

T.C.
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

OSTEOPOROTİK KALÇA ÇEVRESİ KIRIKLARININ
D VİTAMİNİ RESEPTÖR GENİ POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Güven ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ahmet EGE

ZONGULDAK

2008

T.C.
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

OSTEOPOROTİK KALÇA ÇEVRESİ KIRIKLARININ
D VİTAMİNİ RESEPTÖR GENİ POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Güven ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ahmet EGE

ZONGULDAK

2008

TEZ ONAY TUTANAĞI

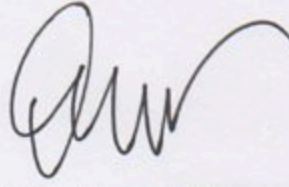
Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Osteoporotik Kalça Çevresi Kırıklarının D Vitamini Reseptör Geni Polimorfizmi İle İlişkisi

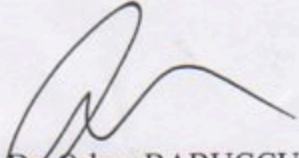
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Güven ÖZTÜRK

Tez Savunma Tarihi: 09/01/2009

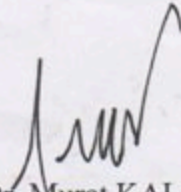
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ahmet EGE




Prof. Dr. Ahmet EGE
Jüri Başkanı



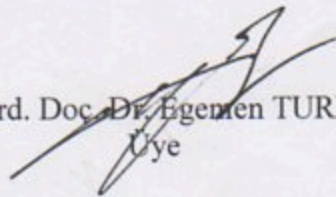
Doç. Dr. Orhan BABUÇU
Üye



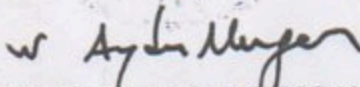
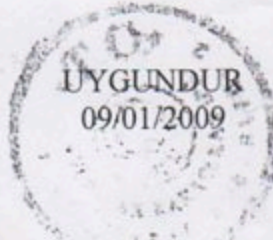
Doç. Dr. Murat KALAYCI
Üye



Yrd. Doç. Dr. Ahmet BAYAR
Üye



Yrd. Doç. Dr. Egemen TURHAN
Üye



Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN
Dekan

TEŞEKKÜR

Eğitim sürecimde mesleki ve manevi her türlü desteğini esirgemeyen, başta Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ahmet EGE'ye;

Bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve her konuda yardımlarını gördüğüm kıymetli hocalarım Doç. Dr. Selçuk KESER, Yrd. Doç. Dr. Ahmet BAYAR ve Yrd. Doç. Dr. Egemen TURHAN'a;

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışma şansına eriştiğim arkadaşlarım Dr. Bilal KOYUNCU, Dr. Volkan ÜNAY, Dr. M. Kemal AKÇA ve Dr. Onur KAYMAKÇI'ya

Çalışmamın genetik incelemelerinde katkılarından dolayı Doç. Dr. Ahmet DURSUN'a ve tüm Tıbbi Genetik Anabilim Dalı çalışanlarına;

İstatistiksel analizlerde katkılarını sunan Doç. Dr. Handan Ankaralı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca beni bu seviyeye getiren aileme, eğitimim boyunca hiçbir konuda desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Ayşegül'e, yokluğuma katlanan oğlum Alper ve kızım Gülnaz'a her şey için teşekkürler.

Güven ÖZTÜRK
Zonguldak, 2008

ÖZET

Öztürk Güven. Osteoporotik Kalça Çevresi Kırıklarının D Vitamini Reseptör Geni Polimorfizmi İle İlişkisi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanlık Tezi, Zonguldak 2008.

D vitamini gen polimorfizminin kırık riskinde belirleyici bir etken olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada osteoporotik femur proksimal uç kırığı bulunan olgularda; D vitamini gen polimorfizmi ile kemik mineral yoğunluğu ve kemik kırılabilirlik riski arasındaki ilişki irdelenmiştir.

Osteoporotik femur proksimal uç kırığı bulunan 30 hasta (27 kadın, 3 erkek) “vaka grubu” olarak çalışmaya alınmıştır. Herhangi bir patolojik kırık öyküsü bulunmayan ancak çeşitli nedenlerden dolayı kliniğimize başvurmuş ve ilk kez primer osteoporoz tanısı alan 26 hastadan (22 kadın, 4 erkek) ise “kontrol grubu” oluşturulmuştur.

Yaş, cinsiyet ve polimorfizm ile hastalık arasındaki ilişki çoklu “binary lojistik regresyon” analizi ile değerlendirilmiştir.

Hastalar D vitamini gen polimorfizmi açısından incelendiğinde vaka grubunda 16 hastada FF genotipi saptanırken 14 hastada Ff genotipi varlığı gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise 16 hastada FF genotipi varlığı saptanırken 10 hastada ise Ff genotipi izlenmiştir.

Genotip dağılımları açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır. Allel sıklığı açısından hasta ve kontrol gruplarında yapılan istatistiksel incelemede anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda osteoporotik kalça kırığı ile araştırılmış olan D vitamini reseptörü Fok 1 genotipi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: D vitamini gen polimorfizmi, kalça kırığı, KMY, osteoporoz, kırık riski.

SUMMARY

Öztürk Güven. The Evaluation of Relationship Between The Proximal Hip Fractures and Vitamin D Receptor Gene Polymorphism. Zonguldak Karaelmas University Faculty of Medicine, Department of Orthopaedics And Traumatology Thesis, Zonguldak.

The effect of Vitamin D gene polymorphism as a determinant factor on the risk of fractures is not known definitely. In this study we examine the relationship between Vitamin D gene polymorphism, bone mineral density and the risk of bone fragility in the cases with osteoporotic proximal femur fracture.

30 patients (27 female, 3 male) with osteoporotic proximal femur fracture were included in our study as “study group”. 26 patients (22 female, 4 male) whom applied on our clinic for other reasons with no history of pathological fractures that were diagnosed as primary osteoporosis were included to study as “control group”.

The relationship between age, gender, polymorphism and osteoporosis was evaluated with multiple “binary logistic regression” analysis.

In the study group; FF genotype was detected in 14 patients while Ff genotype was detected in 16 patients in regard of Vitamin D gene polymorphism. However FF homozygote genotype was detected in 16 patients whilst Ff heterozygote genotype was detected in 10 patients in control group.

When we consider the distribution of genotypes; we assigned no significant statistical differences between the groups. Also we documented that there were no significant statistical differences between the groups in regard of allele frequency.

As a result, in our study we assign that there was no significant relationship between osteoporotic hip fracture and Vitamin D receptor Fok 1 genotype.

Keywords: Vitamin D gene polymorphism, hip fracture, BMD, osteoporosis, risk of fracture

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Osteoporoz.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve Osteoporotik Kırıklarda Risk Etmenleri	3
2.1.3. Patogenez	4
2.1.4. Kemik Döngü Belirteçleri.....	6
2.1.5. Sınıflandırma.....	6
2.1.6. Osteoporoz ve Vitamin D gen polimorfizmi	8
2.2. Kalça Çevresi Kırıkları.....	8
2.2.1. Tarihçe	8
2.2.2. Anatomi	9
2.2.3. Femur Proksimal Uç Kırıkları.....	13
2.3. Vitamin D (1, 25 dihidroksivitamin- D ₃)	14
2.3.1. Tanım.....	14
2.3.2. D Vitamini metabolizması	15
2.3.3. Vitamin D'nin kalsiyum metabolizmasındaki rolü	16
2.3.4. Vitamin D'nin kalsiyum metabolizmasıyla ilişkili olmayan dokulardaki rolü.....	17
2.3.5. Vitamin D reseptörü	18
2.3.6. VDR Geni Ekspresyonunun Düzenlenmesi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Olgu Seçimi ve Çalışma Grupları	22

3.1.1. Radyolojik Değerlendirme.....	22
3.1.2. DEXA ölçümü.....	23
3.1.3. Genetik Değerlendirme.....	23
3.1.4. İstatistiksel Değerlendirme	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA.....	29
6. KAYNAKLAR.....	34
7. EKLER.....	42
EK 1. ETİK KURUL ONAYI.....	42

KISALTMALAR

DBP	: Vitamin D Bağlayan Protein
DEXA	: Dual Enerji X Ray Absorbtiometri
D-PYR	: Üriner Deoksiirilidoline
KAP	: Kemik Alkalen Fosfataz
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
OPG	: Osteoprotogerin
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PICP	: Tip I Kollagen C terminal polipeptid
PINP	: Tip I Kollagen N terminal polipeptid
PTH	: Parathormon
PYR	: Üriner Prilidoline
RANK	: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B
RANKL	: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligandı
RFLP	: Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi
SS	: Standart Sapma
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VDRE	: Vitamin D Reseptör Elementi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. Proksimal femur.....	10
2. Femur üst ucu iç yapısı	11
3. Singh indeksi değerlendirmesi.....	11
4. Kalkar femorale	12
5. Vitamin D Reseptörünün Yapısı.....	19
6. Polimorfizm bölgeleri	21
7. D vitamin Fok 1 gen polimorfizmi	24

TABLULAR

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Osteoporoz için farklı sınıflandırma yöntemleri.....	7
2. Bazı genlerin ekspresyonunda rol alan VDRE tipleri ve dizileri	20
3. Gruplara göre cinsiyet dağılımı	26
4. Gruplara göre yaş dağılımı	26
5. Gruplara göre genotip dağılımı.....	27
6. Gruplara göre allel sıklığı.....	27
7. Gruplarda polimorfizm, yaş ve cinsiyetin lojistik regresyon analizinde incelenmesi	28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz, azalmış kemik kitlesi ile kemiğin mikro yapısının bozulduğu, kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artışla karakterize metabolik bir iskelet hastalığıdır (1). Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 1994 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 65 yaşın üzerindeki kadınların %35'inde osteoporoz olduğunu ve buna bağlı olarak 1.5 milyon yeni kırık oluştuğunu bildirmiştir (2). ABD'de osteoporozu bulunan 1.2-1.5 milyon hastada her yıl düşük enerjili travmalarla kırıklar oluşmaktadır. Bunların yaklaşık 280.000 tanesi kalça kırıkları iken, 500.000'i omurga kırıklarıdır. Bu hastaların ABD ekonomisine maliyeti ise 1992 yılı verilerine göre 10 milyar doları aşmaktadır (3).

Osteoporozun klinik önemi, oluşabilecek kırıklar ve bunlara eşlik eden komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır. Ülkemizde 1996-1997 yılları içinde gerçekleştirilen bir çalışmada, kadınlarımızın %65'inden fazlasının osteoporozun kalça kırıklarına yol açtığından habersiz olduğunu ortaya koymuştur (4) Femur proksimal uç kırıkları sonrasında ilk bir yıl içindeki mortalite oranı % 13 ile % 37 arasında değişmektedir (5). Elli yaşın üzerinde kalça, omurga veya ön kol distalinde yaşam boyu kırık riski beyaz kadınlarda yaklaşık %40, erkeklerde ise %13' dür (6). Kalça kırığı sonrasında kadınların %50'sinde günlük aktivitelerde işlevsel bağımlılık geliştiği ve %19'unun da uzun dönemde evde hemşire bakımına gereksinim duyduğu bildirilmiştir (7).

Günümüzde ortalama yaşam süresinin uzamasına paralel olarak artış gösteren bu hastalık, sağlık harcamalarında önemli bir yer tutmakta ve neden olduğu mortalite-morbidite sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak yerini korumaktadır.

Vitamin D₃'ün en önemli fonksiyonları, barsaktan kalsiyum emilimini sağlayarak, serumda normal kalsiyum ve fosfor seviyelerini korumak ve osteoklastları uyatarak kemik rezorpsiyonunu arttırmaktır (8-11). Vitamin D₃ metabolizması, kalsiyum dengesinin düzenlenmesinde temel bir rol oynar. Vitamin D Reseptör genindeki mutasyonların vitamin D metabolizmasında çeşitli düzensizliklere yol açtığı bildirilmiştir (9,12-14). Ayrıca VDR, kalsiyum metabolizması ile ilişkili olmayan dokularda da bulunur. Bu dokular vitamin D₃'e

değişik yollarla cevap verirler. Vitamin D₃ 'ün en çok ilgi çeken yönlerinden biri de çoğalmayı engelleyici ve farklılaşmayı sağlayıcı özellikleridir (10).

Osteoporozu önemli bir halk sağlığı sorunu haline getiren en ciddi komplikasyon oluşabilecek kırıklardır. Kırık riski açısından kemik kütlesi önemli bir parametredir. Son zamanlarda VDR geninin 3' ve 5' uç bölgelerindeki polimorfizmlerin, kemik mineral yoğunluğunun ve kalsiyum metabolizmasının belirleyicisi olabileceği ileri sürülmektedir (9,12-15). Morrison ve ark. VDR genindeki Bsm I polimorfizmlerinin, kemik mineral yoğunluğunu %75'in üzerinde bir oranla belirlediğini bildirmişlerdir (16). Bundan dolayı VDR genindeki polimorfizmlerin metabolik kemik hastalıklarından biri olan osteoporoz riskini de belirleyebileceği öne sürülmektedir (8,9,12,17).

Bu çalışma, osteoporotik femur proksimal uç kırığı saptanan hastalarda Vit. D reseptör gen polimorfizminin varlığını araştırmak ve böylece osteoporotik hastalarda Vit. D gen polimorfizminin kırık riski üzerindeki etkileri hakkında tüm dünyada yaygın olarak sürdürülen çalışmalara ülkemizden de katkıda bulunmak amacıyla tıpta uzmanlık tezi olarak hazırlanmıştır.

Çalışmada, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğine başvuran hastalardan osteoporotik femur proksimal uç kırığı tanısı konmuş ve daha önce bu rahatsızlığa yönelik herhangi bir tıbbi tedavi almamış 30 olgu "hasta grubu"nu oluşturmuştur. İlk kez primer osteoporoz tanısı alan, düşme sonucunda oluşmuş bir kırık öyküsü bulunmayan 26 olgu da "kontrol grubu"nu oluşturmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoporoz

2.1.1. Tanım

Osteoporoz düşük kemik kütlesi, kemik dokunun mikro yapısının, kalitesinin bozukluğu ve kemik gücünün azalması ile kırık için risk artışına yol açan bir iskelet sistemi hastalığıdır. Kemik rezorbsiyon ve yeni kemik oluşumu ile sürekli bir yenilenmenin olduğu canlı bir dokudur.

2.1.2. Epidemiyoloji ve Osteoporotik Kırıklarda Risk Etmenleri

Osteoporoz epidemiyolojisinde kişi, zaman ve çevre özellikleri belirleyicidir. Yaş, cinsiyet, etnik yapı, ırk farklılıkları, beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı ve egzersiz, coğrafik özellikler, genetik faktörler, ilaç kullanımı, dini inanışlar ve kültürel yapı gibi pek çok etken bu özellikler arasında yer almaktadır.

Bölgesel farklara göre değişmekle beraber primer osteoporoz; 50-60 yaş arası kadınlarda %40-55, 60-70 yaş arasında %75, 70 yaş üzerinde ise %85-90 oranında görülmektedir. Beyaz ırkta 50 yaş üstü kadınların %40'ı, erkeklerin de %13'ü yaşamının geri kalanında osteoporotik kırık geçirme riski ile karşı karşıyadır (18). Hayat boyu kalça kırığı geçirme prevalansı %15 olarak bildirilmekte ve kadınlarda bu oranın 2 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir. Femur proksimal uç kırıklarının mortalitesi diğer kırıklara oranla daha yüksektir (19).

MEDOS (Akdeniz Osteoporoz) çalışmasında düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri ve düşük fiziksel aktivite, kısa doğurganlık süresi, diyetle alınan kalsiyumun eksikliği, güneş ışınlarından yeterince yararlanamama osteoporozda risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Beslenme, sedanter yaşam, sigara, alkol, kafein tüketimi, ilaçlar gibi özellikler değiştirilebilen risk faktörleriyken; yaş, genetik, cinsiyet, ırk gibi özellikler ise değiştirilemeyen etmenler olarak bildirilmiştir (20).

Osteoporozun epidemiyolojisi hakkında net bilgiler oluşmamıştır. Çünkü hastalığın standartlaştırılmış bir tanı ölçütü geliştirilememiştir. En nesnel bulgusu

kırık olduğu için epidemiyoloji daha çok kırıklar üzerine yoğunlaşmıştır. Kırık açısından incelenmiş en iyi risk faktörü KMY'dur. Kırık riski düşük KMY' da artmaktadır. KMY' da 1 SS azalma kırık riskini 1.5- 3 kat arttırmaktadır (18).

Osteoporotik kırıklarda düşme en önemli risk faktörüdür. Düşme nedenleri kişiye özel veya çevresel şartlardan etkilenecek oluşmaktadır. Kas gücünde azalma, dengesizlik, yürüme bozuklukları, görme bozuklukları gibi bireysel özellikler yanında kaygan yüzeyler, takılma, kötü aydınlatma gibi çevresel şartlar da düşmeye zemin hazırlamaktadır.

Yaşlıların üçte biri en az yılda bir kez düşmektedir. Ancak bunların kırıkla sonuçlanması için belli özellikler gerekmektedir. Yaşlı bireylerde boy mesafesinden her 100 düşmeden biri kırıkla sonuçlanmaktadır. Cumming ve ark. düşmenin kalça kırığı ile sonuçlanması için; Kalça çevresine doğrudan travma, düşme sırasında aktif koruyucu mekanizmaların gerçekleştirilememesi ve bölgesel yumuşak dokularda pasif enerji absorpsiyonun yetersiz kalması gibi koşulların gerekliliğini bildirmiştir (21).

2.1.3. Patogenez

İnsan iskeletinin %80'i kortikal, % 20'si trabeküler kemikten oluşmuştur. Kemik mineralize kollajen çatısı bulunan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Kemik matriks elemanlarının %65'i inorganik (%95'i kalsiyum hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$), %35'i de organik bileşenlerden oluşmaktadır. Organik kısmın kuru ağırlığının yaklaşık %70'i sudur. Organik içeriğin %90'ı; tip I kollajen, kollajen olmayan proteinler ve lipidlerden meydana gelmektedir. Geri kalan %10' luk organik kısmı da osteoblast, osteoklast ve osteositleri içeren elemanlar oluşturmaktadır.

Kollajen olmayan proteinler arasında osteokalsin (kemik gla proteini), osteonektin, fibronektin, osteopontin ve kemik sialoproteinleri yer almaktadır. Matrikste kemik döngüsünde düzenleyici etkileri bulunan büyüme faktörleri de bulunmaktadır.

Kemik yapımından sorumlu olan osteoblastlar tarafından; osteokalsin (kemik gla proteini), alkelen fosfataz, kemik sialoprotein, tip I kollajen, osteopontin, proteoglikanlar, sitokinler, büyüme faktörleri gibi matriks elemanları

sentezlenmektedir. Osteoblastların ayrıca osteoklast farklılaşması ve işlevinde önemli görevleri vardır. Osteoblastlar yapmış oldukları mineralize kemik ile çevrelenir ve zamanla osteosit haline gelirler (22).

Osteositlerin ise; kemiğe binen fiziksel uyarıları ürettiği bazı kimyasal haberciler sayesinde algılayarak, kemik yeniden biçimlendirilmesinde “remodeling” rol aldıkları öne sürülmektedir. Bu kimyasal habercilere örnek olarak glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, nitrik oksit, prostoglandinler ve insulin benzeri büyüme faktörü örnek verilebilir. Kalsitonin tarafından direkt olarak uyarılırlar ve parathormon (PTH) tarafından inhibe edilirler.

Osteoklastlar hematopoetik sistemin ana hücrelerinden (monosit-makrofaj progenitör) köken alan büyük multinükleer hücrelerdir. Kemik yıkımı sırasında bir proton pompası yardımı ile hidrojen iyonlarını ortama salarak kemik minerallerinin eritilmesini sağlarlar. Asit hidrolazların yarattığı asit ortamda kemik matriks parçalanmaktadır (23).

Kemik rezorpsiyonu osteoblastik ve osteoklastik kökenden gelen hücrelerin karmaşık etkileşimleri ile düzenlenmektedir. Osteoklastlar, muhtemelen kemik iliğinin stromal hücrelerinin prekürsörleri olan NFkB RANK ligantının (RANKL) reseptör aktivatörünü eksprese eden osteoblastik kökenden gelen hücrelerin etkileşimi ile ortaya çıkmaktadırlar. Ligand (RANKL) osteoklastogenesi başlatmak için preosteoklastlar üzerindeki RANK reseptörüne bağlanır. Bu etkileşim osteoklast oluşumunu arttırmakla beraber, onların rezorpsiyon aktivitelerini de yükseltmekte, yaşam sürelerini uzatmaktadır. Osteoprotogerin (OPG) reseptörü RANK ile birleşerek RANK ile RANKL etkileşimini engeller ve osteoklast aktivasyonunu önler. Parathormon (PTH), 1,25 dihidroksivitamin D ve tiroid hormonları RANKL ekspresyonunu arttırmakta ve OPG’i engellemektedirler.

Östrojen osteoklast biçimlenmesini baskılayarak, osteoklastların sayısını azaltmaktadır. Östrojen kemik doku üzerine etki ederken IL-1, IL-6 veya TNF- α gibi sitokinleri değiştirme yoluyla hareket edebilmektedir. Aynı zamanda OPG yapımını arttırmak için osteoblastlar ve osteoklast apoptozisini arttırmak için TGF- β yoluyla osteoklastlar üzerine direkt etkisi bulunmaktadır (24).

Osteoporoz aslında iskeletin anlatılan bu fizyolojik dengesini yitmesidir.

2.1.4. Kemik Döngü Belirteçleri

Kemik döngü belirteçleri KMY ölçümlerini tamamlayan farklı bilgiler sağlayarak, osteoporoz takip ve tedavisine yardımcı olmuşlardır. Yeniden şekillendirilme “remodeling” siklusunda rezorpsiyon ve formasyon beraber işleyen bir süreçtir. Bu iki durumun belirteçlerinin seviyeleri antirezorptif ve anabolik ilaç tedavisindeki cevaba paralel olarak; kemik formasyonunda 3 ile 6 ay içinde, kemik rezorpsiyonunda ise 1 ile 3 ay içinde artıp azalmaktadır. Kemik formasyon belirteçleri arasında serum osteokalsin, kemik alkalin fosfatı (KAP) ve tip I kollajenin C-N terminal propeptidleri (PICP-PINP) yer alırken; kemik rezorpsiyon belirteçleri arasında üriner hidroksprolin, üriner prilidoline (PYR), üriner deoksiprilidoline (D-PYR), üriner tip I kollojene çapraz bağlı N-telopeptid (uNTx) ve serum tip I kollajene çapraz bağlı C-telopeptid (uCTx ve sCTx) yer almaktadır (6).

2.1.5. Sınıflandırma

Osteoporoz için farklı sınıflandırma yöntemleri mevcuttur. Yaşa, lokalizasyona, tutulan kemik dokuya, etyolojiye ve histolojik görünüme göre sınıflandırmalar mevcuttur (Tablo1).

Primer osteoporoz östrojen ve kalsiyum yetersizliği veya yaş dışında özgül patolojilerin yer almadığı menopoz sonrası kadınlarda ve yaşlı erkeklerde görülen osteoporozu tanımlamak için kullanılmaktadır. Primer osteoporoz; postmenopozal (tip I) ve senil (tip II) osteoporoz olarak ikiye ayrılmıştır. Sekonder osteoporoz ise; endokrin bozukluklar, malignensi, çeşitli ilaçlar, kollajen sentez bozukları, hepatik ve gastrointestinal sorunlar, beslenme ve immobilizasyon gibi nedenlerle oluşmaktadır.

Tablo 1. Osteoporoz için farklı sınıflandırma yöntemleri.

Yaşa göre	Juvenil Erişkin Senil
Tutulan kemik dokuya göre	Trabeküler Kortikal
Etyolojiye göre	Primer Sekonder
Lokalizasyona göre	Genel Bölgesel
Histolojik görünümüne göre	Hızlı döngülü “turnover”li Yavaş döngülü “turnover”li

Osteoporoz; postmenoposal beyaz kadınlardaki KMY’nun, gençlerdeki ortalama değerin 2.5 SS altında olması (T skoru) olarak da tanımlanmıştır (25). DSÖ çalışma grubu raporlarında T skorunu esas almışlar ve aşağıdaki kategorileri önermişlerdir:

- 1. Normal:** Genç normal değerin 1 standart sapmadan daha fazla altında olmayan bir KMY değeri (T skoru ≥ -1)
- 2. Düşük kemik kütlesi (osteopeni):** Genç normal değerin 1-2.5 SS altında olan bir KMY değeri (T skoru < -1 ve > -2.5)
- 3. Osteoporoz:** Genç normal değerin 2.5 veya daha fazla SS altında olan bir KMY değeri (T skoru ≤ -2.5)
- 4. İleri osteoporoz:** Genç normal değerin 2.5 veya daha fazla SS altında olan bir KMY değeri (T skoru ≤ -2.5) ve birlikte bir veya daha çok kırık kemik bulunması.

Kırık değerlendirmesinde, var olan riskin bilinen her yönünü göz önüne almak ve sadece KMY ’nu temel alarak karar vermemek gerekmektedir. Bu nedenle osteoporoz ve kırık değerlendirmesi arasında ayırım yapılmamıştır. Kırık riski açısından kemik kütlesi önemli bir parametredir. Ancak kemik yoğunluğu yanında kemiğin mikro mimarisi ve trabekül yapısı da kırık riski açısından önem taşımaktadır. KMY ’dan bağımsız bir şekilde kemik kalitesini belirlemek klinik yöntemlerle mümkün

değildir. Ancak KMY ile elde edilen verilere destek amacıyla diğer klinik kırık risk faktörleri de göz önüne alınmalıdır. Aile öyküsü, kortikosteroidlerin uzun süre kullanımı, daha önce geçirilmiş fragilite kırıkları, nöromuskuler hastalıklar, düşük görsel keskinlik, erken menopoz, kadın cinsiyeti, asyalı veya beyaz ırk, aşırı alkol kullanımı, sigara, uzun süreli hareketsizlik, D vitamini yetersizliği, diyetle düşük kalsiyum alımı, düşük vücut kitle indeksi (VKİ) klinik risk faktörleri arasında yer almaktadır (26).

2.1.6. Osteoporoz ve Vitamin D gen polimorfizmi

Son zamanlarda osteoporozla yönelik yönetimine yardımcı olabileceği düşünülen Vit. D gen polimorfizmi hakkında giderek artan sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Ancak Vit. D gen polimorfizmi ile kırık riski arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. VDR geninin 3' ve 5' uç bölgelerindeki polimorfizmlerin, kemik mineral yoğunluğunun ve kalsiyum metabolizmasının belirleyicisi olabileceği ileri sürülmektedir (9,12-14). Morrison ve arkadaşlarının kemik mineral yoğunluğunun VDR genindeki Bsm I polimorfizmlerinin, kemik mineral yoğunluğunu %75'in üzerinde bir oranla belirlediğini bildirmişlerdir (16). Bundan dolayı VDR genindeki polimorfizmlerin metabolik kemik hastalıklarından biri olan osteoporoz riskini de belirleyebileceği öne sürülmektedir (9,12,17). Ayrıca yağ vücut kütlesi, kemik mineral yoğunluğu ve vücut kitle indeksi ile kalça kırık riski arasında nedeni tam açıklanmayan bir ilişki olduğu bildirilmiştir (27-29).

2.2. Kalça Çevresi Kırıkları

2.2.1. Tarihçe

Femur proksimal uç kırıkları için konservatif tedavi ve ateller hipokrat döneminden beri kullanılmaktadır (30). Phillips 1860 yılında femur boyun kırıklarını traksiyonla tedavi etmiştir. Whitman 1902 yılında traksiyon ile kırığı redükte ederek pelvipedal alçı uygulamıştır. Steinmann ve Kirshner 1907 yılında kendi adları ile anılan telleri ile iskelet traksiyonu uygulamışlardır (30).

Langenbeck ve Nikolaysen tarafından 1878 ve 1897 yıllarında kullanılan çivi ile tespit yöntemi, femur proksimal kırıklarında, özellikle femur boyun kırıkları için internal fiksasyona ait ilk uygulamalardır.

Ancak, Smith ve Petersen'in kendi isimlerini taşıyan üç kanatlı çivi ile femur boyun kırıklarında internal tespit yöntemini 1931 yılında yayınlaması ile yeni bir dönem başlamıştır (30). Jewett 1934'de, plaklı ve içi kanallı civilerini geliştirerek trokanterik kırıklarda internal fiksasyon yöntemini ortaya koymuştur (30).

Ülkemizde de Jewett çivisi ilk olarak Gülhane Askeri Tıp Akademisinde 1959 yılında R.Ege tarafından kullanılmıştır (30). Ancak bu çivilerde kırık rezorpsiyonu sonrası ekleme penetrasyon ve yırtma görülmekteydi (30). Bunun üzerine 1953 te Pugh ve 1958 de Massie kayarak sıkıştırma sağlayan çiviler önerdiler (30). Richards firması tarafından 1960'ların sonlarına doğru yaygınlaştırılan kayıcı kalça çivisi halen intertrokanterik kırık tespitinde en çok kullanılan materyaldir (30).

A. Moore 1950'de kendinden kilitli ve F.R.Thompson 1951 yılında vityum endoprotezler ile esasen femur boyun kırıkları olmak üzere kalça bölgesi kırıklarında artroplasti uygulaması başlatmışlardır. Ülkemizde de trokanterik bölge kırıklarına çivi ile tespit 1950 de Derviş Manizade ve 1958 de Necmi Ayanoglu tarafından yapılmıştır. Artroplasti uygulaması ise ilk kez Rıdvan Ege tarafından 1959 yılında Thompson protezi ile yapılmıştır (30).

2.2.2. Anatomi

Femur boyun kırıkları genellikle intrakapsüler olup, tüm intrakapsüler kırıklarda sinovial sıvı ile temaslanma iyileşme sürecini olumsuz etkiler. Femur boynunun kaidesinden trokanter minörün 5 cm distaline kadar olan bölgedeki kırıklara trokanterik kırıklar adı verilir (30). Bu bölge, boyun ile trokanter minör arası trokanterik; ve trokanter minörden 5 cm distaline kadar subtrokanterik bölge olmak üzere ikiye ayrılır (31) (Şekil 1).

(A-Anterior Görünüm, B-Posterior Görünüm)

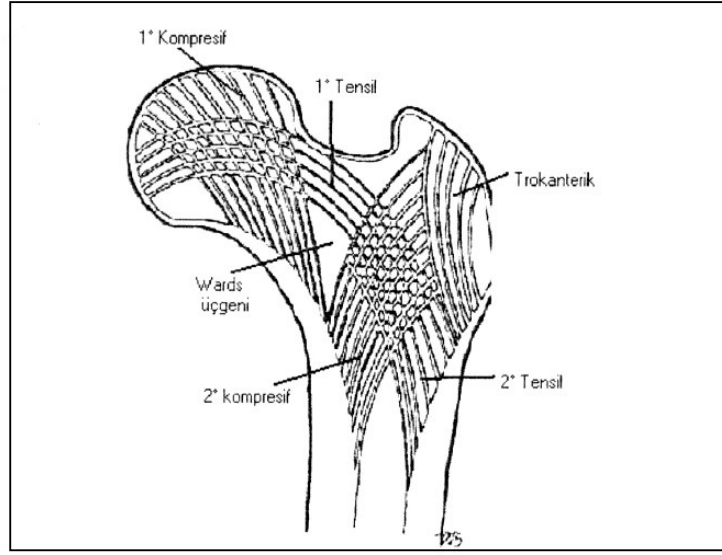


- 1-Fovea capitis femoris
- 2-Trochanter major
- 3-Caput femoris
- 4-L. intertrochanterica
- 5-Trochanter minor
- 6-Collum femoris
- 7-Linea pectinea
- 8-Tuberculum quadratum
- 9-Corpus femoris
- 10-L. aspera, labium mediale
- 11-Fossa trochanterica

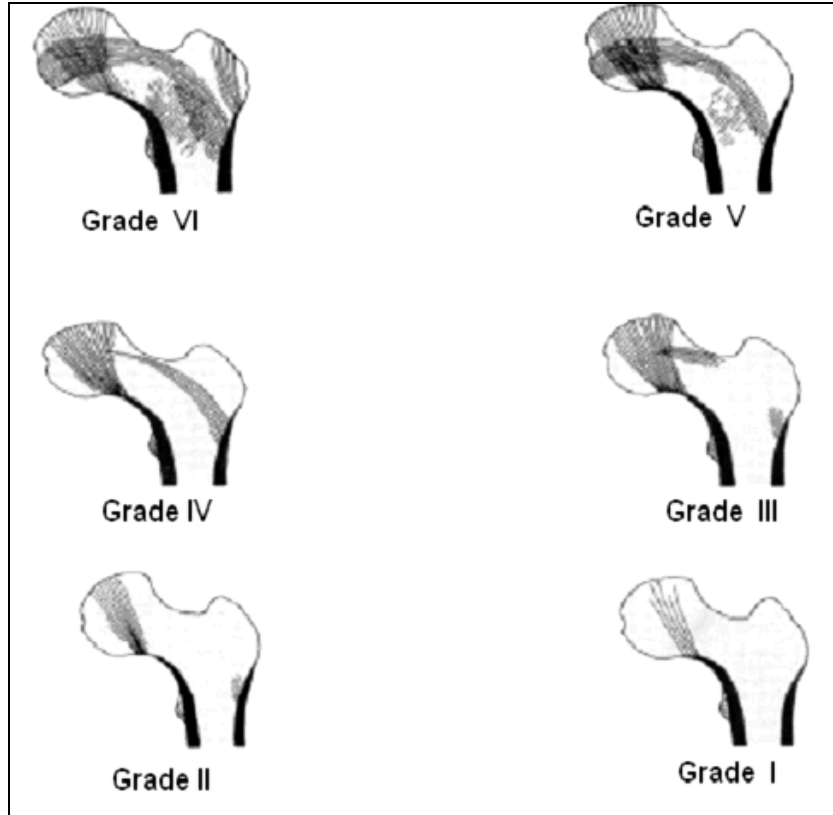
Şekil 1. Proksimal femur.

Bu bölge kırıkları bazal, intertrokanterik (intertrokanterik hat boyunca), pertrokanterik (biraz daha aşağıda ve parçalı) ve subtrokanterik kırıklar olarak ayrılabilir. Tedavi prensipleri açısından bazal kırıklar boyun kırıkları içerisinde ve subtrokanterik kırıklar ayrı bir başlık içerisinde incelenmektedir.

Arada kalan bölgedeki kırıklar intertrokanterik kırıklar olarak ele alınır (30). Pertrokanterik bölge spongiöz kemik ağırlıklıdır ve yük taşır. Yük taşıma esnasında oluşan kompresyon ve gerilme kuvvetlerinin etkisi ile spongiöz kemik trabekulalar halinde düzenlenmiştir (32) (Şekil 2). Bu trabekulalar osteoporoz ile değişiklik gösterir ve M.Singh'in tanımladığı indeks ile osteoporozu derecelendirmek için kullanılırlar (32) (Şekil 3).



Şekil 2. Femur üst ucu iç yapısı.



Şekil 3. Singh indeksi değerlendirilmesi.

VI. Tüm trabeküler gruplar görünür haldedir. Femur üst ucu kansellöz kemikle dolu görünümündedir.

V. Primer tensil ve kompresif trabeküler yapılar hafifçe silinmiş, Ward üçgeni belirgin hale gelmiştir.

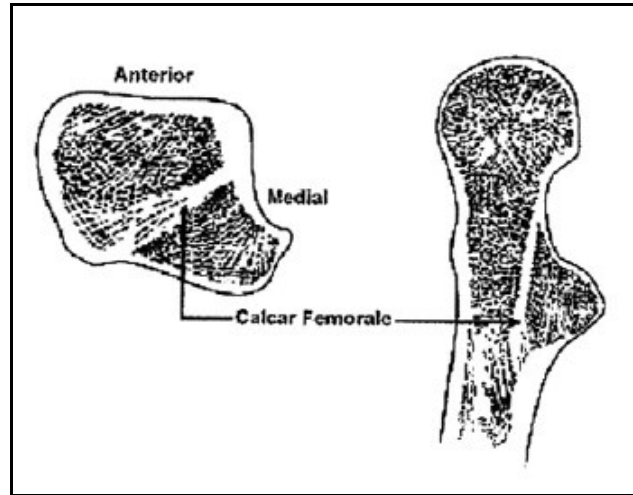
IV. Primer tensil trabeküler yapı ileri derecede silinmiştir, fakat hala lateral korteksten femur boynunun üst kısmına doğru fark edilebilir.

III. Primer tensil trabeküllerin devamiyetinde kırılma vardır. III dereceden itibaren kesin osteoporoz düşünülür.

II. Sadece primer kompresif trabekülerin varlığı görülebilir.

I. Primer kompresif trabeküllerin dahi mevcudiyeti belirsiz haldedir.

Femur diafizinin posteromedialinden başlayarak boynun posterioruna uzanan vertikal yerleşimli sert kemik dokuya kalkar femorale denir (33,34) (Şekil 4). Femur boynundan diafize yük aktarımında posteromedial destek sağlar. Kalkar femorale'nin de katıldığı kırıklar instabil kırıklar olarak tanımlanır (33-38). Kırık reduksiyonu sırasında bu bölgenin devamlılığının sağlanması önemlidir (33,35,36,38-41).



Şekil 4. Kalkar femorale.

Kalça eklemi kapsülü önde intertrokanterik hatta kadar uzanırken arkada yarımay şeklindedir ve boynun bir kısmı kapsül dışında yer alır (36). Trokanterik bölgenin kanlanması derin femoral arterin dalları olan medial ve lateral sirkumfleks arterlerden olur (42).

2.2.3. Femur Proksimal Uç Kırıkları

Normal fonksiyonel anatominin sağlanarak hastanın kırık öncesi aktivitesine döndürülmesi, kırık tedavisinde temel amaçtır. İntertrokanterik bölge kırıkları için bu amacı gerçekleştirmek güçtür. Femur proksimaline yapışan değişik yönlerdeki kuvvetli kaslar nedeniyle bu bölge kırıkları deplase olmaya eğilimlidir (31,42-45). Böylece bu bölgedeki kırıkların yaklaşık %75'i instabil kırıklardır (33,35,43).

İntertrokanterik kırıklarda konservatif tedavi ile yüksek mortalite ve morbidite oranları bildirilmiştir. Bu nedenle kapalı yöntemlerle tedavi özel durumlar dışında terk edilmiştir (35). Horowitz ve arkadaşları traksiyonla tedavi ettikleri intertrokanterik kırıklarda mortaliteyi %34,6, internal fiksasyonla tedavide %17,5 oranında bildirmişlerdir (35). İntertrokanterik kırıklarda cerrahi tedavi ve erken yük verme standart yaklaşım olarak kabul görmektedir (35). Ekstrakapsüler ve spongioz kemikte oluşu nedeniyle intertrokanterik kırıklarda kaynama oranı yüksektir (36). Bu nedenle rijid internal tespit yöntemleri cerrahi tedavide ilk seçenek olarak düşünülmüştür (33,35,37,38,41,46-50). Ancak geriatrik yaş grubunda görülmesi nedeniyle osteoporoz ve ileri derecede parçalanma, intertrokanterik kırıkların tedavisinde karşılaşılan iki büyük sorundur (33,35-38,43,50-54). Dimon ve Hughston, yüksek komplikasyon oranlarının stabil osteosentez sağlanamamasından kaynaklandığını öne sürmüş ve instabil kırıklar için bir osteotomi yöntemi tanımlamıştır (47). Ancak halen osteoporotik ve instabil intertrokanterik kırıklarda internal tespit komplikasyonları görülmektedir.

Bu yaş grubundaki hastalarda sıklıkla proksimal femurdaki kırıkla birlikte ciddi bir sistemik hastalık mevcuttur (33,35,36,55). Bu nedenle bir an evvel cerrahi tedavinin yapılarak rehabilitasyona başlanması ve hastanın tekrar hareketlendirilmesi yüksek mortalite oranlarını düşürür (33,35,36,56,57). Bosworth, mortaliteyi konservatif tedavide %34, cerrahi tedavide %14; Horowitz %34,6 ve %17,5, Kenzora cerrahi tedavi uygulananlarda %17 oranında bildirmişlerdir (35,36,46,56).

Son 25 yılda özellikle yaşlı, osteoporotik, komorbiditesi yüksek ve femur boyun kırığı (subkapital, transservikal, servikobaziler) olan hastalara primer hemiartroplasti uygulamasını öneren yayınlar çıkmıştır (51,53,58-65). Stern ve Goldstein tarafından 1977 yılında yayınlanan 29 hastalık seri ile seçilmiş hastalarda

Leinbach tipi endoprotez ile primer tedavi gündeme gelmiştir. Yazarlar, erken dönemde yük verebilmek ve hastayı kırık öncesi durumuna bir an evvel döndürebilmek amacıyla çok parçalı kırıklarda leinbach tipi kalkar destekli endoprotez ile hemiarthroplasti uygulanmasını tercih ettiklerini bildirmiştir. Uzun süren istirahat döneminden kaynaklanan pnömoni, pulmoner emboli, yatak yaraları, tromboflebit gibi komplikasyonların belirgin şekilde azaldığı sonucuna varmışlardır. Varusta kaynama, asetabuler penetrasyon, çivinin başı yırtması gibi osteosentez komplikasyonlarını görmemişlerdir.

Osteosentezi savunan görüş kaynayabilecek bir kırıkta baş ve boynun rezeksiyonunun yersiz olduğunu, artroplastinin hastayı zorlayan ağır ve kanlı bir girişim olduğunu, mortalite oranının yüksek seyrettiğini söyler. Artroplasti geri dönüşü olmayan bir seçimdir. Dislokasyon, gevşeme, asetabuler protrüzyon, periprotetik kırık ve bunlara bağlı revizyonların hasta için daha ağır bir yük oluşturduğunu düşünürler. Artroplastiyi savunan görüş ise osteoporotik, parçalı kırıklarda osteosentezin güç ve komplikasyonlu olduğunu söyler. Kırık kaynayana kadar geçen sürede hastalar hareketsiz kalmakta ve yeni sorunlar ortaya çıkmaktadır. Yaşlı, sistemik hastalıkları olan hasta grubunda erken mobilizasyon ile hastayı kırık öncesi durumuna döndürmenin en iyi yolunun artroplasti olduğunu düşünürler.

2.3. Vitamin D (1, 25 dihidroksivitamin- D₃)

2.3.1. Tanım

Vitamin D' nin (1,25 dihidroksivitamin- D₃, Vitamin D₃, kalsitriol, 1 α - 25 dihidroksi D₃) fotosentezinin dünya üzerinde 750 milyon yıldan fazla süredir meydana geldiği kanıtlanmıştır. Vitamin D' nin biyolojik fonksiyonu ilkel canlılarda iyi bilinmemektedir, bununla beraber omurgalılarda vitamin D'nin kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi ve kalsifiye olmuş bir iskelet oluşturmak üzere geliştiği tahmin edilmektedir (10).

Vitamin D'nin en önemli fonksiyonu kalsiyum ve fosforun plazmadaki normal düzeylerini sürdürmektedir. Bu nedenle, epifizleri henüz kapanmamış çocuklardaki raşitizm ile yetişkinliklerdeki osteomalazi gibi kemik hastalıklarının ve hipokalsemik

tetaninin önlenmesi için gereklidir. Vitamin D, nöron uyarılması ve kas gevşemesi için gerekli olan kalsiyum iyonlarının hücre dışı sıvılardaki konsantrasyonunu ayarlar. Hücre dışı sahalarda Ca^{+2} 'un yetersiz olması sürekli kas uyarılmasına neden olur. Ayrıca lenfosit ve makrofaj gibi hücrelerde bulunarak bağışıklığı düzenleyici bir faktör olarak da iş görür (10,11,66).

2.3.2. D Vitamini metabolizması

Vitamin D, insanlarda besinlerle alınma ve deride endojen üretim olmak üzere iki kaynaktan sağlanır. Deride epidermis hücrelerinin plazma membranlarındaki çift tabakalı lipid molekülleri arasında (10) çok miktarda 7- dehidrokolesterol molekülü bulunur. Bu moleküller güneş ışığındaki morötesi ışınlar ile vitamin D₃ öncüllerine dönüşür. Vücut ihtiyacının yaklaşık %80'i deride, morötesi ışığı absorbe eden melanin pigmentasyonunun düzeyine ve güneş ışığından yararlanma miktarına bağlı olarak, endojen yolla elde edilebilir. Geri kalanı ise, derin deniz balıkları, bitkisel ve hububat benzeri besin kaynaklarından elde edilmelidir. Bitkisel kaynaklarda vitamin D, öncül molekül şeklinde (ergosterol) bulunur ve vücutta vitamin D₂'ye dönüşür. Vitamin D₃ ile aynı fonksiyona sahip olan besin kaynaklı vitamin D barsaktan emildikten sonra lenf damarları ile karaciğere aktarılırken, deride üretilen vitamin D ise albumin benzeri bir plazma taşıyıcı proteini olan vitamin D bağlayan protein (DBP) ile taşınır (10,11,67).

Çok fonksiyonlu bir serum taşıma proteini olan DBP geni insanda 4. kromozomda bulunur. DBP geni bloke edilmiş sıçanlarda, dolaşımdaki vitamin D seviyeleri düşüktür ve vitamin D'nin tüm metabolitleri hızla yıkılır. DBP, böbrek hücrelerinde bulunan ve "megalin" adı verilen bir hücre yüzey reseptörüne bağlanır. Megalin, Heymann nefritinde immün hedef olarak bilinir. Megalin geni bloke edilen sıçanlarda, rikete benzer hastalık tabloları oluşur (67).

Önemli bir bölümü deride ultraviyole D ışınları ile 7-dehidrokolesterol öncülünden sentezlenen vitamin D₃ sırasıyla, karaciğerde hidrokksillenir ve böbrekte sitokrom p450 enzimleri ile aktif şekli olan 1,25 (OH₂)D₃ haline dönüştürülür (9,68). Vitamin D karaciğer ve diğer bazı dokularda, CYP27 (Sterol- 27- hidroksilaz) enzimi tarafından 25-OHD molekülüne çevrilir. Sterol -27- hidroksilaz, kolesterolün

27 hidroksilasyonu ve vitamin D'nin 25- veya 24- hidroksilasyonu gibi olaylardan sorumlu olan çok fonksiyonlu bir enzimdir. Bu enzime ait gen insanda 2 nolu kromozomda yerleşmiştir. Düzenlenmesi ve promotör bölgesinin yapısı detaylı olarak bilinmemektedir. Enzimdeki genetik anomaliler veya eksiklikler nörolojik anomalilerle tanımlanan ve "cerebrotendinous xanthomatosis" denilen bir hastalığa sebep olur (67).

25-OHD kendi reseptörüne bağlanmak üzere birkaç biyolojik aktivasyon işlemi daha geçirir. Kritik bir enzim olan 25-OHD-1 α - hidroksilaz, çoğunlukla böbrekte bulunur. Bu enzimin geni olan CYP1 geni insanda kromozomun 12q13 bölgesinde yerleşmiştir. CYP1 mutasyonları, insanda vitamin D'ye bağımlı tip I rikets'den sorumludur.

25-OHD'nin alternatif hidroksilasyonu, P450cc veya CYP24 enzimi tarafından 24'üncü karbondan meydana getirilir. CYP24 geni kromozomun 20q13 bölgesinde bulunur. CYP24'ün genetik bozuklukları bilinmemektedir, fakat CYP24 geni bloke edilen fareler, doğum öncesi gelişimlerinin normal olmasına karşın, erken yaşta yüksek ölüm oranı (%50) gösterirler. Ölümünün 1,25 (OH)₂ D₃ toksisitesinden kaynaklandığı düşünülür (67).

2.3.3. Vitamin D'nin kalsiyum metabolizmasındaki rolü

Vitamin D; kalsiyum ve fosforun barsaktan emiliminin uyarılması, PTH ile birlikte kemikten kalsiyum emiliminin uyarılması, böbreğin distal tubullerinde parathormona bağımlı kalsiyum geri emiliminin uyarılması, direkt olarak barsaktan emilimi uyarmakla kalsiyum/fosfor seviyelerinin dengelenmesi, besinle alınan kalsiyum vücudun ihtiyaçlarını karşılayamayacak kadar yetersiz ise, nöromusküler aktivitenin korunması için serum kalsiyum seviyelerini normal değerlerde tutmak üzere kemikteki kalsiyum depolarını serbest bırakacak olan olgun osteoklastları oluşturmaları için monositik hücrelerin uyarılması ve hücre büyümesi ve farklılaşmasında rol oynar (9-11,15,66,68).

2.3.4. Vitamin D'nin kalsiyum metabolizmasıyla ilişkili olmayan dokulardaki rolü

Uzun süre vitamin D'nin en önemli rolünün kalsiyum metabolizmasını düzenlemek olduğu kabul ediliyordu. 1979'da yapılan bir çalışmada, vitamin D eksikliği olan ve intravenöz olarak 3H-1,25 (OH)₂ D₃ enjekte edilmiş sıçanlardan alınan doku örneklerinde yapılan otoradyografik analizlerde, 3H-1,25 (OH)₂ D₃'ün nükleusta yerleştiği, gonadlar, timus, pankreas, hipofiz, mide, meme ve deri gibi kalsiyum metabolizması ile ilişkili olmayan birçok dokuda gözlemlenmiştir. Buna ek olarak VDR aktivitesi kültüre edilmiş kalp kası hücreleri, iskelet miyoblastları, dolaşımdaki monositler ve aktivite olmuş T ve B lenfositlerinin yanı sıra göğüs, melanom ve osteokarsinom gibi bazı tümör hücrelerinde saptanmıştır (13,69,70).

Vitamin D'nin kemik mineral içeriği üzerindeki etkisi esas olarak beslenmeyle alınan kalsiyum ve fosfor miktarına ve ayrıca vitamin D'nin vücutta yeteri kadar üretilip üretilmemesine bağlıdır (8-11,14,68). Vitamin D'nin üretimi, cilt pigmentasyonunun artması, enlem değişiklikleri, gün ışığının bulunduğu saatler, güneşte kalma süresi ve yaşlanma gibi faktörlere bağlıdır (10).

Birincil vitamin D eksikliklerinin oluşma nedenleri, coğrafik koşullar, mevsimler, cilt pigmentasyonu, kültürel durum, yaşam koşulları ve beslenme olarak sıralanabilir.

Beslenmede vitamin D eksikliği gelişmiş ülkelerde pek görülmez. Fakat kısıtlı beslenen ve güneş ışığından uzak yaşayan yaşlı insanlarda ve hayvansal besinleri tüketmeyen vejetaryanlarda hala vitamin D eksikliği görülmektedir.

İkincil vitamin D eksiklikleri, barsak emilim bozuklukları, kronik böbrek hastalıkları (25-kolekalsiferol'ün α - hidroksilasyonunda eksiklik) veya çok ender olarak karaciğer yetmezliklerinde (25 pozisyonunda α - hidroksilasyonu eksikliği) oluşabilmektedir (15).

Sebebi ne olursa olsun vitamin D eksikliği hipokalsemiye yol açar. Hipokalsemi oluştuğunda, parathormon düzeyinin yükselmesiyle aşağıdaki durumlar ortaya çıkar:

1. Böbrekte α 1- hidroksilazm aktivasyonu ile aktif vitamin D miktarının ve kalsiyum emiliminin artması
2. Kemiklerde kalsiyum rezorbsiyonunun meydana gelmesi
3. Böbrekten kalsiyum atılımının azalması
4. Böbrekten fosfor atılımının artması

Bu şartlar altında kalsiyum serum düzeyi normale yaklaşabilir, ancak kemik mineralizasyonu bozulur (15).

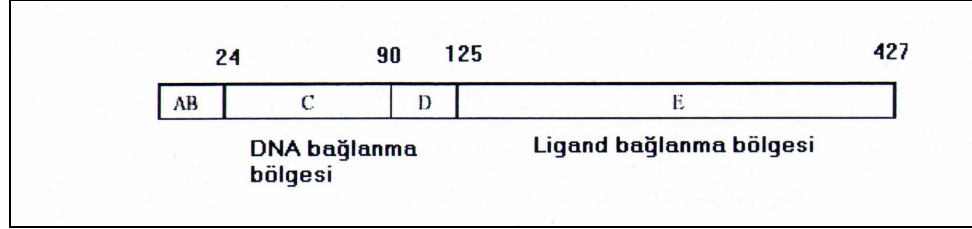
2.3.5. Vitamin D reseptörü

Steroid hormonlar gibi Vitamin D’de, gelişim, farklılaşma ve çeşitli uyarılara karşı hızlı bir şekilde cevap vermekle görevlidir. Hücre içi reseptörleriyle etkileşerek gen ekspresyonunu düzenler (66,71).

Vitamin D, normal kemik yapısının ve kalsiyum seviyelerinin korunması için önemlidir. Kalsitriol (1,25 dihidroksivitamin D₃) vitamin D’nin aktif metabolitidir (68). Kalsitriole bağımlı gen transkripsiyonu, nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesi olan, vitamin D reseptörüne (VDR) ve hedef genin promotör bölgesindeki özel vitamin D cevap elementine (VDRE) bağlıdır (9,11,12,68). VDRE hormonunun DNA’ya bağlanma bölgesiyle ilişkiye girerek onun hetero veya homodimerizasyonunun oluşmasına yardımcı olur. Genellikle her gen için farklı bir VDRE görev alır. VDR, vitamin D’nin hormonal formu olan kalsitriolün bağlanmasıyla, kalsiyum dengesini sağlayacak olan proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu sağlar (9,72).

İnsan VDR geni, kromozom 12q13-14 bölgesinde bulunur (9,68). Yaklaşık 75 kb olup 9 eksondan oluşur (9,12,68,73). Bazı kaynaklarda VDR geninin 11 eksondan oluştuğu da bildirilmiştir (73). Bu durum 5’ ucunda bulunan ve 1A, 1B, 1C olarak isimlendirilen 3 eksonun tek bir ekson olarak kabul edilmesinden kaynaklanır. Ekson 1A, 5’ ucunda translasyonu yapılmayan bölgeyi, ekson 2 ve ekson 3 DNA bağlanma bölgesini (C ve D bölgesi) ve ekson 4- 9 ligand bölgesini (E bölgesi) kodlar (74). Bir VDR transkriptinin, VDR proteinini kodlayan 427 aminoasiti, 1281 nükleotidlik açık okuma çerçevesini, 115 kb’lik kodlama yapmayan lider diziyi ve 3’ translasyonu yapılmayan 3,2 kb’lik bölgeyi (UTR) içerdiği tespit edilmiştir (Şekil 5). VDR

proteininin memelilerdeki formlarının moleküler ağırlıkları 52-60 kD (kilo Dalton)'dur (68).



Şekil 5. Vitamin D Reseptörünün Yapısı.

Nüklear reseptörler arasındaki heterodimerizasyon çeşitli fonksiyonlara sahip değişik kompleksler oluşturur. Bu da hormonal uyarı sonucunda oluşan farklı transkripsiyon cevaplarının sayısını artırır. VDR ilgili genlerin transkripsiyonlarını aktif hale getirebilmek için yardımcı faktörlere ihtiyaç duyar. Bunlardan biri de Retinoik asit reseptörleri (RxR)'dir (66,68).

VDR homodimerleri, hem ligand bağımlı hem de ligand bağımlı olmayan DR6 tipi elementlere (Direct Repeats with six nucleotide spacing) (VDRE) bağlanma özelliği gösterirler. VDR: RxR heterodimerleri şekilsel farklılıklarından dolayı DR3 tip elementlere (VDRE) bağlanırlar. Ligandla teşvik edilmiş VDR: RxR heterodimerizasyonunun, DNA ile karşılıklı etkileşimi güçlendirdiği düşünülmektedir (75). Son zamanlarda VDR homodimerlerinin (VDRx VDR), VDR: RxR heterodimerlerine göre osteokalsin gen ekspresyonunu arttırdığı ileri sürülmektedir (67) (Tablo 2).

Tablo 2. Bazı genlerin ekspresyonunda rol alan VDRE tipleri ve dizileri.

Gen ^a	VDRE dizisi	VDRE tipi
*m Calbindin D28k	GGGGGAtgtgAGGAGA	DR4
*m Pit-1	TGAACTctcaTGAAC	DR4
*h Osteocalcin	GGGTGActcaccGGGTGA	DR6
*h Calbindin D9k	TGCCCTtccttatggGGTTCA	IP9
*r Osteocalcin	TGCACTgggtgaatgAGGACA	IP9
*m c-fos	AGGTGAAAGATGTATGCCAAGACGGGGTTGAAAG	n/a

**m: fare, h: insan, r: sıçan*

VDR, ligandına bağlanmış durumdayken nükleusda bulunur. VDR'nin ligandına bağlanmadığı durumda hücredeki dağılımı ise tartışma konusudur. İmmunositokimyasal çalışmalar, liganda bağlanmamış VDR'nin az miktarda sitozolde bulunabileceğini ileri sürmektedir. Bunun yanında liganda bağlanmamış VDR'nin kromozomal DNA'ya gevşek olarak bağlanmış şekilde nükleusda ve sitozolde bir denge halinde bulunduğu da bildirilmiştir. Floresan işaretli kalsitriol kullanarak yapılan bir çalışmada ligandına bağlanmamış VDR'nin çoğunun sitoplazmada, genellikle golgi kompleksi, endoplazmik retikulum ve mikrotubullerde bulunduğu, fakat plazma membranında bulunmadığı saptanmıştır. Bu çalışmalarda kalsitriol verilmesini takip eden 5 dakika içinde sitoplazmik ve nükleer VDR miktarının dengelendiği görülmüştür (68).

RFLP tekniği kullanılarak VDR'nin 4 ayrı polimorfizmi tanımlanmıştır. Bunlar Fok1, Bsm1, Apa1 ve Tag1'dir. Bunlardan Fok1 ikinci eksonda bulunur ve translasyonun başlamasını geciktirir. Bsm1 ve Apa1 ise intron 8 de 2 baz çiftlik bir değişim sonrasında oluşmaktadır. Ekson 9'daki T1055-C değişimi ile ise Taq1 polimorfizmi oluşmaktadır. Polimorfizmlerin varlığı durumunda küçük yokluğu durumunda allel büyük harfle isimlendirilmektedir (76).

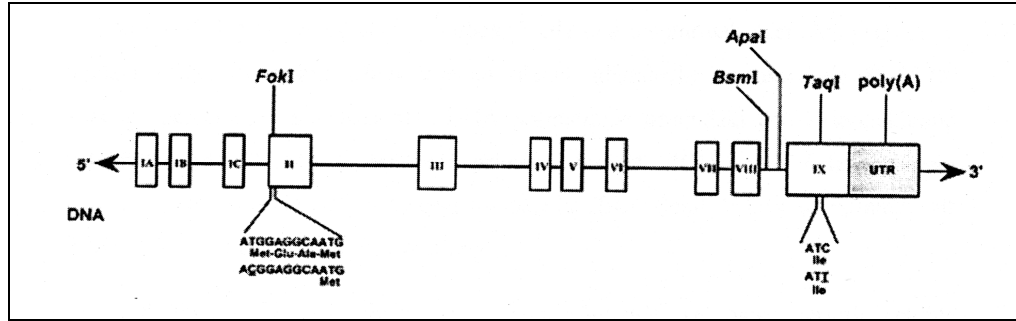
Son çalışmalarda, VDR gen çeşitlerinin, meme ve prostat kanseri, osteoartrit, koroner arter hastalığı, diyabet, primer hiperparatiroidizm ve sedef gibi hastalıkların ortaya çıkmasında da rolü olabileceği ileri sürülmektedir (10,66).

2.3.6. VDR Geni Ekspresyonunun Düzenlenmesi

VDR ekspresyonunun düzenlenme mekanizması iyi bilinmemekle birlikte, bu mekanizma kalsitriol sentezi ve kalsitriol metabolizmasına bağlıdır. VDR ekspresyonunun düzenlenmesinin hücre tipine özel olduğu ve hem transkripsiyonal hem de transkripsiyon sonrası mekanizmaları içerdiği farklı hücre soylarında yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (67,77).

Serum kalsiyum ve fosfat seviyelerindeki değişiklikler hedef dokudaki VDR ekspresyonunda farklılıklara neden olur (9,68). Bunun yanında, PTH, VDR ekspresyonunun düzenlenmesinde rol alır. Östradiol'ün postmenapozal kadınlarda osteoporozu karşı koruyucu etkisini osteoblastik hücrelerde VDR ekspresyonunu arttırarak sağladığı düşünülmektedir (67).

Son zamanlarda, VDR geninin 3' ve 5' uç bölgelerindeki polimorfizmlerin, kemik mineral yoğunluğunu belirlediği ileri sürülmektedir (8,9,68,78) (Şekil 6).



Şekil 6. Polimorfizm bölgeleri.

Çeşitli bireyler arasındaki farklılıklar allelik polimorfizm olarak adlandırılan tek baz dizisi değişiklikleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Buna bağlı olarak, polimorfizmlerin, belirli hastalıklara olan genetik eğilimin aydınlatılması açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Kemik hastalıklarında en büyük zorluk, kemik mineral içeriğinin belirlenmesinde rol oynayan genlerin çok sayıda polimorfizm göstermesi ve bu polimorfizmlerin hastalığın sebebi olup olmadığının kesin olarak bilinmemesidir. Hastalıklarla polimorfizmlerin ilişkisi ortaya konulurken, çevre faktörleri, bireylerin beslenme içeriği ve incelenen polimorfizmlerin diğer polimorfizmler ile olan ilişkileri de göz önüne alınmalıdır (8,9,68,77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi ve Çalışma Grupları

Aralık 2006 ve Mayıs 2008 tarihleri arasında kliniğimize boy mesafesinden düşme sonrası femur proksimal uç kırığı nedeniyle başvuran hastalar çalışmaya alınmıştır. Yüksek enerjili travma öyküsü bulunması, daha önce osteoporozla yönelik tıbbi tedavi uygulanması (bifosfonat, raloksifen, kalsitonin, hormon replasman tedavisi, vitamin D ve deriveleri vs.), sistemik steroid kullanımı, kemik metastazı ile oluşmuş tümör mevcudiyeti ve diğer ikincil osteoporoz nedenleri çalışmadan dışlanma kriterleri olarak kabul edilmiştir.

Bu kriterler dışında 27 kadın, 3 erkek olmak üzere toplam 30 olgu “hasta grubu”nu oluşturmuştur. Hasta grubu kalça çevresi kırığı bulunan, lomber 1-4. vertebra veya femur proksimalinden gerçekleştirilen DEXA ölçümü neticesinde, bu bölgelerden herhangi birinde $-2,5$ SS’ nin altında KMY değeri saptanmış olgulardan oluşturulmuştur. Herhangi bir patolojik kırık öyküsü bulunmayan ancak çeşitli nedenlerden dolayı kliniğimize başvurmuş ve osteoporoz taraması uygulanmış; bunun sonucunda osteoporoz varlığı saptanmış olan 22 kadın, 4 erkek olmak üzere toplam 26 kişi “kontrol grubu”nu oluşturmuştur. Bu iki gruptaki hastalara radyolojik ve genetik incelemeler uygulanmıştır.

3.1.1. Radyolojik Değerlendirme

Hastalara klinik yakınmayı takiben direkt röntgenogram ile pelvis ön arka (AP) ve kalça çevresi görülecek şekilde femur ön arka ve yan grafileleri çekildi. Kırık varlığı ve yapılacak müdalale şeklinin planlanması açısından kırık tipi ve sınıflaması yapıldı.

3.1.2. DEXA ölçümü

Olguların ameliyat öncesi gerekli stabilizasyonu ve uygun koşullar sağlanarak KMY tayini gerçekleştirilmiştir. KMY tayininde Dual enerji X-ray absorptiometri (DEXA) ölçümü için Hologic QDR® 4500 W X-ray bone densitometri cihazı kullanılmıştır.

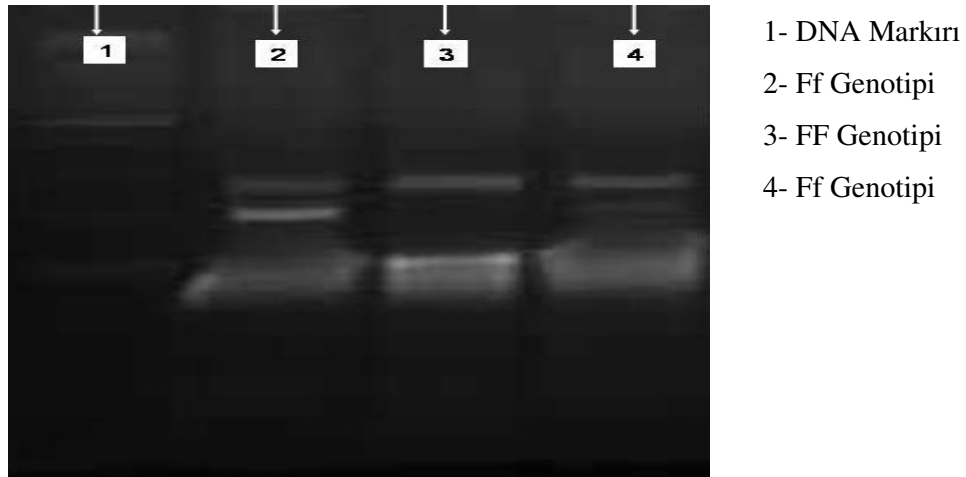
DEXA ölçümlerinde hasta supin pozisyonda yatarak kalça ve dizler 90 derece fleksiyona getirilerek lomber lordoz azaltılıp, L1-4. omurlar ön arka (AP) konuma getirilerek KMY ölçümü yapılmıştır. Ölçüm sırasında ekrandan görülen osteofitler ve sklerotik kenarlar ölçüm bölgesi dışında bırakılmıştır. Femur proksimalinde boyun, trokanterik ve intertrokanterik bölgelerden KMY ölçümü yapılmıştır. T skoru 2,5 ve üzerinde olanlar osteoporotik olarak değerlendirilerek çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.3. Genetik Değerlendirme

Hasta ve kontrollerden CBC tüpüne 2 cc kan alınmış ve DNA bu kandan, E.Z.N.A® Blood DNA İzolasyon Kiti (Kat. No: D3392-02) kullanılarak elde edilmiştir. Kit içinde bulunan ve 1.5 ml hacme sahip tüplerin içine konan 250 µl kan üzerine 250 µl Buffer BL, 5 µl RNase A ve 15 µl proteaz enzimi eklenmiş ve bu karışım 10 saniye vortekslendikten sonra önceden 42°C'ye ayarlanmış su banyosunda 25 dakika inkübe edilmiştir. Süre bitiminde su banyosundan alınan tüplerin üzerine 260 µl saf alkol eklenmiş ve HiBind® DNA spin kolona aktarılmıştır. Dakikada 10.000 devir hız ile 1 dakika santrifüjlendikten sonra, alttaki tüp atılarak yeni tüp konmuş ve spin kolondaki içeriğin üzerine 500 µl HB Buffer ilave edilmiştir. Santrifüj aşaması tekrarlandıktan sonra 650 µl Wash Buffer eklenmiş ve 1 dakika santrifüjlenmiştir. Wash Buffer ile yıkama aşaması tekrarlandıktan ve spinler yeni tüpe yerleştirildikten sonra önceden 70 °C'ye ayarlanmış inkübatörde ısıtılmış 100 µl Elution Buffer eklenmiştir. Dakikada 10.000 devir hız ile 1 dakika yapılan santrifüj sonrası tüpler değiştirilmeden yine 100 µl Elution Buffer konmuş ve son kez 10.000 devir/dak ile 1 dakika santrifüjlenmiştir. Üstteki spin kolon atılarak alttaki tüpte bulunan DNA yeni tüpe aktarılmış ve bu aşamaların sonucunda yaklaşık 40-60 ng/µl konsantrasyonda 200 µl DNA elde edilmiştir.

DNA eldesinin ardından, vitamin D geninde tek nükleotid değişimi (SNP) olan ve Fok1 enzimi için bir kesim bölgesi yaratan polimorfizme bakılmıştır. Araştırılmakta olan gen bölgesi **FOK-F**: 5'- AGC TGG CCC TGG CAC TGA CTC TGC TCT -3' ve **FOK-R**: 5'- ATG GAA ACA CCT TGC TTC TTC TCC CTC -3' primer çifti kullanılarak amplifiye edilmiştir. Toplam 25 µL hacim içinde her primerden 2 pmol, 10 mmol/L Tris-HCl (pH 8.3), 50 mmol/L KCl, 2.0 mmol/L MgCl₂ (Bioron, cat. no: 103001), her bir dNTP'den 0.2 mmol/µL, 2 unit Taq DNA polimeraz ve 4 µL DNA'dan oluşan PCR miksi kullanılmış, PCR cihazına yüklenen ve 94°C'de 4 dakikalık ilk denaturasyondan sonra 35 döngü; 94°C'de 30 saniye denaturasyon, 58°C'de 30 saniye bağlanma ve 72°C'de 1 dakika uzama sağlanmış; 265 baz çifti boyunda ürün elde edilmiştir.

PCR sonrası elde edilen 265 baz çifti uzunluğundaki amplifikasyon % 2'lik agaroz jel elektroforezi ile görülmüş, ardından Fok1 enzimi için kesim bölgesi varsa 3 Unit Fok1 enzimi ile kesilmesi için 16 saat 37°C'lik su banyosunda inkübe edilmiştir. Enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jelde 130 mV güç ile yaklaşık bir saat yürütüldükten sonra, enzim ile kesilmişse 196 ve 69 (f) baz çifti; kesilmemişse 265 (F) baz çifti boyunda bant olarak değerlendirilmiştir (şekil 7).



şekil 7. D vitamin Fok 1 gen polimorfizmi.

3.1.4. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı değerler ortalama ve standart sapma, sayı ve yüzde olarak tablo halinde verilmiştir. Yaş, cinsiyet ve polimorfizm ile hastalık arasındaki ilişki çoklu “binary lojistik regresyon” analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistik analiz sonuçlarında hesaplanan p değeri 0,05’ten küçük ise sonuç anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Femur proksimal uç kırığı nedeniyle çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 27'sinin kadın, 3'ünün ise erkek olduğu görülmüştür. Sadece osteoporoz varlığı saptanması nedeniyle kontrol grubuna alınan 26 hastadan 22'sinin kadın, 4'ünün erkek olduğu saptanmıştır. Çalışma grubundaki cinsiyet dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Gruplara göre cinsiyet dağılımı.

	Hasta		Kontrol		Toplam
	Sayı	%	Sayı	%	%
Kadın	27	90	22	84,6	87,5
Erkek	3	10	4	15,4	12,5

Vaka grubunda ortalama yaş 78.73, kontrol grubunda ise ortalama yaş 69.07 yıl olarak tespit edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplara göre yaş dağılımı.

Grup	N	Ortalama
Kontrol	26	69,1
Hasta	30	78,7

Hastalar D vitamini gen polimorfizmi açısından incelendiğinde vaka grubunda 16 hastada FF genotipi saptanırken 14 hastada Ff genotipi varlığı gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise 16 hastada FF genotipi varlığı saptanırken 10 hastada ise Ff genotipi izlendi. Toplamda bakıldığında 32 hastada FF homozigot genotip izlenirken 24 hastada Ff heterozigot genotip saptandı. Nadir olarak görülen ff genotipi ise hasta ve kontrol gruplarında saptanmadı.

Vaka ve kontrol grupları arasındaki genotip dağılımları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Gruplara göre genotip dağılımı.

Polimorfizm	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
FF	16	53,3	16	61,5
Ff	14	46,7	10	38,5
Toplam	30	100	26	100

Genotip dağılımları açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Birçok genetik hastalıkta allel sıklığının hastalık etyopatogenezinde rol oynadığı göz önünde bulundurularak hasta ve kontrol gruplarındaki genetik yapı allel sıklığına göre de incelenmiştir. Vaka ve kontrol grupları arasında allel dağılımları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Gruplara göre allel sıklığı.

Allel	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
F	46	76,7	42	80,8
f	14	23,3	10	19,2
Toplam	60	100	52	100

Allel sıklığı açısından hasta ve kontrol gruplarında yapılan istatistiksel incelemede anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Lojistik regresyon analizinde (Tablo 7) polimorfizm, yaş ve cinsiyet birlikte incelenerek yaş ve cinsiyetin etkisi düzeltildiğinde polimorfizmin kırık riski üzerine etkisi saptanmamıştır. Yaşlar bakımından anlamlı farkın olduğu görülmüştür ($p=0,000$).

Tablo 7. Gruplarda polimorfizm, yaş ve cinsiyetin lojistik regresyon analizinde incelenmesi.

	Sig	Exp (B)	Exp (B) %95 güven aralığı	
			Alt	Üst
Polimorfizm	0,266	2,171	0,554	8,507
Cinsiyet	0,468	0,528	0,094	2,964
Yaş	0,000	1,224	1,095	1,368

Bu sonuç değerlendirildiğinde hastaların yaş ortalamasının kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür. Genetik yapı değerlendirildiğinde ise hastalıkla anlamlı bir ilişkisinin olmadığı görülmüştür (p=0,266).

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada 1990 yılında 1.3 milyon kalça kırığı oluşmuştur. Bu sayının 2025 yılında iki katına, 2050 yılında ise 4.5 milyona ulaşması beklenmektedir (4). Kanada'da yıllık kalça kırıklarının ekonomik karşılaştırmalarında maliyet 650 milyon dolarken, 2041 yılında bu değerin 2.4 milyar dolar olacağı beklenmektedir (5).

Kırık riski açısından en önemli parametrelerden biri kemik mineral yoğunluğudur. İkiz bireylerle yapılan çalışmalar, kemik mineral yoğunluğunun yüksek oranda kalıtsal özellik gösterdiğini ileri sürmektedir (77). Buna karşın aynı aileden olan ve birbiriyle ailesel ilişkisi olmayan osteoporozlu bireyler arasında yapılan çalışmada kemik mineral yoğunluğunun kalıtsal özellik göstermediği bildirilmiştir (79).

Ancak KMY ile elde edilen verilere ek olarak diğer klinik kırık risk faktörleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Aile öyküsü, kortikosteroid kullanımı, nöromuskuler hastalıklar, cinsiyete bağlı sebepler, ırksal sebepler yanında; D vitamini yetersizliği, diyetle düşük kalsiyum alımı önemli risk faktörleri arasında sayılmaktadır (26).

Kalsiyum ve kemik metabolizmasının etkili bir düzenleyicisi olan D vitamini (9,68,80), işlevini, özel reseptörü olan vitamin D reseptörü (VDR) aracılığı ile gerçekleştirir (8,9,71). Serum kalsiyum ve fosfor seviyelerindeki değişikliklerin hedef dokulardaki VDR geni ekspresyonunda değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (9,68). Bu yüzden VDR gen anlatımındaki farklılıkların, kemik metabolizmasını düzenleyen genetik bileşenlerden biri olabileceği ileri sürülmektedir. VDR geni ve bu genin 3' ucu bölgesindeki allelik değişikliklerin, vitamin D metabolizmasının işleyişi ve genetik faktörlerin kemik üzerine etkileri arasındaki ilişkiyi açıklamada önemli olduğu düşünülmektedir (9,72,78,81,82).

Beslenmeyle alınan kalsiyum seviyeleri farklı olan bireylerin VDR allelleri arasındaki kemik mineral yoğunluğu farklılıklarının, ergenlik çağı ve fiziksel faaliyetlerin düzeyi gibi etkenlerle de değişebileceği belirtilmektedir. Kalsiyum alınımla ilişkisi olmayan fiziksel egzersizler veya hormonal faktörler, VDR

allelleri ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkinin farklılaşmasını sağlayabilirler (9).

Vit. D gen polimorfizminin kırık riskini belirleyici bir etmen olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada osteoporotik femur proksimal uç kırığı bulunan olgularda; Vit. D gen polimorfizmi ile kemik mineral yoğunluğu ve kemik kırılabilirlik riski arasındaki ilişki irdelenmiştir.

Toplum çalışmalarında VDR loküsündeki polimorfizmlerin kemik mineral yoğunluğundaki genetik varyasyonların büyük bir kısmını açıklayabileceği öne sürülmüştür (77). Thakkestian ve arkadaşlarının 2004 yılında yayımladıkları bir metaanalizde kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve VDR polimorfizmi arasında bir ilişki olduğunu ve bu ilişkinin çevresel ve fizyolojik faktörler ile değişmeye eğilimli olduğunu ortaya koymuştur (83).

Kırık sonrasında hareketsizliğe bağlı olarak KMY’de azalma olacağı bildirilmiştir (84). Bu nedenle çalışmamızda genel durumu uygun olmayan hastalarda kırık sonrası en geç 3 hafta içerisinde KMY ölçümü yapılmıştır.

Gennarini ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada VDR gen polimorfizminin gebelik ve laktasyon gibi kalsiyum ihtiyacının arttığı durumlarda kemik sağlığı açısından daha önem kazandığı gösterilmiştir (85). KMY artmış kalça kırığı riskinin önemli bir bileşeni olmakla birlikte kemik fragilitesi KMY dışında da kemik yapısı ve morfolojisi ile ilişkilidir. Kalça kırığı ve VDR genotipi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çok çalışmada çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. Morrison ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, Avustralya’lı popülasyonda Bsm 1 VDR gen polimorfizminin b alelinde daha yüksek KMY değeri olduğu tespit edilmiştir (77). Güncel bir metaanalizde ise bunun omurga ile sınırlı olabileceği bildirilmiştir (83). 1996 yılına kadar VDR geninin Fok 1, Taq 1 ve Apa 1 enzimleri tanımlanmış ve çeşitli çalışmalar yapılmıştır (86). Bsm 1, Apa 1 ve Taq 1 polimorfizmlerinden farklı olarak Fok 1 polimorfizmi genin kodlayan bölgesinde yer aldığı için VDR proteininde ciddi yapısal değişikliklere neden olur. Fakat Langdahl ve arkadaşlarının Bsm 1, Apa 1, Taq 1 ve Fok 1 polimorfizminin KMY ve kırık riski arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında Bsm 1 in diğer polimorfizmlerden belirgin olarak daha etkin klinik rol oynadığını saptamışlardır (87). Bsm 1 polimorfizminin VDR proteininde aminoasit diziliminde bir değişikliğe neden olmadığı halde etkili bulunmasının VDR de

meydana gelen fonksiyonel değişiklikler nedeniyle geręekleştii düşünölmektedir (85). İki prospektif çalışmada kadınlarda kalça kırığı riskinin BB genotipinde bb genotipine kıyasla 2 kat arttığı gösterilmiştir (88,90). Daha yüksek hasta sayısı ile yapılan bir çalışmada ise yaşlı kadınlarda VDR genotipinin kalça, vertebra ve diğer kırıklarla ilişkili olmadığı gösterilmiştir (89).

Fok1 polimorfizminin VDR proteininin translasyonunda bir sitozin-timin değişimine neden olarak, f allelinde proteinin 3 aminoasit uzadığı ve bunun da KMY ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (91). Zmuda ve ark. KMY üzerinde Fok1 polimorfizminin daha az önem taşıdığını bildirmişlerdir (92). 2000 yılında 174 postmenapozal kadın üzerinde yapılan bir çalışmada Fok1 polimorfizminde ff alleleline sahip olanlarda KMY'nin belirgin olarak düşük saptandığı bildirilmiştir (93). Bizim alışmamızda Fok1 ile KMY arasında anlamlı bir ilişki saptanmamakla beraber hasta ve kontrol grubunda ff genotipine rastlanmamıştır.

VDR geninin 3'uncu bölgesinde çeşitli restriksiyon enzimleri kullanılarak yapılan genotipleme çalışmaları, bu genin polimorfizmleri ile kalsiyum metabolizması ve kemik mineral yoğunluğu arasında birtakım ilişkiler bulunduğunu göstermiştir (9). Morrison ve arkadaşlarının 1994' de kemik mineral yoğunluğunun VDR polimorfizmleriyle ilişkisini araştırmak üzere, sağlıklı Kazak ikizler üzerinde yaptıkları çalışmada, VDR genindeki Bsm I polimorfizmlerinin, kemik mineral yoğunluğunu %75'in üzerinde bir oranla belirlediğini ileri sürmüşlerdir (77). Bu çalışmada, yüksek kemik mineral yoğunluğunun bb genotipi ile, düşük kemik mineral yoğunluğunun ise BB genotipi ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Daha sonra yapılan bazı çalışmalar bu bulguları desteklerken (9,94,95), diğerleri VDR ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (12,17,79,82,96-98).

1996'da Avusturalya, Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Japon popölasyonları üzerinde yapılan 16 adet çalışmanın sonuçlarından yararlanılarak, VDR polimorfizmleri ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik bir meta-analiz çalışması yapılmıştır. Bunun sonucunda, VDR genotiplerinin, pelvis, vertebra ve radius kemik mineral yoğunlukları üzerine zayıf bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Buna göre bb genotipli bireylerde, kemik mineral yoğunluğunun BB genotipli bireylere kıyasla daha yüksek olduğu kabul edilmiştir (78).

VDR geninin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkilerini açığa çıkarmak için Bsm I polimorfizmleri yanında Apa 1 ve Taq 1 polimorfizmleri de incelenmiştir. Araştırmalarda VDR geninin BB, tt ve AA polimorfizmlerinin düşük kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. İkizlerde yapılan bir çalışmada bbTTaa genotipindeki bireylerin, BBttAA genotipindeki bireylere göre %15 daha yüksek kemik mineral yoğunluğuna sahip olduğu bildirilmiştir (79). Postmenapozal Kafkas kadınlarda yapılan bir çalışmada, kemik mineral yoğunluğunun bbTTaa genotipli bireylerde, BBttAA genotiplilere oranla %13 daha fazla olduğu saptanmıştır (99).

VDR genotiplerinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkileri hakkında bildirilmiş olan çelişkili sonuçları açıklamak üzere yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, kemik mineral yoğunluğu ile VDR gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin, düşük kalsiyum alınması durumlarında ortaya çıktığını göstermektedir (78). Kalsiyumdan zengin ve yetersiz kalsiyum içerikli besin alan premenopozal kadınlar karşılaştırıldığında, alınan kalsiyum miktarının Bb ve BB genotipli bireylerde kemik mineral yoğunluğunu etkilediği, bb genotipindeki bireylerde ise etkilemediği saptanmıştır (9). Genotipleri bb olan ergenlik öncesi kız çocuklarda da bununla paralel bulgular elde edilmiştir. Buna göre, beslenmeyle alınan kalsiyum seviyeleri ve kemik mineral yoğunluğu arasında Bb ve BB genotipli bireylerde uyum gözlenirken, bb genotipli bireylerde böyle bir ilişki gözlenememiştir. Yetersiz kalsiyum alınması durumunda BB genotipli bireylerin vitamin D reseptörlerinde bulunan fonksiyonel bir hata yüzünden kalsiyum emiliminin düştüğü ileri sürülmüştür (94). Kalsiyum emiliminin yüksek kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğu bildirilen bbTT genotipinde BBtt genotipine göre daha yüksek ve düşük kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilendirilen BBttAA genotipinde, bbTTaa ve BbTtAa genotiplerine göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (99).

Bizim çalışmamızda femur proksimal uç kırığı nedeniyle çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 27'sinin kadın, 3'ünün ise erkek olduğu görülmüştür. Sadece osteoporoz varlığı saptanması nedeniyle kontrol grubuna alınan 26 hastadan 22'sinin kadın, 4'ünün erkek olduğu saptanmıştır.

Vaka grubunda ortalama yaş 78.73, kontrol grubunda ise ortalama yaş 69.07 yıl olarak tespit edilmiştir.

Hastalar D vitamini gen polimorfizmi açısından incelendiğinde vaka grubunda 16 hastada FF genotipi saptanırken 14 hastada Ff genotipi varlığı gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise 16 hastada FF genotipi varlığı saptanırken 10 hastada ise Ff genotipi izlenmiştir.

Genotip dağılımları açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Birçok genetik hastalıkta allel sıklığının hastalık etyopatogenezinde rol oynadığı göz önünde bulundurularak hasta ve kontrol gruplarındaki genetik yapı allel sıklığına göre de incelenmiştir.

Allel sıklığı açısından hasta ve kontrol gruplarında yapılan istatistiksel incelemede anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Lojistik regresyon analizinde polimorfizm, yaş ve cinsiyet birlikte incelendiğinde cinsiyetler arasında hastalık açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Yaşlar bakımından anlamlı farkın olduğu görülmüştür ($p=0,000$). Bu sonuç değerlendirildiğinde hastaların yaş ortalamasının kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür. Genetik yapı değerlendirildiğinde ise hastalıkla anlamlı bir ilişkisinin olmadığı görülmüştür ($p=0,266$).

Sonuç olarak çalışmamızda osteoporotik kalça kırığı ile araştırılmış olan VDR Fok 1 gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, çalışılan hasta ve kontrol sayısının yetersiz olmasından kaynaklanabilir. Çalışmanın, daha fazla sayıda örnek üzerinde ve eş zamanlı olarak diğer genotipleri de (Apa 1, Bsm 1, Taq 1) içerecek şekilde yapılması halinde VDR gen tipleri ve kalça kırığı arasındaki ilişki konusunda daha kesin sonuçların elde edilebileceği kanısındayız.

6. KAYNAKLAR

- 1- Lawrence GR. Patogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005; 115:3318-3325.
- 2- World Health Organization: Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopozal osteoporosis: Report of World Health Organization Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843:1-129.
- 3- Riggs BL, Melton LJ. The prevention an treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992; 327:620-627.
- 4- Ungan M, Tumer M. Turkish womens knowledge of osteoporosis. *Family Practice.* 2001; 18:199-203.
- 5- Baumgaertner MR, Higgins TF. Femoral neck fractures. İn: Bucholz WR, Heckman JD. eds. *Rockwood and Green's Fractures in Adults. Vol 2, 5rd. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.p.1579-1634*
- 6- Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 1992;7(9):1005-10.
- 7- Brown JP, Fortier M, Frame H, Lalonde A, Papaioannou A, Senikas V, Yuen CK. Canadian consensus conference on osteoporosis, 2006 update.*J Obstet Gynaecol Can.* 2006; 28(2 Suppl 1):95-112
- 8- Chandrasoma P, Taylor CR. *Concise Pathology. First ed. Appleton and Lange, California, 1991; 973-976.*
- 9- Ferrari S, Bonjour JP, Rizzoli R. The vitamin D₃ receptor gene and calcium metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9/7: 259-263
- 10- Holick MF. Noncalcemic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D and clinical applications. *Bone* 1995; 17(2) (suppl): 107-111.
- 11- KumarV, Cotran RS, Robbins SL. *Temel Patoloji (Basic Pathology çev.). 6.baskı, Nobel-İstanbul 2000; 248-252.*
- 12-Kitagawa I, Kitagawa Y, Kawase Y, Nagaya T, Tokudome S. Advanced onset of menarche and higher bone mineral density depending on vitamin D receptor gene polymorphism. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 522-527.

- 13- Morrison N A, Yeoman R, Kelly P J, Eisman J A. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:6655-6669.
- 14- Suarez F, Zeghoud F, Rossignol C, Walrant O, Garabedian M. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and sex-dependent growth during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (9): 2966-2970.
- 15- Chandrasoma P, Taylor CR. *Concise Pathology*. First ed. Appleton and Lange, California, 1991; 158-159
- 16-Roux KH. Optimization and Troubleshooting in PCR. In: Dieffenbach CW, Dveksler GS. *PCR Primer a Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1995; 53-62
- 17- Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in nigerian children. *N Engl J Med* 1999;341 (suppi): 563-568.
- 18- Walker-Bone K, Dennison E, Cooper C. Epidemyology of osteoporosis. *Rheumatic disease clinics of North America* 2001; 27:1-18
- 19- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet*. 1999 Mar 13;353(9156):878-82
- 20- Dequeker J, Tobing L, Rutten V, Geusens P. Relative risk factors for osteoporotic fracture: a pilot study of the MEDOS questionnaire. *Clin Rheumatol*. 1991;10:49-53.
- 21- Cumming RG. Epidemiology of medication-related falls and fractures in the elderly. *Drugs Aging*. 1998 Jan;12(1):43-53.
- 22- Brinker MR, O'Connor DP. Basic sciences. section one: "bone". İn: Miller MD(Eds), *Review of orthopaedics*. 4rd ed. Philadelphia 2004. Saunders. p.1-22
- 23- Tüzün F, Osteoporozu genel bakış. Tüzün F (Eds), *Kemik eklem dekadında osteoporoz ve kemik kalitesi*. Lilly. 2003 İstanbul:1-12
- 24- Alper S. Patogenez. Gökçe Kutsal Y. ed. *Osteoporoz*. Ankara. Güneş Kitapevi Ltd. Şti.. 2005; p. 51-60
- 25- The WHO Study Group (1994) *Assesment of fracture and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*. World Health Organization, Geneva.

- 26- Kanis JA, Borgstrom F et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005; 16:581-589.
- 27- Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, et al. S. Body size and hip fracture risk older women: a prospective study. Study of the Osteoporotic Research Group. *Am J Med* 1997; 103:274-280.
- 28- Monaco MD, Vallero F, Monaco RD, Mautino F, Cavanna A. Fat body mass, leptin and femur bone mineral density in hip fractured women. *J Endocrinol. Invest.* 2003; 26:1180-1185.
- 29- Schett G, Kiechl S, Bonora E, Redlich K et al. Serum leptin level the risk of non traumatic fracture. *American Journal of Medicine* 2004; 117:952-956.
- 30- Ege R: Kalça cerrahisi ve sorunları. Ankara, THK Basımevi, 1994
- 31- Moore KL: Clinically oriented anatomy.3. edition, Baltimore, Williams-Wilkins Co,1992 63.Okan N: İntertrokanterik femur kırıklarının Leinbach tipi parsiyel endoprotez ile primer tedavisi. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 1995
- 32- Singh M, Nagrath AR: Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. . *J Bone Joint Surg (Am)* 1970: 52-A:457-467.
- 33- Bucholz RW: Rockwood and Green's fractures in adults. 5. Edition.Lippincott Williams and Wilkins
- 34- Griffin JB: The calcar femorale redefined. *Clin. Orthop. Rel. Res.*164:211-214, 1982
- 35- Canale ST: Campbell's Operative Orthopaedics. 9. Edition. Mosby Year-Book Inc, 1998
- 36- Ege R: Kalça cerrahisi ve sorunları. Ankara, THK Basımevi, 1994
- 37- Kaufer H: Mechanics of the treatment of hip injuries. *Clin Orth Rel Res* 146:53-61, 1980
- 38- Sarmiento A: Unstable intertrochanteric fractures of the femur. *Clin Orthop Rel Res* 1973;92:77-85.
- 39- Kyle RF, Gustilo RB: Analyses of 622 intertrochanteric hip fractures. *J Bone Joint Surg (Am)* 1979: 61-A:216-222.
- 40- Rha JD, Kim YH: Factors affecting sliding of the lag screw in intertrochanteric fractures. *İnt. Orthop.*

- 41- Sarmiento A: İntertrochanteric fractures of the femur. J Bone Joint Surg (Am) 1963: 45-A:706-722.
- 42- Thompson JC: Netter's concise atlas of orthopaedic anatomy. Medimedia 1. edition, USA, 2002
- 43- Apel MD, Pathwardhan A: Axial loading studies of unstable intertrochanteric fractures of the femur. Clin. Orthop Rel. Research 246:156-164, 1989
- 44- Bombelli R: Osteoarthritis of the hip.Springer Verlag .1 st edition Berlin, Heidelberg NY 1976
- 45- Pauwels F: Biomechanics of the normal and diseased hip.1st edition, Springer-Verlag. NY, 1976
- 46- Cleveland M, Bosworth DM, Thompson FR: A ten-year analysis of intertrochanteric fractures of the femur. J Bone Joint Surg (Am) 1959:41-A:1399-1408
- 47- Dimon JH, Hughston CJ: Unstable intertrochanteric fractures of the hip. J Bone Joint Surg (Am) 1967:49-A:440-450
- 48- Doppelt SH: The sliding compression screw-Today's best answer for stabilization of intertrochanteric hip fractures. Orth. Clin. N. Amer. Vol:11, No:3 507-523,1980
- 49- Görgeç M, Harutoğlu H, Kafadar A: İntertrokanterik bölge kırıklarınının 135 derece açılı kompresyonlu kalça çivisi ile tedavisi. Acta Orthop Traumatol Turc 28:105-108,1994
- 50- Laros GS: The role of osteoporosis in intertrochanteric fractures. Orth Clin N Amer vol:11, No:3.525-536;1980
- 51- Atilla B, Kahramanov A: Geriyatrik popülasyonun instabil intertrokanterik kırıklarında internal fiksasyon ve kalkar replasmanlı hemiartroplasti sonuçlarının karşılaştırılması. 17.MTOTK kitabı 209-210, 2001
- 52- Flores LA, Harrington IJ: The stability of intertrochanteric fractures treated with a sliding screw-plate J Bone Joint Surg (Br) 1990: 72-B:37-40
- 53- Görgeç M, Harutoğlu H, Okan N: Yaşlı osteoporotik hastaların femur intertrokanterik bölge kırıklarınının endoprotezle tedavisi ve erken sonuçları. 13. MTOTK Kitabı:667-670, THK matbaası, Ankara, 1994
- 54- Türkmen İM, Kayıran E: Yaşlı hastalarda femur proksimal bölge kırıkları ve osteoporoz ilişkisi. Ameliyat sonrası osteoporozu yönelik tedavinin erken sonuçları.12. MTOTK kitabı 297-301 THK matbaası Ankara,1991

- 55- Furstenberg AL: Expectation about outcome following hip fracture among older people. *Social work in health care*.11:33-47, 1986.
- 56- Kenzora JE, McCarthy RE: Hip fracture mortality.*Clin Orth Rel Res* 186:45-56, 1984
- 57- Stavrou ZP, Erginousakis DA: Mortality and rehabilitation following hip fracture. *Acta Orthop Scand* 1997;68:89-91
- 58- Ağaoğlu S, Uncuer A: Yaşı hastaların intertrokanterik femur kırıklarının Leinbach protezi ile tedavisi. 16. MTOTK kongre kitabı (Ed. Ege R):211-213,1999
- 59- Aktekin CN, Muratlı HH: 60 yaş üzeri instabil intertrokanterik femur kırıklarında hemiartroplasti ve DHS plağı uygulamalarımız. 17. MTOTK kitabı 200-203, 2001
- 60- Arpacıoğlu Ö,Rodop o: İntertrokanterik kırıkların primer tedavisinde düz saplı parsiyel protez uygulaması. *Acta Orthop Traumatol Turc* 31:106-109, 1997
- 61- Chan KC, Gill GS: Cemented hemiarthroplasties for elderly patients with intertrochanteric fractures. *Clin. Orthop. Rel Res.* 371:206-215, 2000
- 62- Esenkaya İ, Harma A: Yaşı hastaların instabil intertrokanterik ve pertrokanterik kalça kırıklarının tedavisinde Leinbach protezi uygulaması.17.MTOTK kitabı 195-198, 2001
- 63- Haentjens H, Casteleyn PP: Treatment of unstable intertrochanteric and subtrochanteric fractures in elderly patients. *J Bone Joint Surg (Am)* 1989; 71-A:1214-1224.
- 64- Kesemenli C, Subaşı M: İleri yaştaki hastalarda intertrokanterik kırıkların Leinbach tipi endoprotez ile tedavisi. *Ulusal Travma Derg.*(2001)-7:254-257
- 65- Rodop O, Kiral A : Primary bipolar hemiprosthesi for unstable intertrochanteric fractures. *İnt Orthop* 2002, 26:233-237
- 66- Kato S, Sekine K, Matsumoto T, Yoshizawa T. Molecular genetics of vitamin D receptor acting in bone. *J Bone Miner Metab* 1998; 16: 65-71.
- 67- Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, Segaert S, Verstuyf A. Vitamin D metabolism and action. *Osteoporos int* 1998; 8 (suppl): 13-19.
- 68- Issa LL, Leong GM, Eisman JA. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm res* 1997; 47:451-475.

- 69- Hoenderop G. J., Hartog A, Stuiver M, Doucet A., Willems HGM, Bindels JM. Localization of the epithelial Ca²⁺ channel in rabbit kidney and intestine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1171-1178.
- 70- Kahlen J, Cariberg C. Identification of a vitamin D receptor homodimer-type response element in the rat calcitriol 24-hydroxylase gene promoter. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 202 (3): 1366-1372.
- 71- Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988; 240: 889-895.
- 72- Elaroussi MA, Prah J, DeLuca HF. The avian vitamin D receptors: primary structures and their origins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:11596-11600
- 73- Miyamoto K, Kesterson RA, Yamamoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsumi S, Inoue Y, Morita K, Takeda E, Pike JW. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol* 1997;11(8):1165-1179
- 74- Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Vitamin D receptor variants and osteoporosis. *Epidemiol Rev* 2000; 22 (2): 203-217.
- 75- Özkaya O, Söylemezoğlu O. Mısırlıoğlu M, Gönen S, Buyan N, Hasanoğlu E. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and the risk of calcium nephrolithiasis in children. *Eur Urol* 2003; 354: 1-5.
- 76- Baker AR, McDonnell DP, Hughes M, Crisp TM, Mangelsdorf DJ, Haussler MR, Pike JW, Shine J, O'Malley BW. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 May; 85(10):3294-8.
- 77- Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367:284-287.
- 78- Pols HAP, Uitterlinden AG, van Leeuwen JPTM. How about vitamin D polymorphisms. *Osteoporos int* 1998; 8 (suppl): 20-23.
- 79- Fountas L, Moutsatsou P, Kastanis I, Tamouridis N, Tzanela M, Anapliotou M, Sekeris CE. The contribution of Vitamin D Receptor gene polymorphisms in osteoporosis and familial osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10: 392-398.

- 80- Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, Thompson PD, Hsieh JC, Remus LS, Selznick SH, Whitfield GK. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol* 1997 Sep;154 (Suppl):57-73.
- 81- Cai Q, Chandler JS, Wasserman RH, Kumar R, Penniston JT. Vitamin D and adaptation to dietary calcium and phosphate deficiencies increase intestinal plasma membrane calcium pump gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:1345-1349.
- 82- Hansen TS, Abrahamsen B, Henriksen FL, Hermann AP, Jensen LB, Horder M, Gram J. Vitamin D receptor alleles do not predict bone mineral density or bone loss in Danish premenopausal Women. *Bone* 1998; 22(5):571-575
- 83- Thakkinstian A et al (2004) Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. *J Bone Miner Res* 19(3):419–428
- 84- Monoco DM, Vallero F. et al. Body composition and hip fracture type in elderly women. *Clin Rheumatol* 2004; 23; 6-10.
- 85- Gennari L et al (2002) Genetics of osteoporosis: role of steroid hormone receptor gene polymorphisms. *J Steroid Biochem Mol Biol* 81(1):1–24
- 86- Hobson EE, Ralston SH (2001) Role of genetic factors in the pathophysiology and management of osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54(1):1–9
- 87- Langdahl BL et al (2000) Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and bone mass, bone turnover and osteoporotic fractures. *Eur J Clin Invest* 30(7):608–617
- 88- Feskanich D et al (1998) Vitamin D receptor genotype and the risk of bone fractures in women. *Epidemiology* 9(5):535–539
- 89- Ensrud KE et al (1999) Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of fractures in older women. For the study of osteoporotic fractures research group. *J Bone Miner Res* 14 (10):1637–1645
- 90- Garnero P et al (2005) Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with the risk of fractures in postmenopausal women, independently of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 90(8):4829–4835

- 91- H. Arai, K. Miyamoto and Y. Taketani et al., A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women, *J Bone Miner Res* 12 (1997), pp. 915–921.
- 92- J.M. Zmuda, J.A. Cauley, M.E. Danielson, T.M. Theobald and R.E. Ferrell, Vitamin D receptor translation initiation codon polymorphism and markers of osteoporotic risk in older African-American women, *Osteoporos Int* 9 (1999), pp. 214–219.
- 93- Y.M. Choi, J.K. Jun and J. Choe et al., Association of the vitamin D receptor start codon polymorphism (FokI) with bone mineral density in postmenopausal Korean women, *J Hum Genet* 45 (2000), pp. 280–283.
- 94- Hughes BD, Harris SS, Finneran S. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(12):3657-3661
- 95- Pollak MR, Brown EM, Chou YH, Hebert SC, Marx S J, Steinmann B, Levi T, Seidman CE, Seidman JG. Mutations in the Ca²⁺ sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1993; 75 (abst): 1297-1303
- 96- Houston LA, Grant SFA, Reld DM, Ralston SH. Vitamin D Receptor alleles, bone mineral density and osteoporotic fracture: studies in a UK population. *Bone* 1995;17(3) (abst):320.
- 97- Lim SK, Park YS, Park JM, Song YD, Lee EJ, Kim KR, Lee HC, Huh KB. Lack of Association between vitamin D receptor genotypes and osteoporosis in Koreans. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(12):3677-3681.
- 98- Looney JE, Yoon HK, Fischer M, Farley SM, Farley JR, Wergedal JE, Baylink DJ. Lack of a high prevalence of the bb vitamin d receptor genotype in severely osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(7): 2158-2162.
- 99- Gennari L, Becherini L, Masi L, Gonnelli S, Cepollaro C, Martini S, Mansani R, Brandi ML. Vitamin D receptor genotypes and intestinal calcium absorption in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1997; 61:460-463.

7. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu

TOPLANTI TARİHİ : 21.02.2008

TOPLANTI NO : 2008/03

KARARLAR :

2- Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığının, Etik Kurulumuzun 03.05.2007 tarih ve 2007/04 nolu toplantında onaylanan ““Osteoporotik Kalça Çevresi Kırıklarının D Vitamini Reseptör Geni Polimorfizmi ve Kollagen Tip 1 Alfa 1 Geni İle İlişkisi” konulu tez çalışması başlığının “Osteoporotik Kalça Çevresi Kırıklarının D Vitamini Reseptör Geni Polimorfizmi İle İlişkisi” olarak değiştirilmesi talebinin uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Emine Y. İpaği

Doç.Dr. Emine YILMAZ SİPAHİ
Hastane Etik Kurulu Başkanı