değerler olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmayı tamamlayan postmenopozal osteoporozlu 21 hastanın demografik özellikleri Tablo 17’de özetlenmiştir. Tüm grubun yaş ortancası 72, vücut kitle indeksi ise 25.8 kg/m^2 ’dir. Hastaların menopoz yaş ortancası 48’dir. % 57.1’inde hipertansiyon mevcut idi.

Sekiz yıl altında eğitim gören % 42.9, 8 yıl üstünde eğitim gören % 57.1 olmakla beraber okuma yazma bilmeyen hasta bulunmamaktadır. %52.4’ü evli , % 38.1 ’i dul , % 9.5 i ise bekar idi. % 43’ünün ev hanımı olduğu ve çoğunun şehirde yaşadığı öğrenildi (% 95.2).

Profesyonel egzersiz yapan hasta yok iken, düzenli egzersiz alışkanlığı % 52.4’ünde vardı. % 47.6’sında ise herhangi bir egzersiz alışkanlığı yoktu. 4 haftadan uzun süreli immobilizasyon öyküsü hiç bir hastada saptanmadı.

Giyim tarzı bakımından hastaların % 57.1’i açık, % 28.6’sı geleneksel kapalı, % 14.3’ü ise tam kapalı idi. Güneşlenme alışkanlığı % 57.1’inde yok iken, %14.3’ünde yılda 1 aydan fazla güneşlenme alışkanlığı vardı. % 28.6’sı ise ortalama yılda sadece 1 ay güneşlenebildiklerini belirtti.

Çalışmaya alınan hastalardan sadece biri haftada 1-2 kez alkol kullandığını, çoğunluğu da sigara kullanmadığını (% 90.5) ifade etti.

Hastaların % 95.2’i hiç kahve içmediğini 1 hasta da arasıra kullandığını belirtti. Günlük çay tüketimi % 47.6’sında 1-3 bardak iken; % 42.9’u 3-10 bardak arası tüketmektedir. Kola tüketimi hiçbir hastamızda yoktur.

Hastaların % 33.3'ünde ailede kamburlaşma, %28.6'sında ailede kırık, % 47.6'sında ailede boy kısalma öyküsü var.

Çalışmayı tamamlayan tüm hastalar 12 ay boyunca düzenli bifosfanat grubu ilaçlarını ve kalsiyum - D vit destek tedavisini aldı. D vitamini düşük olan 13 hastaya tedaviye başlamadan önce D vit ampul replasmanı yapıldı. 1 hastada zoledronik asit alımına bağlı geçici gribal semptomlar (% 16.7) dışında yan etki görülmedi. Tedavi süresince hiçbir hastada kırık gelişmedi.

Tablo 17: Hastaların demografik özellikleri

Özellik	Ortanca (n=21) (%)	(IQR)	Minimum	Maksimum
Demografik Özellikler				
Yaş	72	14.5	52	88
Ağırlık (kg)	64	17	51	88
Boy (cm)	158	14.5	145	172
VKİ (kg/m ²)	25.8	6.5	19.0	35.7
Medeni Durum				
Bekar	10 (47.6)	-	-	-
Evli	11 (52.4)	-	-	-
Eğitim Durumu				
Okuma yazma bilmeyen	-	-	-	-
8 yıl ve altında eğitim alan	9 (42.9)	-	-	-
8 yıl ve üstünde eğitim alan	12 (57.1)	-	-	-
Şehir Hayatı	20 (95.2)	-	-	-
Menopoz Yaşı	48	7.5	38	54
Sigara kullanımı	2 (9.5)	-	-	-

Güneşlenme Alışkanlığı				
Hiç	12 (57.1)	-	-	-
Yılda 1 ay	6 (28.6)	-	-	-
Yılda 1 aydan fazla	3 (14.3)	-	-	-
Egzersiz alışkanlığı				
Sedanter	10 (47.6)	-	-	-
Haftada 3 gün aktivite	11 (52.4)	-	-	-
Profesyonel Spor	-	-	-	-
Boy kısalması	10 (47.6)			
Giyim Şekli				
Modern	12 (57.1)	-	-	-
Geleneksel Kapalı	6 (28.6)	-	-	-
Tam Kapalı	3 (14.3)	-	-	-
Kemik Döngü Belirteçleri				
Ca (mg/dl)	9,56	0,3	9	10,3
25-OH-Vit D (ng/ml)	21	(20)	2,6	84
PTH (pg/ml)	57.7	(8.7)	24	64
Osteokalsin (ng/ml)	3.4	(6.3)	0,9	19,2
Hipertansiyon	12 (57.1)	-	-	-
L 1-L4 KMY (g/cm²)	0,717	(0,060)	0,640	1,003
Femur Boynu KMY (g/cm²)	0.649	(0.183)	0.405	0.927
L 1-L4 T Skoru	-3.0	(0.55)	-3.7	-0.4
Femur Boynu T Skoru	-1.8	(1.65)	-4.0	0.7
Tedavi				
Alendronat Na	5 (23.8)	-	-	-
İbandronik Asit	10 (47.6)	-	-	-
Zoledronik Asit	6 (28.6)	-	-	-

(IQR: Interquartile Range, VKİ: Vücut kitle indeksi, Ca: kalsiyum, 25-OH-Vit D: 25 hidroksi

vitamin D, PTH: parathormon, KMY: kemik mineral yoğunluğu)

Tüm grubun Ca, vit D, PTH ve osteokalsin değerleri ile lomber vertebra ve femur boynu KMY değerleri, t skorları Tablo 17’de verilmiştir.

4.1. Vitamin D Reseptörü Bsm1 polimorfizminin genotip frekansı ve tedavi yanıtına etkisi

BB genotipine sahip birey sayısı 6 (% 28.6), Bb genotipine sahip birey sayısı 10 (% 47.8) ve bb genotipine sahip birey sayısı 5 (%23.8) olarak bulundu. Bu dağılım Hardy-Weinberg dengesi ile uyumlu idi ($X^2=0.192$, p değeri= 0.661). Genotip dağılımına göre bazal değerler, tedavi öncesi ve sonrası KMY değerleri ile yüzdelik değişimlerin karşılaştırılması Tablo 18’de verilmiştir.

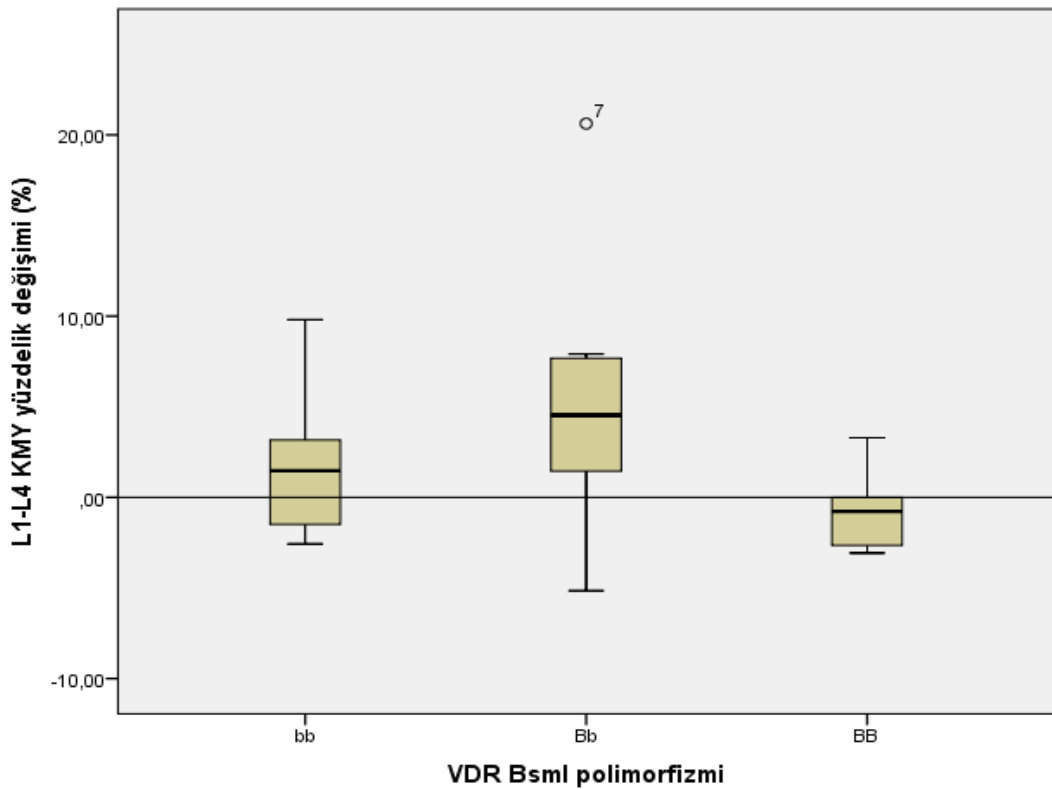
Gruplar arasında yaş, VKİ açısından anlamlı fark bulunmadı. Bazal Ca, PTH, osteokalsin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. D vitamin düzeyi Bb grubunda diğer gruplara kıyasla düşük olsa da fark istatistiksel anlamlı değildi. Tedavi sonrası D vitamini düzeyleri arasında fark saptanmadı. Tedavi öncesi ve sonrası L1-L4 KMY, femur boynu KMY ile osteokalsin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 18: VDR Bsml polimorfizme göre bazal değerler ile 12 aylık bifosfonat tedavi öncesi ve sonrası D vitamini, L1-L4, femur boynu KMY, osteokalsin değerleri ve yüzdelik değişimleri

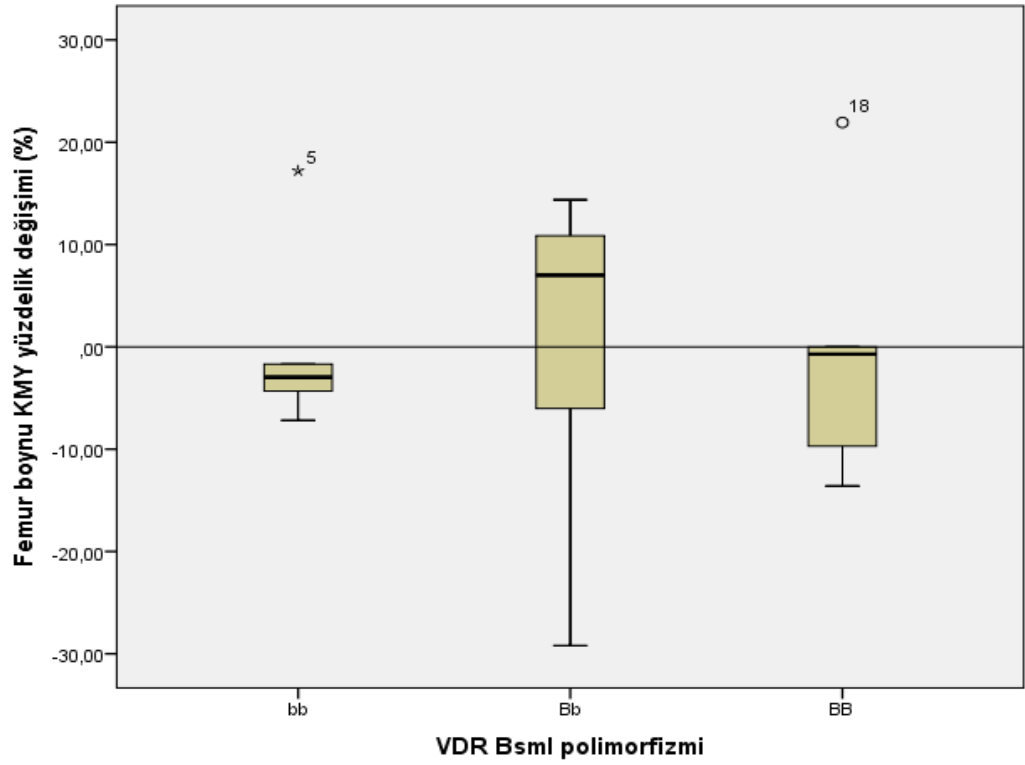
Parametre	Ortanca (IQR)			p değeri
	BB (n:6) (%28.6)	Bb (n:10) (% 47.8)	bb (n:5) (%23.8)	
Yaş	70 (17)	72 (18)	74 (13)	0.946
VKİ (kg/m ²)	26.4 (9.6)	25.5 (6.5)	28.5 (10.6)	0.970
Ca (mmol/l)	9.62(0.87)	9.58 (0.31)	9.52 (0.59)	0.410
PTH (pg/ml)	57.7(13.5)	59.4 (12.2)	57.7 (5.0)	0.436
25-OH-Vit D (nmol/l)	25.0 (13.0)	19.0 (14.9)	34.0 (48.4)	0.197
Kontrol 25-OH-Vit D (nmol/l)	28.5 (20.0)	28.5 (12.0)	33.0 (35.5)	0.618
Bazal L1-L4 KMY (g/cm ²)	0.717(0.143)	0.723 (0.051)	0.739 (0.099)	0.854
Kontrol L1-L4 KMY (g/cm ²)	0.697(0.160)	0.767(0.039)	0.739 (0.056)	0.761
Bazal Femur boynu KMY (g/cm ²)	0.588(0.253)	0.649(0.149)	0.749 (0.261)	0.436
Kontrol Femur Boynu KMY (g/cm ²)	0.588(0.208)	0.660(0.138)	0.727(0.172)	0.196
L1-L4 KMY yüzdelik değişimi (%)	-0.8 (3.6)	4.5 (7.2)	1.5 (8.5)	0.169
Femur Boynu KMY yüzdelik değişimi (%)	-0.7 (16.2)	7,0 (17.2)	-3.0 (13.5)	0.614
Osteokalsin (ng/ml)	3.3(2.9)	5.0 (8.4)	2.6(7.5)	0.853
Kontrol Osteokalsin (ng/ml)	5.6(12.6)	3.5 (7.3)	2.5 (7.9)	0.935
Osteokalsin yüzdelik değişimi (%)	48.2(179)	-3.8 (141)	0.4(48)	0.844

(IQR: Interquartile Range, VKİ: Vücut kitle indeksi, Ca: kalsiyum, 25-OH-Vit D: 25 hidroksi vitamin D, PTH: parathormon, KMY: kemik mineral yoğunluğu)

KMY yüzdelik değişimleri açısından değerlendirildiğinde; femur boynu KMY yüzdelik değişimi sırasıyla; BB (% -0.7), Bb (% 7.0) ve bb (% -3.0); L1-L4 KMY yüzdelik değişimi sırasıyla; BB (% -0.8), Bb (% 4.5) ve bb (% 1.5) olarak hesaplandı. Bb grubunda yüzdelik değişim diğer gruplara göre fazla bulunmakla beraber fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi. (L1-L4 $p=0.169$; Femur boynu, $p=0.614$). Şekil 9 ve 10'da lomber vertebra ve femur boynu KMY yüzdelik değişim grafikleri verilmiştir.



Şekil 9: VDR BsmI polimorfizmine göre lomber vertebra KMY yüzdelik değişimleri



Şekil 10: VDR BsmI polimorfizmine göre femur boynu KMY yüzdelik değişimleri

Bb grubunda osteokalsin yüzdelik değişimindeki azalma diğer gruplara göre fazla ancak istatistiksel olarak anlamlı değil idi (BB 48.2, Bb -3.8, bb 0.4, p değeri: 0.844).

4.2. COL1A1 Geni Sp1 polimorfizminin genotip frekansı ve tedavi yanıtına etkisi

SS genotipine sahip birey sayısı 18 (% 85.7), Ss genotipine sahip birey sayısı 3 (% 14.3) olarak bulundu ve ss genotipine sahip kişi bulunmadı. Genotip dağılımı Hardy-Weinberg dengesi ile uyumlu idi ($X^2 = 0.593$, p değeri= 0.441).

Genotip dağılımına göre bazal değerler, tedavi öncesi ve sonrası KMY değerleri ile yüzdelik değişimlerin karşılaştırılması Tablo 19’da verilmiştir.

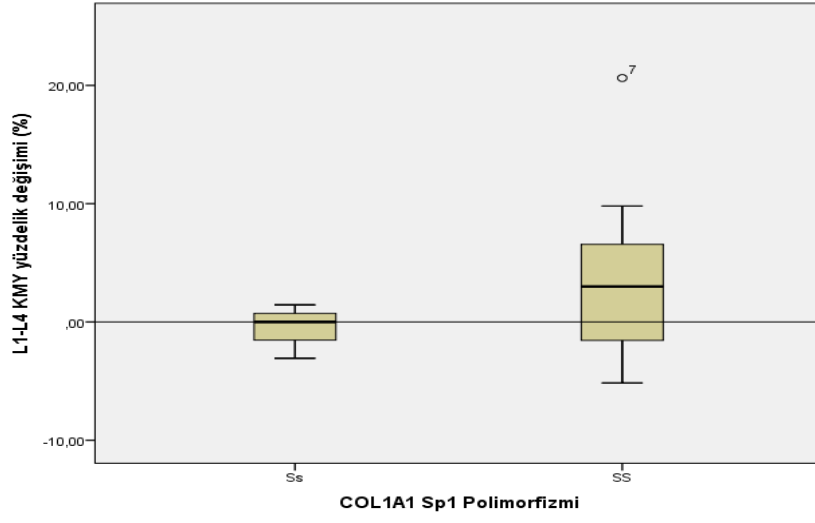
Tablo 19: COL1A1 Sp1 polimorfizme göre bazal değerler ile 12 aylık bifosfonat tedavi öncesi ve sonrası D vitamini, L1-L4, femur boynu KMY, osteokalsin değerleri ve yüzdelik değişimleri

Parametre	Ortanca (IQR)*		p değeri
	SS (n:19) (% 85.7)	Ss (n:3) (% 14.3)	
Yaş	73 (10)	59 (16)	0.035
VKİ (kg/cm ²)	25.7 (6.7)	26.6 (7.5)	0.962
Ca (mmol/l)	9.5 (0.3)	10.3 (0.7)	0.62
PTH (pg/ml)	55.0 (11.4)	60.0 (2.9)	0.356
25-OH-Vit D (nmol/l)	21.5 (19.2)	19.1(16.3)	0.356
Kontrol 25-OH-Vit D (nmol/l)	19.8 (13.5)	27.0 (35.0)	0.740
Bazal L1-L4 KMY (g/cm ²)	0.723 (0.066)	0.717(0.066)	1.000
Kontrol L1-L4 KMY (g/cm ²)	0.756 (0.065)	0.695 (0.077)	0.356
Bazal Femur boynu KMY (g/cm ²)	0.649 (0.180)	0.760 (0.166)	0.307
Kontrol Femur Boynu KMY (g/cm ²)	0.660 (0.135)	0.605 (0.222)	0.814
L1-L4 KMY yüzdelik değişimi (%)	3.0 (8.6)	0.0 (4.5)	0.221
Femur Boynu KMY yüzdelik değişimi (%)	2.4 (17.2)	-1.4 (29.2)	0.307
Osteokalsin (ng/ml)	3.8 (5.5)	3.1(8.8)	0.814
Kontrol Osteokalsin (ng/ml)	3.5 (7.5)	4 (15.1)	0.412
Osteokalsin yüzdelik değişimi (%)	-2.1 (89.2)	78.9 (109.5)	0.101

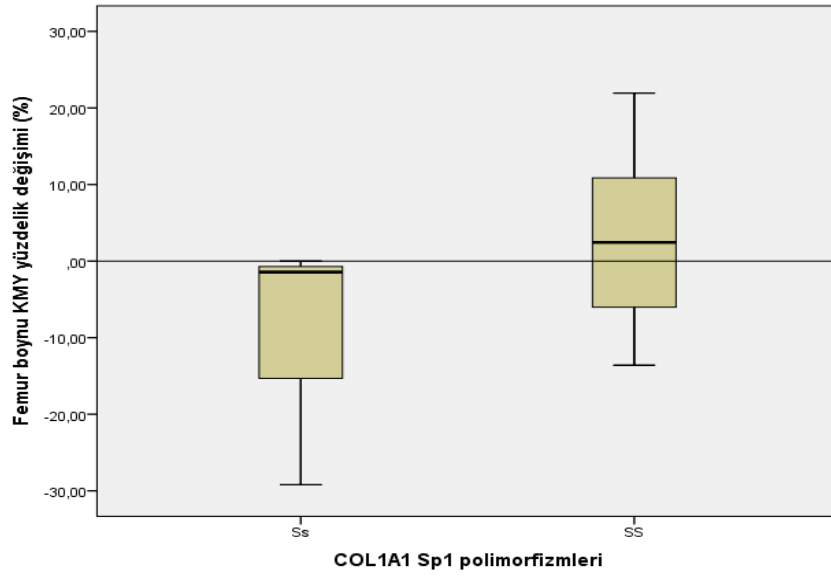
(IQR: Interquartile Range, VKİ: Vücut kitle indeksi, Ca: kalsiyum, 25-OH-Vit D: 25 hidroksi vitamin D, PTH: parathormon, KMY: krmik mineral yoğunluğu) *Ss grubunda 3 hasta olduğu için IQR değerleri maksimumdan minimum çıkarılarak elde edilmiştir.

Ss grubunda SS grubuna göre yaş ortalaması anlamlı düşük bulundu. ($p=0.035$). Gruplar arasında VKİ, bazal Ca, PTH ve D Vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Tedavi öncesi ve sonrası L1-L4 KMY ve femur boynu ile osteokalsin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

KMY yüzdelerik değişimleri açısından değerlendirildiğinde; femur boynu KMY yüzdelerik değişimi sırasıyla; SS (% 2.4), Ss (%-1.4); L1-L4 KMY yüzdelerik değişimi sırasıyla; SS (% 3.0), Ss (% 0.0) olarak hesaplandı. SS grubunda yüzdelerik değişim Ss grubuna göre fazla bulundu ancak fark istatistiksel anlamlı değil idi. (L1-L4 $p= 0.221$; Femur boynu $p= 0.307$). SS grubunda osteokalsin yüzdelerik azalma Ss grubuna göre fazla olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değil idi (SS -2.1, Ss 78.9 $p= 0.101$). Şekil 11 ve 12'de lomber vertebra ve femur boynu KMY yüzdelerik değişim grafikleri verilmiştir.



Şekil 11: Col1A1 Sp1 polimorfizmine göre lomber vertebra KMY yüzdelik değişimleri



Şekil 12: Col1A1 Sp1 polimorfizmine göre femur boynu KMY yüzdelik değişimleri

4.3. Östrojen Reseptörü Pvu II polimorfizminin genotip frekansı ve tedavi yanıtına etkisi

PP genotipine sahip birey sayısı 5 (% 23.8), Pp genotipine sahip birey sayısı 10 (% 47.8) ve pp genotipine sahip birey sayısı 6 (% 28.6) olarak bulundu. Dağılım Hardy-Weinberg dengesi ile uyumlu idi ($X^2= 0.192$, p değeri= 0.662). Genotip dağılımına göre bazal değerler, tedavi öncesi ve sonrası KMY değerleri ile yüzdelik değişimlerin karşılaştırılması Tablo 20’de verilmiştir.

Gruplar arasında yaş ve VKİ benzer idi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ca, PTH, osteokalsin, L1-L4 KMY, femur boynu KMY ile osteokalsin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. KMY yüzdelik değişimleri açısından değerlendirildiğinde; femur boynu KMY yüzdelik değişimleri sırasıyla; PP (% 4.9), Pp (% 1.9) ve pp (% -0.8); L1-L4 KMY yüzdelik değişimleri sırasıyla; PP (% 3), Pp (% 2.2) ve pp (% 0) olarak hesaplandı. PP grubunda yüzdelik değişim diğer gruplara göre fazla bulundu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi. (L1-L4 p= 0.990; femur boynu p= 0.995). PP grubunda osteokalsin yüzdelik azalma diğer gruplara göre fazla olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değil idi (PP : -1.5, Pp: 2.5, pp: 32.9 p= 0.988) .

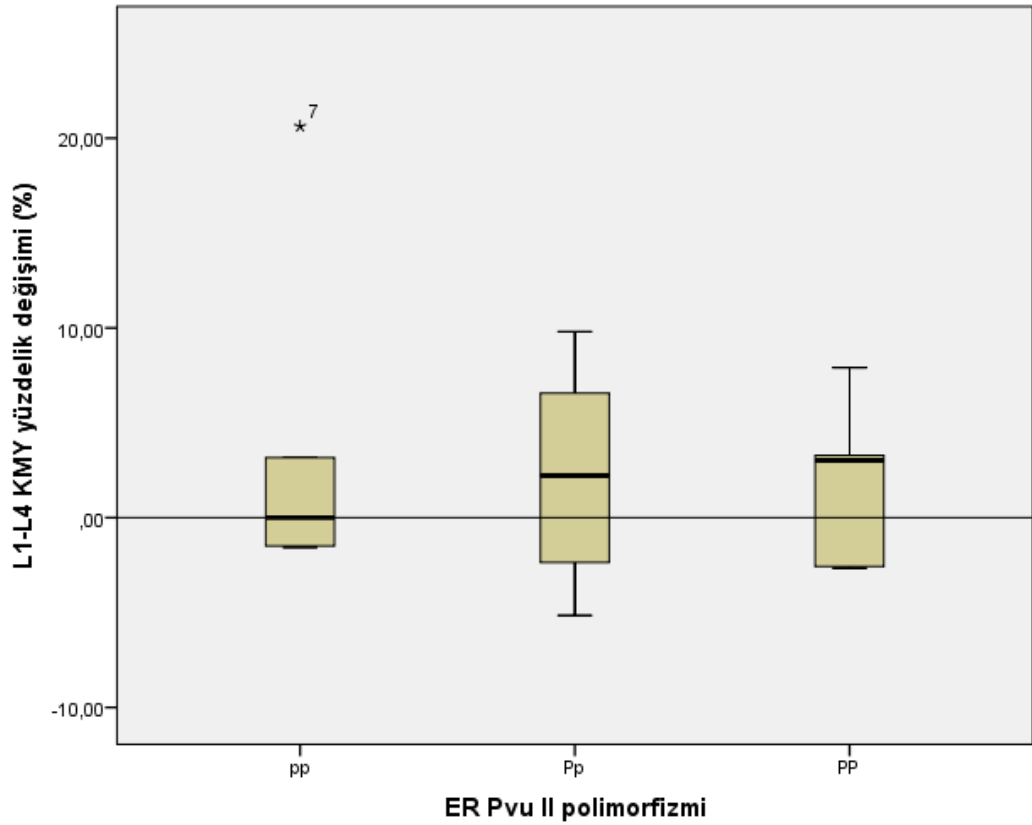
Tablo 20: ER α Pvu II polimorfizme göre bazal değerler ile 12 aylık bifosfonat tedavi öncesi ve sonrası D vitamini, L1-L4, femur boynu KMY, osteokalsin değerleri ve yüzdelik değişimleri

Parametre	Ortanca (IQR)			p değeri
	PP (n:5) (% 23.8)	Pp (n:10) (% 47.6)	pp (n:6) (% 28.6)	
Yaş	72 (8.5)	69 (18.8)	73 (15.8)	0.615
VKİ (kg/cm ²)	25.3 (7.8)	27.3 (7.0)	25.0 (9.2)	0.661
Ca (mmol/l)	9.6 (0.2)	9.5 (0.4)	9.6 (0.6)	0.927
PTH (pg/ml)	54.8 (14.3)	56.5 (11.4)	57.9 (6.6)	0.961
25-OH-Vit D (nmol/l)	28.0 (31.8)	19.7 (19.2)	22.0 (28.2)	0.692
Kontrol 25-OH-Vit D (nmol/l)	27.0 (25.5)	30.5 (13.5)	29.0 (29)	0.927
Bazal L1-L4 KMY (g/cm ²)	0.728(0.204)	0.723 (0.055)	0.701 (0.072)	0.418
Kontrol L1-L4 KMY (g/cm ²)	0.750(0.192)	0.761 (0.080)	0.723 (0.083)	0.558
Bazal Femur boynu KMY (g/cm ²)	0.572(0.228)	0.727 (0.154)	0.627 (0.158)	0.370
Kontrol Femur Boynu KMY (g/cm ²)	0.605(0.159)	0.705 (0.144)	0.605 (0.119)	0.208
L1-L4 KMY yüzdelik değişimi (%)	3.0 (8.2)	2.2 (9.4)	0 (9,0)	0.990
Femur Boynu KMY yüzdelik değişimi (%)	4.9 (26.0)	1.9 (16.7)	-0.8(10.4)	0.995
Osteokalsin (ng/ml)	3.4 (7.4)	4.0 (8.4)	3.7(4.2)	0.946
Kontrol Osteokalsin (ng/ml)	8.3 (9.6)	3.5 (4.5)	4.8(11.3)	0.884
Osteokalsin yüzdelik değişimi (%)	-1.5 (167.0)	2.5 (111.8)	32.9 (112.7)	0.988

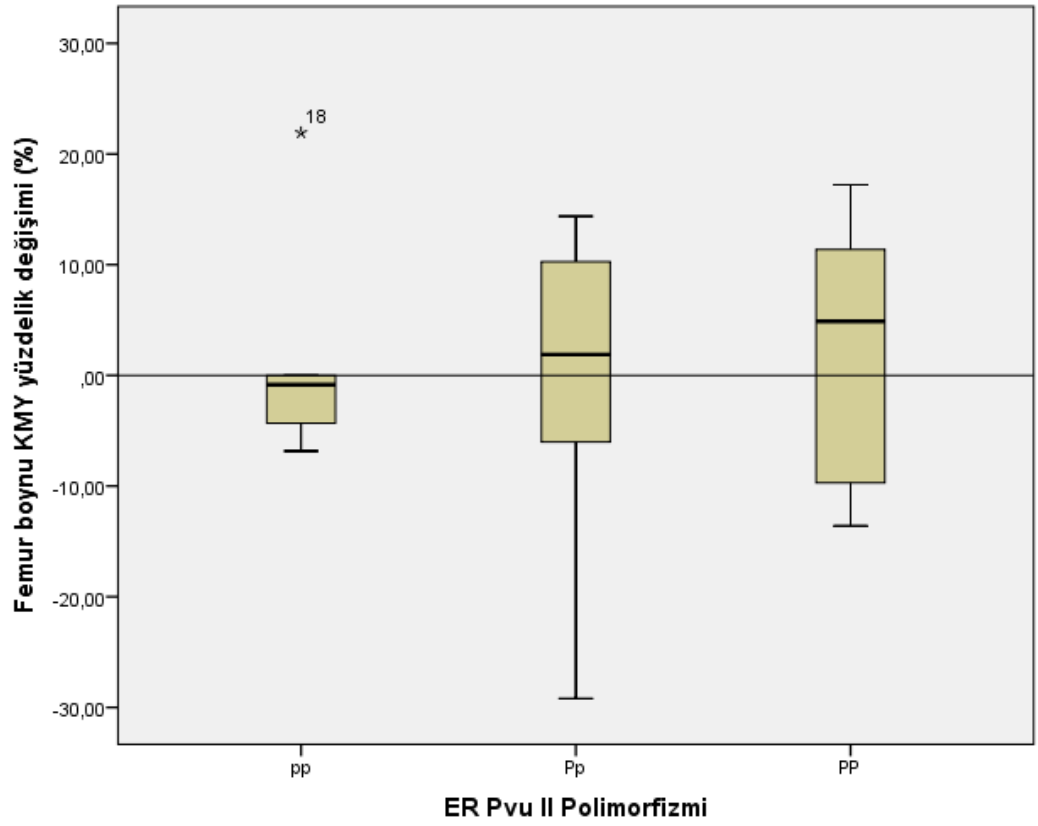
(IQR: Interquartile Range, VKİ: Vücut kitle indeksi, Ca: kalsiyum, 25-OH-Vit D: 25 hidroksi vitamin D, PTH: parathormon,KMY: kemik mineral yoğunluğu)

KMY yüzdelik değişimleri açısından değerlendirildiğinde; femur boynu KMY yüzdelik değişimleri sırasıyla; PP (% 4.9), Pp (% 1.9) ve pp (% -0.8); L1-

L4 KMY yüzdelik değişimleri sırasıyla; PP (% 3), Pp (% 2.2) ve pp (% 0) olarak hesaplandı. PP grubunda yüzdelik değişim diğer gruplara göre fazla bulundu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi. (L1-L4 p= 0.990; femur boynu p= 0.995). PP grubunda osteokalsin yüzdelik azalma diğer gruplara göre fazla olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değil idi (PP : -1.5, Pp: 2.5, pp: 32.9 p= 0.988). Şekil 13 ve 14'de lomber vertebra ve femur boynu KMY yüzdelik değişim grafikleri verilmiştir.



Şekil 13: ER Pvu II polimorfizmine göre lomber vertebra KMY yüzdelik değişimleri



Şekil 14: ER Pvu II polimorfizmine göre femur boynu KMY yüzdelik değişimleri

4.4. Östrojen Reseptörü Xba I polimorfizminin genotip frekansı ve tedavi yanıtına etkisi

XX genotipine sahip birey sayısı 3 (% 14.3), Xx genotipine sahip birey sayısı 9 (% 42.9) ve xx genotipine sahip birey sayısı 9 (% 42.9) olarak bulundu. Bu dağılım Hardy-Weinberg dengesi ile uyumlu idi ($X^2 = 0.445$, p değeri= 0.505). Genotip dağılımına göre bazal değerler, tedavi öncesi ve sonrası KMY değerleri ile yüzdelik değişimlerin karşılaştırılması **Tablo 21**'de verilmiştir.

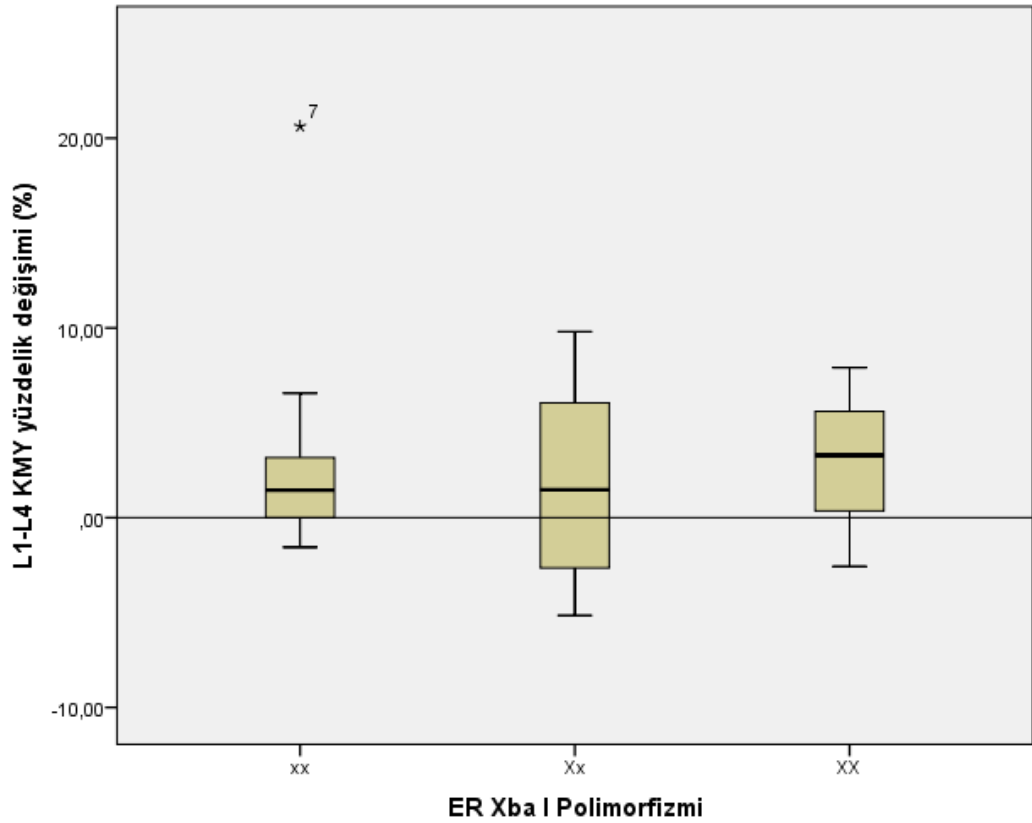
Gruplar arasında yaş ve VKİ benzer idi. Tedavi öncesi ve sonrası Ca, PTH, osteokalsin düzeyleri L1-L4 KMY ile femur boynu KMY arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 21: ER α Xba I polimorfizme göre bazal değerler ile 12 aylık bifosfonat tedavi öncesi ve sonrası D vitamini, L1-L4, femur boynu KMY, osteokalsin değerleri ve yüzdelik değişimleri

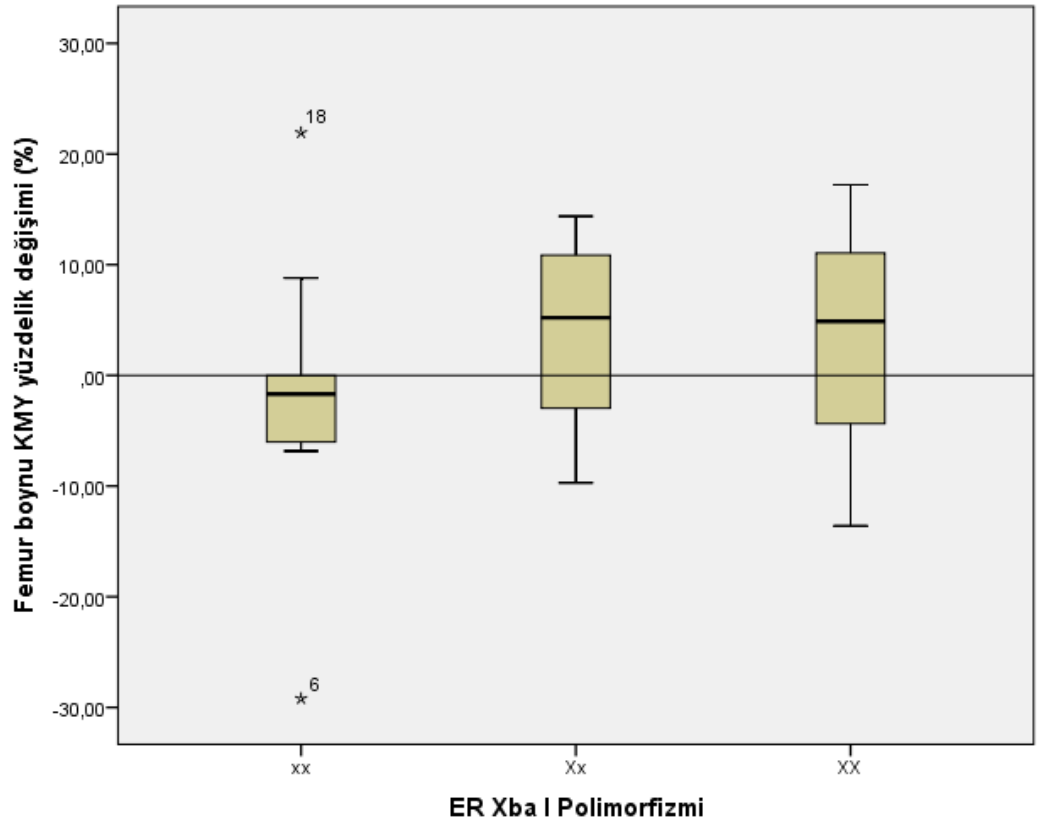
Parametre	Ortanca (IQR)*			p değeri
	XX (n:3) (% 14.3)	Xx (n:9) (% 42.9)	xx (n:9) (%42.9)	
Yaş	75 (4)	72 (17)	69 (17)	0.682
VKİ (kg/cm ²)	28.5 (8.8)	25.6 (7.6)	25.8 (7.0)	0.602
Ca (mmol/l)	9.5 (0.2)	9.6 (0.4)	9.6 (0.4)	0.854
PTH (pg/ml)	54.8 (9.6)	55.0 (14.1)	58.1 (9.1)	0.829
25-OH-Vit D (nmol/l)	28.0 (37.1)	20.2 (20.8)	22 (18.3)	0.736
Kontrol 25-OH-Vit D (nmol/l)	27(41)	30 (12)	31 (21)	0.566
Bazal L1-L4 KMY (g/cm ²)	0.816(0.308)	0.717 (0.033)	0.739 (0.080)	0.360
Kontrol L1-L4 KMY (g/cm ²)	0.795(0.286)	0.739 (0.077)	0.761 (0.077)	0.116
Bazal Femur boynu KMY (g/cm ²)	0.683(0.300)	0,649 (0.181)	0.649 (0.211)	0.794
Kontrol Femur Boynu KMY (g/cm ²)	0.705(0.111)	0.716 (0.158)	0.605 (0.128)	0.123
L1-L4 KMY yüzdelik değişimi (%)	3.3 (10.5)	1.5 (9.7)	1.5 (5.6)	0.749
Femur Boynu KMY yüzdelik değişimi (%)	4.9 (30.8)	5.2 (16.2)	-1.7 (10.8)	0.691
Osteokalsin (ng/ml)	6.7 (8.6)	2.0 (6.6)	4.3 (5.4)	0.346
Kontrol Osteokalsin (ng/ml)	10.3(3.6)	2.5 (3.5)	4.0 (7.85)	0.093
Osteokalsin yüzdelik değişimi (%)	23.3(264.2)	0.4 (102.8)	-2.7 (102.8)	0.736

(IQR: Interquartile Range, VKİ: Vücut kitle indeksi, Ca: kalsiyum, 25-OH-Vit D: 25 hidroksi vitamin D, PTH: parathormon) *XX grubunda 3 hasta olduğu için IQR değerleri maksimumdan minimum çıkarılarak elde edilmiştir.

KMY yüzdelik değişimleri açısından değerlendirildiğinde; femur boynu KMY yüzdelik değişimi sırasıyla; XX (% 4.9), Xx (% 5.2) ve xx (% -1.7); L1-L4 KMY yüzdelik değişimi sırasıyla; XX (% 3.3), Xx (% 1.5) ve xx (% 1.5) olarak hesaplandı, gruplar arasında fark yoktu (L1-L4 p= 0.749; Femur boynu p=0.691). Osteokalsin yüzdelik değişimi açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. (XX : 23.3, Xx: 0.4 , xx: -2.7 p= 0.736). Şekil 15 ve 16'de lomber vertebra ve femur boynu KMY yüzdelik değişim grafikleri verilmiştir.



Şekil 15: ER Xba I polimorfizmine göre lomber vertebra KMY yüzdelik değişimleri



Şekil 16: ER Xba I polimorfizmine göre femur boynu KMY yüzdelik değişimleri

4.5. Tedavi yanıtızlığı açısından VDR BsmI, COL1A1 Sp1 ile ER Pvu II ve Xba1 polimorfizmlerinin değerlendirilmesi

Tedavi yanıtı açısından L1-L4 ve femur KMY değerlerindeki % 2'lik azalma olası yetersiz yanıt olarak değerlendirildi (159, 160). Tablo 22'de gösterildiği gibi lomber vertebrada % 76.2, femur boynunda ise % 61. 9 oranında tedaviye yanıt alındığı görüldü. Genotip dağılımlara göre tedavi yanıtları değerlendirildiğinde, VDR BsmI, Col1A1 Sp1 polimorfizmleri arasında L1-L4 ve femur boynu bölgesinde tedavi yanıtızlığı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir

(Tablo 23, 24). Östrojen reseptörleri Pvu II ve Xba I değerlendirildiğinde; pp ve xx grubunda lomber bölgede tedavi yanıtı olmadığı hiç gözlenmemesine rağmen anlamlı fark bulunmamıştır (Pvu II p=0.246, Xba I p= 0.079).

Tablo 22: L1-L4 ve femur boynu KMY değişimlerine göre tedavi yanıt oranları

	Yeterli yanıt	Olası yetersiz yanıt
Lomber vertebra	16 (% 76.2)	5 (% 23.8)
Femur Boynu	13 (% 61.9)	8 (% 38.1)

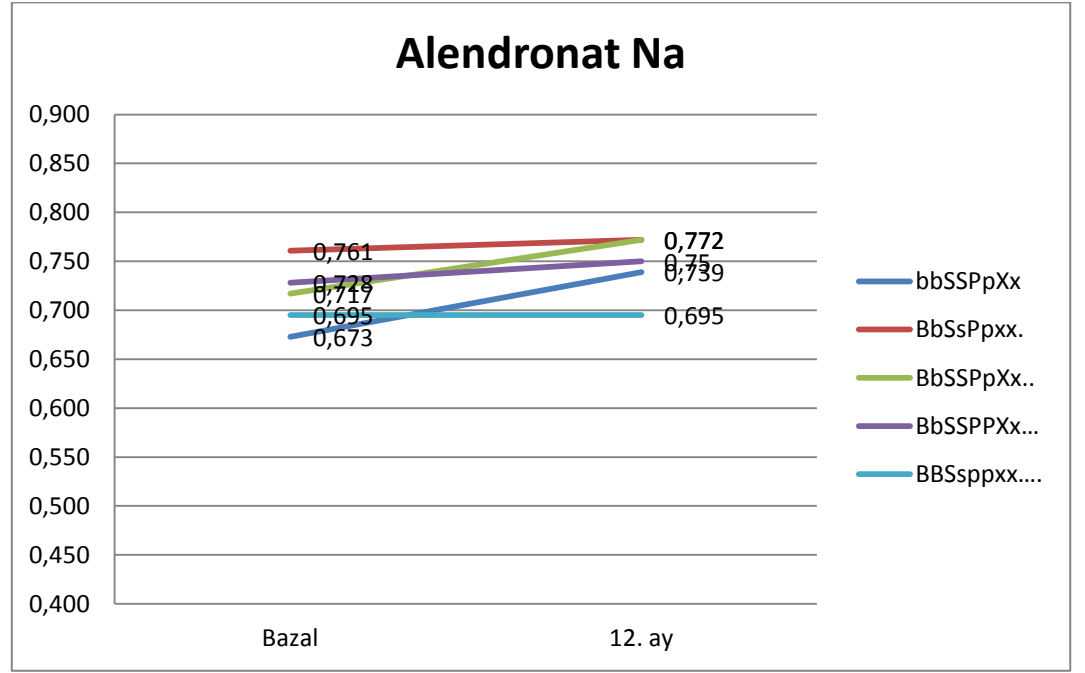
Tablo 23: L1-L4 KMY değişimlerine göre tedavi yanıtlarının genotiplere göre dağılımı

Gen / Polimorfizm		Yeterli yanıt n (%)	Olası yetersiz yanıt n (%)	p değeri
VDR BsmI	BB	4 (% 67)	2 (% 33)	0.811
	Bb	8 (% 80)	2 (% 20)	
	bb	4 (% 80)	1 (% 20)	
COL1A1 Sp1	SS	14 (%78)	4 (%22)	0.676
	Ss	2 (%67)	1 (%33)	
ER PuvII	PP	3 (%60)	2 (%40)	0.246
	Pp	7 (%70)	3 (%30)	
	pp	6 (%100)	0	
ER Xba I	XX	2 (%67)	1 (% 33)	0.079
	Xx	5 (% 56)	4 (%44)	
	xx	9 (%100)	0	

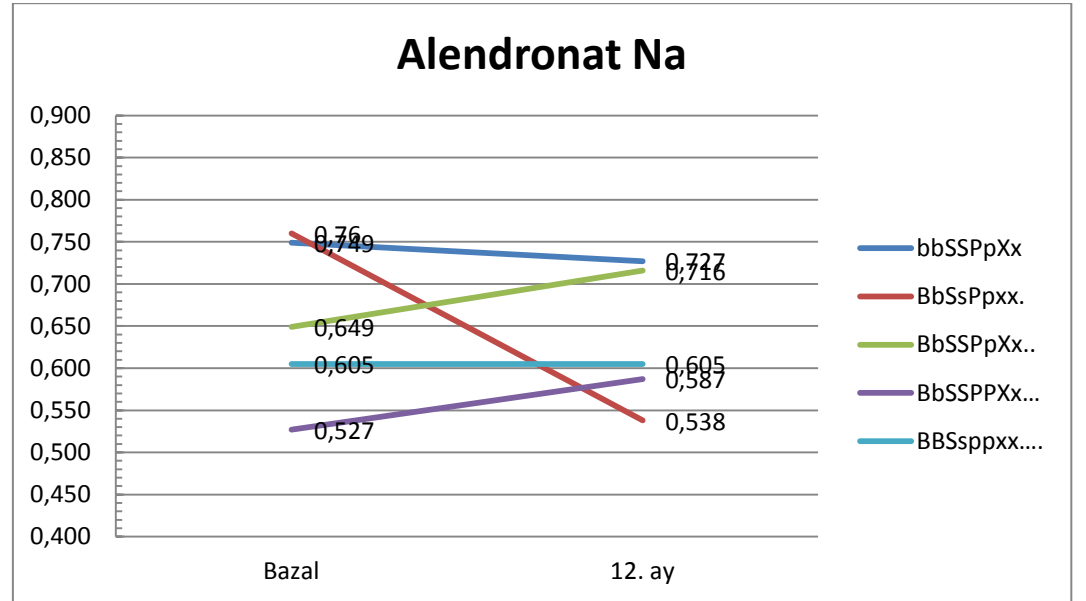
Tablo 24: Femur boynu KMY değişimlerine göre tedavi yanıtlarının genotiplere göre dağılımı

Gen / Polimorfizm		Yeterli yanıt n (%)	Olası yetersiz yanıt n (%)	p değeri
VDR BsmI	BB	4 (% 67)	2 (% 33)	0.508
	Bb	7 (% 70)	3 (% 30)	
	bb	2 (% 40)	3 (% 60)	
COL1A1 Sp1	SS	11 (% 61)	7 (% 39)	0.854
	Ss	2 (% 67)	1 (% 33)	
ER PuvII	PP	3 (% 60)	2 (% 40)	0.960
	Pp	6 (% 60)	4 (% 40)	
	pp	4 (% 67)	2 (% 33)	
ER Xba I	XX	2 (% 67)	1 (% 33)	0.874
	Xx	6 (% 67)	3 (% 33)	
	xx	5 (% 56)	3 (% 33)	

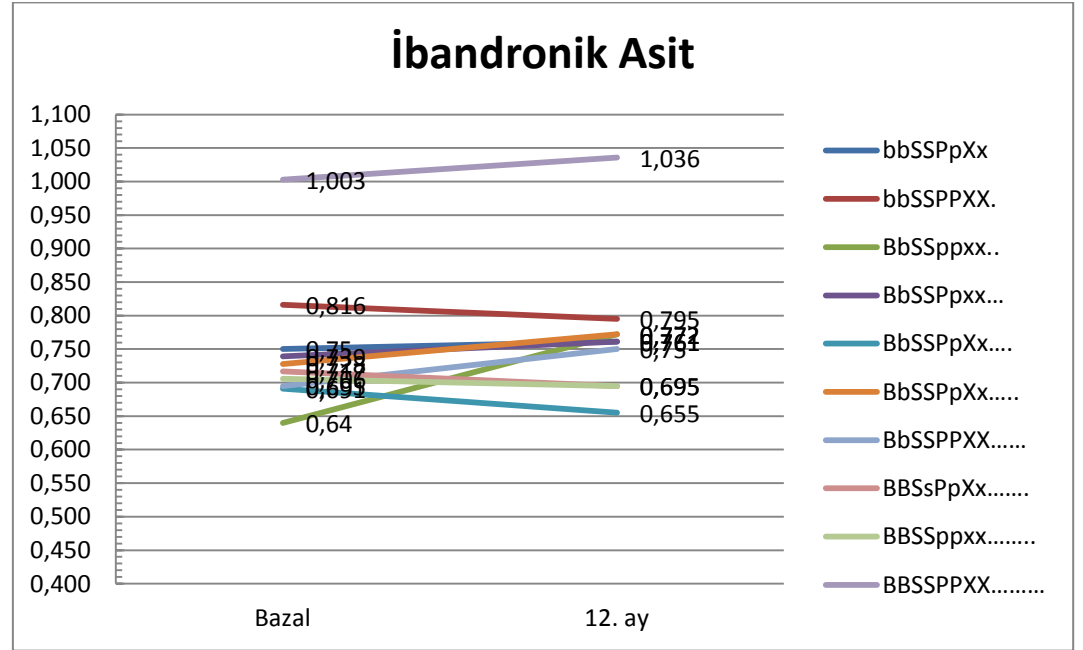
Hastaların bireysel tedavi öncesi ve sonrası lomber vertebra ile femur boynu KMY değişimleri grafiklerde gösterilmiştir (Şekil 17,18,19,20,21,22).



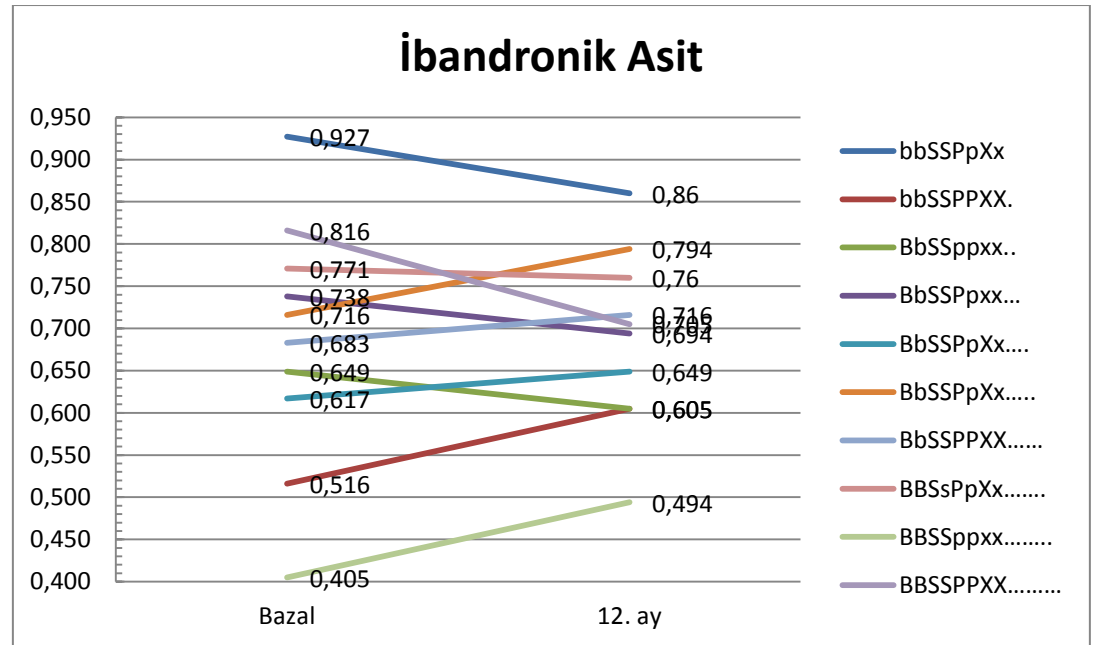
Şekil 17: Alendronat Na alan hastaların gen dağılımları ile tedavi öncesi ve sonrası lomber vertebra KMY değerleri



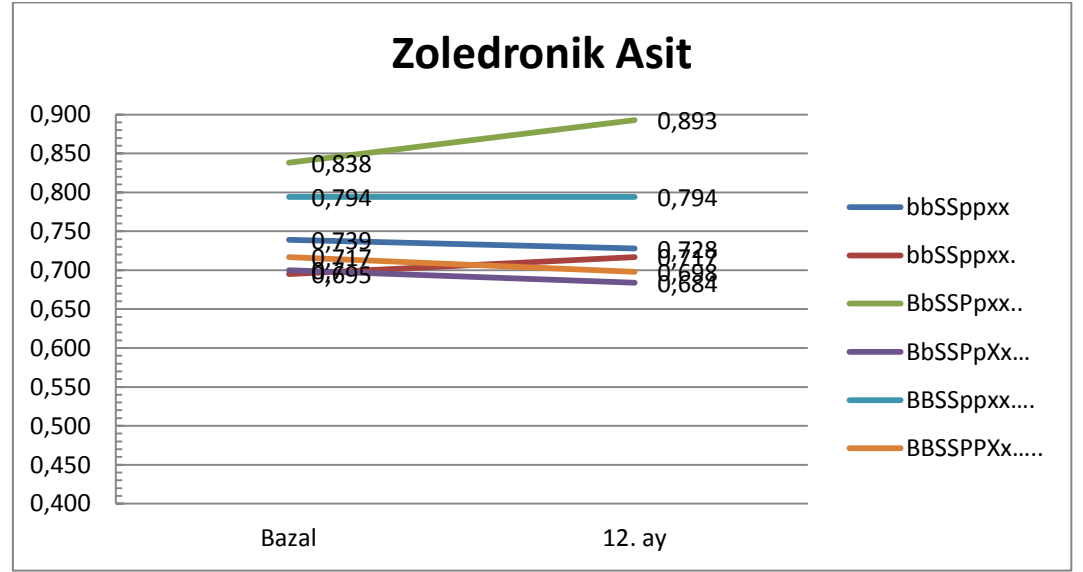
Şekil 18: Alendronat Na alan hastaların gen dağılımları ile tedavi öncesi ve sonrası femur boynu KMY değerleri



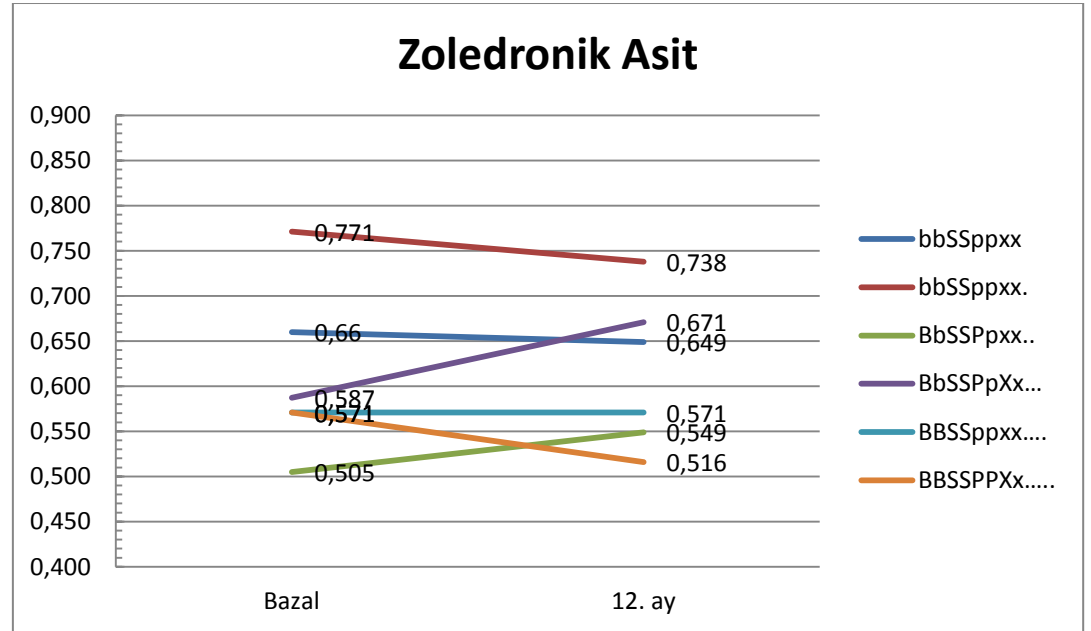
Şekil 19: İbandronik asit alan hastaların gen dağılımları ile tedavi öncesi ve sonrası lomber vertebra KMY değerleri



Şekil 20: İbandronik asit alan hastaların gen dağılımları ile tedavi öncesi ve sonrası femur boynu KMY değerleri



Şekil 21: Zoledronik asit alan hastaların gen dağılımları ile tedavi öncesi ve sonrası lomber vertebra KMY değerleri



Şekil 22: Zoledronik asit alan hastaların gen dağılımları ile tedavi öncesi ve sonrası femur boynu KMY değerleri

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda farklı bisfosfonat tedavilerine (alendronat, ibandronat ve zoledronik asit) yanıt ile VDR Bsm I, ER Pvu II, ER Xba I ile Col 1A1 Sp 1 polimorfizmleri arasında bir ilişki gösterilememiştir.

VDR BsmI polimorfizmi ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki

Ülkemizde Efesoy ve ark. tarafından yapılan çalışmada, VDR geni BsmI polimorfizm dağılımları sağlıklı kişilerde, BB (% 16.7), Bb (% 50), bb (% 33.3); osteopenik kişilerde BB (% 10), Bb (% 66.7), bb (% 23.3) ve osteoporotik kişilerde BB (% 12.5), Bb (% 57.5), bb (% 30) olarak bulunmuştur (161). Tanrıover ve ark.nın yaptığı çalışmada normal olgularda BB (% 38), Bb (% 14), bb (% 48) ve osteoporotik olgularda ise BB (% 30), Bb (% 38), bb (% 32) olarak bulunmuş (162). Efesoy ve ark.nın yaptığı çalışmada gruplar arasında fark yok iken; Tanrıover ve ark.nın yaptığı çalışmada osteoporotik grupta Bb genotipi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek gözlenmiştir. Yoldemir ve ark. postmenopozal kadınlarda genotip dağılımını BB (% 16.9), Bb (% 56.2), bb (% 26.9) şeklinde bulmuştur (163). Çalışmamızdaki VDR geni BsmI genotipik dağılımı BB (% 28.6), Bb (% 47.6), bb (% 23.8) literatür ile uyumlu bulundu.

Slovenya ve Yunanistan'da Türk toplumuna benzer bir dağılım gözlenirken İtalya'da yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Palomba ve ark.nın yaptığı çalışma bizimki ile uyumlu iken diğer iki çalışmada bb

genotipi baskın bulunmuştur. Tablo 25’de farklı populasyonlarda postmenopozal osteoporozlu kadınların VDR gen BsmI polimorfizm dağılım oranları verilmiştir.

Tablo 25: Farklı populasyonlarda postmenopozal osteoporozlu kadınların VDR gen BsmI polimorfizm dağılım oranları

Ülke	Olgu Sayısı	BB (%)	Bb(%)	bb (%)	Kaynak
Türkiye	40	12.5	57.5	30	Efesoy ve ark. (161)
Türkiye	50	30	38	32	Tanrıover ve ark. (162)
Slovenya	24	33.3	41.7	25	Marc ve ark. (164)
İtalya	64	18.8	35.9	45.3	Palomba ve ark. (165)
İtalya	66	18.2	45.4	36.4	Palomba ve ark. (166)
İtalya	990	18.9	37.8	43.3	Palomba ve ark. (167)
Yunanistan	42	16.7	54.8	28.6	Creatsa ve ark. (168)
Çalışmamız	21	28.6	47.6	23.8	

1999 yılında Marc ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, 24 postmenopozal osteoporozlu kadına 1 yıl süre ile 400 mg/gün etidronat ve 1000 mg/gün kalsiyum verilerek VDR BsmI genotipi ile arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Genotip dağılımı BB (% 33.3), Bb (% 41.7) ile bb (% 25) şeklinde olan hastaların lomber KMY’de BB ve Bb grupta, (sırasıyla%7.3 ve % 7) bb gruba göre (% 2.5) anlamlı artma gösterilmiştir. Etidronat tedavisi sırasında kemik rezorbsiyon (idrar hidroksiprolin) ve formasyon (serum osteokalsin) belirteçleriazalmıştır. VDR

genotipi ile ilgili olarak; bb grubunda BB grubuna göre osteokalsin seviyelerinde anlamlı azalma gözlenmiştir (164).

Palomba ve ark.nın 2003 yılında yaptığı bir çalışmada postmenopozal osteoporozu olan 64 kadına 1 yıl süre ile 70 mg/hafta alendronat ve kalsiyum verilerek tedavi yanıtı ile VDR Bsm1 polimorfizmleri arasındaki ilişki araştırılmış. Genotip dağılımı BB (% 18.8), Bb (% 35.9) ile bb (% 45.3) şeklinde bulunmuş. Lomber KMY'deki ortalama yüzde değişimi (% $\pm$ SD), bb grubunda BB grubuna göre anlamlı yüksek saptandığı (7.92 ± 4.31 ile 3.40 ± 1.81), Bb grubunda ise anlamlı değişiklik (6.01 ± 3.89) olmadığı gösterilmiş. Serum osteokalsin (OK) ve idrar deoksipiridinolin /kreatinin oranındaki ortalama yüzdelik değişimlerin bb grubunda, BB grubuna göre anlamlı düşük bulunduğu, Bb genotipi ile diğer gruplar arasında ise anlamlı fark olmadığı gözlenmiş (165).

2011 yılında Creatsa ve ark.nın yaptığı çalışmada; 42 postmenopozal kadın alendronat ve teriparatid olmak üzere 2 gruba randomize edilmiş ve VDR Bsm1 polimorfizmleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Her iki gruba da kalsiyum ve D vitamini destek tedavisi verilmiş. Genotip dağılımı BB (% 16.7), Bb (% 54.8) ile bb (% 28.6) şeklinde imiş. En az bir adet b alleli taşıyanlarda lomber KMY'de anlamlı artış ve BB genotipi taşıyanlarda ise azalma görüldüğü belirtilmektedir. Teriparatid alan hastalarda gen tedavi etkileşimi saptanmamış, alendronat alan BB genotipli kadın hastalarda; b alleli taşıyanlar ile karşılaştırıldığında negatif KMY ve t skorları gösterilmiş. Biyokimyasal kemik belirteçlerinin ise genotip ile ilişkisi gösterilmemiş (168).

Palomba ve ark.nın 2003 yılında yaptığı bir çalışmada VDR BsmI polimorfizmi ile raloksifen tedavisi arasındaki ilişki araştırılmış. 66 postmenopozal osteoporozlu kadına 60 mg/gün raloksifen ve kalsiyum tedavisi 1 yıl süre ile verilmiş. Genotip dağılımı ise BB (% 18.2), Bb (% 45.4) ile bb (% 36.4) şeklinde imiş. Tedavi sonrasında, lomber KMY'da anlamlı artma, serum OK ve idrar deoksipiridinol (DPD) seviyelerinde anlamlı azalma görülmüş. Bazal KMY'daki ortalama değişim yüzdesi ve serum OK ve idrar DPD seviyelerinde; bb grubuna kıyasla BB grubunda anlamlı yükselme gösterilmiş. Heterozigot Bb grubu, bb ve BB ile karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik gözlenmemiş (166).

Palomba ve ark.nın 2005 yılında yaptığı prospektif, randomize,kontrollü, çok merkezli bir çalışmada; postmenopozal osteoporotik kadınlarda, antirezorptif tedavi rejimleri ile (tek başına veya kombine olarak uygulanan), D vitamini Bsm I reseptörü arasındaki ilişki değerlendirilmiş. 1100 postmenopozal osteoporotik hasta 5 gruba randomize edilmiş: 1. Grup alendronate (10 mg/gün) ve raloksifen (60 mg/gün), 2. Grup alendronate ve hormon replasman tedavi (0.625 mg/gün konjuge östrojen + 2.5 mg/gün medroksiprogesteron asetat), 3. Grup sadece alendronat, 4. Grup sadece hormon replasman tedavisi ve 5. Grup sadece raloksifen. KMY ve kemik biyokimyasal belirteçlerigirişte ve 1 yıl sonra değerlendirilmiş. 990 hasta çalışmayı tamamlamış ve genotip dağılımı ise BB (% 18.8), Bb (% 37.8) ile bb (% 43.3) şeklinde imiş. Çalışmada b alelli taşıyanlarda; alendronat tedavisini tek başına alan veya hormon replasman tedavisi ile kombine alan gruplarda KMY'nin daha fazla arttığı,. ancak bu etkinin alendronat raloksifen kombinasyon tedavisinde görülmediği belirtilmektedir. Tek başına raloksifen

tedavisi alan grupta ise tersine B alleli taşıyan grupta KMY’da artma daha fazla olmuştur (167).

Bizim çalışmamızda ise Bb genotipinde diğer gruplara göre femur boynu ve lomber vertebra KMY yüzdelik değişiminde artma görülse de bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı şekilde osteokalsin yüzdelik değişiminde azalma da Bb grubunda belirgin olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Ek olarak tedavi yanıtızlığı açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 26 : VDR geni BsmI polimorfizmi ile postmenopozal kadın hastalarda yapılmış farmakogenomik çalışmaları

İlaç	Hasta sayısı	Süre	Polimorfizm dağılımı	Sonuç	Kaynak
Etidronat + Kalsiyum	24	1 yıl	BB (% 33.3) Bb (% 41.7) bb (% 25)	Lomber KMY artışı: BB ve Bb>bb OK azalma: bb>BB	Marc ve ark. 1999
Alendronat + Kalsiyum	64	1 yıl	BB (% 18.8) Bb (% 35.9) bb (% 45.3)	Lomber KMY artışı:bb>BB OK ve DPD azalma: bb> BB, Bbdeğişiklik yok	Palomba ve ark. 2003
1)Alendronat 2)Teriparatid + Kalsiyum ve D vit	42 1. grup 22 2. grup 20	1 yıl	BB (% 16.7) Bb (% 54.8) bb (% 28.6)	Alendronat: Lomber KMY artışı:Bbve bb > BB Teriparatid; fark yok Biyokimyasal belirteçler; ilişki yok.	Creatsa ve ark 2011
Raloksifen + Kalsiyum	66	1 yıl	BB (% 18.2) Bb (% 45.4) bb (% 36.4)	Lomber KMY artışı: BB>bb OK ve DPD azalma: BB>bb Bb değişiklik yok	Palomba ve ark. 2003
1) Alendronat + Raloksifen 2) Alendronat + HRT 3) Alendronat 4) HRT 5) Raloksifen + Kalsiyum	990	1 yıl	BB (% 18.8) Bb (% 37.8) bb (% 43.3)	Lomber KMY artışı: Alendronat + HRT; Bb ve bb > BB Alendronat; Bb ve bb > BB Alendronat + Raloksifen; fark yok Raloksifen+ Kalsiyum; Bb ve BB>bb	Palomba ve ark. 2005
Alendronat İbandronik asit Zoledronik asit + Kalsiyum D vit	21	1 yıl	BB (% 28.6) Bb (% 47.6) bb (% 23.8)	Lomber KMY artışı: Bb > BB ve bb Femur boynu KMY artışı: Bb > BB ve bb OK azalma: Bb > BB ve bb (İstatiksel anlamlı değil.)	Bizim çalışmamız

(KMY: Kemik mineral yoğunluğu, HRT: Hormon replasman tedavisi, OK: Osteokalsin, DPD: Deoksipridinolin)

COL1A1 Sp1 polimorfizmi ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki

Ülkemizde yapılan COL1A1 geni Sp1 polimorfizm dağılımı; normal olgularda, SS (% 63.3), Ss (% 30.0), ss (% 6.7); osteopenik olgularda SS (% 65.2), Ss (% 28.3), ss (% 6.5) ve osteoporotik olgularda SS (%60.0), Ss (%36.0) ve ss (%4.0) olarak bulunmuş (169). Başka bir çalışmada normal olgularda SS (% 70), Ss (% 30.0), ss (% 0); osteopenik olgularda SS (% 56.7), Ss (% 40), ss (% 3.3) ve osteoporotik olgularda SS (% 65), Ss (% 27.5) ve ss (%7.5) olarak bulunmuş (161). Her iki çalışmada da gruplar arasında genotip frekansları açısından fark bulunmamıştır. Çalışmamızda COL1A1 geni Sp1 polimorfizminin genotipik dağılımı SS (%85.7), Ss (%14.3) ve ss (%0) literatür ile uyumlu olarak SS genotipi baskın bulunmuştur. Tablo 27’de farklı popülasyonlarda postmenopozal osteoporozlu kadınların COL1A1 gen Sp1 polimorfizm dağılım oranları verilmiştir.

Çalışmamızda Ss genotipinin yaş ortancası SS grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Bu sonuç Sp1 polimorfizmi olanlarda osteoporozun daha erken yaşta görülebileceğini düşündürmekle birlikte diğer çalışmalarda genotipler arasında yaş ortalamaları açısından fark bulunmamıştır (170, 171) ve hasta sayısının yetersizliği sonucun bu şekilde yorumlanmasına engeldir.

Tablo 27: Farklı populasyonlarda postmenopozal osteoporozlu kadınların COL1A1 gen Sp1 polimorfizm dağılım oranları

Ülke	Olgu Sayısı	SS (%)	Ss (%)	ss (%)	Kaynak
Türkiye	50	60	36	4	Erdoğan ve ark. (169)
Türkiye	40	65	27.5	7.5	Efesoy ve ark. (161)
Türkiye	111	71.2	27	1.8	Şimşek ve ark. (171)
Türkiye	77	74	23.4	2.6	Özbaş ve ark. (172)
Birleşik Krallık	108*	63.9	35.2	0.9	Qureshi ve ark. (170)
Çalışmamız	21	85,7	14,3	0	

- Perimenopozal kadın hasta alınmış.

Şimşek ve ark. 18 ay hormon replasman tedavisi alan 111 postmenopozal hastada, Col1A1 geni Sp1 polimorfizmi ile KMY yanıtı arasındaki ilişki değerlendirmişler. Dağılımları 79 hastada (% 71,2) homozigot SS, 30 hastada (% 27,0) heterozigot Ss ve 2 hastada (%1.8) homozigot ss şeklindeymiş. SS genotipliler ile karşılaştırıldığında Ss genotiplilerde, tedaviöncesi ve sonrasında daha düşük lomber ve femur KMY değerleri gözlenmiş. Ss grubuna göre SS grubunda, KMY skorlarında anlamlı artış görülmüş (171).

Qureshi ve ark.108 perimenopozal osteopeni olan hastada Col 1A1 Sp1 polimorfizmi ile etidronat tedavisi arasındaki ilişki değerlendirilmiş. . Bir gruba 2 yıl siklik etidronat verilmiş ve sonrasında 1 yıl tedavisiz izlemişler. Kontrol grubuna da plasebo verilmiş. Lomber ve femoral KMY değerlendirilmiş. Genotipik dağılım önceki çalışmalarile benzer bulunan (% 63.9 SS, % 38 Ss ve % 0,9 ss) hastaların Col 1A1 genotipi ile lomber KMY değişimi arasında hem tedavi

döneminde hem takip döneminde herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Ancak femur boynu KMY’unda SS genotipinde diğer genotiplere göre anlamlı şekilde KMY’unda artış görülmüştür ($p=0.002$) (170).

Bizim çalışmamızda, SS genotipinde femur boyun ve lomber vertebra KMY yüzdelik değişim artışı diğer çalışmalar ile uyumlu olmak ile birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Aynı şekilde osteokalsin yüzdelik değişiminde azalma da SS grubunda daha fazla ancak istatistiksel anlamlı bulunmadı. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Tedavi yanıtızlığı açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 28: Col1A1 geni Sp1 polimorfizmi ile postmenopozal kadın hastalarda yapılan farmakogenomik çalışmaları

İlaç	Gen	Hasta sayısı	Süre	Polimorfizm dağılımı	Sonuç	Kaynak
HRT	Col1A1 Sp1	111	18 ay	SS (% 71.2) Ss (% 27.0) ss (% 1.8)	Lomber ve femur KMY artışı; SS > Ss	Şimşek ve ark. 2008
Etidronat	Col1A1 Sp1	108 *	2 yıl etidronat 1 yıl tedavisiz takip	SS (% 63.9) Ss (% 38) Ss (% 0.9)	Femur boynu KMY artışı SS>Ss ve ss Lomber KMY ile ilişki; yok	Qureshi ve ark. 2002
Alendronat İbandronik asit Zoledronik asit + Kalsiyum D vit	Col1A1 Sp1	21	1 yıl	SS (%85.7) Ss (%14.3) ss (% 0.0)	Lomber KMY artışı; SS > Ss Femur KMY artışı; SS > Ss OK azalma; SS>Ss (İstatiksel anlamlı değil.) Yaş ortalaması; Ss < SS	Bizim çalışmamız

(KMY: Kemik mineral yoğunluğu, HRT: Hormon replasman tedavisi, OK: Osteokalsin) *perimenopozal osteopeni

ER Pvu II ve XbaI polimorfizmi ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki

Ülkemizde Erdoğan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ER geni PvuII polimorfizm dağılımı normal olgularda, PP (%33.33), Pp (%60), pp (%6.7); osteopenik olgularda PP (%28.3), Pp (%43.5), pp (%28.3) ve osteoporotik olgularda ise PP (%16), Pp (%52) ve pp (%32) olarak bulunmuş. ER geni XbaI genotip dağılımı; normal olgularda, XX (%20), Xx (%53.3), xx (%26.7); osteopenik olgularda XX (%21.7), Xx (%43.5), xx (%34.8) ve osteoporotik olgularda ise XX (%14), Xx (%54) ve xx (%32) olarak bulunmuş (169). Tanrıoğlu ve ark. yaptığı çalışmada da normal olgularda Pvu II; PP (% 28), Pp (% 40) ve pp (%32), XbaI; XX (% 24), Xx (% 60) ve xx (%16); osteoporotik grupta ise Pvu II; PP (% 14), Pp (% 50) ve pp (% 36), XbaI; XX (% 10), Xx (% 76) ve xx (% 14) olarak bulunmuş (162).

Massart ve ark.nın yaptığı bir metaanalizde beyaz ırkta Pvu II; PP (% 22), Pp (% 48) ve pp (% 30), XbaI; XX (% 14.6), Xx (% 49.7) ve xx (% 35.7) olarak bulunmuş ve Asya toplumunda ise Pvu II; PP (% 13), Pp (% 51.2) ve pp (% 35.8), XbaI; XX (% 4.8), Xx (% 34.9) ve xx (% 60.3) olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda PvuII polimorfizminin genotipik dağılımı PP (% 23.8), Pp (% 47.6) ve pp (% 28.6), XbaI polimorfizminin genotipik dağılımı ise XX (% 14.3), Xx (% 42.9) ve xx (% 42.9) olarak bulundu. Diğer iki çalışma ve beyaz ırk ile uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da baskın genotip Pp şeklinde bulunmuştur. Xba I polimorfizminde ise Xx ile xx genotipi eşit oranda yüksek bulunmuştur. Asya kökenli kişilerde ise xx genotipi baskın bulunmuştur. Tablo 29’da farklı

populasyonlara ait postmenopozal osteoporozlu kadınların ER gen Pvu II ve XbaI polimorfizm dağılım oranları verilmiştir. Tanrıover ve ark.nın yaptığı çalışmada gruplar arasında genotip dağılım açısından fark saptanmaz iken; Erdoğan ve ark.nın yaptıkları çalışmada ise pp genotipli olgulara göre, PP genotipine sahip olgularda lomber KMY değerleri anlamlı düzeyde yüksekti. XbaI polimorfizmi dikkate alındığında ise genotipler arasında fark yoktu.

Tablo 29: Farklı populasyonlara ait postmenopozal osteoporozlu kadınların ER gen Pvu II ve XbaI polimorfizm dağılım oranları

Ülke	Olgu Sayısı	PvuII (%)			XbaI(%)			Kaynak
		PP	Pp	Pp	XX	Xx	xx	
Türkiye	50	16	52	32	14	54	32	Erdoğan ve ark. (169)
Türkiye	50	14	50	36	10	76	14	Tanrıover ve ark. (162)
ABD	314	21	52	27	14	49	37	Rapuri ve ark. (173)
Tayland	124	32.3	50.8	16.9	-	-	-	Ongphiphadhanakul ve ark. (174)
Beyaz ırk	3867 / 2790	22	48	30	14.6	49.7	35.7	Massart ve ark. (175) (Metaanaliz)
Asya	1864 / 2070	13	51.2	35.8	4.8	34.9	60.3	Massart ve ark. (175) (Metaanaliz)
Çalışmamız	21	23.8	47.6	28.6	14.3	42.9	42.9	

Rapuri ve ark. ER Pvu II ve Xba I reseptörü ile hormon replasman tedavisi arasındaki ilişkisi değerlendirdikleri çalışmada Pvu II genotip dağılımlarını PP (% 21), Pp (% 52) ve pp (% 27) ve Xba I genotip dağılımlarını XX (% 14), Xx (% 49) ve xx (% 37) olarak bulmuşlar. Puv II ve Xba 1 polimorfizmleri ile bazal KMY ve biyokimyasal belirteçler arasında ilişki bulmamışlar. Uzun dönemde plasebo grubunda; PP ve XX grubu ile karşılaştırıldığında, pp ve xx grubu hızlı kemik

kayıp eğilimindedir ancak anlamlı bir fark bulunamamış. Serum osteokalsin ve idrar Ntx'de anlamlı artış ise pp ve xx grubunda gösterilmiş. Lomber, femur ve total KMY değerlerinde ise PP ve XX grubunda anlamlı yükselme olmuş (173). Ongphiphadhanakul ark. yaptığı çalışmada ER Pvu II polimorfizmi ile HRT arasındaki ilişki değerlendirilmiş. 124 kişinin genotip dağılımları PP (% 32.3), Pp (% 50.8) ve pp (% 16.9) olarak saptanmış. 12 aylık HRT tedavisi alanlarda P alleli lomber KMY'da artış ile ilişkili bulunmuş. Femur KMY ve biyokimyasal markerlar ile genotip arasında ilişki saptanmamış (174).

Han ve ark. 248 hastanın 1 yıl HRT tedavisi sonrası ER Pvu II ve Xba I polimorfizmleri değerlendirmiş ve lomber KMY değişimi ile ER genotipleri arasında fark saptamamışlar (176). Zhang ZL ve ark. raloksifen tedavisi ile PP ve Pp grubunda pp grubuna göre total femur KMY değerlerinde anlamlı artış göstermişler (177).

Literatürde bifosfonat tedavinin ER Pvu II ve Xba I üzerine etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Rapuri ve ark. ile Ongphiphadhanakul ve ark. HRT ile PP ve XX genotipinin KMY artışı ile ilişkili olduğu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise PP genotipinde lomber ve femur boynu KMY yüzdelik değişimlerinde diğer gruplara göre artmış olsa da anlamlı bir fark bulunamadı. Xba I açısından da gruplar arasında fark bulunmadı. Tedavi yanıtızlığı değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark olmasa da pp ve xx grubunda olan tüm hastalar tedaviden fayda gördü.

Tablo 30: ER α geni Pvu II ve Xba I polimorfizmleri ile postmenopozal kadınlarda yapılan farmakogenomik çalışmaları

İlaç	Gen	Hasta sayısı	Süre	Polimorfizm dağılımı	Sonuç	Kaynak
HRT Plasebo + kalsiyum	ER Pvu II Xba I	314/ 313	3 yıl	PP (% 21) XX (% 14) Pp (% 52) Xx (% 49) pp (% 27) xx (% 37)	HRT; Lomber, Femur ve Total KMY; PP , XX > pp ,xx OK ve Ntx; pp ve xx> PP ve XX Plasebo; PP ve XX > pp ve xx(anlamli değil)	Rapuri ve ark.2005
HRT + Kalsiyum	ER Pvu II	124	1 yıl	PP (% 32.3) Pp (% 50.8) pp (% 16.9)	Lomber KMY artışı; P>p alleli Femur KMY ve biyokimyasal belirteçler; ilişki yok	Ongphipadhanakul ark. 2000
HRT	ER Pvu II Xba I	248	1 yıl	PP (% 14.1) XX (% 7.3) Pp (% 54.8) Xx (%29.0) pp (% 31.1) xx (% 63.7)	Lomber KMY ve biyokimyasal belirteçler; ilişki yok	Han ve ark. 1997
Raloksifen Plasebo	ER Pvu II Xba I (ER β)	58	1 yıl	-	Femur KMY artışı; PP ve Pp > pp	Zhang Zl ve ark. 2006
Alendronat İbandronik asit Zoledronik asit + Kalsiyum D vit	ER Pvu II Xba I	21	1 yıl	PP (% 23.8) XX (% 14.3) Pp (% 47.6) Xx (% 42.9) pp (% 28.6) xx (% 42.9)	Lomber ve Femur KMY; PP >Pp ve pp OK azalma; PP>Pp ve pp (İstatiksel anlamli değil.) Xba I ; ilişki yok. (pp ve xx genotipindeki tüm hastalar lomber KMY’ göre tedaviden fayda gördü)	Bizim çalışmamız

(KMY:Kemik mineral yoğunluğu, HRT: Hormon replasman tedavisi, OK: Osteokalsin, Ntx: Tip I Kollajen N Telopektid)

Çalışmamızın kısıtlılıkları; çalışma kriterlerine uygun hasta seçiminde zorluk ve ulaşım zorluğu gibi çeşitli nedenler ile hastalarımızın yaklaşık üçte birinin çalışma dışı kalması hasta sayısının istenilen düzeyde olmasını engellemiştir. Hasta sayısının azlığına rağmen genotip dağılımları Hardy Weinberg dengesine uygun bulunmuştur.

Bifosfonat grubundan 3 farklı ilacın etkinliklerinin karşılaştırılması planlanan çalışmamızda sayının yetersiz olması nedeni ile hastalar tek grup olarak değerlendirilmiştir. Kullanılan bifosfonatların nitrojen içeren bifosfonat grubundan olması ve hepsinin aynı enzim (FDPS enzimi) üzerinden etki etmeleri başka çalışmalarda da benzer metodun kullanılmasına olanak sağlamıştır. Marini ve ark. aminobifosfonat grubundan farklı dozlarda alendronat ve ibandronik asit tedavisinin mevalonat yolağındaki FDPS polimorfizmi ile ilişkisini araştırmışlar (178). Choi ve ark. bifosfonat grubundan risedronat ve alendronat tedavisinin FDPS ve GGSP1 (geranylgeranyl diphosphate synthase) polimorfizmleri ile ilişkisi araştırmışlar (179). Olmos ve ark.da bifosfonat tedavisinin FDPS polimorfizmleri ile ilişkisi araştırmış (180). Özellikle genetik polimorfizmlerin bir hastalık ile ilişkisini ortaya koymak için çok merkezli ve daha fazla hasta sayıları olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız Türkiye'de bifosfonat tedavisinin etkinliğinde VDR BsmI ile Col1A1 polimorfizminin etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Ayrıca bifosfonat tedavisinin etkinliğinde ER Pvu II ile Xba 1 polimorfizmlerinin etkisinin araştırıldığı literatürdeki ilk çalışma olması nedeni ile de özgündür. Uzun süreli takip gerektiren prospektif bir çalışma olması diğer üstün özelliğidir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda elde edilen veriler, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda VDR BsmI, COL1A1 Sp1, ER α PvuII ve XbaI polimorfizmlerinin bifosfonat grubu ilaçların tedavi etkinliği üzerine etkili olabileceği hipotezimizi desteklememiştir. Bu sonuçların genellenebilmesi için, yeterli denek sayısını içeren, çok merkezli, randomize, prospektif çalışmalar yapılmalıdır.

7. ÖZET

OSTEOPOROTİK HASTALARIN TEDAVİSİNDE BİFOSFONATLARIN ETKİNLİĞİNDE FARMAKOGENOMİĞİN YERİ

Osteoporoz; kemik mineral yoğunluğunun azalması ve kemik mikroyapısının bozulması ile giden multifaktöriyel bir hastalıktır. Osteoporozun genetiği; hastalığın genetiği ve ilaç yanıtında farmakogenetik olmak üzere iki alandan oluşmaktadır. Osteoporoz patogeneğinde çok sayıda aday gen varlığı bildirilmektedir ve son zamanlarda osteoporoz tedavisinde aday genlerin etkisi araştırılmaktadır.

Bu çalışmada postmenopozal osteoporozu olan 21 kadın hasta bifosfonat ile 1 yıl boyunca tedavi edildi. Tedavi öncesi ve sonrası L1-L4 KMY, Femur boynu KMY ve osteokalsin düzeyleri ölçüldü. KMY’da % 2 ve altında azalma olası tedavi yanıtı olarak değerlendirildi. VDR BsmI, Col1A1 Sp1, ER α Pvu II ve Xba I reseptörleri ile tedavi etkinliği arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışma sonuçlarımıza göre VDR BsmI, Col1A1 Sp1, ER Pvu II ve Xba I polimorfizmlerinin genotip dağılımları Hardy-Weinberg dağılımı ile uyumlu idi. Col1A1 Sp1 polimorfizminde Ss genotipinin yaş ortalaması SS grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Onun dışında diğer genotipler arasında yaş, VKİ, kalsiyum, parathormon, D vitamini, bazal L1-L4 KMY, femur boynu KMY ve osteokalsin seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. VDR BsmI polimorfizminde; Bb grubunda BB ve bb grubuna göre femur boynu ve L1-L4 KMY yüzdelik değişimleri fazla bulunmakla beraber bu fark istatistiksel olarak

anlamli değil idi (Femur boynu: BB (% -0.7), Bb (% 7.0) ve bb (% -3.0), $p=0.614$; L1-L4: BB (% -0.8), Bb (% 4.5) ve bb (% 1.5), $p= 0.169$). Col1A1 Sp1 polimorfizminde; SS grubunda Ss grubuna göre femur boynu ve L1-L4 KMY yüzdelik değişimleri fazla bulunmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamli değil idi (Femur boynu: SS (% 2.4), Ss (%-1.4), $p= 0.307$; L1-L4: SS (% 3.0), Ss (% 0.0), $p= 0.221$). ER α Pvu II ve XbaI polimorfizmleri yüzdelik değişimler açısından fark saptanmadı.

Çalışmamızda elde edilen veriler, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda VDR BsmI, COL1A1 Sp1 ile ER α PvuII ve XbaI polimorfizmlerinin bifosfonat grubu ilaçların tedavi etkinliğinde rolünü destekler nitelikte değildi. Bu sonuçların genellenebilmesi için, daha fazla hasta içeren, çok merkezli, randomize, prospektif çalışmalar yapılmalıdır

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, Bifosfonat, VDR BsmI, COL1A1 Sp1, ER α PvuII ve XbaI

8. SUMMARY

ROLE OF PHARMACOGENOMICS IN EFFECTIVENESS OF BISPHOSPHONATES IN TREATMENT OF OSTEOPOROTIC PATIENTS

Osteoporosis is a multifactorial disease characterized by reduced bone mineral density (BMD) and impaired bone microstructure. Genetics of osteoporosis consists of two fields, namely genetics of the disease and pharmacogenetics of the drug response. Various candidate genes have been reported to be involved in the pathogenesis of osteoporosis. Recently, studies have been investigating the potential role of candidate genes in treatment of osteoporosis.

In the present study, 21 female patients with postmenopausal osteoporosis were treated with bisphosphonates for one year. Pre-treatment and post-treatment L1-L4 BMD, femoral neck BMD and osteocalcin levels were measured. Patients with a reduction of %2 or less in BMD were accepted as unresponsive to treatment. In addition, relationship between effectiveness of treatment and VDR, BsmI, Col1A1 Sp1, ER α Pvu II and Xba I receptors was investigated.

In the present study, genotypic distributions of VDR BsmI, Col1A1 Sp1, ER Pvu II and Xba I polymorphisms were in agreement with that of Hardy-Weinberg. In the Col1A1 Sp1 polymorphism, the mean age of Ss genotype was significantly lower compared to the SS group. On the other hand, no significant difference was found between the other genotypes in age, BMI, calcium, parathormone, vitamin D, basal L1-L4 BMD, femoral neck BMD and osteocalcin

levels. In the VDR BsmI polymorphism, percentage changes of femoral neck and L1-L4 BMD were higher in the Bb group compared to the BB and bb groups; however the difference between the groups was not statistically significant (Femoral neck: BB (-0.7%), Bb (7.0%) and bb (-3.0%), $p=0.614$; L1-L4: BB (-0.8%), Bb (4.5%) and bb (1.5%), $p=0.169$). In the Col1A1 Sp1 polymorphism, percentage changes of femoral neck and L1-L4 BMD were higher in the SS group compared to the Ss group; however the difference between the groups was not statistically significant (Femoral neck: SS (2.4%), Ss (-1.4%), $p=0.307$; L1-L4: SS (3.0%), Ss (0.0%), $p=0.221$). No percentage changes were found in the ER α Pvu II and XbaI polymorphisms.

Results of the present study did not support the potential role of VDR BsmI, COL1A1 Sp1, ER α PvuII and XbaI polymorphisms in the effectiveness of bisphosphonates in treatment of postmenopausal osteoporotic women. Further multicenter randomized prospective studies with larger sample sizes are required in order to generalize these results.

Key Words: Osteoporosis, Bisphosphate, VDR BsmI, COL1A1 Sp1, ER α PvuII ve XbaI

9. KAYNAKLAR

1. Kutsal YG. Osteoporoz. In: Mehmet Beyazova YGK, editor. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Cilt2. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd Şti, ; 2000. p. 1872-93.
2. Dinçer G, Yüksel E. Osteoporozun kliniği ve risk faktörleri. Türkiye Klinikleri Journal of Orthopaedics and Traumatology Special Topics. 2008;1(3):27-31.
3. Tural Ş, Kara N, Alaylı G, Fakültesi OMÜT, Ad FTVR. Osteoporoz Genetiği. Türk Osteoporoz Dergisi. 2011;17:100-9.
4. Akyol Y, Durmuş D. Osteoporozun epidemiyolojisi ve sınıflaması. In: Arasıl T DT, Dinçer K, Uğurlu H, Şenel K,, editor. Romatoloji. 4.Baskı ed. Ankara:: Veri Yayıncılık; 2011. p. 1917-23.
5. Sarıdoğan ME. Osteoporozun Tanımı ve Sınıflandırılması. In: Kutsal YG, editor. Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. p. 1-4.
6. Melikoğlu MA. Osteoporoz Tanımlama ve Sınıflaması. Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics. 2012;5(3):1-5.
7. Biberoğlu S. Osteoporoz Patogenezi. In: Kutsal YG, editor. Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. p. 37-60.
8. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell. 1998;93(2):165-76.
9. Davidson MR. Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment. Journal of midwifery & women's health. 2003;48(1):39-52.
10. Kutsal YG. Osteoporoz. In: Mehmet Beyazova YGK, editor. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi; 2011. p. 2633-59.
11. Martin TJ, Rodan GA. Coupling of Bone Resorption and Formation during Bone Remodeling. In: Robert Marcus DF, Jennifer Kelsey editor. Osteoporosis. second ed. San Diego: Academic Press; 2001. p. 361-71.

12. Manisalı M, Özaksoy D, Doğan S. Osteoporozda Radyolojik Görüntüleme. Türkiye Klinikleri Journal of Orthopaedics and Traumatology Special Topics. 2010;3(2):29-38.
13. Biberoğlu K. Kemik Kalitesinde Rol Oynayan Hormanal Etmenler In: Kutsal YG, editor. Osteoporozda Kemik Kalitesi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. p. 71-109.
14. Prince R, Dick I, Lemmon J, Randell D. The pathogenesis of age-related osteoporotic fracture: effects of dietary calcium deprivation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1997;82(1):260-4.
15. Marcus R, Majumder S. The nature of osteoporosis. Osteoporosis. 1996;1:3-17.
16. Biberoğlu S. Sekonder Osteoporoz. In: Kutsal YG, editor. Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. p. 61-80.
17. Sarıdoğan ME. Lokal Osteoporoz. In: Yeşim GK, editor. Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. p. 87-94.
18. Hasanoğlu A, Eminoğlu FT. Doruk Kemik Kütlesi ve Etkileyen Faktörler. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences. 2008;4(5):21-5.
19. Bonjour J-P, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. Salud publica de Mexico. 2009;51:s5-s17.
20. Tuncer T. Osteoporoz Patofizyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics. 2012;5(3):11-6.
21. Kannus P, Haapasalo H, Sankelo M, Sievanen H, Pasanen M, Heinonen A, et al. Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players. Annals of internal medicine. 1995;123(1):27-31.
22. Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss. Radiologic clinics of North America. 2010;48(3):483-95.
23. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men

and women: the Framingham Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 2000;15(4):710-20.

24. Kuran B, Temİztürk ŞT. Osteoporozda Kemik Metabolizmasını Etkileyen Faktörler. Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics. 2009;2(1):9-17.
25. Chitre MM, Hayes W. 3-year results of a member and physician intervention to reduce risk associated with glucocorticoid-induced osteoporosis in a health plan. Journal of managed care pharmacy : JMCP. 2008;14(3):281-90.
26. Sarıdoğan ME. Osteoporoz Epidemiyolojisi. In: Yeşim GK, editor. Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. p. 5-36.
27. Uğur M. Osteoporozda Risk Faktörleri. Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics. 2012;5(3):17-23.
28. Gerdhem P, Obrant KJ. Bone mineral density in old age: the influence of age at menarche and menopause. Journal of bone and mineral metabolism. 2004;22(4):372-5.
29. Rubin J, Rubin C, Jacobs CR. Molecular pathways mediating mechanical signaling in bone. Gene. 2006;367:1-16.
30. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. Journal of bone and mineral research. 2000;15(4):721-39.
31. Atalay F. Osteoporozdan Korunma. In: Yeşim GK, editor. Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. p. 195-212.
32. Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Therapy of osteoporosis with calcium and vitamin D. Journal of Bone and Mineral Research. 2007;22(S2):V59-V63.
33. Eskiuyurt N. Osteoporozdan Korunma; Genel Önlemler (Kalsiyum, D Vitamini ve Fiziksel Aktivite). Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics. 2012;5(3):98-103.

34. Şenel K, Seferoğlu B, Baykal T. Osteoporozun Klinik Özellikleri. Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics. 2012;5(3):24-8.
35. Field J, Warwick D, Bannister G, Gibson A. Long-term prognosis of displaced Colles' fracture: a 10-year prospective review. Injury. 1992;23(8):529-32.
36. Sepici V. Osteoporoz Tanı ve Takibinde Laboratuvar Yöntemleri. In: Yeşim GK, editor. Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. p. 125-45.
37. Patrick Garnero PDDçRG. Kemiğin incelenmesi: biyokimyasal belirteçler. In: Marc C. Hochberg AJSÇTA, Kemal Dinçer, editor. Romatoloji. 4 ed. Ankara: Rotatıp Kitabevi; 2011.
38. Demir H. Osteoporoz Tanı ve Tedavisinde Biyokimyasal Markerler. Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics. 2012;5(3):29-33.
39. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. Annals of internal medicine. 2002;137(6):529-41.
40. Srivastava A, Mohan S, Singer F, Baylink D. A urine midmolecule osteocalcin assay shows higher discriminatory power than a serum midmolecule osteocalcin assay during short-term alendronate treatment of osteoporotic patients. Bone. 2002;31(1):62-9.
41. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel M, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporosis International. 2000;11(18):S2-S17.
42. Minkin C. Bone acid phosphatase: tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of osteoclast function. Calcified tissue international. 1982;34(1):285-90.
43. Hayman AR, Bune AJ, Bradley JR, Rashbass J, Cox TM. Osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase (Acp 5): its localization to dendritic

cells and diverse murine tissues. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2000;48(2):219-27.

44. Alatalo SL, Ivaska KK, Waguespack SG, Econs MJ, Väänänen HK, Halleen JM. Osteoclast-derived serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b in Albers-Schönberg disease (type II autosomal dominant osteopetrosis). *Clinical chemistry*. 2004;50(5):883-90.
45. Sindel D. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemlerinde Gelişmeler. *Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics*. 2009;2(1):50-61.
46. Erdem HR. Osteoporozda Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics*. 2012;5(3):34-42.
47. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8(9):1137-48.
48. Dilşad Sindel GG. Osteoporozda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Osteoporosis* 2015;23-9
49. Organization WH. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. 1994.
50. International Society for Clinical Densitometry (ISCD) Official Positions – Adult. [Internet]. 2013. Available from: <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/>.
51. National Osteoporosis Foundation (NOF). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. [Internet]. 2014. Available from: www.nof.org; 2014.
52. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice*. 2010;16:1-37.
53. El Maghraoui A, Roux C. DXA scanning in clinical practice. *Qjm*. 2008;101(8):605-17.

54. Günaydın R. Osteoporozda Farmakolojik Tedavinin İzlemi.
55. Karadağ Ö, Ertenli Aİ. DEXA ve Osteoporozun Değerlendirilmesinde Kullanılan Diğer Testler. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2006;2(43):45-8.
56. Adams JE. Radiogrammetry and radiographic absorptiometry. Radiologic clinics of North America. 2010;48(3):531-40.
57. Chad L Deal AGA, John J Carey çeviri: Yeşim Akkoç. Osteoporozun Tedavisi. In: Marc C. Hochberg ajs, Çeviri ed. Tansu Arasıl,Tuncay Duruöz, editor. Romatoloji. Ankara: Rotatıp kitabevi; 2011. p. 1955-68.
58. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Jama. 2001;285(6).
59. Johnston CC, Jr., Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. The New England journal of medicine. 1992;327(2):82-7.
60. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic. 2005;10(2):94-111.
61. Health UDo, Services H. Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General; 2004.
62. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. Journal of bone and mineral research. 2003;18(2):343-51.
63. Chapuy M, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study. Osteoporosis International. 2002;13(3):257-64.

64. Gallagher JC. Role of estrogens in the management of postmenopausal bone loss. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2001;27(1):143-62.
65. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *Jama*. 2001;285(22):2891-7.
66. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *The American journal of medicine*. 1999;106(5):574-82.
67. Chesnut CH, Majumdar S, Newitt DC, Shields A, Van Pelt J, Laschansky E, et al. Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005;20(9):1548-61.
68. Brown JP, Josse RG, Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of C. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2002;167(10 Suppl):S1-34.
69. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Current pharmaceutical design*. 2003;9(32):2643-58.
70. McClung MR. Bisphosphonates. *Endocrin Metab Clin*. 2003;32(1):253-+.
71. Kılıç G, Özgöçmen S. Osteoporozda Medikal Tedavi. *Turkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics*. 2012;5(3):104-18.
72. Tanko LB, McClung MR, Schimmer RC, Mahoney P, Christiansen C. The efficacy of 48-week oral ibandronate treatment in postmenopausal osteoporosis when taken 30 versus 60 minutes before breakfast. *Bone*. 2003;32(4):421-6.
73. Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *The New England journal of medicine*. 2009;360(1):89-90.

74. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2008;19(4):399-428.
75. Font RG, Garcia ML, Martinez JM. Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. *Med Oral Patol Oral*. 2008;13(5):E318-E24.
76. Sadowski CA, Spencer T, Yuksel N. Use of oral bisphosphonates by older adults with fractures and impaired renal function. *The Canadian journal of hospital pharmacy*. 2011;64(1):36-41.
77. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug safety*. 2009;32(3):219-28.
78. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, Kanis JA, Napoli N, Papapoulos S, et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011;22(2):373-90.
79. Bock O, Felsenberg D. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis—optimizing efficacy in clinical practice. *Clinical interventions in aging*. 2008;3(2):279.
80. Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporosis international*. 2005;16(10):1291-8.

81. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*. 1996;348(9041):1535-41.
82. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama*. 1998;280(24):2077-82.
83. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Jama*. 1999;282(14):1344-52.
84. Reginster J-Y, Minne H, Sorensen O, Hooper M, Roux C, Brandi M, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2000;11(1):83-91.
85. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Journal of bone and mineral research*. 2004;19(8):1241-9.
86. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med*. 2007;356(18):1809-22.
87. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *New Engl J Med*. 2001;344(5):333-40.
88. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging-Clin Exp Res*. 2000;12(1):1-12.

89. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002;23(4):508-16.
90. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, et al. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23(4):517-23.
91. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A, et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcified tissue international.* 2004;74(2):129-35.
92. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, Baylink DJ, Emkey R, Harris ST, et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(3):391-401.
93. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporosis International.* 2004;15(10):792-8.
94. Harris ST, Reginster JY, Harley C, Blumentals WA, Poston SA, Barr CE, et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: The eValuation of IBandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone.* 2009;44(5):758-65.
95. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *New Engl J Med.* 2007;357(18):1799-809.
96. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocr Metab.* 2005;90(5):2816-22.

97. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, et al. Strontium ranelate: Dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis - A 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocr Metab.* 2002;87(5):2060-6.
98. Seeman E, Boonen S, Borgstrom F, Vellas B, Aquino JP, Semler J, et al. Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. *Bone.* 2010;46(4):1038-42.
99. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis - Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1687-95.
100. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *New Engl J Med.* 2005;353(6):555-65.
101. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2012;27(3):694-701.
102. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New Engl J Med.* 2009;361(8):756-65.
103. Gennari L, Becherini L, Falchetti A, Masi L, Massart F, Brandi M. Genetics of osteoporosis: role of steroid hormone receptor gene polymorphisms. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2002;81(1):1-24.
104. Robert L. NUSSBAUM RRM, Huntington F. WILLARD. İnsanlarda Genetik Varyasyon. Tıbbi genetik. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. p. 87-91.

105. Sel SK, Kasap H. Osteoporoz ve İlişkili Genler: VDR, ESR ve COL1A1. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2011;20(4):246-68.
106. Li W-H, Gu Z, Wang H, Nekrutenko A. Evolutionary analyses of the human genome. *Nature*. 2001;409(6822):847-9.
107. Ollier WE. Cytokine genes and disease susceptibility. *Cytokine*. 2004;28(4):174-8.
108. Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D. 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*. 1996;11(12):1850-5.
109. Wang D, Liu R, Zhu H, Zhou D, Mei Q, Xu G. Vitamin D receptor Fok I polymorphism is associated with low bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis focused on populations in Asian countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;169(2):380-6.
110. Gennari L, Becherini L, Mansani R, Masi L, Falchetti A, Morelli A, et al. FokI polymorphism at translation initiation site of the vitamin D receptor gene predicts bone mineral density and vertebral fractures in postmenopausal Italian women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999;14(8):1379-86.
111. Massart F, Brandi ML. Genetics of the bone response to bisphosphonate treatments. *Clinical cases in mineral and bone metabolism*. 2009;6(1):50.
112. Sel SK, Kasap H. Osteoporoz ve İlişkili Genler: VDR, ESR ve COL1A1. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2011;20(4).
113. Duman BS, sleyici u, Tanakol R, Erensoy N, Oztürk M, Yilmazer S. Vitamin D receptor alleles, bone mineral density and turnover in postmenopausal osteoporotic and healthy women. *Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2003;13(5):260-6.
114. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor

gene polymorphism and circulating osteocalcin. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1992;89(15):6665-9.

115. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*. 1994;367(6460):284-7.
116. Salamone L, Ferrell R, Black D, Palermo L, Epstein R, Petro N, et al. The association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density at the spine, hip and whole-body in premenopausal women. *Osteoporosis international*. 1996;6(1):63-8.
117. Tokitan A, Matsumoto H, Morrison NA, Tawa T, Miura Y, Fukamauchi K, et al. Vitamin D receptor alleles, bone mineral density and turnover in premenopausal Japanese women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1996;11(7):1003-9.
118. Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1995;10(9):1283-8.
119. Hansen T, Abrahamsen B, Henriksen F, Hermann A, Jensen L, Hørdér M, et al. Vitamin D receptor alleles do not predict bone mineral density or bone loss in Danish perimenopausal women. *Bone*. 1998;22(5):571-5.
120. Houston L, Grant S, Reid D, Ralston S. Vitamin D receptor polymorphism, bone mineral density, and osteoporotic vertebral fracture: studies in a UK population. *Bone*. 1996;18(3):249-52.
121. Uitterlinden AG, Pols HA, Burger H, Huang Q, van Daele PL, van Duijn CM, et al. A large-scale population-based study of the association of vitamin D receptor gene polymorphisms with bone mineral density. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1996;11(9):1241-8.
122. Uitterlinden AG, Weel AE, Burger H, Fang Y, Van Duijn CM, Hofman A, et al. Interaction between the vitamin D receptor gene and collagen type I α 1 gene in susceptibility for fracture. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001;16(2):379-85.

123. Ferrari S, Rizzoli R, Chevalley T, Eisman J, Bonjour J, Slosman D. Vitamin-D-receptor-gene polymorphisms and change in lumbar-spine bone mineral density. *The Lancet*. 1995;345(8947):423-4.
124. Salamone LM, Glynn NW, Black DM, Ferrell RE, Palermo L, Epstein RS, et al. Determinants of premenopausal bone mineral density: the interplay of genetic and lifestyle factors. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1996;11(10):1557-65.
125. Ferrari S, Rizzoli R, Slosman D, Bonjour JP. Do dietary calcium and age explain the controversy surrounding the relationship between bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorphisms? *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998;13(3):363-70.
126. Dawson-Hughes B, Harris SS, Finneran S. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(12):3657-61.
127. Wishart JM, Horowitz M, Need AG, Scopacasa F, Morris HA, Clifton PM, et al. Relations between calcium intake, calcitriol, polymorphisms of the vitamin D receptor gene, and calcium absorption in premenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(3):798-802.
128. Gennari L, Becherini L, Masi L, Gonnelli S, Cepollaro C, Martini S, et al. Vitamin D receptor genotypes and intestinal calcium absorption in postmenopausal women. *Calcified tissue international*. 1997;61(6):460-3.
129. Zmuda JM, Cauley JA, Danielson ME, Wolf RL, Ferrell RE. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms, Bone Turnover, and Rates of Bone Loss in Older African-American Women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1997;12(9):1446-52.
130. Schubert EL, Lee MK, Newman B, King M-C. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the estrogen receptor gene and breast cancer susceptibility. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1999;71(1):21-7.
131. Brandi ML, Becherini L, Gennari L, Racchi M, Bianchetti A, Nacmias B, et al. Association of the estrogen receptor α gene polymorphisms with

sporadic Alzheimer's disease. *Biochemical and biophysical research communications*. 1999;265(2):335-8.

132. Tempfer CB, Schneeberger C, Huber JC. Applications of polymorphisms and pharmacogenomics in obstetrics and gynecology. *Pharmacogenomics*. 2004;5(1):57-65.
133. Tanaka Y, Sasaki M, Kaneuchi M, Shiina H, Igawa M, Dahiya R. Polymorphisms of estrogen receptor alpha in prostate cancer. *Molecular carcinogenesis*. 2003;37(4):202-8.
134. Gennari L, Merlotti D, De Paola V, Calabrò A, Becherini L, Martini G, et al. Estrogen receptor gene polymorphisms and the genetics of osteoporosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2005;161(4):307-20.
135. Herrington DM, Howard TD, Brosnihan KB, McDonnell DP, Li X, Hawkins GA, et al. Common estrogen receptor polymorphism augments effects of hormone replacement therapy on E-selectin but not C-reactive protein. *Circulation*. 2002;105(16):1879-82.
136. van Meurs JB, Schuit SC, Weel AE, van der Klift M, Bergink AP, Arp PP, et al. Association of 5' estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density, vertebral bone area and fracture risk. *Human Molecular Genetics*. 2003;12(14):1745-54.
137. Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Shiraki M, Orimo H. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1996;11(3):306-11.
138. Sano M, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Emi M, Shiraki M, et al. Association of estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism with osteoporosis. *Biochemical and biophysical research communications*. 1995;217(1):378-83.
139. Han K, Choi J, Moon I, Yoon H, Han I, Min H, et al. Non-association of estrogen receptor genotypes with bone mineral density and bone turnover in Korean pre-, peri-, and postmenopausal women. *Osteoporosis international*. 1999;9(4):290-5.

140. Zhang Z-L, Qin Y-J, Huang Q-R, He J-W, Li M, Zhou Q, et al. Association of estrogen receptor-alpha and vitamin D receptor genotypes with therapeutic response to calcium in postmenopausal Chinese women. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2004;25:1693-7.
141. Ho A, Yeung S, Kung A. PvuII polymorphisms of the estrogen receptor α and bone mineral density in healthy southern Chinese women. *Calcified tissue international*. 2000;66(6):405-8.
142. Han KO, Moon IG, Kang YS, Chung HY, Min HK, Han IK. Nonassociation of estrogen receptor genotypes with bone mineral density and estrogen responsiveness to hormone replacement therapy in Korean postmenopausal women. *J Clin Endocr Metab*. 1997;82(4):991-5.
143. Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, Piaseu N, Chailurkit L, Sirisriro R, et al. Estrogen receptor gene polymorphism is associated with bone mineral density in premenopausal women but not in postmenopausal women. *Journal of endocrinological investigation*. 1998;21(8):487-93.
144. Mizunuma H, Hosoi T, Okano H, Soda M, Tokizawa T, Kagami I, et al. Estrogen receptor gene polymorphism and bone mineral density at the lumbar spine of pre- and postmenopausal women. *Bone*. 1997;21(5):379-83.
145. Zhang Y-Y, Long J-R, Liu P-Y, Liu Y-J, Shen H, Zhao L-J, et al. Estrogen receptor α and vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density: association study of healthy pre-and postmenopausal Chinese women. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003;308(4):777-83.
146. Vandevyver C, Vanhoof J, Declerck K, Stinissen P, Vandervorst C, Michiels L, et al. Lack of association between estrogen receptor genotypes and bone mineral density, fracture history, or muscle strength in elderly women. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1999;14(9):1576-82.

147. Aerssens J, Dequeker J, Peeters J, Breemans S, Broos P, Boonen S. Polymorphisms of the VDR, ER and COLIA1 genes and osteoporotic hip fracture in elderly postmenopausal women. *Osteoporosis international*. 2000;11(7):583-91.
148. Bagger Y, Jørgensen H, Heegaard A-M, Bayer L, Hansen L, Hassager C. No major effect of estrogen receptor gene polymorphisms on bone mineral density or bone loss in postmenopausal Danish women. *Bone*. 2000;26(2):111-6.
149. Brown MA, Haughton MA, Grant SF, Gunnell AS, Henderson NK, Eisman JA. Genetic control of bone density and turnover: role of the collagen 1 α 1, estrogen receptor, and vitamin D receptor genes. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001;16(4):758-64.
150. Willing M, Sowers M, Aron D, Clark MK, Burns T, Bunten C, et al. Bone mineral density and its change in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998;13(4):695-705.
151. Ioannidis J, Stavrou I, Trikalinos TA, Zois C, Brandi ML, Gennari L, et al. Association of polymorphisms of the estrogen receptor α gene with bone mineral density and fracture risk in women: a meta-analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002;17(11):2048-60.
152. Mann V, Hobson EE, Li B, Stewart TL, Grant SF, Robins SP, et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *Journal of Clinical Investigation*. 2001;107(7):899.
153. Bou-Gharios G, De Crombrughe B. Type I collagen structure, synthesis and regulation. *Principles of bone biology* JP Bilezikian, LG Raisz and TJ Martin (Eds) Elsevier, Amsterdam, The Netherlands. 2008:285-318.
154. Mann V, Ralston S. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone*. 2003;32(6):711-7.

155. Ralston SH, Uitterlinden AG, Brandi ML, Balcells S, Langdahl BL, Lips P, et al. Large-scale evidence for the effect of the COLIA1 Sp1 polymorphism on osteoporosis outcomes: The GENOMOS study. *Plos Medicine*. 2006;3(4):515-23.
156. Bid HK, Konwar R, Aggarwal C, Gautam S, Saxena M, Nayak VL, et al. Vitamin D receptor (FokI, BsmI and TaqI) gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus: a North Indian study. *Indian journal of medical sciences*. 2009;63(5):187.
157. Jin S-Y, Hong S-J, Yang HI, Park S, Yoo M-C, Lee HJ, et al. Estrogen receptor-alpha gene haplotype is associated with primary knee osteoarthritis in Korean population. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(5):R415-21.
158. Lei S-F, Deng F-Y, Liu X-H, Huang Q-R, Qin Y, Zhou Q, et al. 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*. 2003;21(1):34-42.
159. Díez-Pérez A, González-Macías J. Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition. *Osteoporosis international*. 2008;19(11):1511-6.
160. Yaman A, Özdemir O, Kutsal YG. Osteoporoz Tedavisine Yetersiz Yanıt.
161. Efesoy A, Yılmaz Ö, Erden G, Güçtekin A, Bodur H, Yıldırım kaya M. Relationship of the vitamin D receptor and Collagen Ia1 gene polymorphisms with low bone mineral density and vertebral fractures in postmenopausal Turkish women. *Archives of Rheumatology*. 2011;26(4):295-302.
162. Tanrıover MD, Tatar GB, Ulutürk TD, Erden DD, Tanrıover A, Kilicarslan A, et al. Evaluation of the effects of vitamin D receptor and estrogen receptor 1 gene polymorphisms on bone mineral density in postmenopausal women. *Clinical rheumatology*. 2010;29(11):1285-93.

163. Yoldemir T, Yavuz D, Anik G, Verimli N, Erenus M. Vitamin D receptor gene polymorphisms in a group of postmenopausal Turkish women: association with bone mineral density. *Climacteric*. 2011;14(3):384-91.
164. Marc J, Prezelj J, Komel R, Kocijancic A. VDR genotype and response to etidronate therapy in late postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 1999;10(4):303-6.
165. Palomba S, Numis FG, Mossetti G, Rendina D, Vuotto P, Russo T, et al. Effectiveness of alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis: relationship with BsmI vitamin D receptor genotypes. *Clinical endocrinology*. 2003;58(3):365-71.
166. Palomba S, Numis FG, Mossetti G, Rendina D, Vuotto P, Russo T, et al. Raloxifene administration in post-menopausal women with osteoporosis: effect of different BsmI vitamin D receptor genotypes. *Human reproduction*. 2003;18(1):192-8.
167. Palomba S, Orio F, Russo T, Falbo A, Tolino A, Manguso F, et al. BsmI vitamin D receptor genotypes influence the efficacy of antiresorptive treatments in postmenopausal osteoporotic women. A 1-year multicenter, randomized and controlled trial. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2005;16(8):943-52.
168. Creatsa M, Pliatsika P, Kaparos G, Antoniou A, Armeni E, Tsakonas E, et al. The effect of vitamin D receptor BsmI genotype on the response to osteoporosis treatment in postmenopausal women: a pilot study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2011;37(10):1415-22.
169. Erdogan M, Yıldız H, Artan S, Solak M, Taşcıoğlu F, Dünder Ü, et al. Association of estrogen receptor alpha and collagen type I alpha 1 gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2011;22(4):1219-25.

170. Qureshi A, Herd R, Blake G, Fogelman I, Ralston S. COL1A1 Sp1 polymorphism predicts response of femoral neck bone density to cyclical etidronate therapy. *Calcified tissue international*. 2002;70(3):158-63.
171. Simsek M, Cetin Z, Bilgen T, Taskin O, Luleci G, Keser I. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in Turkish patients with or without COL1A1 Sp1 binding site polymorphism. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2008;34(1):73-7.
172. Özbaş H, Onrat ST, Özdamar K. Genetic and environmental factors in human osteoporosis. *Molecular biology reports*. 2012;39(12):11289-96.
173. Rapuri P, Gallagher J, Knezetic J, Haynatzka V. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms are associated with changes in bone remodeling markers and treatment response to estrogen. *Maturitas*. 2006;53(4):371-9.
174. Ongphiphadhanakul B, Chanprasertyothin S, Payatikul P, Tung S, Piaseu N, Chailurkit L, et al. Oestrogen-receptor- α gene polymorphism affects response in bone mineral density to oestrogen in post-menopausal women. *Clinical endocrinology*. 2000;52(5):581-5.
175. Massart F. Human races and pharmacogenomics of effective bone treatments. *Gynecol Endocrinol*. 2005;20(1):36-44.
176. Heilberg IP, Hernandez E, Alonzo E, Valera R, Ferreira LG, Gomes SA, et al. Estrogen receptor (ER) gene polymorphism may predict the bone mineral density response to raloxifene in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Renal failure*. 2005;27(2):155-61.
177. Zhang Z-l, He J-w, Qin Y-j, Huang Q, Liu Y, Hu Y, et al. Association of bone metabolism related genes polymorphisms with the effect of raloxifene hydrochloride on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with osteoporosis. *Chinese Journal of Medical Genetics*. 2006;23(2):129.
178. Marini F, Falchetti A, Silvestri S, Bagger Y, Luzi E, Tanini A, et al. Modulatory effect of farnesyl pyrophosphate synthase (FDPS) rs2297480 polymorphism on the response to long-term amino-bisphosphonate

treatment in postmenopausal osteoporosis*. *Current Medical Research and Opinion®*. 2008;24(9):2609-15.

179. Choi HJ, Choi JY, Cho SW, Kang D, Han KO, Kim SW, et al. Genetic polymorphism of geranylgeranyl diphosphate synthase (GGSP1) predicts bone density response to bisphosphonate therapy in Korean women. *Yonsei medical journal*. 2010;51(2):231-8.
180. Olmos JM, Zarrabeitia MT, Hernandez JL, Sanudo C, Gonzalez-Macias J, Riancho JA. Common allelic variants of the farnesyl diphosphate synthase gene influence the response of osteoporotic women to bisphosphonates. *Pharmacogenomics J*. 2012;12(3):227-32.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Şirin Akbulut Aytürk

Doğum Yeri: Isparta

Doğum Tarihi: 07.08.1984

EĞİTİM

1990-1993: Atatürk İlkokulu, Ortaklar /Aydın

1993-1995: Orhan Delgen İlkokulu, Ortaklar /Aydın

1995-1999: Söke hilmi Fırat Anadolu Lisesi, Söke/Aydın

1999-2002: Türk Eğitim Vakfı Anadolu Lisesi, Denizli

2002-2009: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

2009-2015: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR ABD. Araştırma Görevlisi,
Ankara

11. EK.1

OSTEOPOROZ TAKİP FORMU

Tarih:

Adı Soyadı:

Boy:

Dosya no:

Kilo:

Doğum tarihi:

VKİ:

Cinsiyet: 1) kadın 2) erkek

Medeni durum: 1) bekar 2) evli

Eğitim durumu: 1) okur yazar değil 2) okur yazar 3) ilkokul

4) ortaokul 5) lise 6) yüksekokul

Meslek:

Adres/Tel:

Yasadığı yer : 1) kırsal alan 2) şehir

Özgeçmiş:

Sistemik hastalık :

Sürekli kullandığı ilaç:

Steroid:

Beslenme alışkanlığı:

Süt: 1) 3 bardak /gün

peynir: 1) > 3 kibrit kutusu/gün

2) 1-2 bardak / gün

2) 1-2 kibrit kutusu/gün

3) haftanın bazı günleri

3) < 1 kibrit kutusu/gün

4) haftada 1 bardaktan az

4) çok seyrek

5) çok seyrek

Yoğurt: 1) 1 kase /gün

çay: 1) 1-3 çay bardağı/gün

2) haftada 3 kase

2) 4-10 çay bardağı /gün

3) haftada 3 kaseden az

3) >10 çay bardağı/gün

4) 15 günde 1 kase

4) içmiyor

5) çok seyrek

>3 fincan /gün kahve : 1) evet 2) hayır

4 bardak /gün kola , vb: 1) evet 2) hayır

Alkol: 1) yok

sigara 1) yok

2) var... ..kaç yıldır:

Sıklığı: hergün

Haftada 5-6 gün

Haftada 3-4 gün

Haftada 1-2 gün

Ayda 1-2 kez

Yılda 1-2 kez

2) var.... Kaç yıldır:

kaç adet sigara/gün

3)bırakmış kaç yıl önce bırakmış

kaç yıl içmiş:

kaç adet sigara/gün :

Soygeçmiş:Ailede kamburlaşma: 1) evet 2) hayır 3) bilmiyor

Ailede omurga veya kalça kırığı:1) evet 2) hayır 3)bilmiyor

Ailede boy kısalma: 1) evet 2) hayır 3) bilmiyor

Osteoporoz tanısı ne zaman kondu:

Osteoporoz ilaçları:

	Başlama tarihi	Kullanma süresi	dozu	Yan etki
kalsiyum				
D vitamini				
alendronat				
risedronat				
raloksifen				
Kalsitonin				
hrt				
stronsiyum				
pth				

Adet düzensizliği öyküsü:

3 aydan uzun süre doğum kontrol hapı kullanımı:

Menopoza girme yaşı:

Kırık öyküsü: 1) var 2) yok

Kırık yeri	Sayı	Yas
Vertebra		
Kalça		

Kaburga		
Önkol		
Diğer		

Risk faktörleri:

Boyda kısalma: 1) yok 2) var kaç cm?.....

4 haftadan uzun süreli immobilizasyon: 1)yok 2) var

Giyim şekli: 1) modern

Güneşlenme alışkanlığı: 1) hiç

2) geleneksel kapalı

2) 1 ay/yıl

3) tam kapalı

3) > 1 ay/yıl

Düzenli egzersiz: 1) sedanter

2) haftada 3 gün aktivite (yürüyüş, bağ-bahçe işleri, vb)

3) profesyonel sporcu

LABORATUAR -1

TARİH				
SERUM				
HB				
WBC				
PLT				
SEDİM				
CA				
P				
ALP				
ALT				
KRE				

LABORATUAR 2 (SECONDER OSTEOPOROZ ARAŞTIRILMASI)

TARİH				
TSH				
PTH				

KALSİTONİN				
25-OH-VİTD				

LABORATUAR 3 (KEMİK DÖNGÜSÜ BELİŞRTEÇLERİ)

TARİH				
KALSİTONİN				
OSTEOKALSİN				

DEXA:

TARİH		
CİHAZ MODELİ		
AP LOMBER L1		
L2		
L3		
L4		
L1-L4		
VARSA LATERAL L1-L4		
FEMUR BOYUN		
TROKONTER		
İTER		
TOTAL		
WARDS		

PLAN:

VERDİĞİMİZ TDV:

RESEPTÖR: