

## Osteoporoz ve İlişkili Genler: VDR, ESR ve COL1A1

*Dr.Sabriye KOCATÜRK SEL\**  
*Prof.Dr. Halil KASAP\**

Günümüzde yaşam süresinin giderek uzamasıyla, ileri yaş popülasyonu ve beraberinde getirdiği sağlık sorunları da önem kazanmaktadır. Uzayan yaşam süresi ile birlikte osteoporoz, dünyanın birçok bölgesinde önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir<sup>1</sup>.

M.Ö. 400 yılında Hipokrat hastalığın tanrılar tarafından gönderilen bir ceza olmadığını söyleyen ilk kişidir ve günümüzdeki birçok medikal durumu ilkel metodlar kullanarak ve gözlemleyerek belirlemiştir. O zaman diliminde kadınlar ortalama 30 yıl yaşamaktaydı ve osteoporozun çok nadir olduğu sanılmaktadır. Osteoporoz ilk kez Lobstein tarafından 1829'da gözenekli kemik (porous bone) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 1948'de Albright 'too little bone in bone' (kemik içinde çok az kemik) tanımlamasını yapmıştır<sup>2</sup>.

Kelime anlamı olarak osteoporoz, gözenekli-delikli (porous), kemik (os) demektir. İlk yıllarda histolojik olarak normal yapısından daha fazla gözenekli hale gelmiş kemik hastalığı tanısına osteoporoz (porous bone) denilmiştir. Tıp literatürüne Fransızca'dan geçmiş olan osteoporoz, günümüzde prevalansı yaşa bağlı olarak artan, kemiğin zayıflaması ve kırık riskinin artması ile karakterize kompleks hastalıklardan birisi olup Dünya Sağlık Örgütüncü (WHO) "global sağlık sorunu" olarak belirlenmiştir<sup>3,4,5</sup>.

### 1. Osteoporozun Epidemiyolojisi

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemiğin mikro mimari yapısında bozulma ile karakterize kronik, progressif bir hastalık olup, orta yaşlı ve yaşlı erişkinlerdeki kırıkların majör sebebidir. Kırıkların ise yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi bulunmaktadır<sup>6,7,8</sup>. Elli yaş ve üzerindeki beyaz (Caucasian)

---

\*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, ADANA

kadınların %50'si, erkeklerin ise %20'si yaşamlarının bir döneminde klinik bir kırık ve kırıkla ilişkili morbidite ile karşılaşmaktadır<sup>8</sup>. Osteoporotik kırıklar önemli sonuçlara yol açar. Vertebra ve kalça kırıklarının prevalansı ilerleyen yaşla birlikte artar. Vertebra kırığı, en sık rastlanan osteoporotik kırık tipidir. Her üç kadından birinde kırık saptanabilir. Vertebra kırığı, beraberinde; ağrı, yatağa bağımlılık ve aktivitede kısıtlanma, boyda kısalma, kamburlaşma, solunum zorluğu, hayat kalitesinde bozulma, artmış mortalite ve artmış maliyeti getirmektedir. Kalça kırıkları bu hastalarda başka önemli bir sorundur. Çoğunlukla cerrahi girişim gerektirmeleri nedeniyle önemli bir morbidite ve mortaliteye yol açarlar<sup>9</sup>.

Osteoporozun en sık görülen formu olan primer osteoporoz, genellikle 45 yaştan sonra başlar ve yaş ilerledikçe görülme insidansı artar. 50 – 60 yaş arasında kadınlarda prevalans %40-55, 60-70 yaş arasında %75, 70 yaş üzerinde ise %85-90 olarak bildirilmektedir. Osteoporozun kırıkla olan bağlantısı özellikle yaşlı populasyon için önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Kemik mineral yoğunluğu azaldıkça kırık riski artar. İngiltere'de her yıl 60.000 kalça kırığı, 50.000 radius kırığı ve 40.000 klinik olarak tanı konmuş vertebra kırığı görülmektedir. Bu rakamlar ABD için sırasıyla 300.000, 500.000, 200.000'dir. Bunlara ek olarak, özellikle osteoporozla bağlı pelvis ve humerus kırığı gibi yaşlılarda önemli bir morbidite sebebi olan kırıkların toplamı İngiltere'de 250.000, ABD'de ise 1.500.000 dolayındadır<sup>3</sup>. Osteoporozla bağlı kırık insidansında populasyonlar ve bölgeler arasındaki farklılıklar önemli rol oynar. İskandinavya ve Kuzey Amerika toplumlarında kalça kırığı riski, Güney Avrupa populasyonlarına göre yaklaşık 7 kat daha fazladır<sup>8</sup>.

Özette Asyalı ve beyaz ırk (Caucasians) kadınlarda osteoporoz yaygın iken, Afrika kökenli Amerikalı siyah kadınlarda nadir olarak izlenmektedir<sup>2</sup>.

Türkiye'de osteoporozun görülme sıklığına bakıldığında; sağlıklı 849 kadını kapsayan bir çalışmada, 20-39 yaş grubunda kemik-mineral yoğunluğu (KMY) değerleri normal bulunurken, 40-59 yaş grubunda tüm lokalizasyonlarda belirgin olarak kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda, Türk kadınının kemik mineral

yoğunluğunun, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa referanslarına göre %5 oranında daha düşük olduğu belirlenmiştir<sup>1</sup>.

## 2. Osteoporozun Patofizyolojisi

### 2.1. Kemik Yapısı

Kemik, vücut için destek oluşturmasının yanında, iskelet sistemi, kalsiyum, fosfat ve mineral deposu olarak görev yapar. Kemik doku, hücreler ve ara maddeden (matriks) yapılmıştır. Kemik dokunun esas hücreleri olan osteoblast ve osteoklastlar mineralize olmuş kemik matriksteki lakünaların içinde bulunurlar. Diğer hücreler ise osteositler, makrofajlar, kemik dokunun öncül hücreleri ve hematopoetik serinin esas hücreleridir<sup>1,3</sup>. Osteoblastlar, kemik formasyonunu (oluşumu) sağlayan, kemik matriksi sentezleyen ve mineralizasyonu düzenleyen hücrelerdir. Osteoklastlar, kemik rezorpsiyonundan (yıkımından) sorumlu çok çekirdekli dev hücrelerdir. Matriks çözücü, kalsiyum ve fosfat serbestleştirici etkileri vardır<sup>6</sup>. Osteositler, en basit tanımları ile kendilerini, kendi sentezledikleri kemik matriks içine hapsetmiş olan osteoblastlardır. Her bir osteosit, kemik lamellar yapısı arasına yerleşmiş olan laküna adı verilen boşluklarda yer alır<sup>10</sup>.

Kemik ara maddesi, organik ve inorganik maddelerden oluşur. Organik matriksin % 90'ı protein kökenli kollajen ipliklerden meydana gelmiştir. Organik matriksin geri kalanını proteoglikanlar, alkalin fosfataz, osteonektin gibi glikoproteinler ile osteokalsin gibi gamma karboksi glutamik asit içeren proteinler meydana getirir. Bunlar kemik matriksinin esnekliğini sağlar ve hepsine birden Osein de denir. İnorganik matrikste en çok Ca olmak üzere P, Mg, F gibi mineraller vardır<sup>10</sup>. Vücudumuzdaki kalsiyumun %98'i, fosforun % 75'i kemiklerde depo edilir. Matriksteki mineraller madensel tuzlar halinde bulunur. Madensel tuzlardan hidroksiapatit kristalleri  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  (en fazla) % 80-85,  $CaCO_3$  %10,  $Mg PO_4$ , CaF ve diğerleri % 5 oranında bulunur<sup>6,10</sup>.

## 2.2. Kemik Yeniden Şekillenmesi (Remodelling)

Kemik doku canlı ve dinamik bir dokudur; bir taraftan emilime (rezorpsiyon) uğrarken, diğer taraftan emilime uğrayan kemik dokunun yerine yenisi oluşturularak, sürekli yenilenir. Bu işleme kemiğin yeniden yapılanması (remodelling) veya kemik dönüşümü (turnover) adı verilir ve 30-40 yaşlarında bir bireyin bir yılda sünger (trabeküler) kemik dokusunun % 25'i, sert (kortikal) kemik dokusunun % 3'ü yenilenmektedir<sup>2,3,11,12</sup>.

Kemik yeniden oluşumu (remodelling) beş aşamada gerçekleşir.

**1. Aktivasyon:** Bu fazda remodelling oluşturulacak olan alandaki üniteler aktive edilirler. İlk olarak faaliyet gösteren hücreler osteoklastlardır. Osteoklastlar önceden miktarı belirlenmiş olan miktardaki kemik hacmini rezorbe etmek üzere bu alana yönelmişlerdir.

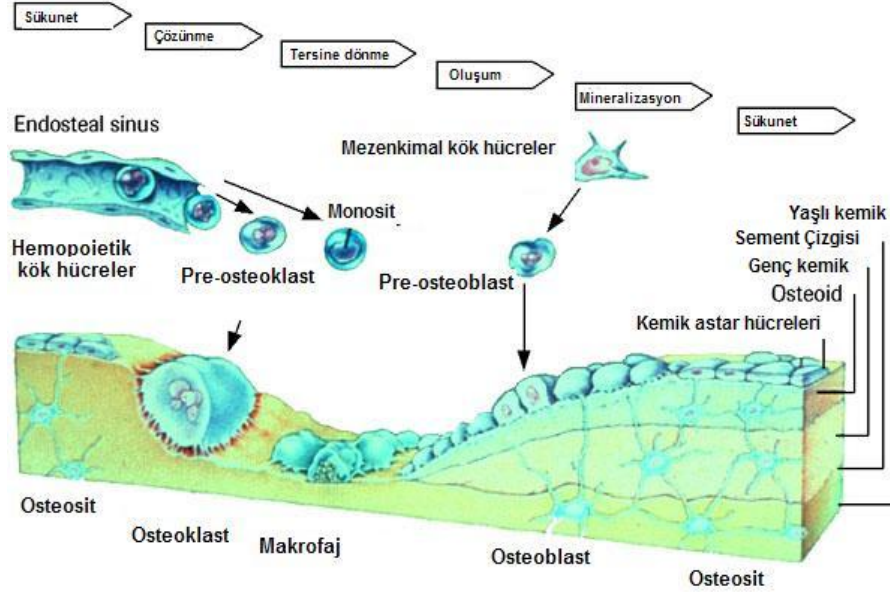
**2. Rezorpsiyon:** Aktive edilmiş olan osteoklastların kemik yıkımını gerçekleştirdiği aşamadır. Osteoklastlar, yapıları içinde yer alan, organelleri aracılığı ile kemik bölgesine tutunur ve salgıladıkları proteolitik enzimler ile kemik yıkımını gerçekleştirirler.

**3. Geri dönüşüm:** Osteoblastların rezorpsiyon alanına yönlendirilmesine başlanır. Dönüşüm fazında osteoklastların aktivite gösterdiği alanda, bazı mononükleer-makrofaj benzeri hücrelerin aktivasyonu ile bir sement hattı oluşturulur. Oluşturulan bu hat rezorpsiyon alanının sınırlarını belirlemesi itibarıyla önemlidir. Bu oluşumun ayrıca rezorpsiyonu sonlandıran sinyaller ürettiği de sanılmaktadır. Sonuçta oluşan yeni kemik doku ile eski doku birbirlerinden ayrı tutulurlar.

**4. Formasyon:** Bu aşamanın etkin hücreleri osteoblastlardır. Bunlar preosteoblastların uyarılarak evrimi sonucunda oluşurlar, kemik matriks sentezini gerçekleştirirler. Sonra bunların bir kısmı osteosit yapısını alırlar. Formasyon aşamasındaki osteoblast aktivitesi ortalama 2-3 ay kadar sürmektedir. Bu aşamada oluşan osteoid dokunun mineralizasyonu gerçekleşir. Mineralizasyon süreci de yaklaşık 10 gün kadar sürmektedir.

**5. Sukûnet:** Bu aşamada remodelling alanında oluşan kemik doku yeni bir remodelling siklusuna kadar sukûnet içerisinde kalmaya devam eder.

Çocuklarda kemik döngüsünün hızı yıllık %20'lere ulaşabilmekte iken erişkinlerde bu hız yıllık olarak %3-5 gibi oranlara düşmektedir. Erişkin bir insanda kemik döngüsü 3-12 ay (ortalama 6 ay) sürmektedir. Her bir BMU (basic multicellular units) içerisinde gerçekleşen olayların diğer ünitelerden bağımsız olduğu, ve bunun temelinde de bazı lokal kontrol mekanizmalarının yattığı öne sürülmektedir (Şekil 1)<sup>10</sup>.



**Şekil 1:** Kemik hücreleri ve yeniden oluşumu<sup>10</sup>

Kemik yıkımı ve yapımı farklı yaşlarda, farklı hızlarda gerçekleşerek yaşam boyu devam eder<sup>1</sup>. İnsanda kemik kitlesi [kemik mineral yoğunluğu, (KMY)] doğumdan itibaren artmaya başlayarak hayatın 3. veya 4. dekatlarında maksimuma ulaşır (doruk kemik kitlesi) ve izleyen yıllarda azalır<sup>6,10,11</sup>. Sünger kemik doku yapımı 10-20 yaşları arasında en üst seviyeye çıkarken, kadınlarda menopoz döneminden sonra kemik kaybı hızlanır. Yaklaşık 30 yaşında kemik yıkımı ve yapımı dengededir. 40-50'li yaşlarda kemik kaybı

başlar ve bu kayıp yaşam boyu devam eder. Maksimum kemik kitlesine ulaşma ve bunun korunması büyük oranda genetik faktörler ile daha az oranda bireyin beslenme durumu ve fiziksel aktivitesiyle ilişkilidir<sup>6</sup>.

Kemik yapımı ve yıkımını düzenleyen birçok etmen vardır. Bunlar;

1. Vücuttaki kalsiyumu düzenleyen hormonlar: PTH (Parathormon), 1.25 – dihidroksivitD<sub>3</sub>, Kalsitonin.
2. Sistemik hormonlar: İnsülin, Büyüme Hormon (Growth hormonu), Glukokortikoidler.
3. Lokal etmenler: Cinsiyet hormonları, Tiroksin hormonları, Somatomedinler, kemik, deri ve büyüme faktörleri, Prostaglandin E2, Transforming büyüme faktörleri (TGF), Lenfokinler, kemik yapısını oluşturan proteinler.
4. İyonlar: Kalsiyum, Fosfat, Flor, Magnezyum
5. Yaş, genetik yapı, cinsiyet ve vücut yapısı (ince, narin yapılı olma)
6. Alınan ilaçlar ve bazı hastalıklar
7. Sigara, alkol, beslenme alışkanlığı, yaşam biçimi ve egzersiz<sup>10</sup>.

Kemik yapım ve yıkımını düzenleyen etmenlerden birinde meydana gelen değişme ve düzensizlikler, daha erken yaşlarda ve daha fazla kemik yıkımına neden olarak osteoporoz riskini arttırır<sup>2,3</sup>.

### **2.3 Osteoporozun Sınıflandırılması**

Patogenetik nedenlere göre osteoporoz iki gruba ayrılır.

1- Primer osteoporoz; kendi arasında üçe ayrılarak incelenir.

a- Menopoz sonrası osteoporoz (Tip I)

b- Senil (yaşlılığa bağlı) osteoporoz (Tip II)

c- İdiyopatik (nedeni bilinmeyen) juvenil ve yetişkin tip osteoporoz

### **2- Sekonder osteoporoz.**

Osteoporoz yapan ilaçlar, malign tümör, endokrin (iç salgı bezi), kollajen, gastrointestinal, romatolojik, böbrek ve karaciğer hastalıkları ile hareketsizlik gibi nedenlere bağlı ortaya çıkan osteoporoz bu grup altında toplanır<sup>3,13</sup>.

Osteoporoz, birçok genetik ve çevresel etmenlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır ve bu yüzden hastalığın genetik yönünün (patogenez) anlaşılması zorlaşmaktadır<sup>3,14</sup>. Ayrıca, osteoporozda tüm iskeleti oluşturan kemiklerde aynı düzeyde değişiklik meydana gelmez. Örneğin; omurlarda ve kalça kemiklerinde kemik kitlesi kaybı çok olurken, üyelerdeki kemiklerde az olabilmektedir. Osteoporik kırıklar yaşla artmaktadır ve kafatası hariç iskeletin her yerinde görülebilmektedir<sup>13</sup>.

#### **Dünya Sağlık Örgütü osteoporoz ile ilgili 4 tanı kriteri kabul etmiştir.**

**1- Normal kemik yoğunluğu:** Kemik mineral yoğunluğu veya kemik mineral içeriği genç erişkin ortalama değerlerine göre 1 standart sapmadan (SD) daha az sapma gösterenler.

**2- Düşük kemik kitlesi (Osteopeni):** Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin ortalama değerlerine göre – 1SD ile – 2.5 SD arasında olduğu değerler.

**3-Osteoporoz:** Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkinlerin ortalama değerlerine göre -2.5 SD ve daha düşük olduğu değerler.

**4-Yerleşmiş osteoporoz:** Kemik mineral yoğunluğu genç erişkin ortalama değerlerine göre -2.5 SD veya daha fazla düşük olduğu değerler ve beraberinde bir veya daha çok kırığın eşlik etmesi<sup>2</sup>.

#### **2.4. Osteoporozda Risk Faktörleri**

Osteoporozda risk faktörlerinin erken tanımlanması ve önleme programlarının geliştirilmesi; hastalığın artışını durdurmak, kırıkları önlemek ve sağlık bakım giderlerini azaltmak için gereklidir. Risk faktörleri kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olarak veya düşme olasılığını arttırarak kırık oluşumuna zemin hazırlar.

Osteoporozdaki en önemli risk faktörleri; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, menopoz, hormonal nedenler, genetik ve irksal nedenler, beslenme, yaşam tarzı, sigara ve alkol kullanımı, immobilizasyon, çeşitli ilaçlar ve hastalıklar şeklinde belirtilmektedir<sup>1,15,16</sup>.

### 3. Osteoporoz Genetiği

Osteoporoz, kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artışa yol açacak ölçüde düşük kemik kütlesi ve kemik dokunun mikromimarisinde bozulma ile karakterize olan hormonal, çevresel, yaşam şekli (sigara içilmesi, fiziksel egzersizler gibi) ve beslenme faktörlerinin (kalsiyum alımı, alkol tüketimi) etkisi altındaki genetik faktörlerin kontrol ettiği multifaktöriyel ve poligenik bir iskelet hastalığıdır<sup>4,5,13,17,18,19,20</sup>. Multifaktöriyel olmasının yanında yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin kemik fenotipindeki değişikliklerin %50-85'ninden sorumlu olduğu gösterilmiştir<sup>4,17,22,23</sup>.

Hastalığın genetik temeli üzerine yapılan çalışmalar osteoporozla ilişkili çok sayıda aday gen olduğunu göstermiştir. Osteoporozla ilişkili olduğu düşünülen aday genler; Vitamin D Reseptör Geni (VDR), Tip 1 Kollajen Alfa A1 Zinciri Geni (COL1A1), Östrojen Reseptör Geni (ESR $\alpha$ ), İnterlökin Reseptör Geni (IL-R), Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) – Benzeri Protein 5 (LRP5), Androjen Reseptör Geni (AR), Progesteron Reseptör Geni (PR), Transforming Büyüme Faktörü  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), Apolipoprotein E Geni (Apo E), Paratiroid Hormon (PTH), Paratiroid Hormon Reseptörü Geni (PTH1R) dir<sup>4,13,17,24</sup>.

Polimorfizm, gen fonksiyonunda değişime neden olmaksızın gerçekleşen aynı genin DNA dizisindeki değişikliklerdir. Bir genin, toplumda %1 veya daha fazla sıklıkla rastlanan varyasyonlarını tanımlamak için kullanılır. Bu orandan daha az sıklıkla rastlanan varyasyonlar ise mutasyon olarak adlandırılır. İnsan genomunda en çok görülen polimorfizmler tek bir nükleotidin değişmesi ile meydana gelen tek nükleotid polimorfizmleridir (SNP). SNP'ler genomda yaklaşık her 100-200 bazda bir tane olacak sıklıkla bulunur<sup>25</sup>.

Polimorfizmler populasyonda düşük sıklıkta olmasına karşın bazı durumlarda çok önemlidirler. Polimorfizmlerin yaklaşık %90'nını oluşturan ve insan genomunun yüksek çeşitliliğinin doğal etkeni olan tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) belirli hastalıklara yatkınlığı arttırabilir ya da azaltabilir. Bu etkilerini de, ilaç yanıtını değiştirmelerinde olduğu gibi, fizyolojik



fonksiyonları düzenleyerek veya bozarak yaparlar<sup>26</sup>.

Polimorfizm ve hastalık ilişkisini araştıran çalışmalarda kullanılan hasta ve kontrol grubunun etnik kökeni önemlidir. Çünkü genetik çeşitlilik, farklı etnik gruplarda farklı allel sıklıklarının ve farklı hastalık risklerinin ortaya çıkmasına sebep olur. Dolayısıyla oluşan polimorfizmlerin hastalık üzerindeki etkileri de çalışma grubunun etnik kökenine bağlı olarak değişebilir<sup>25</sup>. Son yıllardaki çalışmalar osteoporozda ırk ve etnik köken, yaş ve pozitif aile öyküsünün rol aldığını göstermiştir<sup>13</sup>.

Kemik oldukça dinamik bir doku olup 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 steroid/tiroid reseptör süper ailesinde olduğu gibi transkripsiyon faktörü olarak nükleus seviyesinde gerçekleşir. Kemik hücresi fonksiyonlarının önemli regülatörleri olan vitamin D ve cinsiyet hormonları nükleus seviyesinde görev yapmaktadır<sup>13</sup>.

Steroid hormon reseptör genlerinden östrojen reseptör geni (ESR) (14 polimorfizm), androjen reseptör geni (AR), progesteron reseptör geni (PR) ve Vit D Reseptör (VDR) genine ait polimorfizmlerle osteoporozun ilişkisi çalışılmış ve son yıllarda osteoporoz genetiği ile yapılan çalışmaların çoğu özellikle VDR, ESR ve COL1A1 genleri üzerinde yoğunlaşmıştır<sup>4,13,26</sup>.

Osteoporozu etki eden kalıtsal faktörlerin ve bu faktörlerle çevresel faktörlerin etkileşimlerinin daha iyi anlaşılması ile tedavi ve korunmada daha etkili olunabilir<sup>22</sup>.

### **3.1. Vitamin D Reseptör (VDR) Proteini ve Geni**

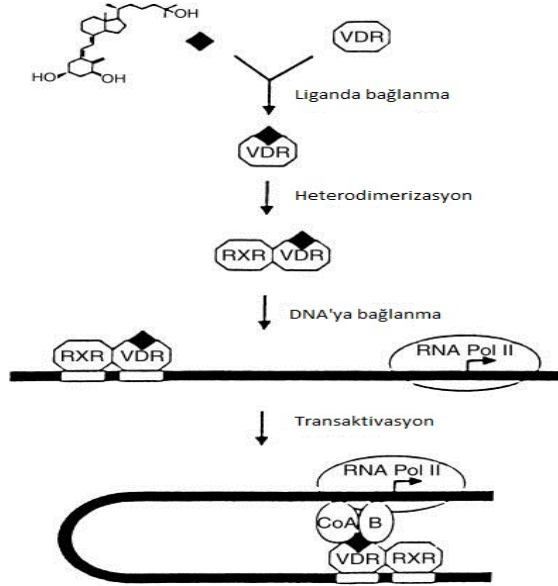
Bireysel farklılıklardan %75 oranında genetik faktörler sorumludur. Kemik yoğunluğu, büyüklüğü, yapım ve yıkım döngüsü genetik kontrol altında olup, bazı genlerdeki polimorfizmler bireysel kemik yoğunluğunu belirlemektedir.

VDR osteoporoz aday genlerinden kemik kitlesi üzerinde etkisi olduğu belirlenen ilk genidir<sup>27,28</sup>.

VDR proteini nükleer hormon reseptör ailesinin üyesidir ve gerçek steroid hormon olmamakla birlikte, steroid hormonlar gibi nükleer reseptörler aracılığı ile görev yapmaktadır<sup>13,27</sup>. Kalsitriol [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ], VDR'ye bağlanarak kalsiyumun barsaktan emilmesini, böbrekten kalsiyum ve fosfatın geri emilimini ve paratiroid hormon düzeyini ayarlamaktadır<sup>28,29</sup>.

VDR proteini, kalsiyum ve kemik metabolizmasını kontrol eden Vitamin D hormonunun (1,25-dihidroksivitamin D3) etkisini düzenlemektedir. Bu düzenlemeyi farklı genlerin transkripsiyonunu kontrol ederek yapar<sup>27</sup>.

VDR proteini, 427 amino asitlik 48.3 kD ağırlığında moleküler kütleye sahip bir protein olup ligand bağlayıcı ve DNA bağlayıcı bölgeler içerir<sup>27,30</sup>. Bu alanlar steroid hormonlar, tiroid hormonu ve vitamin A için homologtur<sup>31</sup>. Ligand bağlayıcı bölgesi ile hedef gende bulunan vitamin D cevap elemanına (vitamin D response element) bağlanır. Bu bağlanmanın gerçekleşebilmesi için VDR proteininin öncelikle transkripsiyon başlangıç faktörlerinin bir araya toplanmasını sağlayan retinoik asit X reseptörü (RXR) ile kompleks oluşturması gereklidir. Birçok ko-aktivatör ve ko-represör moleküller bu reseptör kompleksine bağlanır ve transkripsiyonu regüle eder (Şekil 2)<sup>27, 29,31</sup>. VDR proteinin paratiroid hücrelerde, pankreas adacık hücrelerinde hematopoietik hücrelerde, keratinositlerde, üreme organları ve immün sistem üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir<sup>27</sup>.



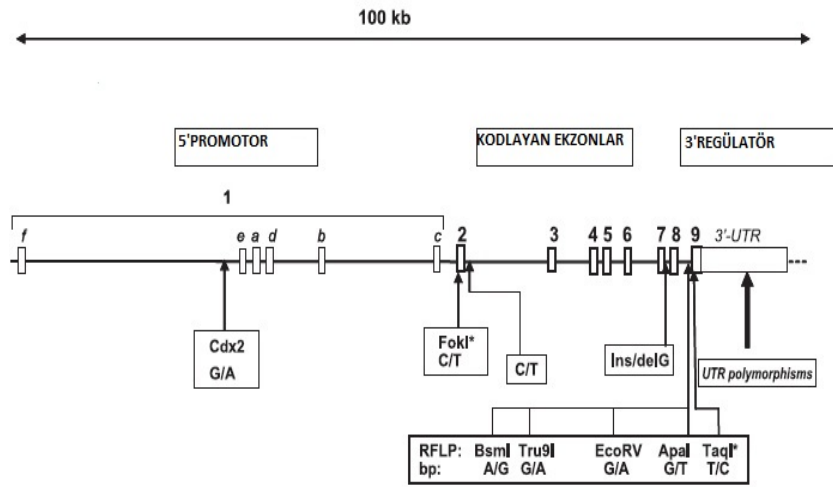
**Şekil 2:** VDR proteinin DNA'ya bağlanması ve VDR geninin regülasyonu<sup>32</sup>

VDR geni 12q12-14'de haritalanmıştır ve 100 kb uzunluğundadır. 11 ekzondan oluşan genin 1A, 1B, 1C ekzonları 5'UTR bölgesini kodlar. 1B ve 1C ekzonlarının farklı splayzı sonucunda 3 farklı mRNA izoformu oluşur. Exon 1A, GC bazları açısından zengindir. Diğer 8 ekzon (2-9) yapısal gen ürünü olan proteini kodlamaktadır<sup>27,30</sup>. Ekzon 2 ve 3 DNA bağlanma domainini, ekzon 4 ve 9 ligand bağlanma bölgesini kodlar. Nükleer reseptörlerin birçoğunda tipik promotor bölgesi olmasına rağmen TATA kutusunun olmaması ve birçok transkripsiyon başlangıç bölgesine sahip olması yaygın görülen bir özelliktir. VDR geninin ekspresyonu birçok dokuya özgü promotor tarafından kontrol edilmektedir<sup>30</sup>.

İnsan VDR geninde önemli sayıda RFLP polimorfizmi saptanmıştır (Şekil

3). Genin 3' ucunda *Taq I*, *Apa I* ve *Bsm I* enzimlerinin, 2. ekzonda transkripsiyon başlangıç noktasında *Fok I* enziminin kesim yaptığı polimorfik bölgeler bulunmaktadır. Her bir endonükleaz için restriksiyon alanının bulunması geleneksel olarak enzimin ilk harfinin küçüğü ile (*t*, *a*, *b*, *f*), restriksiyon bölgesinin olmaması da büyük harfler (*T*, *A*, *B* veya *F*) ile gösterilmektedir<sup>33</sup>.

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 gösterilir<sup>4,13,30</sup>.



Şekil 3: İnsan VDR geni ve polimorfizmleri<sup>34</sup>

Ekzon 2 de bulunan *Fok1* polimorfizmi (rs17881966) fonksiyonel olup kesimin olduğu allelde (f) transkripsiyon ilk ATG dizisinden başladığından normal, kesim yoksa (*F* alleli) transkripsiyon bir sonraki ATG dizisinden başladığından transkrip daha kısa (fakat yine fonksiyonel) olur. Yapılan çalışmalarda *Fok1* allelik varyantlarının BMD üzerine etkisi ırk, yaş, menopoz durumu ve iskelet bölgesine göre değişmekte, ayrıca kalsiyum alımı gibi

çevresel faktörlerden de etkilenmektedir<sup>13</sup>. Başlangıç kodonu olan ATG'de bulunan T→C değişimi sonucunda ATG, ACG'ye dönüşür ve translasyon ikinci ATG'den başlar. Bunun sonucunda 424 aminoasit uzunluğunda VDR proteini sentezlenir. T→C değişimi olmadığı durumda ise translasyon ilk ATG'den başlar ve 3 aminoasit daha uzun olan (427 aminoasit, f alleli) VDR proteini sentezlenir. Bu polimorfizmi belirlemek için FokI restriksiyon enzimi kullanılmaktadır<sup>27,35,34,36,37</sup>.

İkinci polimorfizm 8.intronun 5'ucundan 1280 baz çifti ilerde olan *ApaI* (rs17879735) polimorfizmidir. Bu polimorfizmi belirlemek için *ApaI* restriksiyon enzimi kullanılmaktadır. Üçüncü polimorfizm ise 9. ekzonda bulunan *TaqI* (rs17880019) polimorfizmidir ve T→C değişimi sonucunda ATT kodonu ATC'ye dönüşür. Hem ATT, hem de değişim sonucunda oluşan ATC kodonu (352. kodon) izolösini kodlamaktadır. Bu polimorfizmi belirlemek için *TaqI* restriksiyon enzimi kullanılır<sup>27,35</sup>.

Diğer bir polimorfizm olan *BsmI* (rs1544410), *ApaI* gibi intron 8 ile ekzon 9 arasında bulunmaktadır ve kodlanan proteinde amino asit dizisini değiştirmeyen sessiz bir tek nükleotid polimorfizmidir (SNP). Ancak *BsmI* polimorfizmi, mRNA stabilitesini düzenleyerek gen ekspresyonunu etkileyebilmektedir<sup>37</sup>. VDR geninin 3'UTR bölgesindeki *TaqI*, *ApaI* ve *BsmI* polimorfizmlerine ait alleller birbirlerine çok yakın olduklarından dolayı aralarında kuvvetli bir Linkage Disequilibrium (LD) vardır. Fakat FokI polimorfizmi ile diğer polimorfizmler arasında ise LD yoktur<sup>35</sup>. VDR genotipleri popülasyon spesifitesi göstermektedir<sup>27</sup>. Asya popülasyonlarında *b* alleli, Avrupa kökenli popülasyonlarda ise *B* alleli daha egemendir ve Japonlarda *Bb* genotiplerinin *bb*'ye göre, vit D bileşiklerine daha fazla cevap verdiği bulunmuştur. Genelde Asyalı'lar vit D metabolitlerine Avrupa'lılardan daha fazla yanıt vermektedir (b alleli yaygın). Ancak VDR genotipleri ile BMD ilişkisi kalsiyum alımına orantılı olarak değişmektedir. Kalsiyum ve vit D alan yaşlılar arasında BB genotiplerinde olanların lomber omurlardaki kemik kaybı *Bb* ve *bb* genotiplerinden daha fazla bulunmuştur Ancak farklı sonuçlar bulanlar da vardır<sup>4,13</sup>.

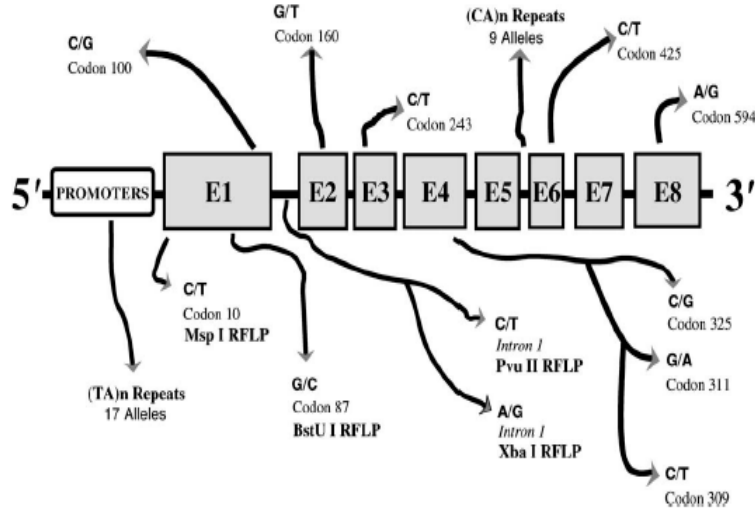
VDR varyantları ile kemik kalsiyum homeostazı ve kemik kitlesi arasındaki ilişkinin moleküler mekanizması fonksiyonel in vitro çalışmalara rağmen henüz tam anlaşılammıştır, bunun bir nedeni de polimorfizmlerden sadece bir tanesinin ekzonda olmasındandır<sup>13</sup>.

### 3.2. Östrojen Reseptör Geni (ESR $\alpha$ ) ve Polimorfizmleri

Östrojen, kemik metabolizmasında önemli bir role sahiptir. Çeşitli populasyon araştırmalarında hem kadın hem de erkeklerde östrojen ile kemik kitlesi arasında pozitif ilişki saptamıştır.

Östrojen reseptörünün, alfa (ESR $\alpha$ ) ve beta (ESR $\beta$ ) olmak üzere iki tipi bulunmaktadır<sup>38</sup>. ESR $\alpha$  ve ESR $\beta$  sırasıyla ESR1 ve ESR2 genlerinin ürünüdür<sup>39</sup>. ESR2 geni 14. kromozomda (14q23.2) 40 kb'lık bir bölgeyi içermektedir. ESR1 geni, 6. kromozomda (6q25) 140 kb'lık bir bölgeyi kapsar ve 8 ekson, 7 intron içermektedir<sup>40</sup>.

Östrojen gen yapısı ve polimorfik varyantları Şekil 4'te gösterilmiştir<sup>41</sup>.



Şekil 4: ESR $\alpha$  gen polimorfizmi<sup>41</sup>

ESR $\alpha$  genindeki polimorfizmler ve çeşitli klinik fenotipler arasındaki ilişkileri araştıran çalışmalarda PvuII, XbaI ve 5'kontrol (promotor) bölgesindeki TA tekrar polimorfizmleri üzerine yoğunlaşmıştır<sup>42</sup>. PvuII polimorfizmi, intron 1' de sitozin nükleotidinin timine dönüşümü (C>T) sonucu oluşur. Bu dönüşümün belirlenmesinde kullanılan restriksiyon enziminden yola çıkarak bu polimorfizme PvuII polimorfizmi denilmektedir. C>T dönüşümü 2. eksonun başlangıcından 397 nükleotit yukarısında gerçekleşmektedir<sup>43</sup>. PvuII enziminin kesim bölgesinin olması p alleli ya da T alleli olarak adlandırılmaktadır. Enzimin kesim bölgesinin olmaması ise P alleli veya C alleli olarak isimlendirilmektedir<sup>44</sup>. PvuII polimorfizminin ESR $\alpha$  mRNA'sında intronların çıkması ve eksonların birleşmesine (splicing) etki ettiği ve meydana gelen C>T dönüşümünün protein sentezinde bir değişime yol açtığı düşünülmektedir<sup>43</sup>.

XbaI polimorfizmi, intron 1' de adenin nükleotidinin guanine dönüşümü A>G sonucunda oluşmaktadır. A>G değişimi 2. eksonun başlangıcından 351 nükleotid önce gerçekleşmektedir. XbaI polimorfizmine neden olan A>G değişimi, PvuII polimorfik bölgesinden 46 baz aşağı kısımda yer almaktadır<sup>43</sup>. XbaI enziminin kesim bölgesinin olması x alleli ya da A alleli olarak adlandırılmaktadır. Enzimin kesim bölgesinin olmaması ise X alleli veya G alleli olarak isimlendirilmektedir<sup>44</sup>.

ESR $\alpha$  geninin 5' kontrol bölgesinde yer alan TA tekrar sayısına bağlı olarak oluşan TA tekrar polimorfizmi birinci eksonun 1kb'lık üst bölgesinde yer almaktadır. ESR $\alpha$  gen kontrol bölgesi alternatif eksonlar ve farklı gen transkriptlerinin ifade edilmesi ile sonuçlanan alternatif kesim bölgeleri içeren çoklu kontrol bölgelerine sahip oldukça karmaşık bir genomik organizasyona sahiptir<sup>45</sup>. TA dinükleotid tekrar uzunluğunun, alternatif kontrol bölgesi kullanımını etkileyerek belirli dokularda farklı ESR $\alpha$  ifadeleneşine yol açtığı bildirilmiştir<sup>46</sup>. Diğer taraftan steroid yanıt elementi gibi davranabilecek bir düzenleyici elementinin TA tekrarının yaklaşık 200 bç aşağısında yer aldığı belirlenmiştir<sup>47</sup>. Her ne kadar bu enhancer'ın rolü belirlenememiş olsa da polimorfik tekrar bölgesine yakınlığı onu TA tekrar büyüklüğünün işlevsel

etkileri için potansiyel bir hedef yapmaktadır.

İntron I deki *Xba* I ve *Pvu* II genotipleri ile pre ve postmenopozdaki kadınların kemik kütleleri arasında Japon popülasyonunda ilişki bulunmuştur. Fakat, Belçika, Danimarka, İtalya ve Kore popülasyonlarında bir ilişki saptanamamıştır. Çin ve Amerikan popülasyonlarında ise bu enzimlerin kesim noktalarına ilişkin genotiplerde, çelişkili sonuçlar alınmıştır<sup>41,48</sup>. *Xba* I ve *Pvu* II etnik gruplar arasında fark göstermez ve ~50 bp lik bir mesafede olduklarından P ile X ve p ile x allelleri bağlı durumdadır; ancak pX haplotipi pek görülmezken Px haplotipi daha fazla görülmektedir ve bu haplotip Kafkas toplumlarına göre Asya toplumlarında iki kat daha fazla görülmektedir<sup>41</sup>.

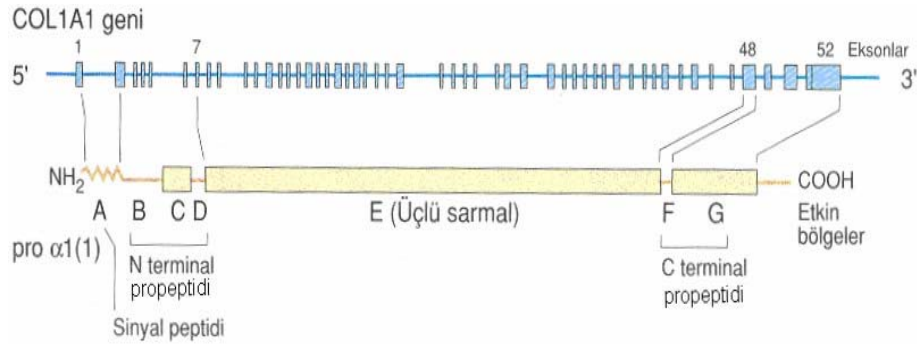
### 3.3. Tip 1 Kollajen Alfa 1 Zinciri Geni (Col1A1) ve Proteini

Tip 1 kollajen üreten genler (Col1A1 ve Col1A2) osteoporoz patogenezi açısından önemli aday genlerdendir. En sık görülen kollajenlerden biri olan ve 285 kDa molekül ağırlığındaki tip I kollajende 2 tane  $\alpha 1(I)$  ve 1 tane  $\alpha 2(I)$  zinciri bulunmaktadır. Tip I kollajen, heterotrimer yapıda olup, pro  $\alpha 1(I)$  zinciri kollajen tip I alfa 1 (*COL1A1*) geni tarafından, pro  $\alpha 2(I)$  zincirleri ise kollajen tip I alfa 2 (*COL1A2*) geni tarafından kodlanır<sup>49,50</sup>. Bu zincirlerden pro  $\alpha 1(I)$  zincirini kodlayan kollajen tip I alfa 1 (*COL1A1*) geni kromozom 17q21.3-22'de lokalize olup, 18 kb uzunluğunda ve 52 ekzon, 51 intron içermektedir<sup>26,50</sup>. Pro  $\alpha 2(I)$  zincirlerini kodlayan kollajen tip I alfa 2 (*COL1A2*) geni ise kromozom 7q21.3-q22.1'de lokalize, 38 kb uzunluğunda, 52 ekzon, 51 introndan oluşmaktadır<sup>26,50</sup>. Her iki genin yapıları birbirlerine oldukça benzer olup aralarındaki büyüklük farklılıkları intronlarının büyüklüklerinin farklı olmasından ileri gelmektedir ve bu genlerin ekzon büyüklükleri 45-283 bç arasında değişmektedir. Bu genlerin en temel özelliği kollajen zincirlerinin üçlü heliksi kodlayan ekzonlarının çoğunlukla 54 bç uzunluğunda olmasıdır<sup>26,49</sup>.

Tip I kollajenin pro  $\alpha 1(I)$  zinciri 1464 amino asitten oluşan 140 kDa (102) ağırlığında bir protein olup yapısında sinyal peptidi (A bölgesi), N terminal

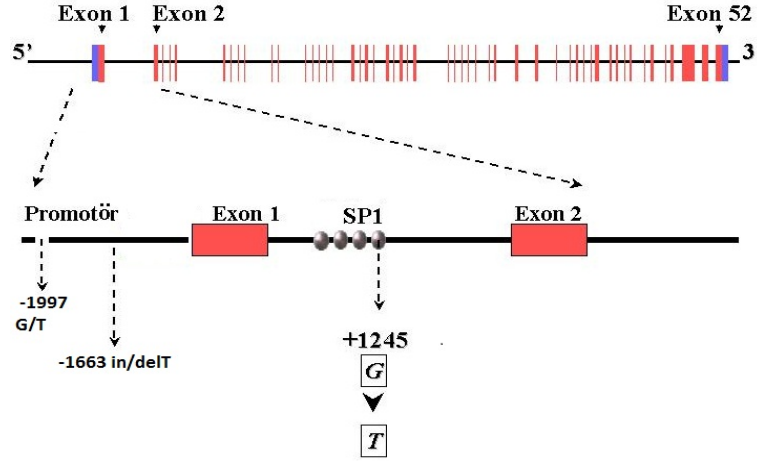


propeptidi (B,C,D bölgesi), üçlü heliks sarmal domaini (E bölgesi) ve C terminal propeptidi (F,G bölgesi) yer almaktadır. Pro  $\alpha 1(I)$  zincirini kodlayan COL1A1 geninin 1. ekzonu sinyal peptidi, 2–6. ekzonları N terminal propeptidi, 7–48. ekzonları ve 49. ekzonun bir kısmı üçlü heliks domainini ve 49–52. ekzonlar C terminal propeptidi kodlamaktadır (Şekil 5)<sup>26,50,51</sup>.



**Şekil 5:** Tip I kollajen pro  $\alpha 1(I)$  zinciri ve COL1A1 geninin yapısı<sup>51</sup>.

Genetik çalışmalar, tip I kollajen genlerini (COL1A1, COL1A2) kodlayan dizilerdeki mutasyonların osteogenezis imperfektaya (OI) neden olduğunu göstermiştir<sup>50,52,53</sup>. Nitekim osteoporoz ve OI arasındaki fenotip benzerliği nedeniyle bu genlerin osteoporozda da rol oynayabileceğini düşündürmektedir<sup>26</sup>. OI, erken osteoporoz ve kemik kırılabilirliğiyle karakterize kalıtsal bir hastalıktır<sup>53</sup>. Bu hastalığa sahip probandlarla yapılan çalışmalarda, COL1A1 ve COL1A2 genlerinde kodlayan bölgelerde olmak üzere yaklaşık olarak 200 mutasyon tanımlanmıştır<sup>54</sup>. Tip1 kollajen genlerindeki polimorfizmler ise kodlayan dizilerde oldukça nadir görülür ve bu genlerde osteoporozla ilişkili değildir. Fakat COL1A1 regülatör bölgesindeki polimorfizmlerin kemik kitlesiyle ve olası osteoporotik kırıklarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Şekil 6)<sup>23,55</sup>.



Şekil 6: COL1A1 geni -1997 G/T, -1663 in/delT ve Sp1 polimorfizmleri<sup>55</sup>.

Kollajen gen transkripsiyonu kontrolünün, proksimal promotör ve 5' regülatör bölgelerinde cis-acting elemanlarını tanıyan, DNA bağlanma proteinleriyle kompleks bir ilişki içinde olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada fare, sıçan ve insan COL1A1 geni promotör fonksiyonu, hem *in vitro* da hem de transgenik sıçanlar kullanılarak çalışılmıştır. COL1A1 geni transkripsiyon başlangıç bölgesinin 220 bç ilerisindeki bölge içinde kısa bir promotör dizisinin bazal ve dokuya özgü transkripsiyon için yeterli olduğu bildirilmiştir<sup>56</sup>.

İlk defa 1996'da COL1A1 geninin transkripsiyonunu düzenlediği düşünülen ve bir transkripsiyon faktörü olan Sp1'in bağlanma bölgesinde (1.intron da +1245.pozisyonda) oluşan bir polimorfizmin (G/T) osteoporotik kırıklarla ilişkili olduğu belirtilmiştir<sup>17,24,50,56</sup>. Sp1 polimorfizmi (rs1800012), Sp1'in bağlanmasını artırarak transkripsiyonun güçlenmesine dolayısıyla da anormal oranda yüksek mRNA ve protein ürününün oluşmasına sebep olur. Sonuçta COL1A1 ve COL1A2 zincirleri arasında dengesizlik olur. Bunun da Sp1 polimorfizmi ("s" veya "T" alleleline sahip olmak) taşıyan kişilerde kemik kitlesi

ve gücünde azalmaya yol açacağını düşündürmektedir<sup>50,57</sup>. Birçok araştırmacı Sp1 polimorfizmi ile osteoporoz arasında önemli bir ilişkinin olduğunu gösterse de bazı çalışmalarda aynı sonuçlar bulunamamıştır<sup>58</sup>. Bunun nedeni ise COL1A1 polimorfizmi ile osteoporotik kırıkların oranı arasında etnik farklılıkların bulunmasıdır. Bu polimorfizm Kafkas populasyonunda oldukça yaygın olmasına rağmen Afrikalılarda ve Asyalılarda nadiren görülmektedir<sup>59</sup>.

COL1A1 geni promotör bölgesinde, Garcia-Giralt et al.<sup>60</sup> tarafından 2002'de, 2 polimorfizm (-1663 indelT ve -1997 G/T) daha tanımlanmış olup bu polimorfizmlerin hem Sp1 ile hem de birbirleriyle kuvvetli olarak linkage disequilibrium (LD) gösterdikleri bulunmuştur<sup>60</sup>. Bu çalışmada, postmenopozal İspanyol kadınlarda -1997 G/T polimorfizmi (rs1107946) ile bel omuru KMY'si arasında önemli derecede bir ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu ilişki daha sonra İngiliz kadınlarda da gösterilmiştir<sup>56</sup>.

COL1A1 geni -1997 G/T polimorfizmi, COL1A1 geni promotörünün proksimal bölgesinde, -1997. pozisyonunda tanımlanmıştır. Promotör polimorfizmlerinin, fonksiyonel olduğunu ve DNA bağlanması ve gen transkripsiyonu üzerine regüle edici etkisi olduğunu, gösteren birçok kanıt vardır. Fakat bu polimorfizmlerin, kemik biyomekanik özellikleriyle veya olası kırık öyküleri ile ne kadar ilişkili olduğu henüz netlik kazanmamıştır<sup>61</sup>.

#### 4. OSTEOPOROZUN ÖNLENMESİ

Doğum öncesi dönemden başlayarak, bebeklik, çocukluk, gençlik dönemlerinde yeterli Ca alımının kemik gelişimi üzerine olumlu etki yaptığı bilinmektedir. Kemik büyüme ve gelişiminin devam ettiği gençlik dönemine kadar yeterli Ca alımının yanında, vitamin D, protein alımlarının ihtiyacı karşılayacak miktarda olması ve bilinçli egzersizin yapılması kemik yapısının korunması açısından önemlidir. Ayrıca mekanik etkilere karşı kemik direncini artıran flor alımının özellikle yaşlılık döneminde artırılması gerekir. Büyüme ve gelişmenin hızlı olduğu çocukluk döneminde, uygun kemik dokusunun oluşabilmesinde, içeriğinde Ca, P ve F bulunan süt, süt mamulleri, yumurta ve balığın, günlük diyetinde bulunması tavsiye edilmektedir. Kadınların menopoz

dönemine girdiği 45-50, erkeklerin andropoz dönemine girdiği 50-55 yaşlarından itibaren, basta Ca olmak üzere kemik ara maddesinde mineral kaybı artar. Gerekli önlemler alınmadığında osteoporoz ortaya çıkmaya baslar. Osteoporozun önlenmesi için başlangıçtan beri alınan önlemlere ek olarak, kemik gelişiminden sorumlu hormonlarda azalma varsa takviye edilmeli, metabolizmayı düzenleyici hormonlar verilmelidir. Vitamin D ve kalsiyumdan zengin besinler diyetinde yer almalıdır. Bu dönemde protein alımında bir azalmaya gidilmelidir. Bu önlemlerin yanında, yaşa uygun egzersiz yaparak kemik yapısı korunmalıdır. Tüm vücudun dinç ve sağlıklı kalmasında olduğu gibi, 50'li yaşlarda ortaya çıkması muhtemel osteoporozdan korunmak için yorucu olmayan egzersizler yaparak, kemik yapısı ve kas gücü kuvvetlendirilmelidir.

Sigara ve alkol alışkanlığı, stres ve düzensiz yaşam, bağırsaklardan kalsiyum emilimini azalttığı, böbreklerden atılımı hızlandırdığı ve hormonal dengeyi bozduğu için osteoporoz riskini arttıran etmenlerdir<sup>62</sup>.

### Kaynaklar

1. Uçan Ö, Taşçı S, Ovayolu N. Osteoporozda Risk Faktörleri ve Korunmanın Önemi. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 2007;2(6):74-86.
2. Uslu H. Postmenopozal raloksifen HCL kullanımının serum homosisteini, lipid profili, koagülasyon profili ve kemik mineral yoğunluğu T skorları üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın - Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2004.
3. <http://www.humanity.ankara.edu.tr/timurmakale/B16.pdf> (Erişim tarih: 01.2007)
4. Ferrari S L, Rizzoli R. Gene variants for osteoporosis and their pleiotropic effects in aging. *Molecular Aspects of Medicine*, 2005;26: 145-167.
5. Rizzoli R, Bonjour J P, Ferrari S L. Osteoporosis, genetics and hormones. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2001; 26: 79-94.
6. Akın G, Gültekin T. Yaşlanma ve Osteoporoz, Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi, 2001;1(2).
7. Başaran S, Güzel R, Benlidayı İ C, Uysal F G. Osteoporozda Vitamin D Düzeyinin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. *Osteoporoz Dünyasından*, 2006; 12 (2): 35-38.
8. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis Seminar. *Lancet*, 2006; 367: 2010-18.

9. Şahin M, Demirağ N G. Osteoporoz: Tanı ve Tedavide Yenilikler. TOTBID (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi, 2004;3(1).
10. Çay HF, Sezer N. Kemik Yapısı ve Kemik Döngüsü Üzerine Bir Derleme. Fiziksel Tıp, 2002; 5(3): 177-184.
11. Gürer N, Başak R, Bahadır C, et al. Kemik Mineral Yoğunluğu ile Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Göstergelerinin İlişkisi. Türk Fiz Tıp Rehabilitasyon Dergisi 2005;51(2):54-57.
12. Aydil S. Osteoporozda Egzersiz Programının Solunum Fonksiyonlarına Ve Yaşam Kalitesine Etkisi. T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul 70.Yıl Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 2.Klinik, İstanbul, 2005.
13. Gennari L, Becherini L, Falchetti A, et al. Genetics of osteoporosis: role of steroid hormone receptor gene polymorphisms. The Journal of Steroid Biochemistry and molecular Biology, 2002; 81(1): 1-24.
14. Súsleyici- Duman B, Tanakol R, Erensoy N, et al. Vitamin D Receptor Alleles, Bone Mineral Density and Turnover in Postmenopausal Osteoporotic and Healthy Women. Med Princ Pract, 2004; 13:260–266.
15. Cooper GS, Umbach DM. Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis. J Bone Miner Res, 1996; 11:1841-1849.
16. Yaraman N, Çelik C, Karaođlan B. Postmenopozal Kadınlarda Osteoporoz İle Çok Yönlü Risk Faktörlerinin Deđerlendirilmesi. Fiziksel Tıp, 2002; 5(1): 23-26.
17. Ralston S H. Genetic Control of Susceptibility to Osteoporosis The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002; 87(6):2460–2466.
18. Kaya T, Günaydın R. Doruk Kemik Kütlesi. Heredite ve Değiştirilebilen Faktörlerin Rolü. Türk Osteoporoz Dünyasından, 2003; 9(1):33-36.
19. Giguere Y, Rousseau F. The genetics of osteoporosis: complexities and difficulties. Clinical Genetics, 2000: 161–169.
20. Duncan E L, Matthew A B. Genetic Determinants of Bone Density and Fracture Risk—State of the Art and Future Directions. J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95: 2576–2587.
21. Ferrari S. Human genetics of osteoporosis. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008;5(22): 723–735.
22. Gençosmanođlu B E, Eryavuz M. Osteoporozda Genetik Yaklaşım. Osteoporoz Dünyasından 2001; 7: 101-105.
23. Ralston SH. Genetic Determinants of Bone Mass and Osteoporotic Fracture. Principles of Bone Biology, 2008; 75(3): 1611-1634.
24. Aerssens J, Dequeker J, Peeters J, et al. Polymorphisms of the VDR, ER and COL1A1 Genes and Osteoporotic Hip Fracture in Elderly Postmenopausal Women. Osteoporos Int, 2000; 11: 583-591.
25. <http://zehirlenme.blogspot.com/2010/10/polimorfizm-nedir.html> (Erişim Tarih: 25.10.2011)

26. Özdemir-Erdoğan M, Postmenopozal Kadınlarda Kemik Mineral Yoğunluğu ile Östrojen Reseptör Alfa Ve Kollajen Tip I Alfa 1 Gen Polimorfizmlerinin İlişkisi. Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi , Eskişehir, 2008.
27. Dayangaç D, Özaydın E, Özbaş-Gerçekler F, et al. Sağlıklı Türk Populasyonunda Vitamin D Reseptör (VDR) Gen Polimorfizm Analizi. Türk Biyokimya Dergisi, 2002;27:11-16.
28. Morrison N, Qi JC, Tokita A et al. Prediction of bone density from Vitamin D Receptor Alleles. Nature, 1994; 367:284-287.
29. Sencer E, Orhan Y. Beslenme. 1. Baskı, Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. İstanbul, 2005:190-207.
30. <http://omim.org/entry/601769#reference45> (Erişim Tarih: 08.2011)
31. Özmen İ, Köse O. Vitamin D ve Deri. Türk Dermatoloji Dergisi, 2008; 2: 77-83.
32. <http://roxana-chong.blogspot.com/2009/03/sunshine-vitamin-diminishes-risk-of.html> (Erişim tarih: 06.2011).
33. Nigel A, Yeoman MR, Kelly PJ, et al. Contribution of Trans-Acting Factor Alleles to Normal Physiological Variability: Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Circulating Osteocalcin. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1992; 89(15):6665-6669.
34. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs B J J, et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Gene, 2004;338:143-156.
35. Zmuda JM, Cauley JA, and Ferrell RE. Molecular Epidemiology of Vitamin D Receptor Gene Variants. Epidemiologic Reviews, 2000; 22(2):203-217.
36. Valdivielso J M, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. Clinica Chimica Acta, 2006; 371:1-12.
37. Denzer N, Vogt T, Reichrath J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and skin cancer: A systematic review. Dermato-Endocrinology 2011; 3(3): 205-210.
38. Gruber CJ, Wieser F, Gruber IM, et al. Current concepts in aesthetic endocrinology. Gynecol Endocrinol 2002;16(6):431-41.
39. Enmark E, Gustafsson JA. Oestrogen receptors - an overview. J. Intern Med. 1999; 246(2):133-8.
40. Sundarajan C, Liao W, Roy AC, et al. Association of oestrogen receptor gene polymorphisms with outcome of ovarian stimulation in patients undergoing IVF. Mol Hum Reprod 1999;5:797-802.
41. Gennari L, Becherini L, Falchetti A, et al. Genetics of osteoporosis: role of steroid hormone receptor gene polymorphisms. The Journal of Steroid Biochemistry and molecular Biology, 2002; 81(1): 1-24.
42. Pollak A, Rokach A, Blumenfeld A, et al. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphism with the angiographic extent of coronary artery disease. Eur Heart J 2004;25(3):240-5.

43. Matsubara Y, Murata M, Kawano K, et al. Genotype distribution of estrogen receptor polymorphisms in men and postmenopausal women from healthy and coronary populations and its relation to serum lipid levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(11):3006-12.
44. Bustamante M, Nogues X et al. COL1A1, ESR1, VDR and TGFB1 polymorphisms and haplotypes in relation to KMY in Spanish postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2007 18:235-243.
45. Kos M, Reid G, Denger S, et al. Genomic Organization of the Human ER $\alpha$  Gene Promoter Region. *Mol. Endocrinol* 2001; 15, 2057- 2063.
46. Becherini L, Gennari L, Masi L, et al. Evidence of a linkage disequilibrium between polymorphisms in the human estrogen receptor alpha gene and their relationship to bone mass variation in postmenopausal Italian women. *Hum Mol Genet* 2000;9(13):2043-50.
47. Cohn CS, Sullivan JA, Kiefer T, et al.. Identification of an enhancer element in the estrogen receptor upstream region: implications for regulation of ER transcription in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol* 1999;158(1-2):25-36.
48. Rizzoli R, Bonjour J P, Ferrari S L. Osteoporosis, genetics and hormones. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2001; 26: 79–94.
49. <http://omim.org/entry/120150> 2011. ( Erişim Tarih: 08.2011)
50. Bou-Gharios G, de Crombrughe B. Type I Collagen Structure, Synthesis, and Regulation. Bilezikian J., Raisz L., Martin J.T. Principles of Bone Biology (Third Edition) Elsevier Inc.; 2008:285-318.
51. Passarge E. Renkli Genetik Atlası, (Çev.: Lüleci, G., Sakızlı, M., Alper, Ö.). Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti, İstanbul. 2000.
52. Uitterlinden A G, Burger H, Huang Q, et al. Relation of alleles of the collagen type I a 1 gene to bone density and risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women . *N. Engl. J. Med.* , 1998;338: 1016 – 1022 .
53. Allgrove J. Metabolic bone disease. Symposium: Metabolic Medicine. *Paediatrics And Child Health*, 2007; 17(7):253-259.
54. Körkkö J, Ala-Kokko L, De Paepe A, et al. Analysis of the COL1A1 and COL1A2 Genes by PCR Amplification and Scanning by Conformation-Sensitive Gel Electrophoresis Identifies Only COL1A1 Mutations in 15 Patients with Osteogenesis Imperfecta Type I: Identification of Common Sequences of Null-Allele Mutations. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62:98–11.
55. <http://www.genomos.eu/index.php?page=history> (Erişim tarih: 09.2011).
56. Garcia-Giralt N, Enjuanes A, Bustamante M, et al. In vitro functional assay of alleles and haplotypes of two COL1A1-promoter SNPs. *Bone*, 2005; 36(5) , 902 – 908.
57. Jin H, van't Hof R J, Albagha O M E, et al. Promoter and intron 1 polymorphisms of COL1A1 interact to regulate transcription and susceptibility to osteoporosis. *Human Molecular Genetics*, 2009;18(15):2729–2738.
58. Mann V, Ralston S H. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone*, 2003; 32 ( 6 ): 711 –717.

59. Ralston S H, Crombrugghe B. Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis. *Genes & Development*, 2007; 20: 2492–2506.
60. Garcia-Giralt N, Nogues X, Enjuanes A, et al. Two New Single-Nucleotide Polymorphisms in the COL1A1 Upstream Regulatory Region and Their Relationship to Bone Mineral Density. *Journal of Bone And Mineral Research* 2002; 17( 3): 384-393.
61. Zintzaras E, Doxani C, Koufakis T, et al. Synopsis and meta-analysis of genetic association studies in osteoporosis for the focal adhesion family genes: the CUMAGAS OSTEOPorosis information system. *BMC Medicine*. 2011; 9: 9.
62. <http://www.humanity.ankara.edu.tr/timurmakale/B16.pdf> (Erişim tarihi: 01.2007)

**Yazışma Adresi:**

Dr. Sabriye KOCATÜRK SEL,  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Telefon: 0322 338 60 60 (3498)

E-Mail: selsabriye@gmail.com