

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**POSTMENOPOZAL OSTEOPOROTİK
KADINLARDA BETA2- ADRENERJİK RESEPTÖR
POLİMORFİZMİNİN ENERJİ TÜKETİMİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Figen DAĞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hüseyin BEYDAĞI

MERSİN-2007

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**POSTMENOPOZAL OSTEOPOROTİK
KADINLARDA BETA2- ADRENERJİK RESEPTÖR
POLİMORFİZMİNİN ENERJİ TÜKETİMİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Figen DAĞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hüseyin BEYDAĞI

Bu tez, Mersin Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
BAP-SBE TTB (FD) 2006-1 YL nolu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No:92

MERSİN-2007

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi Programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Postmenopozal Osteoporotik Kadınlarda Beta2- Adrenerjik Reseptör Polimorfizminin Enerji Tüketimi Üzerine Etkisi” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi/....../2007

Prof. Dr. Hüseyin BEYDAĞI
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
Jüri Başkanı

Prof. Dr. M. Emin ERDAL
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

Doç. Dr. Özlem BÖLGEN ÇİMEN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun.....tarih ve.....sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü
Doç. Dr. Ülkü ÇÖMELEKOĞLU

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca, akademik açıdan yetişmemde büyük katkısı olan, Anabilim Dalı Başkanı'mız, danışman hocam Prof. Dr. Hüseyin BEYDAĞI'na, tezimin hazırlanması boyunca gösterdiği titizlik, özveri ve bilimsel katkıdan dolayı teşekkür ederim.

Anabilim dalımızın değerli hocaları; Yrd. Doç. Dr. Rezan HATUNGİL'e, Yrd. Doç. Dr. Tolgay ERGENOĞLU'na ve Yrd. Doç. Dr. Uğur DAL'a yüksek lisans eğitimim boyunca yaptıkları bilimsel ve akademik katkıdan dolayı teşekkür ederim.

Tezimde yer alan hasta gruplarının toplanması sırasındaki yardımlarından dolayı, ME. Ü. Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Özlem BÖLGEN ÇİMEN'e, tezimin istatistikleri ve bulguların değerlendirilmesi konusundaki yardımlarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN'e ve yüksek lisans eğitimim boyunca, her türlü desteğini esirgemeyen laboratuarda birlikte çalıştığım arkadaşlarımın hepsine teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını gördüğüm ve bilgilerinden yararlandığım Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Emin ERDAL'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan, maddi ve manevi destekleriyle, eğitimimin akademik yönde devam etmesini sağlayan sevgili eşim Mahmut DAĞ'a ve aileme sonsuz teşekkürler...

Saygılarımla

Figen DAĞ

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
ÖZET.....	xvi
ABSTRACT.....	xviii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Osteoporoz.....	3
2.1.1. Osteoporoz Tarihçesi	3
2.1.2. Osteoporoz Tanımı.....	3
2.1.3. Osteoporozda Sınıflama.....	6
2.1.4. Osteoporozda Risk Faktörleri.....	11
2.1.4.1. Yaş, Cinsiyet.....	11
2.1.4.2. Irk ve Genetik.....	12
2.1.4.3. Üreme İle İlgili Faktörler.....	12
2.1.4.4. Yaşam Şekli ve Egzersiz.....	12
2.1.4.5. Beslenme Alışkanlıkları.....	13
2.1.4.6. İlaç Kullanımı.....	13
2.1.5. Osteoporoz Tanısı.....	14
2.1.6. Osteoporozda Klinik Bulgular.....	14
2.1.7. Osteoporozdan Korunma.....	15
2.1.8. Osteoporozda Tedavi.....	16
2.2. Solunum Fonksiyon Testleri.....	17
2.2.1. Statik Ventilasyon Testleri.....	18
2.2.1.1. Statik Akciğer Volümleri ve Kapasiteleri.....	18
2.2.1.1.1. Akciğer Hacimleri.....	18
2.2.1.1.2. Akciğer Kapasiteleri	19

2.2.2. Dinamik Ventilasyon Testleri.....	20
2.2.3. Solunum Fonksiyon Testi Endikasyonları	22
2.2.4. Solunum fonksiyon testi için rölatif kontrendikasyonlar.....	23
2.2.5. Solunum fonksiyon testi komplikasyonları	23
2.3. Adrenerjik Reseptörler.....	23
2.3.1. β 2- Adrenerjik Reseptör Yapısı ve Dağılımı.....	23
2.3.2. β 2-Reseptör Aktivasyonu.....	24
2.3.3. β 2 - Reseptör Sinyal Yolakları.....	25
2.3.4. β 2- Reseptör Polimorfizmi.....	26
2.4. Enerji Metabolizması.....	29
2.4.1. Enerji Tüketimi.....	30
2.4.1.1. Günlük Aktiviteler İçin Gereken Toplam Enerji Miktarı.....	30
2.4.1.2. Bazal Metabolizma Hızı.....	30
2.4.1.3. Fiziksel Aktiviteler Sırasında Kullanılan Enerji.....	31
2.4.1.4. Besinleri Termik Etkisi.....	32
2.4.1.5. Titremeye Bağlı Olmayan Termojeniz.....	32
2.4.2. Metabolik Hızı Etkileyen Faktörler.....	32
2.4.3. Metabolik Hızın Ölçümü.....	33
2.4.3.1. Direkt Kalorimetri.....	33
2.4.3.2. İndirekt kalorimetri.....	34
2.4.3.2.1. Kapalı Devre Spirometri.....	34
2.4.3.2.2. Açık Devre Spirometri.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Toplanması.....	35
3.1.1. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT).....	36
3.1.2. Metabolik Ölçümler	37
3.2. Çalışma İçin Kullanılan Araç ve Gereçler.....	37
3.2.1. Alet ve Cihazlar	37
3.2.2. Kimyasal Maddeler.....	38
3.2.3. Çözeltiler.....	39
3.2.3.1. DNA İzolasyonu İçin Kullanılan Solüsyonlar.....	39
3.2.3.2. Elektroforez İçin Kullanılan Solüsyonlar.....	40

3.3. DNA izolasyonu.....	41
3.4. Moleküler Analiz	42
3.4.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Tekniği (PCR).....	42
3.4.2. Elektroforezde Yürütme İşlemi.....	44
3.5. İstatistiksel Analiz.....	45
4. BULGULAR.....	46
4.1. β 2-AR geni Arg16Gly ve Gln27Glu Polimorfizmlerinin Genotip ve Allel dağılımları	48
4.2. SF-36 Bulguları	51
4.3. SFT Bulguları.....	57
4.4. Metabolik Test Bulguları.....	64
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	79
7. KAYNAKLAR	81
ÖZGEÇMİŞ	90

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. (Normal ve Osteoporotik Kemik).....	5
Şekil 2.2. (Normal solunum, Maksimum İspirasyon ve Maksimum Ekspirasyon Sırasında Solunum Eğrisi).....	20
Şekil 2.3. (Akım-volüm halkası (ekspiratuar ve inspiratuar eğriler)).....	22
Şekil 2.4. (İnsan β 2-reseptörünün yapısı).....	24
Şekil 2.5. (Gs proteini ile reseptör bağlanması ve adenilat sistem aracılığı ile sinyal iletimi)	25
Şekil 2.6. (β 2 reseptörleri için intraselüler sinyal yolağı).....	26
Şekil 2.7. (β 2 Reseptör Polimorfizmleri).....	27
Şekil 2.8. (Enerji tüketiminin bileşenleri).....	30
Şekil 4.1 (Arg16Gly polimorfizmine ait genotiplerin RFLP sonrası fotoğrafı).....	49
Şekil 4.2 (Gln27Glu polimorfizmine ait genotiplerin RFLP sonrası fotoğrafı)	50
Şekil 4.3 (Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin SF 36 Testindeki Fiziksel Fonksiyon Parametre'sine etkisi)	53
Şekil 4.4 (Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin SF 36 Testindeki Fiziksel Rol Parametre'sine etkisi)	53
Şekil 4.5 (Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin SF 36 Testindeki Duygusal Rol Parametre'sine etkisi).....	54
Şekil 4.6 (Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin SF 36 Testindeki Ruh Sağlığı Parametre'sine etkisi).....	54
Şekil 4.7 (Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin SF 36 Testindeki Vitalite Parametre'sine etkisi).....	55
Şekil 4.8 (Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin SF 36 Testindeki Genel Sağlık Parametre'sine etkisi).....	55
Şekil 4.9 (Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin SF 36 Testindeki Sosyal Fonksiyon Parametre'sine etkisi)	56
Şekil 4.10 (Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin SF 36 Testindeki Ağrı Parametre'sine etkisi).....	57
Şekil 4.11 (Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin Vital Kapasite'ye etkisi)	59

Şekil 4.12 (Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin % Vital Kapasite'ye etkisi).....	59
Şekil 4.13 (Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin Zorlu Vital Kapasite'ye etkisi)	60
Şekil 4.14 (Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin FEV 1/ FVC'ye etkisi).....	60
Şekil 4.15 (Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin PEF'e etkisi)	61
Şekil 4.16 (Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin % PEF'e etkisi).....	61
Şekil 4.17 (Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin MVV'ye etkisi).....	62
Şekil 4.18 (Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin % Zorlu Vital Kapasite'ye etkisi).....	62
Şekil 4.19 (Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin FEV 1'e etkisi).....	63
Şekil 4.20 (Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin % FEV 1'e etkisi).....	63
Şekil 4.21 (Osteoporoz ve kontrol grubunda yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen VCO ₂ /kg değerine Arg16Gly polimorfizminin etkisi).....	67
Şekil 4.22 (Osteoporoz ve kontrol grubunda yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen kalp hızına Arg16Gly polimorfizminin etkisi).....	67
Şekil 4.23 (Osteoporoz ve kontrol grubunda yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen enerji tüketimi/kg değerine Arg16Gly polimorfizminin etkisi).....	68
Şekil 4.24 (Osteoporoz ve kontrol grubunda yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen VO ₂ /kg değerine Arg16Gly polimorfizminin etkisi).....	68

Şekil 4.25 (Osteoporoz ve kontrol grubunda yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen RQ değerine Arg16Gly polimorfizminin etkisi).....	69
Şekil 4.26 (Osteoporoz ve kontrol grubunda yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen VO2 değerine Arg16Gly polimorfizminin etkisi).....	70
Şekil 4.27 (Osteoporoz ve kontrol grubunda yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen VCO2 değerine Arg16Gly polimorfizminin etkisi).....	70
Şekil 4.28 (Osteoporoz ve kontrol grubunda yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen enerji tüketimine Arg16Gly polimorfizminin etkisi).....	71
Şekil 4.29 (Osteoporoz ve kontrol grubunda yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen enerji tüketimi/vücut yüzeyi değerine Arg16Gly polimorfizminin etkisi).....	71
Şekil 4.30 (Osteoporoz ve kontrol grubunda yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen enerji tüketimi/yağsız vücut ağırlığı değerine Arg16Gly polimorfizminin etkisi).....	72
Şekil 4.31 (Osteoporoz ve kontrol grubunda yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen enerji tüketiminin beklenen enerji tüketimine oranı üzerine Arg16Gly polimorfizminin etkisi).....	72

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 (Osteoporozun sınıflandırılması).....	6
Çizelge 2.2 (Osteoporozun etyolojik sınıflaması)	7
Çizelge 2.3 (Tip I ve Tip II. Osteoporotik Hastaların Karşılaştırılması).....	9
Çizelge 2.4 (Osteoporozun lokalizasyona göre sınıflaması).....	10
Çizelge 4.1 (Kontrol ve hasta gruplarının genel özellikleri)	47
Çizelge 4.2 (β_2 -AR geni Arg16Gly polimorfizminin osteoporoz ve kontrol bireylerindeki genotip dağılımları).....	48
Çizelge 4.3(β_2 -AR geni Arg16Gly polimorfizminin osteoporoz ve kontrol bireylerindeki allel dağılımları).....	49
Çizelge 4.4 (β_2 -AR geni Gln27Glu polimorfizminin osteoporoz ve kontrol bireylerindeki genotip dağılımları).....	50
Çizelge 4.5 (β_2 -AR geni Gln27Glu polimorfizminin osteoporoz ve kontrol bireylerindeki allel dağılımları).....	51
Çizelge 4.6 (SF - 36 Testine Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin etkisi).....	52
Çizelge 4.7 (Solunum Fonksiyon Testleri'ne Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin etkisi).....	58
Çizelge 4.8 (Yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen değerlere Gln27Glu polimorfizminin etkisi).....	65
Çizelge 4.9 (Yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen değerlere Arg16Gly polimorfizminin etkisi).....	66

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

aa	: Aminoasit
Arg	: Arginin
ATP	: Adenozin trifosfat
β2- AR	: Beta2- Adrenerjik reseptör
BKİ	: Beden kitle indeksi
BMR	: Bazal metabolizma hızı (Basal Metabolic Rate)
BSA	: Vücut yüzey alanı (Body Surface Area)
bp	: Baz çifti (base pair)
C	: Sitozin
Ca	: Kalsiyum
Cal	: Kalori
cAMP	: Siklik Adenozin monofosfat
CHO	: Karbonhidrat
CO₂	: Karbondioksit
dATP	: Deoksiadenozin trifosfat
dCTP	: Deoksisitozin trifosfat
DEXA	: Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre
dGTP	: Deoksiguanozin trifosfat
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DNAase	: DNA yıkıcı enzim
dNTP	: Deoksiribonükleosid trifosfat
EE	: Enerji tüketimi (Energy Expenditure)
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
ERV	: Ekspirasyon yedek hacmi
EtBr	: Ethidium bromide
f	: Frekans
FEV₁	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (Forced Expiratory Volume)
FEV₃	: Üçüncü saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm

FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite (Functional Residual Capacity)
FVC	: Zorlu vital kapasite (Forced Vital Capacity)
G	: Guanin
G_i	: İnhibitor G proteini
G_s	: Uyarıcı G proteini
GDP	: Guanozin difosfat
Gln	: Glutamin
Glu	: Glutamat
Gly	: Glisin
GTP	: Guanozin trifosfat
He	: Helyum
HT	: Hormon Tedavisi
IC	: İnspirasyon kapasitesi (Inspiratory Capacity)
Ile	: İzolosin
IRV	: İnspirasyon yedek hacmi (Inspiratory Reserve Volume)
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LBM	: Yağsız vücut ağırlığı (Lean Body Mass)
M	: Molar
MAPK	: Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz (Mitogen-Activated Protein Kinase)
Met	: Metyalin
MI	: Myokard Infarktüsü
MgCl₂	: Magnezyum klorür
μl	: Mikrolitre
μM	: Mikromolar
mRNA	: Haberci Ribonükleik Asit (Messenger Ribonucleic Acid)
NaCl	: Sodyum klorür
Na₂ EDTA	: Sodyum–2-etilendiamintetraasetik asit
MVV	: Maksimum istemli Ventilasyon (Maximum voluntary ventilation)

Ni	: Nitrojen
OP	: Osteoporoz
P	: Fosfat
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
PEF	: Pik ekspiratuvar akım hızı (Peak Expiratory Flow)
PIF	: Pik inspiratuvar akım hızı (Peak Inspiratory Flow)
PTH	: Paratiroid hormon
RE	: Restriksiyon Endonükleazı
RFLP	: Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism)
RQ	: Solunum oranı (Respiratory Quotient)
RV	: Rezidüel hacim (Residual Volume)
SaO₂	: Oksijen saturasyonu
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SNP	: Tekli nükleotid değişimi polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphisms)
SPSS	: İstatistik paket programı (Statistical package for social sciences)
TAK	: Total Akciğer Kapasitesi
TBE	: Tris-borat- etilendiamintetraasetik asit
TE	: Tris-etilendiamintetraasetik asit
Thr	: Treonin
Tris-HCl	: Tris-Hidroklorid
UV	: Ultraviyole
V	: Volt
VA	: Alveolar Ventilasyon
Val	: Valin
VC	: Vital kapasite (Vital Capacity)
VCO₂	: Karbondioksit üretim hızı
VD	: Ölü boşluk hacmi

VE	: Dakika volümü
VT	: Soluk hacmi (Tidal Volume)
VO₂	: Oksijen tüketim hızı

ÖZET

Postmenopozal Osteoporotik Kadınlarda Beta2- Adrenerjik Reseptör Polimorfizminin Enerji Tüketimi Üzerine Etkisi

Osteoporoz, kemik kütlelerinde azalma ve kemiğin mikro yapısında bozulma sonucu oluşan postural değişikliklerle karakterize sistemik bir hastalıktır.

Çalışmamızın amacı, postmenopozal osteoporozun kadınlarda enerji tüketimlerini artırıp artırmadığını, eğer artırıyorsa β_2 –AR polimorfizmlerinin bu artışa etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla 22 postmenopozal osteoporozlu ve 22 sağlıklı gönüllüde solunum fonksiyonları ile istirahat ve egzersiz enerji tüketimleri kaydedilerek Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin genotiplerine göre gruplandırılan deneklerin verileri Student-t testi ile analiz edildi.

Gln/Glu genotipli bireylerde FVC (%) ve FEV1 (%) değerleri osteoporozlularda kontrol grubuna göre yüksekti. Kontrol grubundaki Gln/Glu genotipli bireylerin FEV1 değeri ise, Gln/Gln genotipli bireylerden daha düşüktü.

İstirahat sırasındaki RQ değeri, osteoporoz grubunun Gly/Gly genotipli bireylerinde Arg/Gly genotiplilerden daha yüksekti. 50 m/dk hızında yürüme esnasında RQ değeri ise osteoporoz grubunun Gly/Gly genotipli bireylerinde aynı genotipli kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Ayakta durma esnasında, VO_2 , VCO_2 , EE, EE/BSA, EE/LBM değerleri, osteoporoz grubunda Gly/Gly genotipli bireylerde, hem osteoporoz grubundaki Arg/Gly genotiplilerden hem de kontrol grubundaki Gly/Gly genotiplilerden daha düşüktü. 30 m/dk hızında yürüme esnasında VO_2/kg değerinin kontrol grubundaki Gly/Gly genotipli bireylerde, yine kontrol grubundaki Arg/Gly genotiplilerden daha yüksekti.

Sonuç olarak osteoporozlu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek enerji tüketimi tespit edemedik. Hatta Gly/Gly genotipli hastalarda bazı metabolik parametreler ayakta durma esnasında kontrollerden düşüktü. Bu parametreler ilginç olarak yine hasta grubundaki Arg/Gly genotipli bireylerden de düşüktü. Oysa Gly/Gly genotipli kontrollerle Arg/Gly genotipli kontroller arasında böyle bir fark bulunmuyordu. Bu da bize, bu metabolik farkın sadece β_2 –AR

polimorfizmiyle açıklanamayacağını, Gly/Gly polimorfizminin osteoporozla bir arada bulunduğu zaman, diğer durumlarda değil de neden özellikle ayakta dururken enerji tüketimini azalttığını açıklamak için bazı ilave çalışmalar gerektiğini düşündü.

Anahtar Sözcükler: Osteoporoz, β_2 –AR, genetik polimorfizm, enerji tüketimi, SFT

ABSTRACT

The Effect of Beta2-Adrenergic Receptor Polymorphism on Energy Expenditure in Postmenopausal Osteoporotic Women

Osteoporosis is a systemic disorder characterized by postural changes as a result of decreased bone mass and micro-architectural deterioration of bone tissue.

The objective of our study was to determine whether postmenopausal osteoporosis increases the energy expenditure and, if there was an increase, to detect the effects of the β_2 -AR polymorphisms on this issue. For this purpose, pulmonary functions and resting and exercise energy expenditure were recorded in 22 postmenopausal osteoporotic and 22 healthy subjects grouped by the Arg16Gly and Gln27Glu polymorphism and data were analyzed using Student t-test.

Findings of pulmonary function tests; FVC (%) and FEV1 (%) was found to be statistically significantly higher in osteoporosis group than control group for Gln/Glu genotype subjects. However, it was determined that the FEV1 for subject with Gln/Glu genotype was statistically lower than subjects with Gln/Gln genotype in control group.

Resting RQ value was significantly higher in Gly/Gly genotype individuals than Arg/Gly genotype ones. RQ value for 50 m/s was statistically significantly higher in osteoporosis group for Gly/Gly genotype than control group.

During standing, it was observed that the VO_2 , VCO_2 , EE, EE/BSA, EE/LBM values were statistically significantly lower in subject with Gly/Gly genotype than subjects with Arg/Gly genotype in osteoporosis group and subjects with Gly16/Gly16 genotype in control group. VO_2/kg value for 30 m/s was statistically significantly higher in subject with Gly/Gly genotype than subject with Arg/Gly genotype in control group.

In conclusion; no higher energy expenditure was determined in patients with osteoporosis compared to control group. Moreover in patients with Gly/Gly genotype, some metabolic parameters during standing were lower than control group. Interestingly these parameters were lower than Arg/Gly genotype of patient

group, too. However, there was no difference between Gly/Gly genotype and Arg/Gly genotype of controls. This finding indicated that this metabolic difference could not be explained only with β_2 -AR polymorphism and some additional studies would be required to explain why energy expenditure decreased only during standing for Gly/Gly polymorphism with osteoporosis.

Key Words: Osteoporosis, β_2 -AR, genetic polymorphism, energy expenditure, PFT

1.GİRİŞ

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokusu mikro mimarisinde bozulma sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırılma riskinde artma ile karakterize bir hastalıktır (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Pek çok ülkede osteoporoz en önemli metabolik kemik hastalığıdır. Osteoporozun klinik önemi kırıklara neden olmasıdır. Pek çok kişide güçsüzlük ve hareket azlığına, pek çok kişide de kırığa ve sonrasında ölüme neden olmaktadır (5).

Osteoporoz sinsi bir hırsız gibidir. Birçok hastada kırık oluşana kadar klinik bulgu vermeyebilir. Bu dönem “asemptomatik dönem” olarak adlandırılır ve ancak dansitometrik inceleme ile tanı konulabilir. Erken dönemde saptanması kırıkların ve buna bağlı olarak gelişecek komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Bu nedenle postmenopozal dönemdeki kadınların ve premenopozal dönemde olup, risk grubunda olanların dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile birlikte dansitometrik incelemesi yapılmalıdır (10).

Osteoporozlu hastalarda kifoz artışına bağlı olarak göğüs kafesi küçülür, kostalar birbirine yaklaşır, göğüs ön arka çapı artar. Pulmoner kapasitede azalma ve nefes darlığı oluşur. Daha önceden var olan akciğer problemleri artar (11, 12, 13). Hatta bazı hastalarda bronşit, anfizem, gibi yeni akciğer problemleri gelişir. Osteoporozlu hastalarda vertebral deformiteye bağlı olarak artmış torasik kifozu kompanse etmek için postürel değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu postürel değişiklikler, lumbal bölgeden başlayarak kalça ve dizlere kadar olan segmentlere kadar uzanabilir (14). Osteoporozun ilerlemesine bağlı olarak oluşan deformite ve vertebra kırıkları sıklıkla kronik ağrıya, solunum fonksiyonlarında azalmaya, fiziksel aktivitenin kısıtlanmasına, yaşam kalitesinde ve ruh halinde bozukluklara neden olmaktadır (15). Osteoporozla birlikte artan torasik kifoz toraksın genişleyebilirliğini azaltır ve solunum kaslarının iş yükünü arttırarak vücuttaki enerji tüketiminde artışa yol açar (4).

Osteoporozlu hastalarda fiziksel semptomların yanında günlük yaşam aktivitelerinde ve sosyal aktivitelerinde de kısıtlanma olmakta ve sonuç olarak yaşam kalitesi bozulmaktadır. Bu amaçla hastaların yaşam kalitesini ölçmede, yaşam kalitesi ölçümlerinden SF-36 sık olarak kullanılmaktadır.

Beta adrenoseptörler endojen katekolaminler olan adrenalin ve noradrenalin için birer almaçtırlar ve tüm vücutta birçok hücre tipinin içinde özelleşmişler (16). Bunlar

birçok fonksiyonel yanıtları düzenlemede önemli rol oynarlar. Beta adrenerjik reseptörlerin 3 alt tipi vardır (β_1 , β_2 , β_3). İnsan β_2 -AR'leri intronsuz bir gen tarafından kodlanır ve 5.kromozomun uzun kolu üzerinde (5q31-32) lokalize olmuştur (17). β_2 -AR 'leri vücutta genel olarak vazodilatasyon, intestinal relaksasyon, uterus relaksasyonu, bronkodilatasyon, kalori oluşumu, glikojenoliz ve mesane duvarı relaksasyonu gibi fonksiyonel işlevlerde rol alırlar (18). β_2 -AR' ün kodlandığı alanda 9 tane SNP tespit edilmiştir.46.pozisyonda Arg16Gly, 79. pozisyonda Gln27Glu,100. pozisyonda Val34Met, 491. pozisyonda Thr164Ile, 252, 523, 1053, 1098, 1239. pozisyonlarda SNP'ler tespit edilmiştir. Bunlardan özellikle Arg16Gly, Gln27Glu ve Thr164Ile polimorfizmleri dejenere olmamakla beraber hücre içinde ve hücre dışında önemli fonksiyonel etkilere sahiptirler (19).

Bu çalışmada postmenopozal dönemdeki kadınlarda osteoporoz düzeyine göre istirahat ve belirli fiziksel aktivite düzeylerindeki enerji tüketimleri ile solunum fonksiyon testleri (SFT) ve bunların beta-2 adreseptör gen polimorfizmleri (Arg16Gly ve Gln27Glu) ile ilişkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır. Osteoporozun solunum sistemi üzerine olabilecek etkilerinin ortaya konulması postmenopozal dönemdeki sağlıklı ve hasta kadınların solunum sistemlerinin daha doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 OSTEOPOROZ

2.1.1 Osteoporoz Tarihçesi

Kemiklerin güçsüzlüğü ve kırılabilirliği, eski çağlardan beri dikkat çekmiş ve insanların hayatlarının çeşitli devrelerinde bireyler arasında, kemik dayanıklılığında farklılıklar olduğunu yaptıkları gözlemlerle öğrenmişlerdir (20).

İlk kez 19. yüzyıl başlarında osteoporoz kelimesi kullanılmaya başlandı. Bu terim önceleri bir betimleme deyimi olarak kullanılmaktaydı. Osteoporoz kelimesinin söylenmeye başladığı yıllarda, henüz ayrıntılı inceleme teknikleri mevcut olmadığından “süngersi, gözenekli kemik“ demek olan osteoporoz, radyoloji gözlemlerine değil, patolojik anatomi gözlemlerine dayanarak önerilmiş bir kelimedir. 19. yüzyıl sonlarındaki tıp sözcüklerinde osteoporoz, kemiklere gözenekli bir görünüm veren bir osteit türü olarak kabul edilmektedir. 20. yüzyıl başlarında radyolojinin gelişmesiyle osteoporoz, osteomalasi ve osteoartroz gibi kavramların birbirinden ayrılması sağlanmış ve 1948 de Albright’ın yazıları ile osteoporoz kavramının sınırları daha iyi belirlenmiştir (21).

2.1.2 Osteoporoz Tanımı

Osteoporoz (OP) en sık görülen kemik hastalığıdır. OP’un ilk defa kesin tanımı 1829’da gözenekli kemik anlamına gelen “porous bone” başlığı ile Jean Georges Lobstein tarafından yapılmıştır. Daha sonra Albright tarafından 1948’de “kemik içinde çok az kemik” (too little bone in bone) olarak tanımlanmıştır (20, 21). Basit olarak birim hacim başına düşen kemik kütledeki azalma olarak tanımlanabilmektedir. En son yapılan tanımlama ile osteoporoz; düşük kemik kütlesi ve kemik mikro mimarisinde bozulma ve buna bağlı olarak kemikte kırılabilirliğin artması, genellikle omurga, radius ve kalçada olmak üzere kırık riskinin yükselmesi ile tanımlanan bir hastalık olarak kabul edilmektedir (2, 3, 4, 5, 6, 8, 22, 23, 24, 25). Bu kırıklar kişide fiziksel yetersizliklere, yaşam kalitesinde bozulmaya, ölüm oranında artmaya ve dolayısıyla

sağlığı korumak için gereken maliyette artışa yol açmaktadır (6, 26, 27). İnsan yaşamının uzaması ve dünya nüfusunun giderek yaşlanması ile osteoporoz ve osteoporozla ilgili gelişen kırıklar morbidite ve yaşam kalitesi üzerine olan olumsuz etkileri nedeniyle önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir.

Preklinik dönemde hastalık kırık olmaksızın düşük kemik kütlesi ile karakterizedir. Bu asemptomatik dönem osteopeni olarak adlandırılır. 1996 yılında Amsterdam'daki Dünya Osteoporoz Kongresi sonunda yapılan Konsensusa göre Osteoporoz tanımı yeniden düzenlenmiştir. Buradaki tanımlama tanı yöntemlerinden Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır (5, 20, 28). Değerlendirme hem kadın hem de erkeklerde T skoruna göre yapılmaktadır. Ancak çocuklarda ve ileri yaştaki kişilerde (65 yaş-) değerlendirmede Z skoru önem kazanır. Yaşlılarda Z skorda -1 SD azalma geriye kalan yaşamdaki fraktür riskini iki kat artırır, -2,5 SD azalma ise kırık riskini 4 kat artırır (29). Z skorunun -2 SD altında olduğu durumlarda sekonder osteoporoz araştırılmalıdır.

T skor: Kemik kütlesinin genç yetişkin referans populasyonun ortalama doruk kemik kütlesi ile kıyaslamasının standart deviasyon olarak tanımlanmasıdır.

Z skor: Ölçülen kişinin kemik kütlesinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart deviasyon olarak tanımlanmasıdır (29).

Osteoporoz tanısında WHO kriterleri:

Osteoporoz tanısında günümüzde WHO kriterleri kullanılmaktadır.

NORMAL: T skoru genç erişkin ortalamasına göre -1 standart deviasyona kadar olan kemik mineral yoğunluğu değerleri (T skoru > -1).

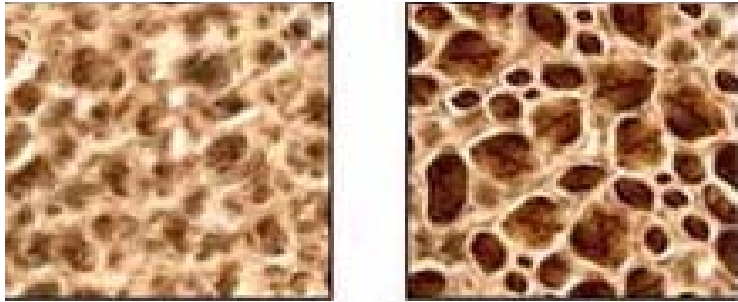
OSTEOPENİ (Düşük Kemik Kütlesi): T skoru genç erişkin ortalamasına göre -1 ve -2.5 standart deviasyon arasında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri (-1 < T skoru < -2.5).

OSTEOPOROZ: T skoru genç erişkin ortalamasına göre -2.5 standart deviasyonun altında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri (T skoru < -2.5).

YERLEŞMİŞ OSTEOPOROZ: T skoru genç erişkin ortalamasına göre -2.5 standart deviasyonun altında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri ve bir veya daha fazla osteoporotik kırık mevcudiyeti (T skoru < -2.5).

Vücutta kortikal kemik ve trabeküler kemik olmak üzere iki ayrı kemik türü vardır. Kortikal kemik tüm vücut kemiklerinin %80'ini oluştururken, trabeküler kemik, bir arı peteği yapısında olan ve yüzey alanı daha geniş bir kemik türüdür. Trabeküler kemik omurgalarda ve uzun kemiklerin uç kısımlarında yer alır ve osteoporozla bağlı kırıklara en hassas bölgeler de buralardır. Trabeküler kemiğin yapım-yıkım hızının kortikal kemiğe göre 4–8 kat daha hızlı olması bu kemikleri kırıklara daha hassas hale getirmektedir (22, 30, 31).

Kemik kütlelerinin oluşmasında ve korunmasında en önemli faktörler genetik, hormonal durum, beslenme, kemiğe mekanik yüklenme, yeterli güneş ışını ve yaşam şeklidir. İnsanlarda doruk kemik yoğunluğu 30—35 yaşına kadar oluşmaktadır. Kadınlarda 40 yaşına kadar yapım-yıkım olayı dengeli bir şekilde devam ederken, bu yaştan itibaren yıllık % 0,5'lik bir oranda geri dönüşümsüz bir kemik kaybı olur (32). Kemik kaybını etkileyen faktörler arasında yaş ve menopoza ön sıralarda yer almaktadır (5, 3, 31, 33, 34). Özellikle menopozdan sonra östrojen eksikliğine bağlı olarak kemik kaybı hızlanır (35, 36) ve menopozda olan bir kadın her yıl trabeküler kemiklerinin % 5'ini ve tüm vücut kemik dokusunun % 1–1,5'lük bir kısmını kaybeder. Bu kayıplar 10–15 yıllık hızlı bir dönemden sonra oldukça azalır. Düşük vücut kitle indeksi, sigara, alkol tüketimi, fiziksel inaktivite, D vitamini üretim ve metabolizmasının yetersizliği ve sekonder hiperparatiroidizm yaşa bağlı kemik kaybını etkileyen diğer faktörlerdir (37, 38, 39, 40). Kadınların yaşam boyu kemik kütlelerinin % 45–50' sini erkeklerin ise % 20- 30'nu kaybettiği saptanmıştır. İşte bu aşamaya kadar kaybedilen kemik dokusu miktarı kadının ileride kemik kırığıyla karşılaşp karşılaşmayacağını belirleyen en önemli etkenlerden biridir. Zira bu süre içerisinde trabeküler kemiğin % 50'si kortikal kemiğin ise % 30'u kadar bir miktarı kaybedilmiş olabilir (22).



Şekil 2.1: Normal ve Osteoporotik Kemik (22)

2.1.3 Osteoporozda Sınıflama

Her hastalıkta olduğu gibi osteoporozda da çok değişik açılardan sınıflama yapmak mümkündür (20, 28) (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1: Osteoporozun sınıflandırılması (20)

Yaşa göre	Juvenil Adult Senil
Lokalizasyona göre	Genel Bölgesel
Tutulan kemik dokuya göre	Trabeküler Kortikal
Etyolojiye göre	Birincil (Primer) İkincil(Sekonder)
Histolojik görünümüne göre	Hızlı kemik yapım yıkım döngülü Yavaş döngülü

Albright Genel osteoporozu ilk olarak 3 gruba ayırmıştır:

- 1- 65 yaşa kadar kadınlarda görülen postmenopozal osteoporoz
- 2- 65 yaş üzerinde her iki cinsten görülen senil osteoporoz
- 3- Ne menopoza, ne yaşlanma, ne de ayırt edilebilen başka bir nedenin olmadığı (idyopatik osteoporoz)

Riggs ve Melton bu sınıflamayı modifiye ederek Tip I ve Tip II OP tanımlarını gündeme getirmişlerdir. Tip I OP 65 yaşın altında oluşur ve el bileği ve vertebra kırıkları ile karakterizedir. Tip I ve Tip II OP arasında çakışmalar olmasına rağmen farklı antiteler olarak konuşulabilir, çünkü farklı klinik görünüşleri ve etyopatogenezleri vardır.

Osteoporoz için muhtelif sınıflamalar kullanılmaktadır, ancak en fazla kabul gören etiyolojik sınıflamadır (28) (Çizelge 2.2) :

Çizelge 2.2: Osteoporozun etyolojik sınıflaması (28)

Osteoporozun Etiyolojik Sınıflaması

1. Primer osteoporoz

- Post-menopozal osteoporoz (tip I)
- Senil osteoporoz (tip II)
- Juvenil osteoporoz

2. Sekonder osteoporoz

- İmmobilizasyon
- Kronik alkolizm
- Endokrin hastalıklar
- Gastrointestinal hastalıklar
- Hematolojik hastalıklar
- Genetik hastalıklar
- Kronik ilaç kullanımları
- Karaciğer hastalıkları
- İnflamatuvar bağ dokusu hastalıkları
- Malignensiler

Bu sınıflama içinde en büyük hasta grubunu ise post-menopozal (Tip I) ve senil osteoporotik (Tip II) hastalar oluşturmaktadır (41).

Tip I osteoporoz (Post-menopozal osteoporoz)

45–65 yaş arası kadınlarda kemik kaybının başlıca nedeni gonadal fonksiyonların kaybı ile ilgilidir. Çalışmalarda kemik kaybının perimenopozal dönemde başlayıp menopoz sonrası 5–8 yıl içinde giderek azaldığı ve sonra da yaşlanmayla ilgili kemik kayıp hızında devam ettiği bildirilmiştir. Kortikal kemik kütlesi tüm iskeletin %80 ni oluşturmakla birlikte trabeküler kemik hacmi kortikal kemik hacminin yaklaşık 4 misli olduğu için kemik kaybı trabeküler kemiklerde daha çok olmaktadır. Trabeküler kemikte kemik rezorbsiyonunun artması ile mikrofraktürler olmakta ve kemik yapısı bozulmaktadır. Kortikal kemikte ise ilk olarak endokortikal rezorbsiyon artmakta ve intrakortikal porozite olmaktadır. Kadın erkek oranı 6/1 dir. Kırıklar daha çok vertebra ve el bileğinde görülür. Etiyopatogeneizde östrojen düşüklüğü düşünülmektedir. Östrojen osteoblastlar ve osteositler üzerindeki reseptörleriyle doğrudan kemik üzerinde etki yapabilmektedir. Östrojen kemikte hücresele düzeyde sitokinler aracılığı ile

osteoklastların olgunlaşmasını inhibe ederek sayılarını azaltmaktadır (41). Azalmış serum estradiol düzeyinin düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile ilişkili olduğu ve bunun da kırık riskini arttırdığı bilinmektedir. Dolaşımdaki östrojen; iskelet sisteminin yeniden şekillenmesini (remodeling) azaltarak, paratiroid hormonun kemik yıkımını uyarıcı etkisini inhibe ederek, kemik yapımında görevli olan osteoblastın ömrünü uzatarak, kemik yapımı için elzem önemi olan kalsiyumun gastrointestinal sistemden ve böbrekten geri emilimini arttırarak kemik üzerine koruyucu etkide bulunmaktadır (42).

Postmenopozal östrojen tedavisi kan östradiol düzeyini arttırarak KMY'nu arttırmaktadır. Hormon tedavisi ile vertebral KMY kaybının belirgin olarak geri çevrilebildiği rapor edilmiştir. Hormon tedavisi (HT) kullanıldığı sürece yukarıda anlatılan pozitif koruyucu etki sürekli devam eder (43). Bu pozitif etkilerinin yanı sıra yapılan bazı çalışmalarda HRT'nin bazı kanserler açısından riski arttırdığı gösterilmiştir (44, 45).

Tip II osteoporoz (Senil osteoporoz)

Senil osteoporoz 75 yaş üzerinde görülür. Kadın erkek oranı 2/1 dir. Kalça ve vertebralar başta olmak üzere tüm iskelet bölgelerinde kırıklara neden olabilir. Vertebra kırıkları nedeniyle dorsal kifozda artış olur. Sıklıkla tutulan kemikler kortikal ve trabeküler kemiklerdir. Senil osteoporozun patogenezinde, osteoblast fonksiyonlarında bozulma ve renal endokrin yetmezlik gibi yaşa bağlı gelişen değişiklikler rol oynar. Yaşa bağlı gelişen kemik kaybı, kadınlarda erkeklere göre distal radius bölgesi dışında tüm iskelet bölgelerinde daha fazladır. Kemik kaybı hızlı değildir. PTH fonksiyonu artmıştır (41) (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.3: Tip I ve Tip II. Osteoporotik Hastaların Karşılaştırılması (41)

	Tip I	Tip II
Yaş	50–70	> 70
Kadın/Erkek Oranı	6/1	2/1
Kemik Kaybı	Trabeküler	Kortikal
Kemik Kayıp Hızı	Yavaş	Artmış
Yapım/Yıkım	Osteoplast aktivitesi artar	Osteoblast aktivitesi azalır
Kırıklar	Omurga (ezilme şeklinde) Distal radius	Omurga (çok sayıda kama şeklinde) Kalça
Serum Ca ve P	Normal	Normal
Total Alkalen Fosfataz	Normal(Kırık varsa artar)	Normal(Kırık varsa artar)
PTH fonksiyonu	Azalır	Artar
İdrarda Ca	Artar	Normal
Ca Absorbsiyonu	Azalır	Azalır
Nedenler	Menopoza bağlı faktörler	Yaşlanmaya bağlı faktörler

Lokalizasyona göre osteoporoz sınıflaması ise genel ve bölgesel olmak üzere 2 grupta toplanarak yapılmaktadır (41) (Çizelge 2.4).

Çizelge 2.4: Osteoporozun lokalizasyona göre sınıflaması (41)

<p>A.Bölgesel (Rejyonel)</p> <ol style="list-style-type: none">1.Algonörodistrofi2.Geçici bölgesel osteoporoz3.Bölgesel migratuar osteoporoz4.Kalçanın geçici osteoporozu5.İmmobilizasyon/inaktivite <p>B.Genel</p> <p>I.Primer Osteoporoz</p> <ol style="list-style-type: none">1.Postmenopozal (Tip-I)2.Senil (Tip-II)3.Juvenil idiopatik <p>II. Sekonder Osteoporoz</p> <p>I. Endokrin</p> <ol style="list-style-type: none">1.Cushing sendromu- Kortikosteroid tedavisi2.Hiperparatiroidi3.Hipertiroidi4.Hipogonadizm5.Hamilelik6.Anoreksia nevroza7.Egzersiz ile ilgili amenore	<p>II. Fonksiyonel</p> <ol style="list-style-type: none">1. İmmobilizasyon/yerçekimi yokluğuna bağlı2. Obstruktif solunum yolu hastalıkları3.Romatoid artrit <p>III. Çevresel</p> <ol style="list-style-type: none">1.Kalsiyum eksikliği2.Alkolizm3.İlaçlar (Örneğin heparin)4.Mastositoz <p>IV. Genetik</p> <ol style="list-style-type: none">1.Osteogenesis imperfekta2.Ehler's-Danlos sendromu3.Homosistinuri4.Marfan sendromu
---	--

2.1.4. Osteoporozda Risk Faktörleri

Osteoporoz gelişiminde birtakım risk faktörleri mevcuttur ve bu faktörler kemik dansitesinde azalmanın ve kırık oluşum etyolojisinin anlaşılmasına sıklıkla imkân sağlar. Ayrıca bu risk faktörleri, yüksek risk grubunda olan kişilerin önceden tanınması ve kırıklar oluşmadan önce koruyucu tedaviden yarar görebileceklerin saptanması için de kullanılabilir.

2.1.4.1. Yaş, Cinsiyet: Bunlar kemik kütlesi ve kırık riski için en güçlü belirleyicilerdir. Pık kemik yoğunluğu uterus içinde başlayıp 40'lı yaşlarda tamamlanmakla beraber bu sürece esas katkı adolesan dönemde kazanılan kemik miktarı tarafından olmaktadır. Özellikle yumurtlama fonksiyonun kesildiği menopozun ilk yıllarında kemik kaybı hızlanır ve kemik kütlesi yaşla birlikte düşmeye devam eder (33). Bu nedenle pık kemik kütlesine ek olarak yaşlanma, başlı başına kemik kaybı için bir risk faktörüdür. Yaşlanma ile birlikte kemik dokusunda önemli değişiklikler meydana gelir. Kemikğin hem turnover hızında hem de yeniden şekillenme ünitelerinin sayısında bir artış olur. Bu durum, formasyonda (yapım) azalma ve rezorbsiyonda (yıkım) artma; yani kemik kaybının artması ile sonuçlanır.

Yaşlanma ile birlikte diyetle alınan kalsiyum miktarında ve barsaktan emiliminde azalma olmaktadır. Osteoporozlu kadınlarda, aynı yaş grubundaki osteoporozu olmayan kadınlara göre kalsiyum emiliminde bir azalma bildirilmiştir (46). 65 yaşlarında ya da daha yaşlı kadınlarda hem düşük serum total estradiol konsantrasyonlarının (<5 pg/mL) hem de yüksek serum cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin serum konsantrasyonlarının ($\geq 1 \mu\text{g/dL}$) kalça ve vertebra kırıkları için yüksek risk oldukları gösterilmiştir (47).

Erişkin erkeklerde yaş artışı ile birlikte kortikal kemik kütlesi doğrusal bir azalma göstermektedir. Ancak kadınlardaki azalma kadar hızlı değildir. Çünkü erkeklerde menopozla hızlı kayıp yoktur. Kortikal kayıp daha azdır. Erkeklerde kortikal kalınlığın daha fazla olması apendiküler kemik kırıklarının daha az görülmesini açıklar. Kadınlar hem trabeküler incelmeye hem de trabeküler kayba eğilimlidirler. Oysa erkekler fazla trabeküler kayıp olmadan daha fazla trabeküler incelmeye gösterir. Kırıklar 45 yaşından önce erkeklerde, 45 yaşından sonra ise kadınlarda daha sıktır. Bu da ciddi travmalara bağlanmaktadır (20, 47).

2.1.4.2. Irk ve Genetik: Irksal değişiklikler özellikle osteoporotik kırıklarla ilgili epidemiyolojik çalışmalarda belirgindir (1, 48). Genel olarak beyaz ırkta, siyah ve Asya toplumlarına oranla kalça kırığı hızı daha yüksektir (24, 49, 50, 51, 52, 53). En yüksek ortalama KMY değerleri ve en düşük kalça kırığı oranları siyah kadınlarda tespit edilmiştir (51, 54). Kırık riskini etkileyen diğer bir faktör de vücut tipidir. Özellikle yaşlı kadınlarda ince yapılı olmak yüksek kırık riskiyle ilişkilidir (55, 56). Vücut ağırlığı, vücut yağ % 'si veya beden kitle indeksi düşük olan postmenopozal bayanlar, düşük kemik kütlesi ve hızlı kemik kaybı bakımından yüksek risk altındadırlar (57, 58, 59)

2.1.4.3. Üreme İle İlgili Faktörler: Bu risk faktörleri arasında geç menarş, erken menopoz, 6 aydan daha uzun süreli amenore, kısa doğurganlık süresi, ooferektomi sonrası gelişen iyatrojenik menopoz, doğum sayısı, doğum kontrol hapı kullanımı, emzirme varlığı ve süresi sayılabilir (20).

Menopoz ile ortaya çıkan gonadal yetersizliğe bağlı gelişen östrojen eksikliği kadınlardaki hızlı kemik kaybından sorumludur. Menopoz ile östrojen düzeyleri düştüğünde kemik yıkımı hızlanır. Doğal menopozdan önceki bilateral ooferektominin kemik kaybını ve kalça kırık riskini arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca doğal erken menopoz veya geç menarş ile birlikte gelişen doğurganlık süresinin kısa olması perimenopozal kadınlardaki düşük kemik kütlesi ile ilişkilidir (20). Birçok çalışmada geç menarş hikâyesi olan kadınlarda daha düşük mineral dansitesi saptanmıştır (58). Bu da iskelet gelişiminin en kritik dönemi esnasında, yetersiz hormon seviyelerine neden olmasına bağlanmıştır.

2.1.4.4. Yaşam Şekli ve Egzersiz: Fiziksel aktivite, pik kemik kütlesinin oluşmasına, kazanılmış KMY'nun sürdürülmesine ve kendisine yük bindirilen iskelet bölgelerinde fraktür riskinin azalmasına katkıda bulunur (3, 59). Kemğin yeniden yapılanmasında etkili mekanik faktörler kas kontraksiyonu ve yerçekimidir. Uzun süreli kesin yatak istirahati hızlı ve anlamlı kemik kaybına neden olmaktadır. Sedarter bir yaşam tarzının artmış fraktür riskiyle birlikte olduğu hem ekolojik hem de vaka-kontrollü çalışmalarda bildirilmiştir.

Egzersiz yaşa bağlı kırık insidansını azaltması çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır. Genç erişkinlerde egzersiz doruk kemik kütlesini arttırmakta ve böylece daha sonra görülebilecek kırık riski azalmaktadır (57). Erken menopozal

kadınlarda östrojen yetersizliğine bağlı hızlı kemik kaybı egzersizle yavaşlayabilmektedir. Kemiğin yeniden yapılanması ve mekanik yüklenme arasındaki ilişki uzun yıllar incelenmiştir. Genel olarak kabul edilen görüş kemiğin mekanik yüklenmesinin kemik yapımını arttırdığıdır.

2.1.4.5. Beslenme Alışkanlıkları: Özellikle diyetle alınan kalsiyum, KMY ile kuvvetli korelasyon içindedir (60). Kalsiyum eksikliği ile osteoporoz ilişkisi ilk defa Nordin tarafından hayvan deneylerinde gösterilmiştir (20). Yapılan birçok çalışmada büyüme sırasında alınan kalsiyum ile kemik mineral yoğunluğu ve kemik kütlesi doğrudan ilişkili bulunmuştur. Özellikle çocukluk ve adölesan dönemde süt ve sütü gıdalardan zengin beslenen hastalarda, osteoporotik kırık riskinin azaldığı gösterilmiştir (20).

Aşırı miktarda kahve tüketimi, idrar ve bağırsak kalsiyum atılımını etkilemektedir. Düşük dozlarda kafeinin etkisi ise önemsizdir. Sigara kullanımı ise kemik üzerinde toksik etkiye sahiptir. Çalışmaların çoğunda sigara içenlerde daha düşük kemik kütlesi, daha hızlı kemik kaybı ve menopoza 2 yıl daha erken girme söz konusudur (61, 62). Sigara içmek kemik kaybını hızlandırdığı gibi kalça kırığı riskini de arttırmaktadır (40). Sigara içen kadınlarda kalça, vertebra ve el bileği kırıkları, içmeyenlere oranla 1.5–2.5 kat daha fazladır. Sigara içen erkeklerde vertebra kırıkları sıklığı artmaktadır. 1 yıl sigara içme kalça kırık riskini %1, vertebra kırık riskini % 0.8 arttırmaktadır (20). Alkol alımı da kırık riskini arttırmaktadır. Aşırı alkol tüketimi kalsiyum emilimini azaltırken, atılımı ise arttırmaktadır (1). Yine alkole bağlı endokrin değişiklikler sonucu testesteron azalması ve kortikosteroid artışı osteoporozu kolaylaştırmaktadır.

Osteoporozda kalsiyum eksikliğinin rolü D vitamini eksikliği ile birlikte değerlendirilmelidir. D vitamini eksikliği kalsiyumun bağırsaklardan emilimini bozmakta, hafif sekonder hiperparatiroidi gelişebilmekte ve kemik kaybı artmaktadır (37).

2.1.4.6. İlaç Kullanımı: Bazı ilaçların kullanımı da osteoporoz için risk faktörüdür. Buların en başında glikokortikoidler gelmektedir. Ayrıca siklosporin, diüretikler, antikoagülanlar ve antikonvülsanların kullanımı da osteoporoz için risk faktörleridir (3, 20, 49).

2.1.5. Osteoporoz Tanısı

Çoğu vakada osteoporoz sessiz bir hastalık olarak kalır. Hafif bir ağırlık kaldırma gibi günlük aktiviteler sırasında vertebra kırığı oluşana ya da düşme sonucu kalça kırığı gelişene kadar osteoporoz tanısı koyulmayabilir. Kırıklar oluşmadan önce kemiklerin zayıflığı ya da gücü hakkında bilgi sahibi olmak çok önemlidir. Osteoporoz tanısında anamnez, fizik muayene ve klinik bulguların yanı sıra kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinin, görüntüleme ve laboratuvar yöntemlerinin ve histomorfometrik değerlendirmenin de önemli yeri vardır (49, 63, 64).

Osteoporoz düşünülen her hastada yapılması gereken işlemlerin başında yeterli bir anamnez ve omurganın fizik muayenesi yer alır (10, 29, 54). Ancak bunlar primer osteoporoz tanısında hassas ve yeterli değildir, osteoporozun sekonder formlarını değerlendirmede önemlidir. Öykü ve fizik muayenede; fraktür ve aile hikayesi, kas iskelet ağrısının tipi ve lokalizasyonu, diyetle alınan kalsiyum miktarı, fiziksel aktivitenin seviyesi, sigara, alkol ve kafein tüketimi, güneş ışınlarıyla teması, geçirdiği hastalıklar, ilaç kullanımı, doğum sayısı, laktasyon süresi, menarş yaşı, menstrüel durumu gibi osteoporoz risk faktörleri sorgulanır, kilo ve boy ölçümleri yapılır (54, 65).

2.1.6. Osteoporozda Klinik Bulgular:

Osteoporoz kırık oluşana kadar tipik olarak sessiz bir hastalıktır. Osteoporotik vertebra kırıkları herhangi bir nedenle çekilen göğüs grafisinde tesadüfen görülebilir. İlerlemiş osteoporozda kırılabilirlik artışı sonucu hafif bir travmayı takiben görülen akut vertebra kırığında, ani başlayan şiddetli sırt ağrısı vardır. Ağrı dermatomal bir yayılım gösterir, hareketle artar ve istirahatle azalır. Genellikle spinal hassasiyet ve kas spazmı ile birlikte ve büyük ölçüde omurga hareketleri kısıtlanmıştır. Nörolojik bulgular yoktur (10). Yaşlanma ile birlikte ilerleyen osteoporozda, vertebra kırıklarının sayısı artarak, dorsal kifoz, servikal ve lomber lordozda artış, boy kısalması ve şekil bozuklukları görülebilir. Normal bir insanda boy ile her iki kol arasındaki kulaç mesafesi birbirine eşitken, dorsal kifozu ileri derecede artmış olan osteoporotik insanlarda, boy kulaca göre kısalır. Kısıtlayıcı tipte akciğer hastalığı gelişerek solunum

fonksiyonları bozulabilir (66). Klinik bulguların yanı sıra psikolojik problemlerle hastaların yaşam kaliteleri de etkilenebilir (24).

Osteoporozlu hastalarda fiziksel semptomların yanında günlük yaşam aktivitelerinde ve sosyal aktivitelerinde de kısıtlanma olmakta ve sonuç olarak yaşam kalitesi bozulmaktadır. Yaşam kalitesi ölçümü için NHP (Nottingham Health Profil), Hastalık etki profili (SIP: Sickness Impact Profil), Quallefo, Kısa ağrı sorgulaması (Brief Pain Inventory), SF-36 (Short form of 36) sık olarak kullanılmaktadır (10, 67).

Osteoporozun tanı ve takibinde önemli bir yer tutan görüntüleme yöntemleri osteoporozun derecesini ve kırık riskini belirleme, kemik kayıp hızını takip etme ve uygulanan tedavinin etkinliğini izleme gibi genel amaçlara yönelik olarak kullanılmaktadır (64, 68). Erken değişiklikler, SPA (single foton absorpsiyometri), (DPA) Dual Foton Absorpsiyometri, DEXA (Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometre), QCT (Kantatif Bilgisayarlı Tomografi), Ultrason, MRI (Magnetik rezonans görüntüleme), Mikro MRI, Nötron aktivasyon analizi, Radiogrammetri, radyografik dansitometri, Sintigrafi kullanılarak omurga ve femur boynunda saptanabilir. DEXA, günümüzde en çok kullanılan ve altın standart kabul edilen bir yöntemdir (1, 4, 10, 64, 69).

2.1.7. Osteoporozdan Korunma

Kemik yoğunluğunda azalma, kemik kırılabilirliğinde artma ile tarif edilen osteoporozda korunma ve rehabilitasyonun anahtar kelimesi kırıktır. Bir başka deyişle kırık eğiliminin, kırığın ve komplikasyonlarının yarattığı ağrı ve sonuçta özürlü kalmaktır (70, 71).

Osteoporozun önlenmesinde verilen tedavi ve rehabilitasyon programının etkinliği kadar güvenilirliği de önemlidir. Bu yüzden kişinin kemik yoğunluğunun doğru olarak bilinmesi ve doruk kemik kütlelerinin saptanması gerekmektedir.

Osteoporozdan korunma intrauterin hayatta başlar ve ömür boyu sürer. Osteoporozdan korunmada iki yaklaşım söz konusudur:

Primer korunma: İskelet büyümesi sırasında doruk kemik kitlesine erişmek için alınan önlemlerdir.

Sekonder korunma: Menopoz ve yaşlanmaya bağlı olarak kemik kütlesi kaybının önlenmesi.

Primer korunmada amaç erişkin dönemde doruk kemik kitlesinin sağlanmasıdır. Bu amaçla yeterli kalsiyum, D vitamini ve protein içeren dengeli diyet, çocukluk ve adolesan döneminden itibaren kemiklere stres oluşturan düzenli fiziksel aktivite gereklidir.

Sekonder korunmada amaç doruk kemik kitlesinin korunması ve kemik kaybının önlenmesidir. Bu amaçla yüksek risk grubunun belirlenmesi ve değiştirilebilen risk faktörlerinin düzeltilmesi gereklidir. Düzenli fiziksel aktivite sağlanmalı, yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı desteklenmelidir.

2.1.8. Osteoporozda Tedavi

Osteoporozun tedavisi çok yönlüdür. Bunlar:

- Medikal
- Beslenme
- Egzersiz
- Yeterli güneş ışını
- Yaşam şeklinin düzenlenmesi
- Cerrahi

Osteoporoz tedavisinde amaç (7, 72, 73, 74);

1. Kırıkların önlenmesi
2. Kemik mineral yoğunluğunun korunması ve artırılması
3. Kırık ve iskelet deformitelerine bağlı belirtilerin iyileştirilmesi
4. Yaşam kalitesinin artırılması

2.2 Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri (SFT), ventilasyonu değerlendiren, akciğer hastalıklarının objektif olarak belirlenmesini sağlayan testlerdir. Özellikle akciğer hastalığının varlığını saptamada, akciğer fonksiyon bozukluğu ve derecesini göstermede ve yapılan tedavinin etkinliğini izlemede önem taşır (7, 75, 76).

Solunum fonksiyon testlerinde kullanılan cihazlara ‘spirometre’ adı verilir. Spirometreler inspirasyon veya ekspirasyonda oluşan akım ya da volüm değişikliklerini ölçebilen cihazlardır. Sakin solunum, zorlu inspirasyon veya ekspirasyon, hızlı ve derin bir solunumun belli bir sürede yapılması sırasında volüm, zaman ve akım değerlerinin ölçümünü sağlamaktadır.

Hastalıkların yanı sıra ilerleyen yaşla birlikte solunum sisteminde, akciğerin statik elastik geri çekilmesinde azalma, göğüs duvarının elastikiyetinde azalma ve solunum kaslarının kuvvetinde azalma gibi birtakım fizyolojik değişiklikler olmaktadır (77). Göğüs duvarının elastikiyetinin azalmasının nedenleri; omurganın kalsifikasyonu ya da diğer yapısal değişiklikler nedeniyle sertleşmesi, artikülasyonlar, kostal kartilajın kalsifikasyonu ve vertebraların artikülasyonu ve buna bağlı olarak intervertebral disk bölgesinin daralmasıdır (77).

Yaşla da ilişkili olarak gelişen osteoporoz sonrasında ise yine bu tip fizyolojik gerilemeler olmanın yanı sıra kısmi ya da tam vertebral kırıklar gelişmekte ve buna bağlı olarak da dorsal kifozda artma ve göğüs ön-arka çapında artma (fiçi göğüs) meydana gelebilmektedir. Osteoporozlu hastalarda kifoz artışına bağlı olarak göğüs kafesi küçülür, kostalar birbirine yaklaşır. Pulmoner kapasitede azalma dolayısıyla VC de azalma ve nefes darlığı oluşur (8, 10, 11, 77, 78). Daha önceden var olan akciğer problemleri artar. Hatta bazı hastalarda bronşit, anfizem, gibi yeni akciğer problemleri gelişir (10).

Osteoporozla bağlı olarak vertebralarda meydana gelen yükseklik kayıpları sonucu oluşan torokal kifozu kompanse etmek için bireylerde birtakım postüral değişiklikler olur. Bu kompensasyonlar, lumbal bölge segmentlerinden başlayarak kalça ve dizlere kadar olan bölgeleri kapsayabilir (8, 77).

Solunum fonksiyon testleri 4 ana başlık altında incelenebilir.

- 1- Statik ventilasyon testleri: Statik akciğer volüm ve kapasiteleri, solunum kas gücü ölçümleri ve statik kompliyans
- 2- Dinamik ventilasyon testleri: Zorlu vital kapasite ve volüm zaman eğrisi, akım-volüm eğrisi, maksimum istemli ventilasyon ve direnç ölçümü
- 3- Difüzyon testi (DLCO)
- 4- Gaz dağılımı ile ilgili testler (kapanma volümü, nitrojen washout testi)

Ventilasyon ve ventilasyonu kontrol eden testler:

- **Solunum sayısı (f):** Belirli bir zaman birimindeki solunum sayısıdır. Sağlıklı bireylerde dakikada 12–18 olup, nabız sayısının 1/4 kadardır. Egzersizle solunum hızı ve derinliği artar.
- **Dakika volümü (VE):** Dakikada ekspire edilen, alveolar ve ölü boşluk hacmini içeren hava hacmidir. $VE = f \times VT$ formülüyle hesaplanır. Ortalama olarak dakikada 5-6 litredir ve egzersizle artar.
- **Alveoler ventilasyon (VA):** Bir dakikalık solunum süresinde, gaz alışverişi için alveollere giren taze hava miktarıdır. $VA = f (VT-VD)$ formülüyle hesaplanır. Normal bireylerde 4-5 L/dk'dır.

2.2.1 Statik Ventilasyon Testleri

2.2.1.1 Statik Akciğer Volümleri ve Kapasiteleri

2.2.1.1.1 Akciğer Hacimleri:

- **Soluk hacmi (VT):** İstirahatte, normal solunumla alınıp verilen hava miktarıdır. Normalde 400–800ml. arasındadır. Ortalama 500ml. kabul edilirse, 150ml. ölü boşluğa (VD), 350ml. de gerçek alveolar ventilasyona aittir. Ciddi restriktif akciğer hastalarında solunum hacmi azalır.
- **İnspirasyon yedek hacmi (IRV):** Normal inspirasyondan sonra maksimal inspirasyonla alınabilen hava hacmidir. VC'nin % 45-50'sini oluşturur. Yaklaşık 3000 ml'dir.

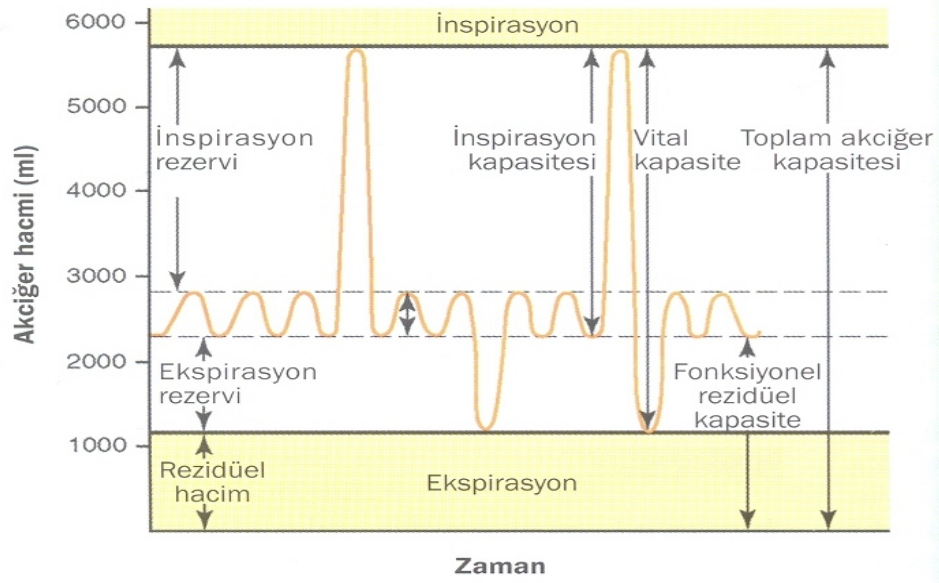
- **Ekspirasyon yedek hacmi (ERV):** Normal bir ekspirasyondan sonra zorlu bir ekspirasyonla fazladan çıkarılabilen hava hacmidir; bunun değeri normal olarak 1100ml civarındadır.
- **Rezidüel hacim (RV):** Maksimal ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava hacmidir. $RV = FRC - ERV$ formülüyle hesaplanır. Normal değeri 1200 ml civarındadır.

2.2.1.1.2 Akciğer Kapasiteleri:

- **İnspirasyon kapasitesi (IC):** Normal bir ekspirasyonun sonunda maksimal inspirasyonla alınan hava hacmidir. $IC = VC - ERV$ formülüyle hesaplanır. Yaklaşık 3500 ml'dir.
- **Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC):** Normal bir ekspirasyonun sonunda akciğerlerde kalan hava miktarıdır. Yaklaşık 2300 ml dir. $(ERV + RV)$
- **Vital kapasite (VC):** Maksimal inspirasyondan sonra, yavaş ve zorlamadan maksimum ekspirasyonla dışarı atılan hava volümüdür. Normalde yaklaşık 4600ml'dir. VC, total akciğer kapasitesinin (TAK) % 80'idir. Normalde bireyin, yaş, boy ve cinsiyetine göre değişen tahmini değerin % 80'i olmalıdır. % 75'ini inspirasyon kapasitesi (IC), % 25'ini ekspiratuvar yedek volüm (ERV) oluşturur.
- **Total akciğer kapasitesi (TAK):** Maksimal inspirasyondan sonra akciğerlerde bulunan tüm hava volümüdür. Yaş, boy ve cinsiyete göre değişim gösterse de ortalama 5800 ml'dir. $TAK = RV + VC$

Rezidüel volüm (RV) spirometre ile ölçülemediği için RV, FRC, TAK bu yöntem ile hesaplanmazlar. RV ve FRC ölçümünde, alveol kapillerlerine geçmeyen helyum(He), nitrojen(Ni) gibi gazların kullanıldığı gazlı testler veya vücut pletismografi yöntemi kullanılır.

Akciğer volüm ve kapasiteleri yaş, boy ve cinsiyete göre farklılık gösterir. Test sonuçları aynı yaş, boy ve cinsiyetteki sağlıklı bireylerde önceden hesaplanmış olan beklenen değerler ile karşılaştırılır ve bu değerlerin yüzdesi olarak ifade edilir. Beklenen değerlerin $\geq \%80$ 'i normal kabul edilir.



Şekil 2.2: Normal solunum, Maksimum İnspirasyon ve Maksimum Ekspirasyon Sırasında Solunum Eğrisi (79)

2.2.2 Dinamik Ventilasyon Testleri

- **Zorlu vital kapasite (FVC):** Maksimal inspirasyondan sonra, birey gücünün yettiği kadar zorlu ve hızlı nefes verdiğiğinde, belirli zaman biriminde atılan hava miktarlarıdır. Sağlıklı bireylerde FVC, VC'ye eşittir.
- **Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV₁):** Zorlu ekspirasyon manevrası sırasında birinci saniyede atılan hava miktarıdır. Normali %75–80. Azalması büyük hava yolu obstrüksiyonunu gösterir.
- **FEV₁/FVC:** Normalde %80'dir. Restriktif akciğer hastalıklarında bu oran artar. Azaldığı durumlar ise obstrüksiyonu gösterir.
- **FEV₃:** Zorlu ekspirasyonun üçüncü saniyesinde atılan hava hacmidir. Akciğerlerin minimum hacimde olduğu andaki akım hızıdır.
- **Maksimal midekspiratuvar akım hızı (MMF=FEF_{%25-75}):** Zorlu ekspirasyonun ilk ve son 1/4 ile orta bölümleri arasındaki akım hızıdır. Zorlu ekspirasyonun eforla ilgili olmayan segmentidir. Normalde 2–4 L/sn dir. Özellikle orta ve küçük hava yolları obstrüksiyonunu belirleyen en duyarlı ve en önemli parametredir.
- **FEF₂₀₀₋₁₂₀₀:** Zorlu ekspirasyonun ilk devresindeki 200 ile 1200 ml arasındaki ortalama akım hızlarını gösterir. Obstrüktif akciğer hastalıklarında azalırken, restriktif hastalıklarında değişmez.

- **Maksimum istemli ventilasyon (MVV):** Hızlı ve mümkün olduğu kadar derin solunumlarla 1 dakikada solunabilen hava miktarıdır. Solunum kaslarının endüransını gösterir. Normali 150-200 lt/dk.dır. Kisi 15 saniye derin ve hızlı solunum yapar ve bu süredeki soluk volümünün dörtle çarpılması ile MVV(L/dk) belirlenir. MVV akciğer mekaniğinin bütünü hakkında bilgi verir. Hastanın uyumundan, kas gücünden ve hava yolları direncinden etkilenir. Beklenen degerin en az %80'i olmalıdır.

Kadın için: Beklenen MVV= FEV1 X 40

Erkek için: Beklenen MVV= FEV1 X 34

- **Pik ekspiratuvar akım hızı (PEF):** Ekspirasyon başında hava akım hızının en yüksek olduğu noktadır. Normal erişkinde 8-10 L/sn dir. Büyük hava yollarının obstrüksiyonunu gösteren bir parametredir.

- **FEF_{%25}:** Ekspire edilen VC'nin ilk %25'indeki akım hızıdır.

- **FEF_{%50}:** Ekspire edilen VC'nin ilk %50'sindeki akım hızıdır.

- **FEF_{%75}:** Ekspire edilen VC'nin ilk %75'indeki akım hızıdır.

- **Pik inspiratuvar akım hızı (PIF):** İnspirasyonun başında, hava akım hızının en yüksek olduğu noktadır.

- **FIF_{%50}:** İnspire edilen VC'nin ilk %50'sindeki zorlu inspiratuvar akım hızıdır.

- **FEF_{%50}/ FIF_{%50}:** Sağlıklı bireylerde 0.9 dur. Hava yolları obstrüksiyonlarının yerini ve niteliğini belirler.

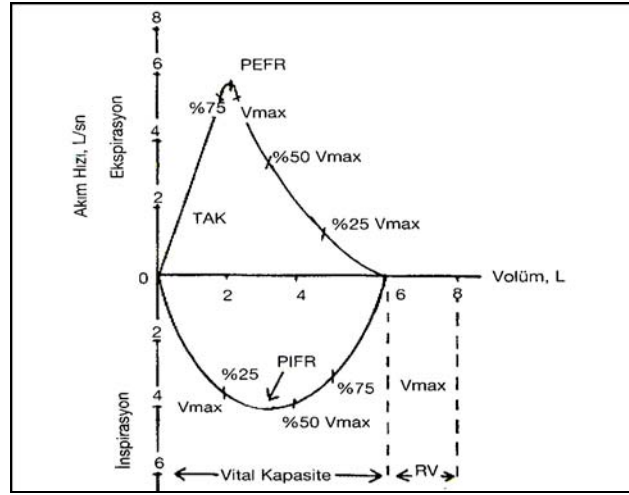
- **Zorlu inspiratuvar VC (FIVC):** Maksimum inspirasyon ile alınan havanın zorlu ekspirasyon ile dışarı atılan volümüdür.

Genel olarak, restriktif akciğer hastalıklarında VC, IRV, ERV, IC, FRC, RV, TAK, FVC, MVV azalırken, obstrüktif akciğer hastalıklarında FEV₁, FEV₁/ FVC, FEF_{%25-75}, FEF₂₀₀₋₁₂₀₀ azalır (79).

- **Akım-Volüm Halkası**

FVC manevrası esnasında spirometreden elde edilir. Akım L/sn ile, volümler L ile gösterilir. Sakin solunum esnasında tidal volüm çizdirildikten sonra derin bir inspirasyonla TAK seviyesine ulaşılır ve takiben hızlı, sürekli ve zorlu bir ekspirasyon yapılır. Böylece halkanın ekspirasyon fazı çizilmiş olur. RV seviyesinden kişi derin ve

zorlu bir inspirasyon yaparak tekrar TAK seviyesine erişir ve halkanın inspirasyon fazını da yaparak halkayı tamamlar (Şekil 2.3). Halka en az üç kez tekrarlanarak en iyi olanı değerlendirmeye alınır. Halkanın ekspirasyon fazı genelde asimetriktir ve intratorasik solunum yollarını yansıtırken maksimum inspirasyon eğrisi ekstratorasik solunum yolları hakkında bilgi verir (80, 81, 82, 83).



Şekil 2.3: Akım-volüm halkası (ekspiratuar ve inspiratuar eğriler) (80)

2.2.3. Solunum fonksiyon testi endikasyonları

Spirometri, birçok durumda endike olduğu için en çok kullanılan testtir (75, 83, 84, 85).

- 1- Semptom ve bulguların aydınlatılmasında
- 2- Obstruktif/restriktif akciğer hastalıklarının tanısında ve hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde
- 3- Akciğer hastalığı gelişme riski olanların taranması (sigara içenler, riskli işlerde çalışanlar, pulmoner fibrozis riski olan ilaç kullanımı gibi)
- 4- Cerrahi riski belirlemek için
- 5- Prognozu değerlendirmek için
- 6- Hastalığın durumunu, aktivitesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede
- 7- Maluliyet değerlendirmesinde
- 8- Araştırma amacı ile

2.2.4. Solunum fonksiyon testi için rölatif kontrendikasyonlar: Hemoptizi, pnömotoraks, bulantı ve kusma, unstabil kardiyovasküler durum, yeni geçirilmiş MI veya pulmoner emboli, torasik-abdominal veya serebral anevrizma, yeni geçirilmiş toraks-batın veya göz cerrahisi.

2.2.5. Solunum fonksiyon testi komplikasyonları: Pnömotoraks, intrakraniyal basınç artışı, baş dönmesi-bayılma, göğüs ağrısı, paroksizmal öksürük, enfeksiyon bulaşı (özellikle nazokomiyal), bronkospazm, desatürasyon.

2.3. Adrenerjik Reseptörler

Adrenerjik reseptörler, alfa reseptörler ve beta reseptörler olmak üzere iki tiptir. Beta reseptörlerin beta1, beta2 ve beta3 diye 3 alt tipi vardır. Alfa reseptörleri ise alfa1 ve alfa2 reseptörler olmak üzere iki tiptir (18, 86).

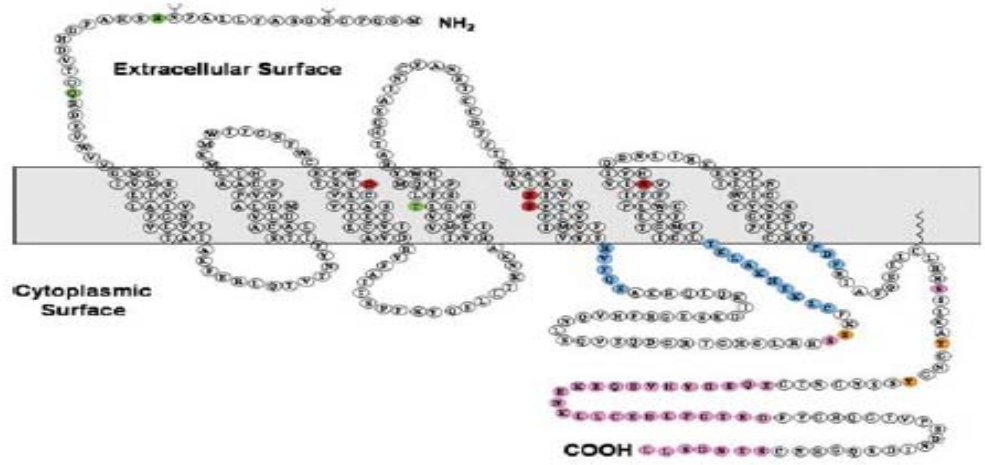
2.3.1. β_2 - Adrenerjik Reseptör Yapısı ve Dağılımı

İnsan beta-2 adreseptörü (β_2 -AR) , membranı 7 kez kesen bir reseptör ailesinin üyesidir. β_2 -AR'leri intronsuz bir gen tarafından kodlanır ve 5. kromozomun uzun kolu üzerinde (5q31-32) lokalize olmuştur. Yaklaşık 1200 baz çiftlik intronsuz bir gen ürünü için kodlanmaktadır. β -AR 413 aminoasit rezüdüsünden oluşur ve 46500 dalton ağırlığındadır (17, 87, 98, 89, 90, 91, 92, 93).

Beta adreseptörleri endojen katekolaminler olan adrenalin ve nöradrenalin için birer almaçtırlar ve tüm vücutta birçok hücre tipinin içinde özelleşmişlerdir. β -AR ün β_1 , β_2 ve β_3 olmak üzere 3 alt tipi vardır. β_1 kardiyak sistemle, β_2 solunum düz kas sistemiyle, β_3 adipoz dokuyla ilişkilidir. Bunlar, kalp hızı ve kontraktibilitesi, düz kas rölaksasyonu, çeşitli metabolik etkiler gibi birçok fonksiyonel yanıtları düzenlemede önemli rol oynarlar (16, 86, 87, 90, 91, 93, 94). β_1 / β_3 ve β_2 -reseptörleri arasında %65-%70 homoloji vardır (87, 92) .

β_2 reseptörü G proteinine bağlı tüm reseptörler gibi 7 transmembran spanning α -helix yapıdadır. 3 extraselüler loop ve bir amino ucu ve bir karboksil ucu vardır (86, 87, 91, 93, 95) (Şekil 2.4). Reseptör 6, 15 ve 187. aminoasitlerde N-glikolize olmuştur. Bu

durum hücre membranına bağlanma ve agonistle indüklenen reseptör trafiği için önemlidir.



Şekil 2.4: İnsan β_2 -reseptörünün yapısı (87)

β_2 –AR ‘leri vücutta genel olarak vazodilatasyon, vasküler ve bronşial düz kasların regülasyonu, intestinal relaksasyon, uterus relaksasyonu, bronkodilatasyon, kalori oluşumu, glikojenoliz ve mesane duvarı relaksasyonu gibi fonksiyonel işlevlerde rol alırlar (18, 88, 89, 96, 97, 98, 99). İnsanda β_2 –AR agonistleri kalp hızını ve kontraktibilitesini arttırmaktadır (89, 94).

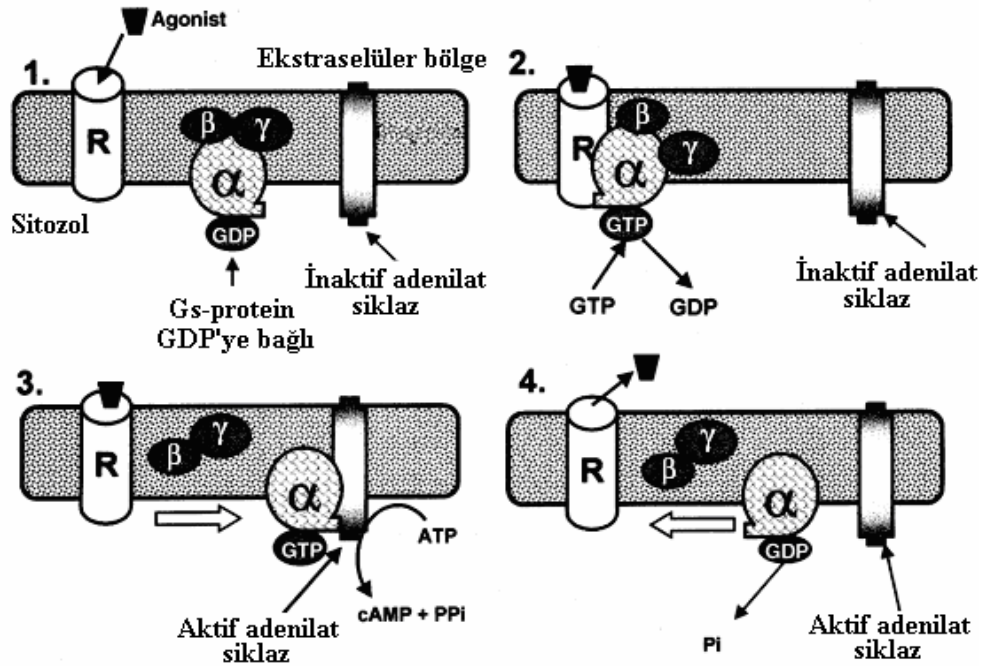
2.3.2. β_2 -Reseptör Aktivasyonu

β_2 -AR’lerin 2 formda buldukları konusunda günümüzde iyi kanıtlar vardır. Aktif ve inaktif formu istirahat koşulları altında dengededirler (92, 93, 95). Gs proteininin α -alt birimi guanozin trifosfat (GTP) molekülü ile birlikte olduğu zaman β_2 reseptörü aktif formdadır ve adenilat siklazı aktive eder. GTP’nin GDP ile yerdeğişimi ATPnin cAMP ye dönüşümünü enzim tarafından katalizler ve α -altbirimin reseptöre afinitesini dramatik olarak azaltır ki bu da ayrılmasına ve reseptörün düşük enerjili inaktif formuna dönmesine sebep olur (87, 91, 92, 93). Tam agonistler dengeyi tamamen aktif form yönüne doğru hareket ettirebilir. Kısmi agonistler ya tam agonistlerle karşılaştığında reseptörü farklı bir biçimde stabilize eder ya da tam bir agonist gibi aynı aktif şekli stabilize eder fakat daha düşük frekansta bunu yapar. Ters agonistler daha düşük bazal adenilat siklaz aktivitesine neden olurlar, çünkü onlar

ayrıcalıklı olarak reseptöre inaktif aşamada bağlanırlar. Bunun sonucunda β antagonistleri, β -AR 'ün düşük enerjili inaktif formuna yüksek afinite ile bağlanır ve böylece dengenin yönü aktif formdan uzaklaşır (87, 92, 93).

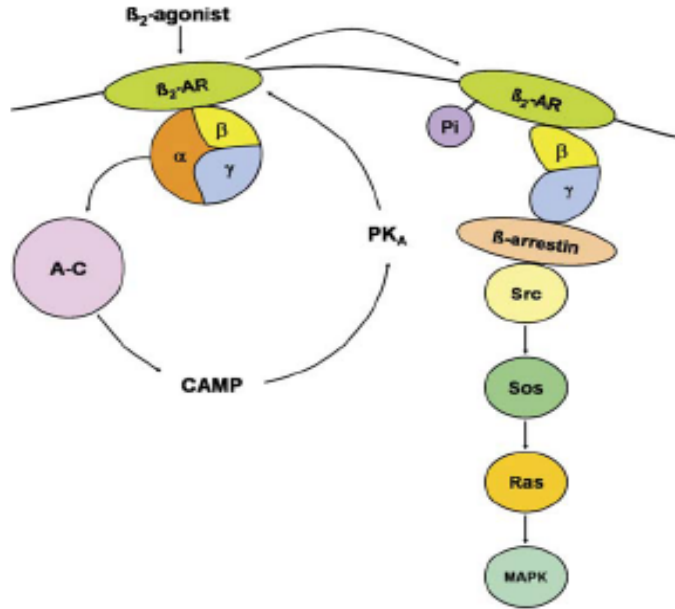
2.3.3. β_2 - Reseptör Sinyal Yolakları

1960'lardan beri β_2 -reseptör aktivasyonunun artmış intraselüler cAMP düzeyleri aracılığı ile olduğu kabul edilmektedir. Bu adenozin trifosfatın cAMP'ye dönüşümünü katalizleyen β_2 -reseptörün adenilat siklazla birleşmesi trimerik bir Gs proteini (α alt birimi adenilat siklazı aktive eder, $\beta\gamma$ altbirimi diğer sinyallerle uyumu sağlar) tarafından etkilenir. cAMP düzeyleri daha sonra fosfodiesteraz izoenzimleri/izofomlarının aktiviteleri aracılığıyla regüle edilir. Sonuçta 5'-AMP'ye dönüşür (87, 92, 93) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Gs proteini ile reseptör bağlanması ve adenilat sistem aracılığı ile sinyal iletimi (100)

β_2 reseptörlerinin büyük bir kısmı küçük G proteinleri (Gs) ve cAMP bağımlı protein kinaz sistemi aracılığıyla düzenlenmesine rağmen, p38 mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yolağı ve ekstraselüler sinyal regülasyon kinazın stimülasyonu sonucu β_2 reseptör ayrıca Gi proteinler ile de bağlanabilir. Bu yolağın β_2 reseptör tarafından aktive edilmesi reseptörün PKA tarafından fosforilasyonunu ve cSrc, Raf ve RAS yani reseptör olmayan tirozin kinazı içeren ve bir kısım intraselüler proteinin bir araya gelerek G proteini gibi davranarak $\beta\gamma$ alt biriminin düzenlenmesini gerektirir (87, 92, 93) (Şekil 2.6). Bu mekanizma küçük G proteinden β_2 reseptörünün ayrılmasını sağlar ve böylece β_2 agonist/reseptör sinyal ve yanıt sonlanmasının temelini oluşturur.



Şekil 2.6: β_2 reseptörleri için intraselüler sinyal yolağı: β_2 agonistleri ile β_2 reseptörlerinin aktivasyonu disosiyasyon yapan küçük G proteini ile α alt biriminin birleşmesine neden olur ve adenilat siklaz ile birleşerek cAMP'nin üretimine öncülük eder ve protein kinaz A'nın stimülasyonuna neden olur. Protein kinaz A reseptör proteininin fosforilasyonunu indükler ve küçük Gs proteininin ayrışmasına neden olur. Fosforilize olmuş reseptör onun residüel β gama altbirimleri ile sonra da Gi ile birleşir. Ondan sonra β -arrestin ile bağlanıp, Src, SOS, RAS ve MAPK'nın aktive olmalarına neden olur (87).

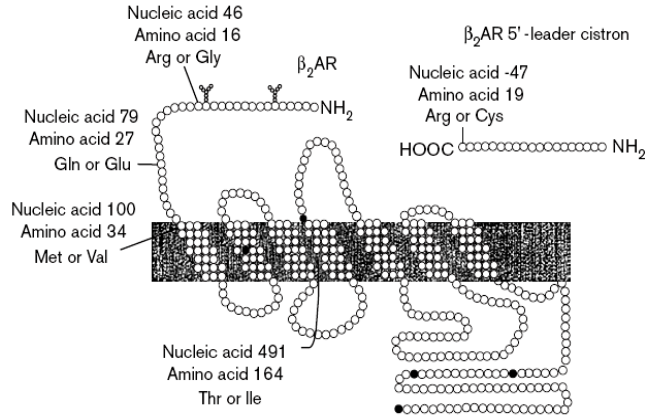
2.3.4. β_2 Reseptör Polimorfizmi

β_2 reseptörün bir takım polimorfizmleri son yıllarda belirlenmiş olup agonist etkisinden sonra reseptörün davranışını değiştirdikleri belirlenmiştir (89, 101, 102). Bu polimorfizmlerin major olarak ilgilendiği klinik; solunumdaki reseptör down regülasyonu ve bronkodilatör yanıtın modifikasyonu gibi alanlardır. β_2 reseptör için 2

gen bölgesi vardır ve bu yüzden bireyler homozigot ya da heterozigot polimorfizm gösterebilirler (87).

β_2 reseptör üzerindeki çalışmalarda, β_2 -AR' ün kodlandığı alanda 9 tane SNP (Tekli nükleotid değişimi polimorfizmi) tespit edilmiştir (16, 86, 87, 92, 101). 46.pozisyonda Arg16Gly, 79. pozisyonda Gln27Glu, 100. pozisyonda Val34Met, 252, 491. pozisyonda Thr164Ile ve 523, 1053, 1098, 1239. pozisyonlarda SNP ler tespit edilmiştir. Bunların 5 tanesi dejenere olmuş ve fonksiyonel olarak özelliğini yitirmiştir. Fakat Silverman ve arkadaşları 523 teki SNP' nin astımlı hastalarda bronkodilatör yanıt ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (19). 3 tanesi ise (46, 79 ve 491. pozisyonlardakiler); Arg16Gly ve Gln27Glu ve Thr164Ile polimorfizmleri dejenere olmamış ve hem hücre içinde hem de hücre dışında önemli fonksiyonel etkilere sahiptirler (16, 19, 89, 92, 101, 102, 103) (Şekil 2.7).

Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerine ait genetik çalışmalar, bunların astım ile (89, 102, 104, 105), kardiyovasküler sistem ile (106, 107), bronşial hiperaktivite ile (97, 108), bronkodilatör yanıt ile (109, 110) akciğer fonksiyonları ile (98, 99) ve obezite ile (111, 112, 113, 114) ilişkili olduklarını göstermiştir.



Şekil 2.7: β_2 Reseptör Polimorfizmleri (16)

β_2 -AR'leri periferel vasküler düz kas tonusunun regülasyonunda rol oynadığı için total periferel direnç üzerine direkt ve egzersiz kan basıncı, atım volümü, kardiyak output, kalp hızı, arteriovenöz O_2 değişimi üzerinde indirekt olarak etki etmektedir (94, 107, 115). Bununla beraber β_2 -AR agonistleri astım tedavisinde bronkodilatör ilaç

olarak kullanılmaktadır. β_2 –AR polimorfizmleri ve astım arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma vardır (89, 102, 104). Bu polimorfizmler arasında özellikle Arg16Gly hastalığın seyrini ve ciddiyetini değiştirebilmekte ve bronşial hiperresponsiveness üzerinde önemli rol oynayabilmektedir (16).

Yapılan ilk çalışmalar, 46.cı bazın Adenin (A) veya Guanin (G) olmasına bağlı olarak, Glisin (Gly) veya Arginin (Arg) olabilen 16.aa üzerinde yoğunlaşmıştır (87, 92, 101, 106). Arg16 ve Gly16'nın allelik frekansları sırasıyla %35 ve %65'tir. Bazı çalışmalar bu polimorfizmin (Arg16Gly) β_2 –AR'e olan fizyolojik ve farmakolojik yanıtları değiştirdiğini (101) ve özellikle kardiyovasküler sistemle de ilişkili olduğunu göstermiştir (94, 106, 116, 117).

Son zamanlarda yapılan birçok çalışmalarda Arg16Gly genotipinin kan basıncı üzerine ve diğer kardiyovasküler fenotipler üzerine etkisi araştırılmış ve Arg16Gly polimorfizminin kardiyak output (106, 117, 116) ve ortalama arteriyel basınç üzerine (117) anlamlı etkisinin olduğu gösterilmiştir. İlginç olarak bazı çalışmalar hipertansiyonu belirlemede Gly allelinin önemli bir belirleyici olduğunu savunurken (118, 119) bazıları ise Arg16 allelinin önemli olduğunu savunmaktadırlar (120, 121).

2. polimorfizm, 79. bazın Sitozin (C) veya Guanin (G) olmasına bağlı olarak, 27. pozisyondaki glutamat (Glu) veya glutamin (Gln) değişimini içermektedir. Gln27 allelik frekansı % 55, Glu27 allelik frekansı ise %45 olarak belirlenmiştir (87, 92). β_2 -AR'ün Gln27Glu polimorfizmi ile BKİ, yağ kütlesi ve daha büyük yağ hücresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (111, 112, 113). Bazı çalışmalarda Gln27Glu β_2 -AR polimorfizmlerinin obesite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (114). Bununla beraber bu polimorfizm ile obesite arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (89, 95, 122).

164.aa teki 3. polimorfizm Treonin (Thr) ve izolosin (Ile) değişimlerini göstermektedir (86, 87, 92). Bu polimorfizm 16. ve 27. polimorfizmlerine oranla daha az rastlanır. Allelik frekans %1 civarındadır (87, 92). Fakat potansiyel olarak reseptörün 4. transmembran sarmal bölgesindeki (spanning domain) 164. aa ile ilişkilidir ve buna ek olarak 165. aa teki Serinle de bağlantılıdır. 165'teki Serin aa.i adrenerjik ligandın OH gruplarıyla etkileşimli olduğu bilinmektedir. Bu polimorfizm transfekte olmuş hücre sistemlerinde çalışılmış, reseptörün agonist bağlama özelliğini değiştirdiği belirlenmiştir (87). Bu reseptör polimorfizminin önemli olduğunu gösteren çok az klinik bilgi vardır.

2.4 Enerji Metabolizması

Organizmada gıdaların katabolizması ile oluşan enerji miktarı, bunların organizma dışında yakılması sırasında açığa çıkan enerjiye eşittir. Katabolizma ile ortaya çıkan enerji vücut işlevlerinin sürdürülmesi, gıdaların sindirimi ve metabolizması, sıcaklığın düzenlenmesi ve fiziksel etkinliklerde kullanılmaktadır. Bu enerji, dış iş, ısı ve depo enerji toplamı olarak değerlendirilir. Birim zamanda ortaya çıkan enerjiye ise metabolik hız denir (123, 124, 125).

$$\text{Enerji Çıkışı} = \text{Dış iş} + \text{Depo enerji} + \text{Isı}$$

Kalori: Isı enerjisinin standart birimi kalori (cal) dir. 1 gr suyun sıcaklığını 1°C yükseltmek için, gereken ısı enerjisi olarak tanımlanır. Vücuttaki enerjiyi kolay ifade etmek için bu birim çok küçüktür. Onun için, çoğu kez kilokalori denilen ve “C” ile gösterilen ve 1000 kaloriye eşit olan birim enerji metabolizmasında kullanılır.

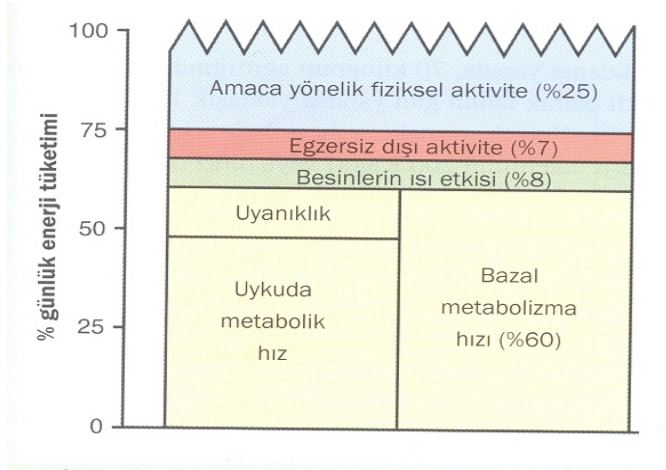
Günlük enerji alımının yaklaşık %45’i karbohidratlardan, %40’ı yağlardan ve %15’i proteinlerden sağlanır.

Besinlerin vücutta oluşturdukları enerji değerleri;

- Karbohidratlar (CHO): 1 gramı 4 Kalori (Kilokalori) verir.
- Proteinler: 1 gramı 4 Kalori (Kilokalori) sağlar. Proteinlerin 1 gramı normalde 5,6 Kalori sağlarlar. Ancak ortaya çıkan azotun atılabilmesi için kullanılan enerji çıkarıldığında net verdiği enerji 4 Kalori olmaktadır.
- Lipidler: 1 gramı 9 Kalori (Kilokalori) vermekteler.

Enerji tüketimi ise pek çok değişik süreçler sırasında gerçekleşir (124, 126, 127, 128, 129, 130). Bunlar;

- Vücudun bazal metabolik fonksiyonları (bazal metabolizma hızı)
- Çeşitli fiziksel aktiviteler
- Besinlerin sindirimi, emilimi ve işlenmesi
- Vücut ısısının devamının sağlanması



ŞEKİL 2.8: Enerji tüketiminin Bileşenleri (124)

2.4.1 Enerji Tüketimi

2.4.1.1 Günlük Aktiviteler İçin Gereken Toplam Enerji Miktarı

Yapılan fiziksel aktivitelerin tipine ve miktarına göre değişmekle birlikte, normal günlük aktivitelerin yapılması için kullanılan enerji miktarı toplam enerji tüketiminin yaklaşık %25'ini oluşturur. Örneğin merdiven çıkarken gereken enerji miktarı yatakta uyumak için gerekene göre 17 kat daha fazladır (126, 131).

2.4.1.2 Bazal Metabolizma Hızı (BMR)

Kesin istirahat koşullarında bulunan, fiziksel ve ruhsal olarak bütünüyle rahatlamış ve yaklaşık 12 saattir aç olan bir insanın yalnızca nefes alma, kalp atışı, kan dolaşımı, vücut sıcaklığının belirli bir düzeyde tutulması gibi hayati fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için gereksinim duyduğu enerji miktarıdır (126). Direkt ve İndirekt kalorimetri yöntemiyle ölçülebildiği gibi Harris-Benedict formülü (132) gibi birtakım formüllerle tahmini olarak da hesaplanabilir. Fakat bu BMR'nin bu şekilde formüllerle hesaplanması çok güvenilir sonuçlar vermemektedir (133, 134). Bazal metabolik hız klinik uygulamalarda, uygun diyet programının ve enerji dengesi için gerekli kalori ihtiyacının tespitinde ve kilo kontrolünde önemlidir (126, 135, 136).

Bazal metabolizma hızını etkileyen çeşitli faktörler vardır (137, 138, 139, 140):

- Yaş: Gençlerde bazal metabolizma hızı yüksek, yaşlılarda ise daha düşüktür.
- Cinsiyet: Aynı yaş ve aynı ağırlıktaki erkeklere göre kadınlarda BMR %6-10 daha düşüktür.
- Uzun, ince yapılı kişilerde bazal metabolizma hızı daha yüksektir.
- Çocuklar ve hamilelerde bazal metabolizma hızı yüksektir.
- Yağsız dokulara sahip kişilerde bazal metabolizma hızı yüksek, yağlı vücutlarda ise daha düşüktür.
- Ateşli hastalıklar bazal metabolizma hızını artırır.
- Stres hormonları (epinefrin, nörepinefrin) bazal metabolizma hızını artırır.
- Vücut sıcaklığı her 1 F artış için BMR %7 artar.
- Dış ortamın sıcak veya soğuk olması bazal metabolizma hızını artırır.
- Oruç veya şiddetli açlık durumunda bazal metabolizma hızı %20 azalır.
- Hamilelik, %20 artırır.
- Menstruasyon, hormonların artmasına bağlı olarak BMR'yi artırır.
- Bir tiroid hormonu olan tiroxin bazal metabolizma hızının ayarlanmasında anahtar rolü oynamaktadır. Hipertiroidizmde BMR % 50–70 artar, Hipotiroidizmde BMR % 30 azalır.
- İklim: Farklı coğrafik bölgelerde yaşayan insanlarda yapılan metabolizma hız tayinleri çalışmaları sonucu BMR'nin tropikal bölgelerde, kutup bölgelerine göre % 10–20 daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu farkın tiroid bezinin soğuk iklime adaptasyonu sırasında sekresyonunu arttırıp, sıcak iklimlerde azaltmasından ileri geldiği savunulmaktadır.
- Uyku: Uykuda metabolizma hızı normalin %10-15 altına iner. Nedeni; uyku sırasında tonusun azalması ve sempatik sinir sistemi aktivitesinin azalmasıdır
- Sigara: BMR'yi %10 artırır.

2.4.1.3 Fiziksel Aktiviteler Sırasında Kullanılan Enerji

Metabolik hızı en dramatik şekilde artıran faktör ağır egzersizdir. Herhangi bir kasın maksimum kontraksiyonu, birkaç saniye içinde istirahat düzeyinin yüzlerce katı kadar ısı açığa çıkarabilir. Fiziksel aktivite derecesi bireysel farklılıklar gösterdiğinden,

insanların enerji dengelerini sağlamak için gereksinim gösterdikleri kalori miktarı da farklılık gösterecektir.

Çok hafif egzersiz yapan veya hiç yapmayan sedanter kişilerde bile, kas tonusu ve vücut postürünün devamı için gereken spontan fiziksel aktiviteler sırasında veya diğer egzersiz dışı hareketlerde büyük miktarda enerji harcanır (124, 125, 126, 131, 138, 141).

2.4.1.4 Besinlerin Termik Etkisi

Yemekten sonra sindirim, emilim ve besinlerin vücutta depolanmasıyla ilgili çeşitli kimyasal reaksiyonların etkisi ile metabolizma hızı artar. Bazal metabolizmanın % 10'u kadar bir artış söz konusu olmaktadır. Bu olay enerji gerektirdiğinden ve ısı ortaya çıkardığından besinin termojenik etkisi adını alır. Büyük miktarda karbonhidrat ya da yağ içeren bir yemekten sonra, metabolizma hızı genellikle yaklaşık %4 kadar artar. Buna karşın, büyük miktarda protein içeren bir yemekten sonra metabolizma hızı genellikle bir saat içinde yükselmeye başlayarak normalin yaklaşık %30 kadar üstünde maksimuma ulaşır ve bu etki 3–12 saat kadar devam eder (124, 125, 131).

2.4.1.5 Titremeye Bağlı Olmayan Termojenez

Fiziksel aktiviteler ve besinlerin termojenik etkisi ısı ortaya çıkarmakla birlikte, bu mekanizmalar vücut sıcaklığının düzenlenmesini amaçlamazlar. Titreme, soğuğa maruz kalma sonucu kas aktivitesini artırarak ısı oluşturur. Diğer bir mekanizma olan, titremeye bağlı olmayan termojenez de soğuğa maruz kalma sonucu ısıyı artırabilir. Bu tip termojenez sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu uyarılır ve serbestleyen epinefrin ve norepinefrin metabolik aktiviteyi ve ısı oluşumunu artırır (124, 125, 126, 131).

2.4.2 Metabolik Hızı Etkileyen Faktörler

1. Ölçüm sırasında veya hemen öncesinde yapılan kas hareketleri
2. Kısa süre önce yemek yenmesi

3. Yüksek ya da düşük çevre ısısı
4. Boy, ağırlık ve vücut yüzey alanı
5. Cinsiyet
6. Yaş
7. Büyüme
8. Üreme
9. Emzirme
10. Duygusal durum
11. Vücut ısısı
12. Dolaşımdaki tiroid hormonlarının düzeyleri
13. Dolaşımdaki adrenalin ve noradrenalin düzeyleri

2.4.3 Metabolik Hızın Ölçümü

Doğru bir ölçüm yapmak için sofistike metodlar gereklidir. Bunlar kalorimetreler, açık ya da kapalı devre spirometreler, gaz analizörleri, solunum devresi, bilgisayarlı metabolik kart, ağızlık, maske ve ventilasyon araçlarını içermektedir. Metabolik hız 2 yöntemle ölçülebilmektedir:

1. Direkt Kalorimetre
2. İndirekt Kalorimetre

2.4.3.1 Direkt Kalorimetre

Belli bir periyodik zaman sonrasında üretilen ısı miktarının ölçülmesi yöntemine dayanmaktadır. Bu yöntemle göre; metabolizma hızının ölçümünde vücuttan serbestleyen ısı miktarı özel olarak yapılmış geniş, ısı kaybı olmayacak şekilde izole edilmiş bir kalorimetri içinde ölçülür. Bu kalorimetrenin duvarları etrafında soğuk su boruları döşenmiştir. Kişinin vücudunda oluşan ısı kişi soludukça kabindeki havayı ısıtır. Kabinin içindeki hava pompalanarak soğuk su banyosundaki borulardan geçirilir. Giren havadaki sıcaklık ile kabini terk eden su sıcaklığındaki değişiklikler bir termometre aracılığıyla ölçülür. Böylece ilk değer ile son değer arasındaki fark

ölçülerek hesaplamalar yapılabilir. Direk uygulama, pahalı ve fiziksel olarak zor olduğu için sadece araştırma amacıyla kullanılmıştır (124, 139).

2.4.3.2 İndirekt kalorimetre

Vücuttaki enerji tüketiminin % 95'i besinlerle oksijen arasındaki reaksiyonlardan kaynaklandığı için tüm vücudun metabolizma hızı oksijen kullanım hızından güvenli olarak hesaplanabilmektedir (85, 123, 138).

2.4.3.2.1 Kapalı Devre Spirometre

1800'lü yılların sonlarına doğru geliştirilmiş olan bu spirometre daha çok hastanelerde ve araştırma laboratuvarlarında kullanılmıştır. Ortam havasının girişinin engellendiği ve yalnızca spirometredeki havanın solunduğu sisteme kapalı devre spirometre denir. Bu sistemde kişi %100 O₂ ile doyurulmuş bir spirometreden tekrar tekrar nefes alıp veriyor. Solunan havadaki CO₂ solunum devresine yerleştirilen bir sistem tarafından absorbe ediliyor. Belli bir hızda dönen bir çıkırık spirometreye bağlanıyor. Spirometredeki volüm azalmaya başlayınca çıkırığa bağlı bir kayıt aracı bu değişiklikleri grafi kağıdına yazıyor. Kişinin tükettiği O₂ miktarı spirometre içindeki volüm değişikliklerini yansıtan bu kâğıt üzerinde değişimin başlangıç ve bitiş noktası işaretlenip aradaki fark ölçülerek tespit edilmektedir.

2.4.3.2.2 Açık Devre Spirometre

Açık devre sisteminde kişi normal oda havasında soluk alıp veriyor. Ekspire edilen hava, daha sonra, ya bu gazların hacimlerinin toplandığı ya da direkt gaz metreye geçtiği kapalı bir sistemde toplanıyor. Tüketilen O₂ miktarını ve harcanan enerjiyi belirlemek için hem birim zamanda solunan hava hacmi hem de solunan O₂ ve CO₂ yüzdelerini bilmek gereklidir. Bu değerler belirlendikten sonra O₂ tüketimi hesaplanır ve metabolizma hızı tespit edilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Toplanması

Çalışmamıza Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran postmenopozal osteoporozu olan 22 birey alınarak hasta grubu oluşturuldu. Ayrıca 22 sağlıklı birey alınarak kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya kabul edilen 22 Osteoporozlu hastanın yaşları 47–70 yıl, kontrol grubundaki bireylerin yaşları ise 47–68 yıl arasında değişmekteydi.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1. Diabetes mellitusu
2. Hipertansiyonu
3. Kalp hastalığı
4. Astımı
5. Bronşiti
6. Tiroid fonksiyon bozukluğu
7. Romatizmal hastalığı
8. Kalp yetmezliği
9. KOAH'ı olan bireyler dahil edilmedi.

Teste gelecek tüm bireylere, teste gelecekleri günün akşamı en az 8 saatlik uyku uyumaları, test 12–14 saat açlık sonrası yapıldığı için akşam saat sekizden sonra hiçbir şey yememeleri, sabah kahvaltı etmemeleri, çay, kahve, sigara içmemeleri, 24 saat öncesinden alkol almamaları, test öncesi herhangi bir egzersiz yapmamaları ve teste rahat kıyafetlerle gelmeleri söylendi. Test 20°-25°C sıcaklıktaki laboratuarda gerçekleştirildi. Test sabah 07.00–09.00 saatleri arasında yapıldı.

Osteoporozlu hastalardan ve kontrol grubundan ayrıntılı anamnez alındı. Hastaların yaşı, menarş yaşı, gebelik sayısı, laktasyon süresi, menopoz durumu (normal ya da cerrahi), menopoz süresi, hormon tedavisi (HT) alıp almadığı, osteoporoz için ilaç kullanımı, kırık varlığı, eşlik eden diğer hastalıkların varlığı, kullandığı ilaçlar, günlük kalsiyum tüketimi, güneş banyosu alımı, sigara kullanım durumları sorgulandı. Hasta

grup bireylerinin hiçbirinde osteoporozla bağlı kırık yoktu. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu bireylerinin hiçbirisi son 6 aydır dzenli egzersiz yapmıyordu. Çalışmaya katılan tım bireylerin boy, kilo, kulaç mesafesi ve deri kıvrım kalınlıkları kaydedildi. Yine tım bireylere yaşam kalitesi ölçeklerinden olan SF-36 (Short form 36) uygulandı. Ölçek adından da anlaşılacağı gibi 36 maddeden oluşmaktadır. Bunlar 8 boyutun ölümünü sağlamaktadır: fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde), mental sağlık (5 madde), enerji/vitalite (4 madde), ağrı (2 madde) ve sağlığın genel algılanması (5 madde) (142). Tım bireylere antropometrik ölçmeleri yapıldıktan sonra solunum fonksiyon testleri (SFT) yapıldı. SFT'yi takiben istirahat enerji tüketimleri, oturma, ayakta durma ve 3 farklı hızda (30 m/dk, 50 m/dk, 70 m/dk) yuruyuş sırasında enerji tüketimleri lldü.

Metabolik ölçmelerin ardından, hastalardan ve kontrol grubundaki bireylerden DNA izolasyonu için 7-8 ml venöz kan 1 ml % 2'lik etilendiamin tetra asetik asit (EDTA) içeren, 15 ml'lik santrifüj tüplerine konuldu. DNA izolasyonuna kadar -20 C de saklandı. Bu kanlardan tuz çöktürme yöntemiyle DNA izolasyonu yapıldı.

3.1.1 Solunum Fonksiyon Testleri (SFT):

Hastaların ve sağlıklı kontrollerin solunum fonksiyon testleri spirometre (Sensor Medics Vmax 29) ile değerlendirildi. Test öncesi 3 lt'lik kalibrasyon şıngası ile cihaz kalibre edildi. Kalibrasyonun doğruluğu beklenen değerin \pm %3'ü ile sağlandı. Hastalara test öncesi bilgi verilip rahat, kolçaklı ve tekerleksiz bir sandalyede oturmaları sağlandı. Referans değerlerin hesaplanması için yaş, boy, kilo, etnik grup ve cinsiyet sisteme kaydedildi (ERS1993 update'e göre). Tım bireylerin VC, FVC, MVV standartlara göre lldü (81, 82, 83). Tım testler hastalara üçer kez yaptırılıp en iyi denemesi sonuç olarak kabul edildi.

3.1.2 Metabolik Ölçümler:

Metabolik ölçümler termonötral bir ortamda indirekt kalorimetre ile yapıldı (Sensor Medics 29C). Test sırasında kalp hızı, kan basıncı ve EKG sürekli olarak monitörize edildi. O₂ saturasyonu orta parmağa bir O₂ fotometresi bağlanarak takip edildi (Sensor Medics Pulse Oximeter). Test öncesinde, her denekten önce gaz kalibrasyonu yapıldı. Kalibrasyon töpplerinden 1.si % 4 CO₂, % 16 O₂ ve denge N₂, 2.si %26 O₂ ve denge N₂ içeriyordu. Tüm bireylerde istirahat enerji tüketimi, oturma, ayakta durma ve 30 m/dk, 50 m/dk ve 70 m/dk hızlarda yürürken O₂ tüketimleri ve CO₂ üretimleri ölçüldü. Bu değerlerden yararlanarak Weir Eşitliği (143) ile enerji tüketimleri hesaplandı. Gaz analizi açık devre spirometre ile yapıldı. Çıkarılan gazlar her nefes için kaydedildi. İstirahat ve egzersiz enerji tüketimi ölçümü sırasında VO₂, VCO₂, RQ, VE, SaO₂ ve kalp hızı kaydedildi.

İstirahat enerji tüketimi ölçümü öncesinde, hasta ve sağlıklı bireyler 30 dk sırtüstü yatar pozisyonda istirahat ettirildi. Sonra 30 dk yatar pozisyonda kayıt alınıp bu kaydın son 5 dakikasının ortalaması alınarak istirahat enerji tüketimi hesaplandı. Beklenen istirahat enerji tüketimi % değeri Harris-Benedict eşitliği kullanılarak belirlendi ve bunun ölçülenin % kaçını olduğu hesaplandı.

$$\text{BMR (Kadın)} = 655.1 + (9.56 \times A) + (1.85 \times B) - (4.68 \times Y)$$

(A: Vücut ağırlığı (kg), B: Boy (cm), Y: Yaş)

Test boyunca bireylerden hareket etmemeleri, konuşmamaları ve sakin bir solunum yapmaları istendi. 30 dk. nın sonunda kayda ara verilmeden denekler rahat bir koltuğa alındı ve 5 dk oturma enerji tüketimleri ölçüldü. Hemen ardından treadmill (Viasys Health Care, LE 200 CE) üzerinde 5 dk ayakta durma ve 3 farklı hızda (30 m/dk, 50 m/dk, 70 m/dk) 5'er dk yürüme esnasında enerji tüketimi ölçüldü.

3.2 Çalışma İçin Kullanılan Araç ve Gereçler

3.2.1. Alet ve Cihazlar

- Vmax 29C Metabolitör
- Viasys Health Care marka LE 200 CE model treadmill
- Termal Cyclus (Techne Flexgene, Cambridge, UK)

- Elektroforez tankı (EC Midicell EC 350, 20x20cm)
- Elektroforez Güç Kaynağı (EC 135-90)
- Jel Görüntüleme Sistemi (Vilber Lourmat Marne La Vallée, France)
- Manyetik karıştırıcı (Nüve MK 418)
- Mikrodalga Fırın (Alaska)
- Hassas terazi (AND GR-200)
- Mikrosantrifüj (Hermle, Z160M)
- Vorteks (VELP)
- Santrifüj (Nüve NF 800)
- Mikropipet Seti (Eppendorf)
- Derin Dondurucu (Arçelik-2031 D)
- Etüv (Nüve EN-500)
- Otoklav (Nüve OT 4060 V)
- Buzdolabı (Arçelik 8188 NF)

3.2.2 Kimyasal Maddeler

- Na₂EDTA (Sigma E-5134)
- Sodyum Perklorat (Sigma S-3546)
- Sodyum Dodesil Sülfat, SDS (Sigma L-5750)
- Sodyum Klorür (Riedel-de Haen)
- Etanol (Riedel-de Haen 32221)
- Taq DNA Polimeraz (MBI Fermentas, EP 0402)
- Bidistile Su (Sigma W-3500)
- 2 mM dNTP Mix (MBI Fermentas, #R0241)
- Eco 130 I (Sty I) (Fermentas ERO 411)
- Sat I (Fermentas ER1642)
- 10X PCR Buffer with (NH₄)₂SO₄ (MBI Fermentas, #B33)
- 25 mM MgCl₂ (MBI Fermentas)
- Proteinaz-K (Sigma P-2308)
- Primerler
Forward 5' GAA CGG CAG CGC CTT CTT GCT GGC ACC CCA T-3'

Reverse 5' CTG CCA GGC CCA TGA CCA GAT CAG-3'

- Tris-Hidroklorid (Sigma T-7149)
- Trizma Base (Sigma T-6066)
- Borik Asit (Carlo Erba 302177)
- Ethidium Bromide (Sigma E-1510)
- Gliserol (Merck 4091)
- Agarose (Prona agarose plus, E.U)
- 100 bp DNA Ladder Gene Ruler marker (MBI Fermentas, #SM 0241)

3.2.3 Çözeltiler

3.2.3.1. DNA İzolasyonu İçin Kullanılan Solüsyonlar

▪ **Nuklei Lizis Tamponu**

Tris-HCl.....1.576 g

NaCl.....23.4 g

Na₂EDTA.....0.7 g

1 lt distile suya tamamlanıp çözdükten sonra, otoklavda sterilize edildi ve + 4 °C'de saklandı.

▪ **TE (Tris-HCl) Tamponu**

Tris-HCl.....0.394 g

Na₂EDTA.....0.093 g

250 ml distile suya tamamlanıp çözdükten sonra, otoklavda sterilize edildi ve + 4 °C'de saklandı.

▪ **% 10 SDS Solüsyonu**

10 g SDS 100 ml distile suda çözüldü.

▪ **6 M NaCl Solüsyonu**

35,5 gr NaCl 100 ml distile suda çözüldü.

- **10 mg/ml Proteinaz K Cözeltisi**

100 mg Proteinaz K, 10 ml steril distile su ile çözülerek hazırlandı ve – 20 °C’de saklandı.

- **5M Sodyum Perklorat Solüsyonu**

61.2 g sodyum perklorat (NaClO₄) 1 lt’ye distile suyla tamamlanıp çözdükten sonra otoklavda sterilize edildi ve + 4 °C’de saklandı.

3.2.3.2. Elektroforez İçin Kullanılan Solüsyonlar

- **10XTBE (Tris-Borat-EDTA) Tamponu**

Tris Base.....108 gr

Borik asit54.8 gr

EDTA.....5.44 gr

Distile su ile 1 lt’ye tamamlanarak çözüldü.

- **Orange G çözeltisi**

Na₂ EDTA.....2,232 gr

Orange G.....200 mg

60 ml Gliserol ve 40 ml distile sudan oluşan solüsyon içerisinde çözüldü.

- **Elektroforez Yürütme Tamponu**

10X TBE tamponundan distile su ile seyreltilerek hazırlanmış olan 1X TBE içerisine 0.5 µg/ml konsantrasyonunda olacak şekilde ethidium bromide (EtBr) konularak hazırlandı.

- **% 3’luk Agaroz Jel Solüsyonu**

140 ml 1X TBE tamponu içerisinde 3.5 g agaroz (Agarose plus) mikrodalga fırında eritildikten sonra 0.5 µg/ml konsantrasyonunda olacak şekilde EtBr eklenerek, hazırlandı.

3.3. DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu tuz çöktürme yöntemine göre elde edildi. Yöntemin esası, lökositlerde bulunan DNA dışındaki tüm yapıların bozularak parçalanması, yoğun bir tuz çözeltisi ile çöktürülmesi ve üstte kalan sıvı kısımda bulunan DNA'nın etil alkol yardımı ile yoğunlaşması sağlanarak izole edilmesidir.

DNA izolasyonu işlemi iki gün sürmektedir. Bu işlemin ilk aşamasında; kanların bulunduğu tüpler soğuk steril distile su ile 14 ml'ye tamamlanıp kuvvetlice 1–1.5 dakika çalkalandıktan sonra 15 dakika 2000 rpm'de ilk santrifüj işlemi yapıldı. Tüplerde çökelmelerin başladığı bölgenin yakınına kadar olan süpernatant kısım, pastör pipetiyle alınarak atıldı. Çökeltinin üstüne steril soğuk distile su eklenerek hacmi tekrar 14 ml'ye tamamlandı. Tüm tüplerde bu işlem yapıldıktan sonra 10 dakika 2000 rpm de ikinci santrifüj işlemi yapıldı. Tekrar süpernatant atılarak, çökelti üzerine steril soğuk distile su eklendi ve kuvvetlice çalkalandı. Çalkalama işlemi yapılırken tüpün dibinde çökelti kalmamasına dikkat edildi. Daha sonra tekrar su eklenerek 14 ml'ye tamamlandı ve santrifüj edildi. Bu işlemler süpernatantın rengi, şeffaf bir renge gelinceye kadar devam etti. Bu işlem yaklaşık 4–5 defa tekrarlandı.

Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra, tüplere pipetle 3'er ml nuklei lizis buffer konulup çalkalandıktan sonra tüplerin her birine 200 µl SDS, 500 µl 5 M'lık Sodyum Perklorat ve 25 µl, 10 mg/ml'lik Proteinaz-K konuldu. Kapaklar sıkıca kapatılıp tüplerin ağzı parafilm ile sarıldıktan sonra 37 °C'lik etüvde bir gece bekletildi.

İkinci gün, tüpler 37 °C'lik etüvden çıkarılıp çalkalanarak, 55 °C'lik inkübatöre konuldu. Bir saat geçtikten sonra her bir tüpe 2'ser ml doymuş NaCl₂ çözeltisi konuldu. Kapaklar kapatılıp tüpler hızlıca çalkalandıktan sonra 10 dakika bekletildi. Daha sonra 15 dakika 3500 rpm'de santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra tüplerde bulunan süpernatantlar, boş santrifüj tüplerine aktarıldı. Üzerine soğuk, etanol eklenerek, çözülmüş haldeki DNA'nın yoğunlaşması sağlandı. Yoğunlaşan DNA'ların her biri, mikropipet yardımıyla, içerisinde 500 µl TE (Tris-etilendiamintetraasetik asit) tamponu bulunan ependorf tüplerine aktarıldı. Ependorf tüpleri, DNA'ların TE tamponu içerisinde çözünüp, homojen hale gelmesi için de 37 °C'lik etüvde bir gece bekletildikten sonra + 4 °C'deki buzdolabına kaldırıldı.

Eğer, DNA aynı gün içinde elde edilmek isteniyorsa, bu durumda ilk gün işlemleri yapılır ve 55 °C'de 3 saat bekletildikten sonra, ikinci gün işlemleri yapılarak DNA elde edilir.

3.4. Moleküler Analiz

3.4.1 Polimeraz Zincir Reaksiyonu Tekniği (PCR)

PCR, tek bir molekül DNA'yı dahi çoğaltabileceğinden, reaksiyon karışımlarının DNA molekülleri ile kontamine olmasının engellenmesi gerekmektedir. Bu nedenle, kullanılan sarf malzemeleri ve solüsyonların steril olmasına dikkat edildi. Ayrıca PCR reaksiyonunda, ısı iletiminden kaynaklanabilecek sorunları en aza indirmek için, ince duvarlı DNAase ve RNAase enzimlerinden arındırılmış steril 0,5 ml'lik PCR tüpleri (Axygen Thin-Walled PCR Tubes), reaksiyonun gerçekleştirilmesi için Thermal cycler cihazı ve 0,5-10 µl'lik, 2-20 µl'lik ve 10-100 µl'lik otomatik pipetler kullanıldı.

β2-AR geni 16. pozisyondaki Arg/Gly değişimine neden olan A→G tekli nükleotid değişim polimorfizmi, ve 27. pozisyondaki Gln/Glu değişimine neden olan C→G tekli nükleotid değişim polimorfizmleri için PCR ve Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism: RFLP) yöntemleri kullanıldı. Bu polimorfizmleri belirlemek için aşağıda belirtilen primerler kullanıldı.

Forward 5' GAA CGG CAG CGC CTT CTT GCT GGC ACC CCA T-3'

Reverse 5' CTG CCA GGC CCA TGA CCA GAT CAG-3'

Her iki polimorfizm için tek PCR ortamı karışımı hazırlandı. PCR ortamı içeriği aşağıda belirtilmiştir.

Bidistile su.....1020 µl

10x PCR Buffer (NH₄)₂SO₄.....150 µl

2 mM dNTP Mix150 µl

Primer F.....	30 µl
Primer R.....	30µl
Taq DNA Polimeraz	12 µl
25 mM MgCl ₂	90 µl
Hedef DNA.....	0,9 µl

Elde edilen bu karışım vortekste karıştırıldıktan sonra her bir örneğe ait numaralı, steril 0,5 ml'lik PCR tüplerine 40'ar µl konuldu. Uygulanan PCR şartları:

95 °C	2 dak.	
95 °C	45 sn	↓ 35 döngü
64 °C	1 dak.	
72 °C	1.5 dak.	
72 °C	7 dak.	

PCR işlemi tamamlandıktan sonra örneklerin 10'ar µl'si ile % 2'lik agaroz jel ile ön elektroforez işlemi yapıldı. PCR sonrası oluşan 242 bp'lik PCR ürünü gözlemlenildikten sonra her bir polimorfizm için ayrı ayrı RFLP işlemleri uygulaması için örnekler 15'er µl olmak üzere ikiye ayrıldı. β2-AR geni 16. pozisyondaki Arg/Gly değişimine neden olan A→G tekli nükleotid değişim polimorfizmi için Eco130I (StyI) restriksiyon endonükleaz (RE) enzimi kullanılarak RFLP işlemi yapıldı. β2-AR geni 27. pozisyondaki Gln/Glu değişimine neden olan C→G tekli nükleotid değişim polimorfizmini belirlemek için ise SatI restriksiyon endonükleaz enzimi kullanılarak RFLP işlemi yapıldı. β2-AR geni 16. pozisyondaki Arg/Gly değişimine neden olan A→G tekli nükleotid değişim polimorfizmi için 20 örneğe; 190 µl bidistile su, 50 µl buffer O ve 20 µl (200 unite) Eco130I (StyI) 'dan oluşan enzim karışımı hazırlandı. β2-AR geni 27. pozisyondaki Gln/Glu değişimine neden olan C→G tekli nükleotid değişim polimorfizmi için 20 örneğe; 190 µl bidistile su, 50 µl buffer G ve 20 µl (200 unite) SatI'dan oluşan enzim karışımı hazırlandı. 15 µl PCR ürünü bulunan her bir tüpe, 12 µl

hazırlanan RE enzim karışımlarından eklendi ve 1 gece 37 °C etüvde bekletilerek kesme işlemi gerçekleştirildi.

3.4.2 Elektroforezde Yürütme İşlemi

PCR ve RFLP sonrası elde edilen bantları saptamak için agaroz jel elektroforez tekniği kullanıldı. Jel elde etmek için önce 4 gr agaroz, 140 ml 1X TBE solüsyonu içinde, mikrodalga fırında şeffaflaşana kadar ısıtıldı. Isıtma işlemi bitince magnetik karıştırıcıda birkaç dakika karıştırıldı. Karıştırma sırasında 7 µl EtBr eklendi. Erimiş haldeki jel uygun ısıya düşünce tarakların yerleştirildiği jel tepsinine yavaşça döküldü. Jel içerisinde hava kabarcıklarının kalmamasına dikkat edildi. Jel soğuduktan sonra elektroforez tankına yerleştirilerek PCR örneklerinin yüklenmesine hazır hale getirildi.

Örneklerin üzerlerine 10 µl Orange-G eklendi. Birkaç saniye 3500 rpm’de mikro santrifüjde iyice karışması için santrifüj edildi. Daha sonra bir mikropipet yardımıyla jelin kuyucuklarına örnekler konuldu. DNA parçalarının boylarının tespiti için DNA işaretleyicisi (marker) konuldu. Daha sonra 120 V elektrik akımı kullanılarak elektroforez işlemi yapıldı. Örnekler 35-40 dakika yürütüldü.

PCR ürünleri UV görüntüleme cihazı kullanılarak belirlendi. Bizim tespit etmeye çalıştığımız tek nükleotid değişimi olduğu için bu bölgeyi tanıyan bir kesici enzim kullanılarak allel tespiti yapıldı. β2-AR geni 16. pozisyonundaki Arg/Gly değişimine neden olan A→G tekli nükleotid değişim polimorfizmi için genotipleme aşağıda belirtildiği şekilde yapıldı.

Arg/Arg	242 bp
Arg/Gly	242 bp, 214 bp, 28 bp
Gly/Gly	214 bp, 28 bp

β2-AR geni 27. pozisyonundaki Gln/Glu değişimine neden olan C→G tekli nükleotid değişim polimorfizmi için genotipleme aşağıda belirtildiği şekilde yapıldı.

Glu /Glu	236 bp, 6 bp
Gln /Glu	236 bp, 181 bp, 55 bp, 6 bp
Gln/Gln	181 bp, 55 bp, 6 bp

3.5 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz yaparken çalışmada denek sayısı yetersiz olan genotipler (Arg/Arg ve Glu/Glu) karşılaştırmalarda değerlendirmeye alınmamıştır. Çalışmada, karşılaşmalarda kullanılan polimorfizm gruplarına ait genotipler demografik özellikler, metabolik ölçümler, SFT'leri ve SF- 36 anket değerleri açısından her vaka grubu için (kontrol ve osteoporoz) ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Ayrıca her vaka grubu tüm özellikler bakımından her iki polimorfizm grubunun genotipleri için ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Her vaka grubundaki aynı tipteki genotipler kendi aralarında yine tüm özellikler bakımından karşılaştırılmıştır. Yapılan tüm istatistiksel karşılaştırmalar Student-t Testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistik paket program olarak SPSS 11.5.1 yazılımı kullanılmıştır. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran postmenopozal osteoporozu olan 22 birey alınarak hasta grubu oluşturuldu. Ayrıca 22 sağlıklı birey alınarak kontrol grubu oluşturuldu. Osteoporoz grubundaki bireylerin yaş ortalaması 55.95 ± 5.21 , kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 54.95 ± 5.95 olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, boy, kilo, kulaç mesafesi, LBM, BKİ, BSA bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Osteoporozlu bireylerin vücut yağ %'sinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$) (Çizelge 4.1).

Polimorfizm açısından incelendiğinde ise yağ %'sinin kontrol grubundaki Gly/Gly genotipli bireylerde, Arg/Gly genotipli bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Ayrıca hasta grubundaki Arg/Gly ve Gly/Gly genotipli bireylerin yağ %'si, kontrol grubundaki aynı genotipli bireylere göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p < 0,05$) (Çizelge 4.1).

KMY' nu gösteren DEXA Lomber T ve Z değerleri, osteoporoz grubundaki Arg/Gly ve Gly/Gly genotipli bireylerde aynı genotipli kontrol grubu bireyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Osteoporoz grubundaki Gln/Gln ve Gln/Glu genotipli bireylerde KMY, yine aynı genotipli kontrol grubu bireyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Hasta grubunda DEXA Femur T ve Z değerleri ise Arg/Gly ve Gln/Glu genotipli bireylerde kontrol grubundaki aynı genotipli bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p < 0,05$) bulunmakla beraber bu fark Gln/Gln genotipli hasta ve kontrol grubu arasında gözlenmedi (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1: Kontrol ve hasta grupların genel özellikleri.* = p<0.05 (kontrol grubuna göre), † = p<0.05 (polimorfizm grubuna göre)

	Tümü	Kontrol	Osteoporoz	Arg/Gly (K)	Gly/Gly (K)	Arg/Gly (O)	Gly/Gly (O)	Gln/Gln (K)	Gln/Glu (K)	Gln/Gln (O)	Gln/Glu (O)
Yaş (yıl)	55,45±5,55	54,95±5,95	55,95±5,21	56,50±6,54	53,58±5,97	53,67±4,24	57,73±5,76	53,11±4,56	55,67±4,35	56,18± 4,99	56,22±6,20
Boy(m)	1,5577±0,05	1,5682±0,06	1,5473±0,04	1,5588±0,05	1,5733±0,07	1,5533±0,04	1,5409±0,06	1,5733±0,05	1,5811±0,07	1,5382±0,04	1,5589±0,04
Kilo(kg)	69,46±10,81	71,61±11,55	67,32±9,81	74,93±10,44	70,17±13,05	71,89±11,05	63,36±8,26	71,51±11,80	71,64±8,17	68,45±8,35	67,56±8,35
Kulaç boyu (m)	1,5739±0,07	1,5764±0,06	1,5714±0,07	1,5663±0,05	1,5792±0,07	1,5722±0,07	1,5645±0,09	1,5678±0,05	1,6022±0,07	1,5673±0,07	1,5911±0,05
LBM (kg)	42,084±4,69	42,182±5,27	41,986±4,15	42,400±5,24	42,133±5,93	43,156±4,28	40,564±4,00	42,600±4,95	42,011±4,89	42,582±4,00	41,511±4,81
Yağ %	38,914±4,57	40,741±3,41	37,086±4,91*	43,325±1,78	39,475±3,49 †	39,367±4,88*	35,591±4,66*	40,056±3,10	41,333±2,83	37,445±4,84	37,900±4,68
BMI (kg/cm ²)	28,70±4,70	29,24±5,30	28,15±4,06	30,83±3,92	28,56±6,37	29,78±4,32	26,79±3,91	29,05±5,59	28,69±3,27	28,88±2,69	27,85±5,12
BSA (cm ²)	1,688±0,12	1,717±0,12	1,658±0,11	1,748±0,12	1,703±0,13	1,709±0,12	1,613±0,10	1,721±0,11	1,731±0,12	1,665±0,11	1,668±0,12
DEXA-Lom.T	-2,24±1,40	-1,09±0,90	-3,39±0,68	-0,77±0,78	-1,27±0,92	-3,51±0,59*	-3,24±0,68*	-1,18±1,12	-0,92±0,76	-3,50±0,56*	-3,38±0,84*
DEXA-Lom.Z	-0,85±1,13	-0,04±0,89	-1,66±0,65	0,14±0,82	-0,18±0,97	-1,99±0,62*	-1,46±0,44*†	-0,35±0,97	0,24±0,72	-1,70±0,77*	-1,67±0,59*
DEXA-Fem.T	-1,43±1,02	-1,09±0,85	-1,78±1,08	-0,82±0,70	-1,15±0,94	-1,87±1,20*	-1,84±1,30	-1,24±1,05	-0,72±0,68	-1,86±1,03	-1,94±1,12*
DEXA-Fem.Z	-0,27±0,97	-0,02±0,77	-0,52±1,09	0,35±0,51	-0,19±0,88	-0,72±1,30*	-0,57±0,91	-0,28±0,96	0,31±0,50	-0,48±1,25	-0,77±0,93*
Gebelik Sayısı	4,65±2,55	4,36±2,53	4,95±2,59	4,25±1,58	4,08±3,11	4,55±2,40	4,81±2,75	4,00±2,12	5,44±2,83	4,72±2,76	5,66±2,54
Menopoz (yıl)	8,58±6,84	6,73±6,13	10,43±7,15	9,50±7,11	4,42±4,07	8,94±6,46	12,18±7,8	4,89±5,29	6,89±3,75	10,95±7,28	10,56±7,65
HRT %	0,32±0,47	0,27±0,45	0,36±0,49	0,50±0,53	0,17±0,38	0,44±05	0,36±0,50	0,33±0,50	0,33±0,50	0,27±0,46	0,44±0,52
OP ilacı %	0,77±0,42	0,55±0,51	1,00±0,00	0,50±0,53	0,58±0,51	1,00±0,00	1,00±0,00	0,56±0,52	0,56±0,52	1,00±0,00	1,00±0,00

4.1. β_2 –AR geni Arg16Gly ve Gln27Glu Polimorfizmlerinin Genotip ve Allel dağılımları:

β_2 –AR geni 16. pozisyondaki Arg16Gly polimorfizmi için, elektroforez sonucu elde edilen bantlar, görüntüleme sisteminde marker ile kıyaslama yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarındaki bireyler için; 242 bp hizasında olan örnek Arg/Arg genotipi; 242 bp, 214 bp ve 28 bp hizasında olan örnek Arg/Gly genotipi; 214 bp ve 28 bp hizasında olan örnek Gly/Gly genotipi olarak değerlendirildi.

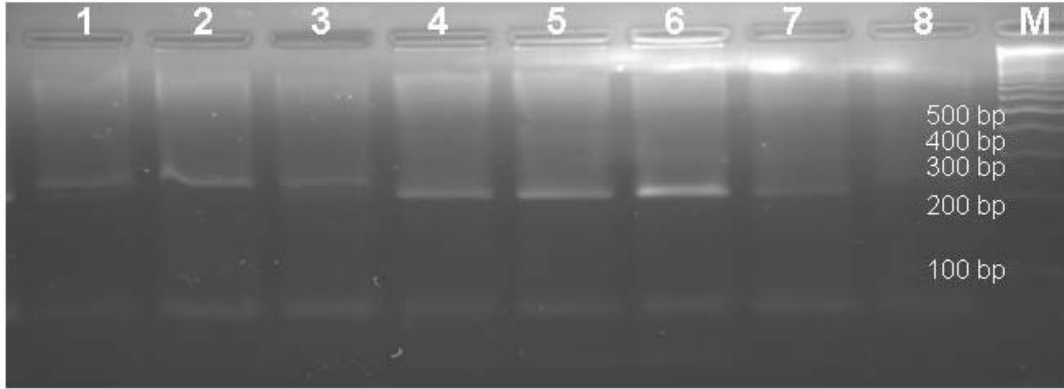
Çalışmaya katılan, osteoporoz grubundaki bireylerden 2 tanesinin Arg/Arg (% 9), 11 tanesinin Arg/Gly (% 50) ve 9 tanesinin Gly/Gly (% 41) genotipinde olduğu saptandı. Kontrol grubundaki bireylerden ise 2 tanesinin Arg/Arg (% 9), 8 tanesinin Arg/Gly (% 36,3) ve 12 tanesinin Gly/Gly (% 54,7) genotipinde olduğu saptandı (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2: β_2 –AR geni Arg16Gly polimorfizminin osteoporoz ve kontrol bireylerindeki genotip dağılımları.

	Arg16Gly Genotipleri		
	Arg/Arg n (%)	Arg/Gly n (%)	Gly/Gly n (%)
Osteoporoz (n=22)	2 (% 9)	11 (% 50)	9 (% 41)
Kontrol (n=22)	2 (% 9)	8 (% 36,3)	12 (% 54,7)

n: Birey sayısı

Bazı bireylerin, Arg16Gly polimorfizme ait elde edilen RFLP sonrası elektroforez örnekleri Şekil 4.1’de gösterilmiştir. Buna göre; 1,3 ve 8 nolu örneğe ait bantların Arg/Gly; 2 nolu örneğe ait bandın Arg/Arg; 4, 5, 6, 7 nolu örneklere ait bantların Gly/Gly genotipinde olduğu görülmektedir.



Şekil 4.1: Arg16Gly polimorfizmine ait genotiplerin RFLP sonrası fotoğrafı (1,3 ve 8 nolu örneğe ait bantların Arg/Gly; 2 nolu örneğe ait bandın Arg/Arg; 4, 5, 6, 7 nolu örneklere ait bantların Gly/Gly genotipinde olduğu görülmektedir.)

Arg16Gly allel dağılımlarına bakıldığı zaman osteoporoz grubunda % 34 Arg alleli, % 66 Gly alleli saptandı. Kontrol grubunda ise % 27,2 Arg alleli, % 72,8 Gly alleli saptandı (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3: β_2 -AR geni Arg16Gly polimorfizminin osteoporoz ve kontrol bireylerindeki Allel dağılımları.

	Arg Allel Frekansı (%)	Gly Allel Frekansı (%)
Osteoporoz	0,34	0,66
Kontrol	0,272	0,728

β_2 -AR geni 27. pozisyondaki Gln27Glu polimorfizmi için, elektroforez sonucu elde edilen bantlar, görüntüleme sisteminde marker ile kıyaslama yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarındaki bireyler için; 236 bp ve 6 bp hizasında olan örnek Glu/Glu genotipi; 236 bp, 181 bp, 55 bp ve 6 bp hizasında olan örnek Gln/Glu genotipi; 181 bp, 55 bp ve 6 bp hizasında olan örnek Gln/Gln genotipi olarak değerlendirildi.

Çalışmaya katılan, osteoporoz grubundaki bireylerden 11 tanesinin Gln/Gln (% 50), 9 tanesinin Gln/Glu (% 41) ve 2 tanesinin Glu/Glu (% 9) genotipinde olduğu

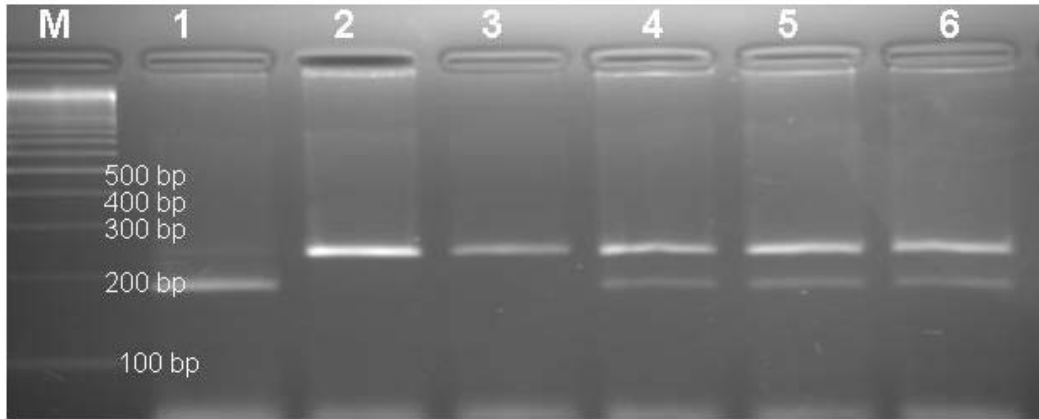
saptandı. Kontrol grubundaki bireylerden ise 9 tanesinin Gln/Gln (% 41), 9 tanesinin Gln/Glu (% 41) ve 3 tanesinin Glu/Glu (% 18) genotipinde olduğu saptandı (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4: β_2 -AR geni Gln27Glu polimorfizminin osteoporoz ve kontrol bireylerindeki genotip dağılımları.

	Gln16Glu Genotipleri		
	Gln/Gln (n)	Gln/Glu (n)	Glu/Glu (n)
Osteoporoz (n=22)	11 (% 50)	9 (% 41)	2 (% 9)
Kontrol (n=22)	9 (% 41)	9 (% 41)	3 (% 18)

n: Birey sayısı

Bazı bireylerin, Gln27Glu polimorfizme ait elde edilen RFLP sonrası elektroforez örnekleri Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Buna göre; 1 nolu örneğe ait bantın Gln/Gln; 2 ve 3 nolu örneklere ait bantların Glu/Glu; 4, 5 ve 6 nolu örneklere ait bantların Gln/Glu genotipinde olduğu görülmektedir.



Şekil 4.2: Gln27Glu polimorfizmine ait allellerin RFLP sonrası fotoğrafı. (1 nolu örneğe ait bantın Gln/Gln; 2 ve 3 nolu örneklere ait bantların Glu/Glu; 4, 5 ve 6 nolu örneklere ait bantların Gln/Glu genotipinde olduğu görülmektedir).

Gln27Glu allel dağılımlarına bakıldığı zaman osteoporoz grubunda % 70,4 Gln alleli, % 29,6 Glu alleli saptandı. Kontrol grubunda ise % 61,3 Gln alleli, % 38,7 Glu alleli saptandı (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5: β_2 -AR geni Gln27Glu polimorfizminin osteoporoz ve kontrol bireylerindeki allel dağılımları.

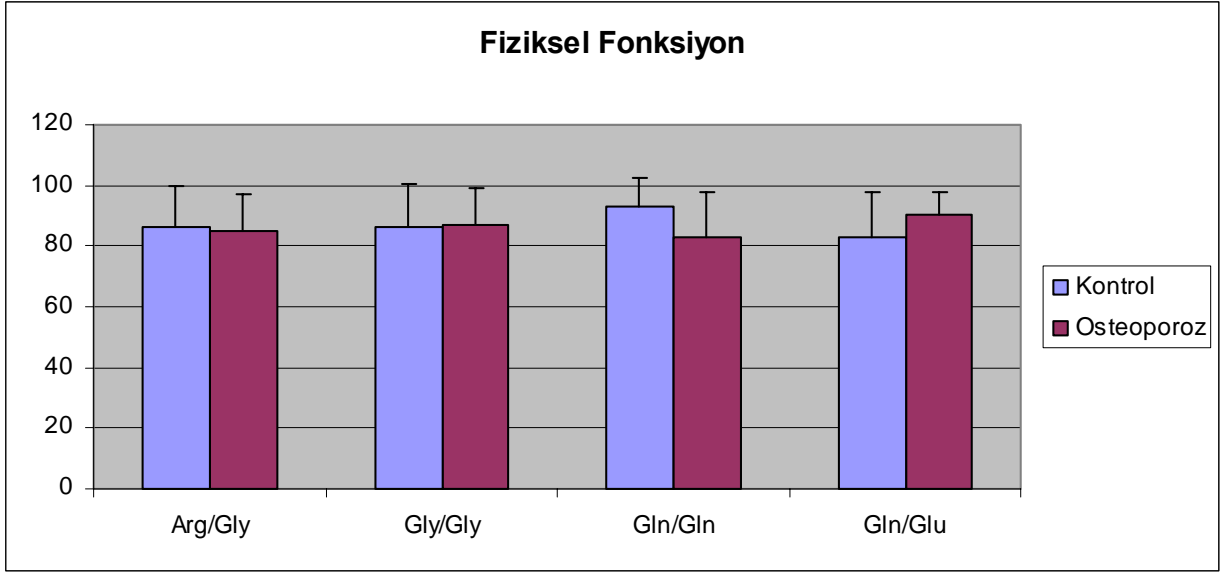
	Gln Allel Frekansı %	Glu Allel Frekansı %
Osteoporoz	0,704	0,296
Kontrol	0,613	0,387

4.2. SF-36 Bulguları

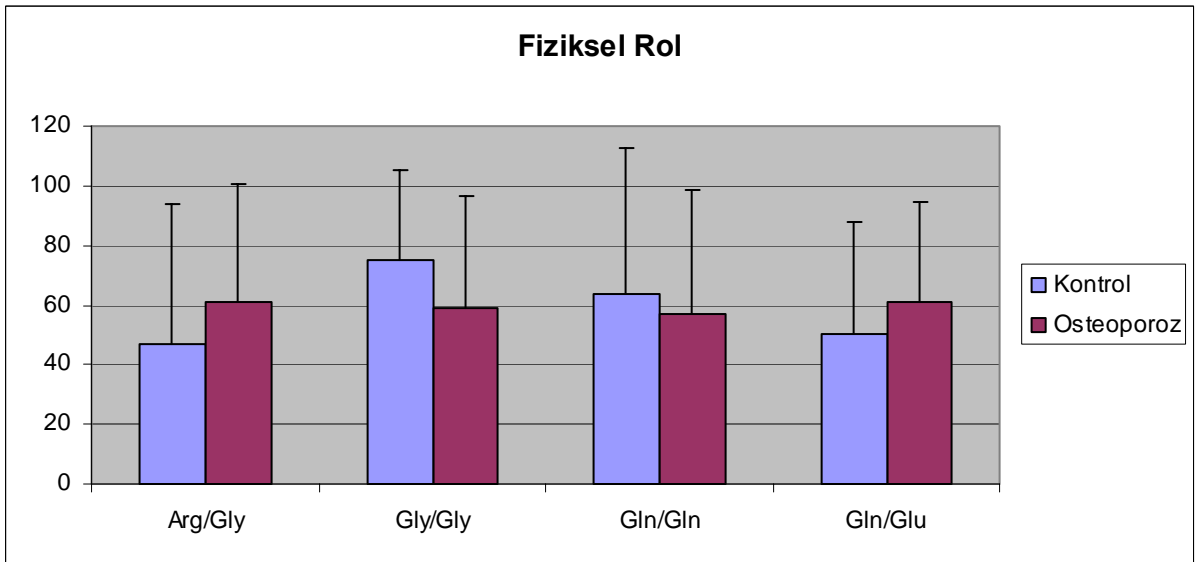
SF-36 anketinin alt gruplarından fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, duygusal rol, ruhsal sağlık, vitalite ve genel sağlık puanlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (Şekil 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8) (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6: SF - 36 Testine Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin etkisi. * = p<0.05 (kontrol grubuna göre), † = p<0.05 (polimorfizm grubuna göre)

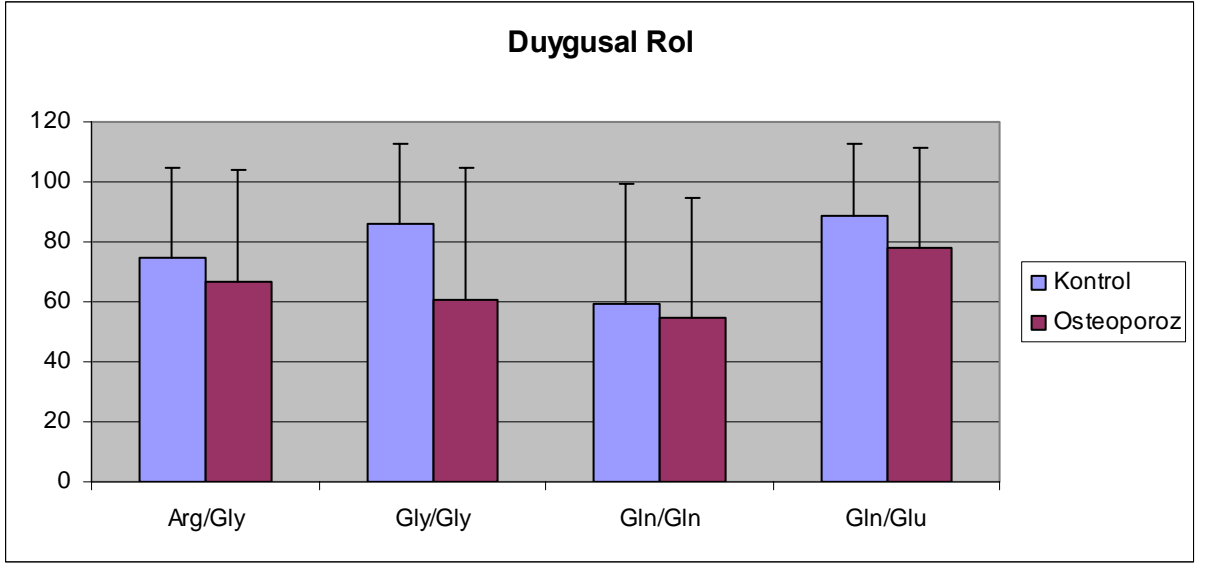
	Arg/Gly(K)	Gly/Gly(K)	Arg/Gly(O)	Gly/Gly(O)	Gln/Gln(K)	Gln/Glu(K)	Gln/Gln(O)	Gln/Glu(O)
Fiz. Fonk	86,25±13,82	86,25±14,48	85,00±11,99	87,27±12,11	92,78±9,39	82,78±14,81	83,18±14,36	90,56±7,26
Sos. Fonk	90,625±12,93	84,375±19,30	80,556±18,86	85,227±20,01	69,444±22,63	93,056±14,12 [†]	75,000±23,04	87,500±18,75
Fiz. Rol	46,88±47,12	75,00±30,15	61,11±39,74	59,09±37,53	63,89±48,59	50,00±37,50	56,82±41,96	61,11±33,33
Duygu Rol	75,00±29,54	86,11±26,43	66,67±37,26	60,61±44,26	59,26±40,06	88,89±23,57	54,55±40,20	77,78±33,33
Ruh Sağ.	67,50±10,99	61,00±12,89	64,00±17,43	54,18±19,37	56,44±18,91	68,44±7,05	53,09±15,50	61,78±22,10
Vitalite	50,63±16,78	49,17±21,82	56,67±18,87	45,91±15,46	45,56±26,03	47,78±19,22	46,36±22,14	56,67±14,57
Ağrı	58,87±14,27	63,92±17,27	77,67±15,37*	71,45±22,54	59,67±17,40	60,67±17,24	71,91±18,39	71,67±21,03
Genel Sağ	64,38±13,99	62,58±20,79	68,00±17,05	65,73±16,79	65,56±19,04	60,22±14,80	62,45±15,85	67,33±18,66



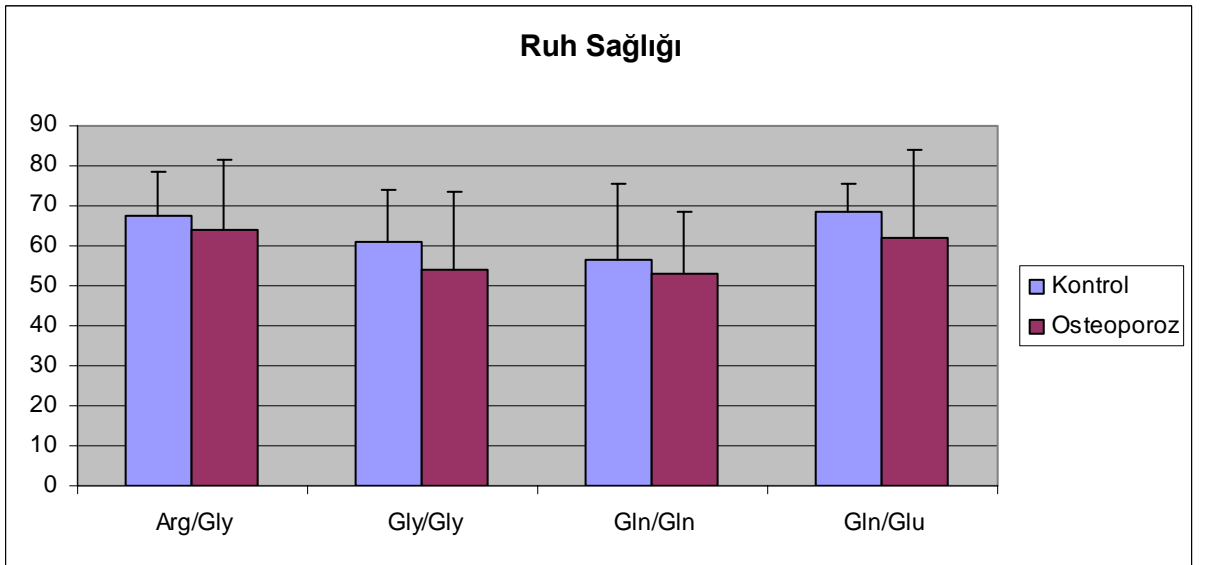
Şekil 4.3: Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin SF 36 Testindeki Fiziksel Fonksiyon Parametre'sine etkisi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.



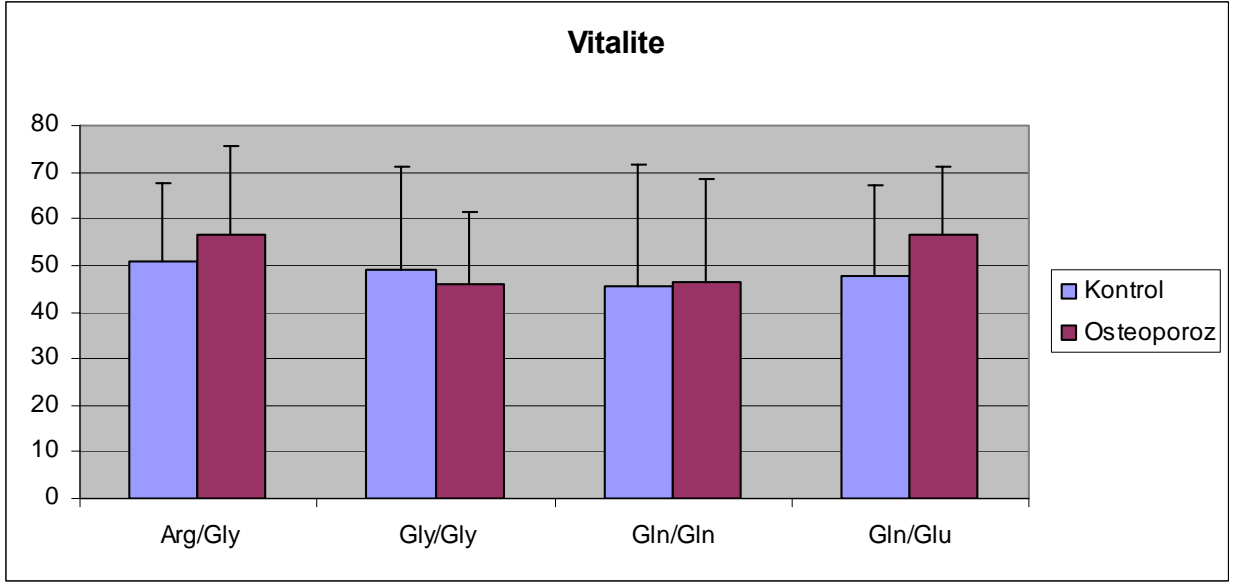
Şekil 4.4: Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin SF 36 Testindeki Fiziksel Rol Parametre'sine etkisi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.



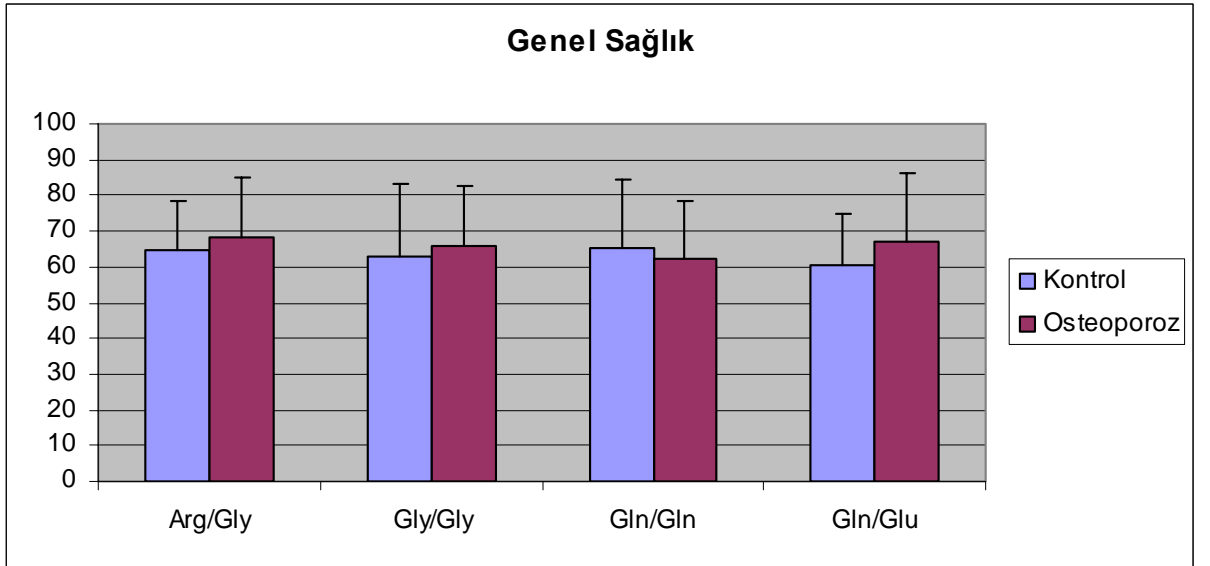
Şekil 4.5: Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin SF 36 Testindeki Duygusal Rol Parametre'sine etkisi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.



Şekil 4.6: Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin SF 36 Testindeki Ruh Sağlığı Parametre'sine etkisi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

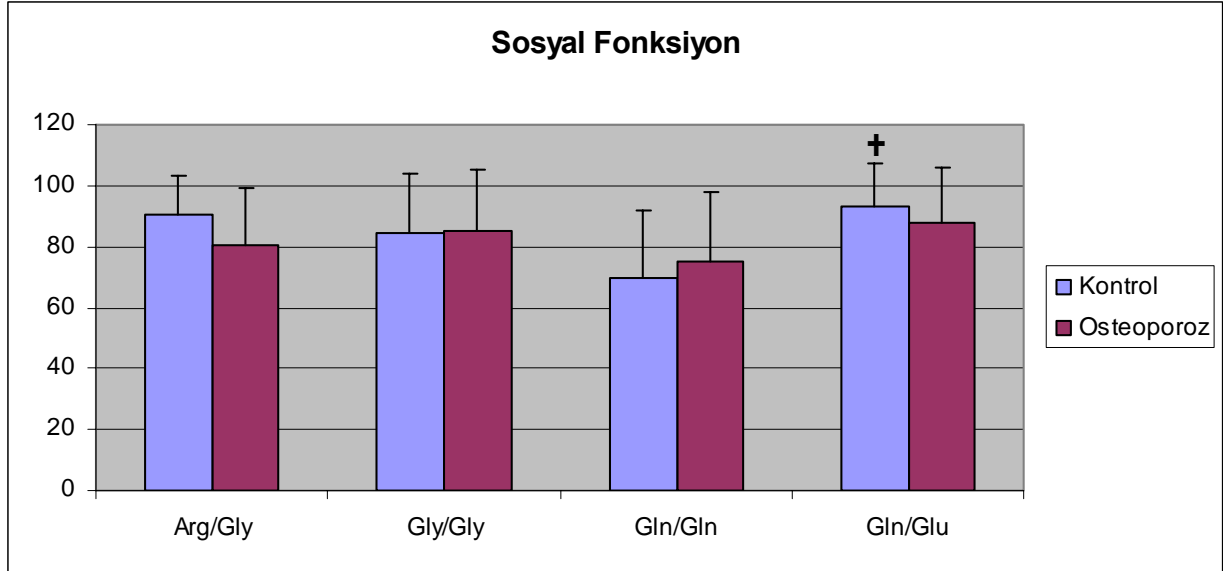


Şekil 4.7: Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin SF 36 Testindeki Vitalite Parametre'sine etkisi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.



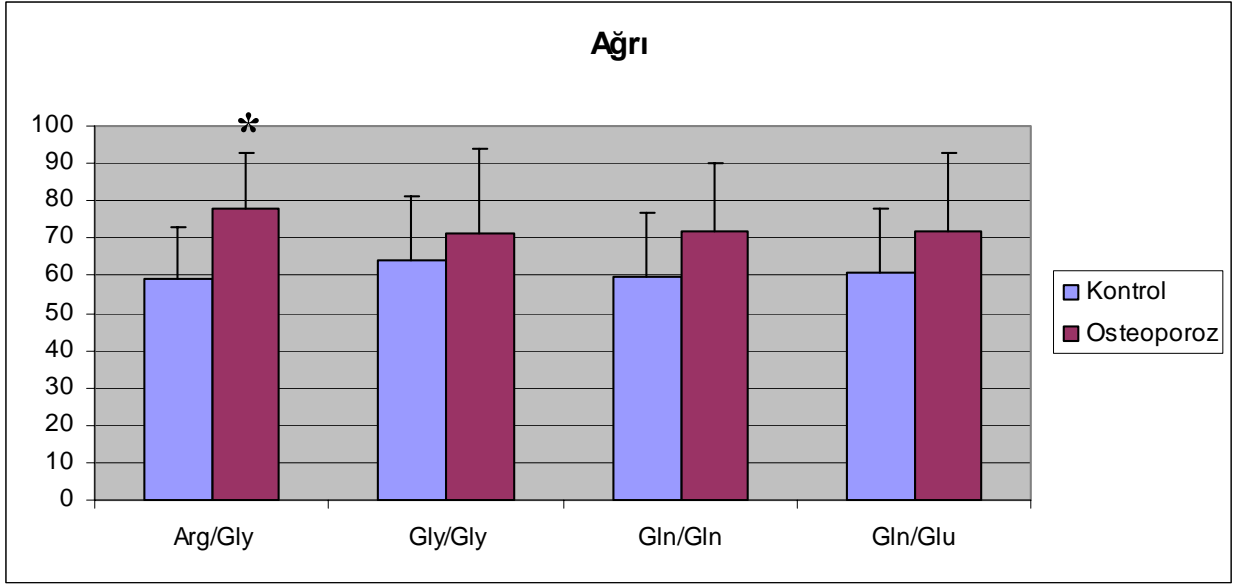
Şekil 4.8: Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin SF 36 Testindeki Genel Sağlık Parametre'sine etkisi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Sosyal fonksiyon puanı bakımından kontrol grubu içerisindeki Gln/Glu genotipli bireylerin puanlarının yine kontrol grubundaki Gln/Gln genotipli bireylerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir ($93,056 \pm 14,12$ ve $69,444 \pm 22,63$) ($p < 0,05$) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9: Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin SF 36 Testindeki Sosyal Fonksiyon Parametre'sine etkisi. * = $p < 0,05$ (kontrol grubuna göre), † = $p < 0,05$ (polimorfizm grubuna göre)

Anketin ağrı alt grubunun puanları bakımından osteoporoz grubunun Arg/Gly genotipli bireylerinin, kontrol grubunun Arg/Gly genotipli bireylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek puanlar aldıkları gözlenmiştir ($77,67 \pm 15,37$ ve $58,87 \pm 14,27$) ($p < 0,05$) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10: Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin SF 36 Testindeki Ağrı Parametre'sine etkisi. * = $p<0.05$ (kontrol grubuna göre), † = $p<0.05$ (polimorfizm grubuna göre)

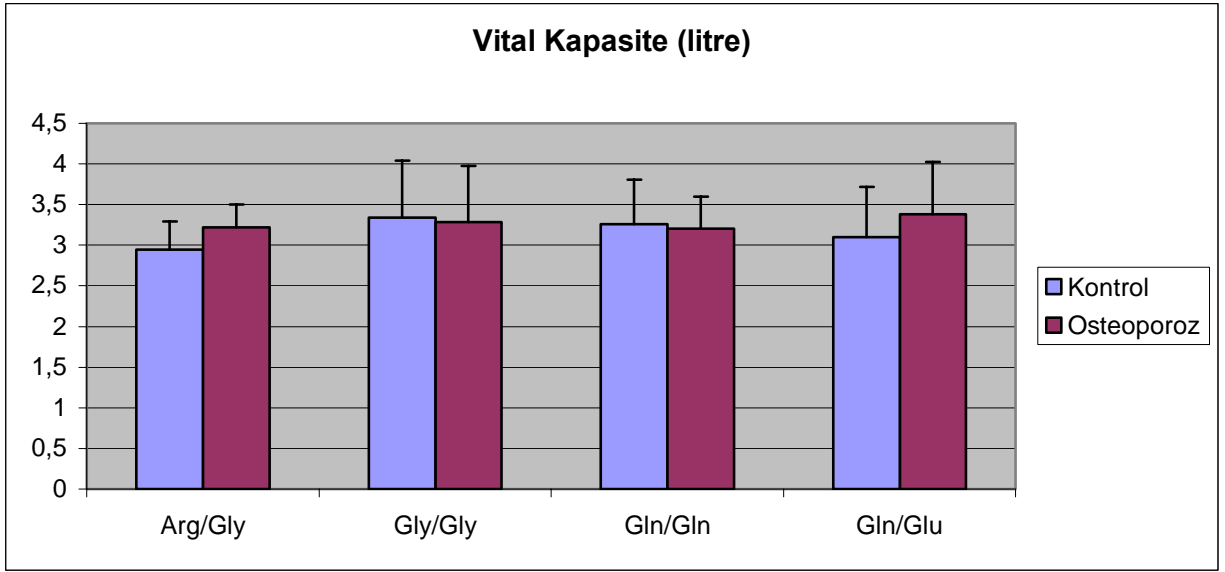
4.3. SFT Bulguları

Hasta ve sağlıklı kontrollerin solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldığında, hasta grubun VC, VC (%), FVC, FEV1/FVC, PEF, PEF (%) ve MVV değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Şekil 4.11, 4.12, 4.13, 4.14, 4.15, 4.16, 4.17) (ÇİZELGE 4.7).

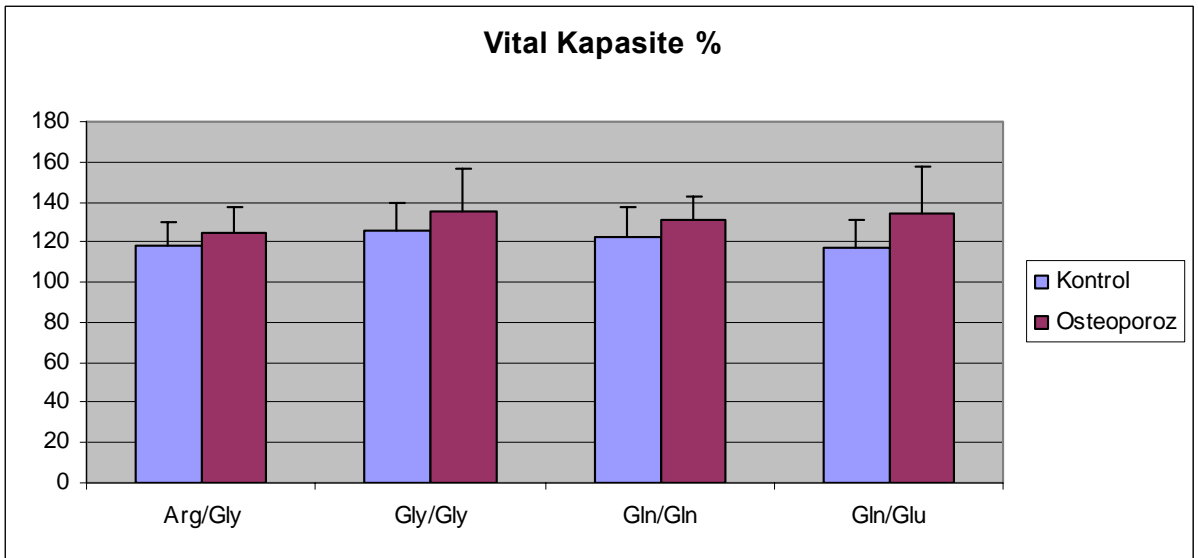
FVC (%) ve FEV1 (%) değerlerinin hasta grubunun Gln/Glu genotipli bireylerinde, kontrol grubunun Gln/Glu genotipli bireylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Kontrol grubu içerisinde Gln/Glu genotipine sahip bireylerde FEV1 değerinin yine kontrol grubunun Gln/Gln genotipli bireylerinden anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$) (Şekil 4.18, 4.19, 4.20) (ÇİZELGE 4.7).

Çizelge 4.7: Solunum Fonksiyon Testleri'ne Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin etkisi. * = p<0.05 (kontrol grubuna göre), † = p<0.05 (polimorfizm grubuna göre)

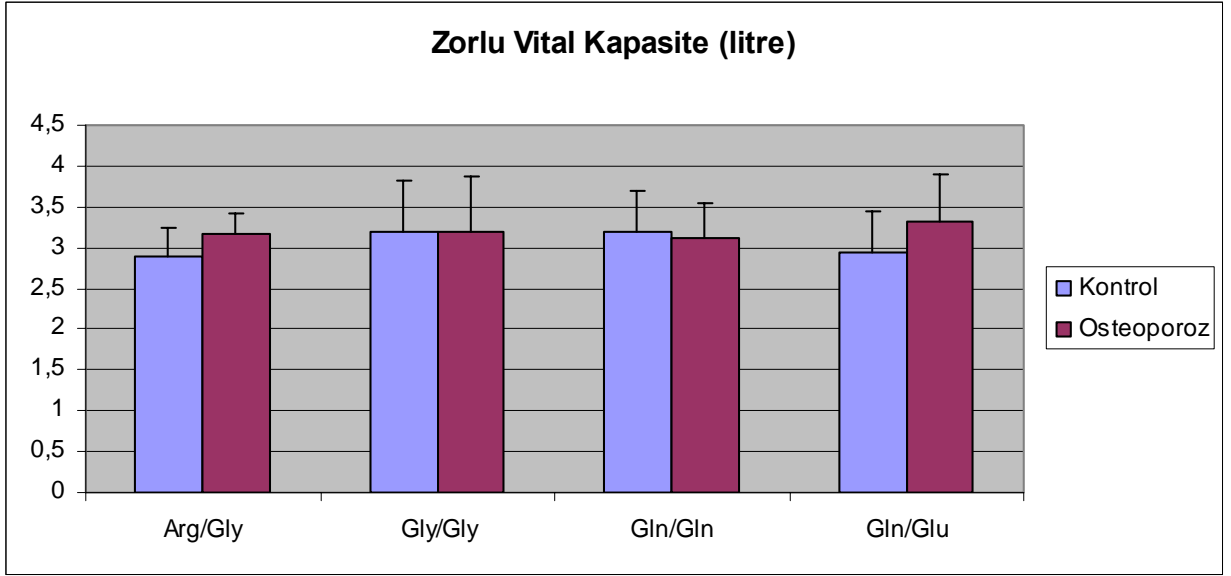
	Arg/Gly(K)	Gly/Gly(K)	Arg/Gly(O)	Gly/Gly(O)	Gln/Gln(K)	Gln/Glu(K)	Gln/Gln(O)	Gln/Glu(O)
VC	2,9425±0,35	3,3436±0,70	3,2222±0,28	3,2873±0,69	3,2600±0,55	3,0978±0,62	3,2073±0,39	3,3833±0,64
beklenen %VC	117,88±11,69	125,55±13,54	125,00±12,31	135,64±21,29	122,63±14,82	116,89±13,69	131,27±11,63	133,78±24,32
FVC	2,884±0,35	3,189±0,63	3,170±0,26	3,185±0,68	3,189±0,50	2,943±0,51	3,110±0,44	3,307±0,59
beklenen %FVC	114,00±10,66	118,55±13,49	121,33±10,79	129,55±22,10	118,63±13,15	110,22±11,64	125,09±13,42	129,22±23,08*
FEV1	2,2413±0,32	2,4018±0,52	2,42±0,21	2,3645±0,46	2,5088±0,38	2,1300±0,33†	2,34±0,36	2,4656±0,39
beklenen %FEV1	105,50±14,02	109,09±14,15	110,00±9,27	114,55±17,69	110,25±12,09	98,67±12,04	112,09±13,88	114,22±16,43*
FEV1/FVC	77,75±6,15	77,73±4,67	76,89±5,57	74,73±6,81	78,63±2,97	75,67±5,59	75,27±5,19	75,22±6,99
PEF	4,9488±0,93	5,0091±0,99	4,5900±0,91	4,6118±1,15	5,3863±0,84	4,7911±1,08	4,5109±1,17	4,4700±0,96
beklenen %PEF	85,63±14,37	84,09±13,96	78,67±16,06	81,45±19,14	90,88±15,83	80,33±14,33	79,45±20,66	77,22±16,05
MVV	77,00±11,82	92,36±24,91	78,00±8,63	81,36±12,60	95,00±20,88	78,22±15,75	79,73±13,68	83,22±8,64



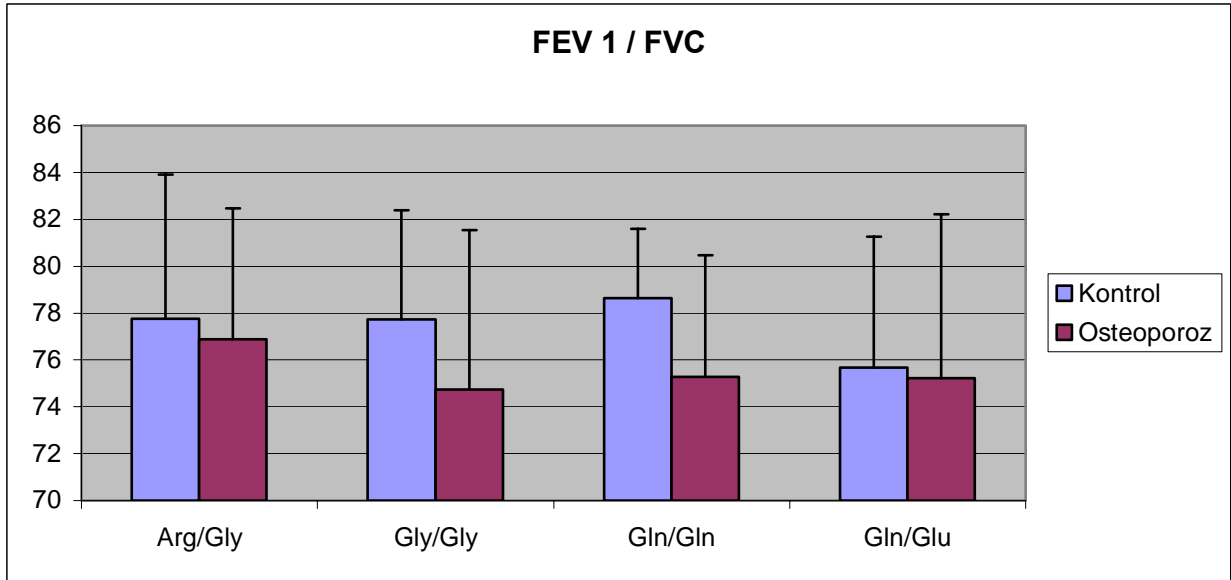
Şekil 4.11: Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin Vital Kapasite'ye etkisi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.



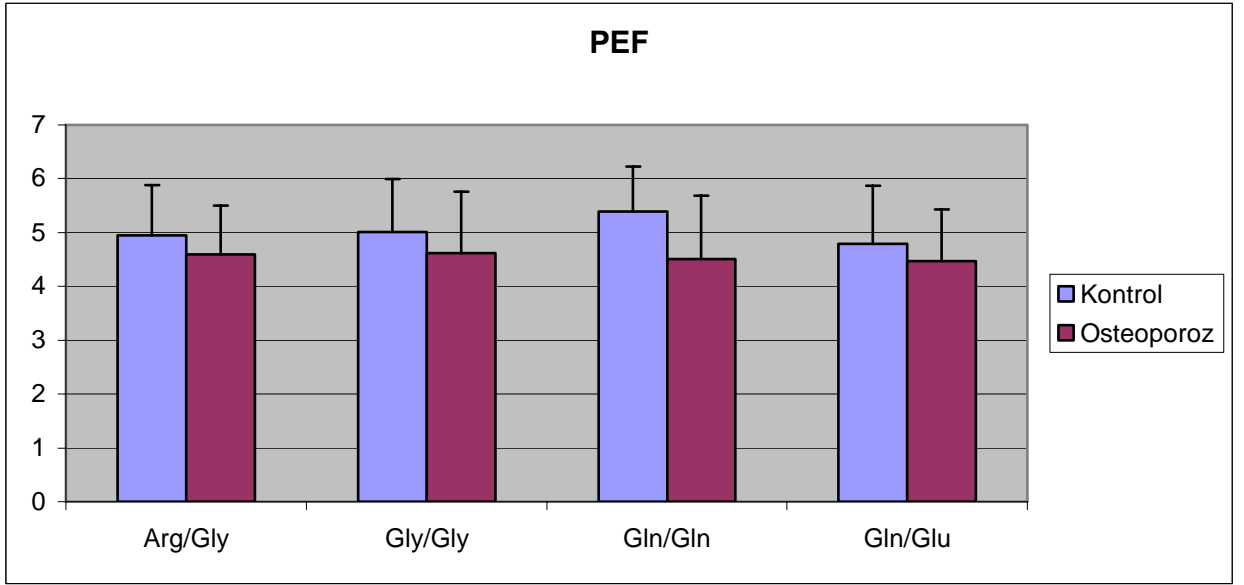
Şekil 4.12: Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin % Vital Kapasite'ye etkisi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.



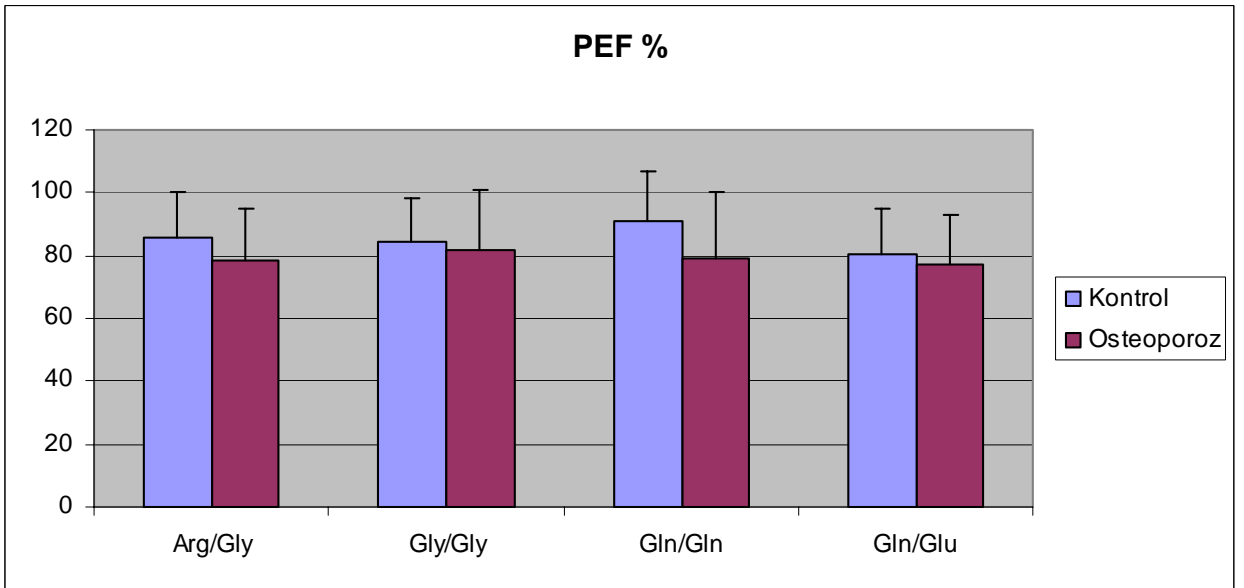
Şekil 4.13: Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin Zorlu Vital Kapasite'ye etkisi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.



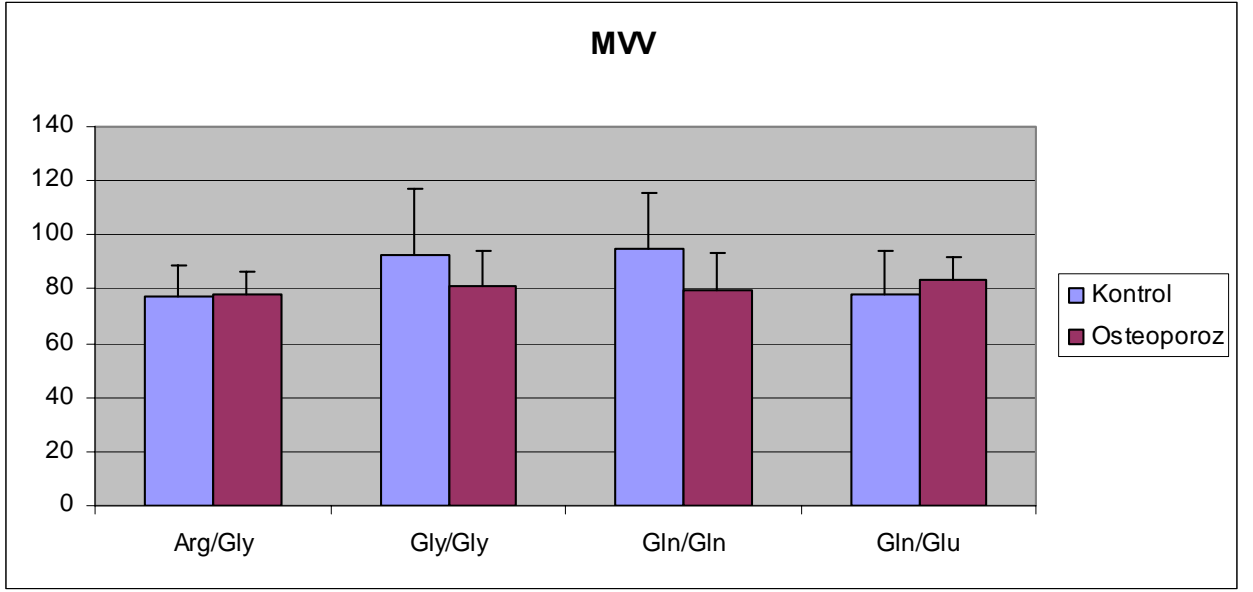
Şekil 4.14: Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin FEV 1/ FVC'ye etkisi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.



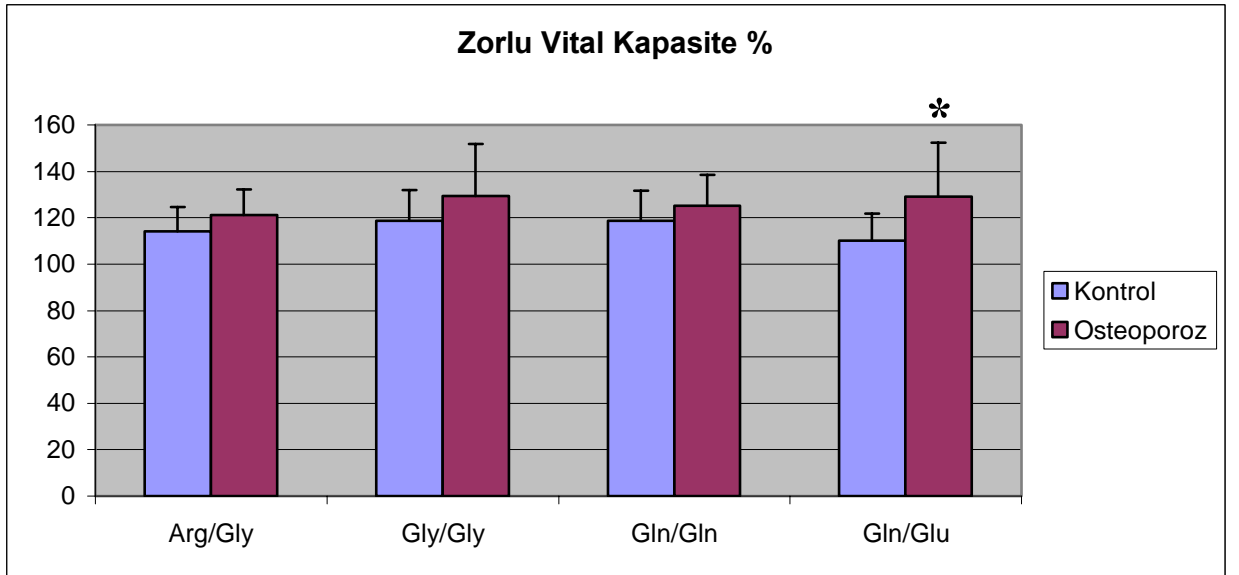
Şekil 4.15: Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin PEF'e etkisi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.



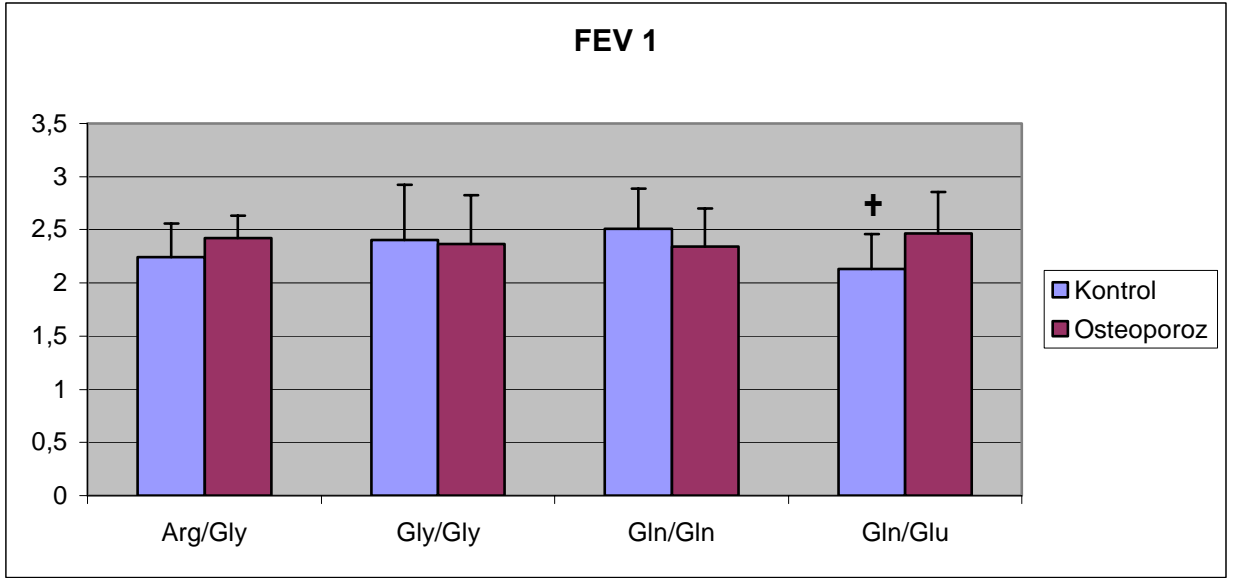
Şekil 4.16: Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin % PEF'e etkisi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.



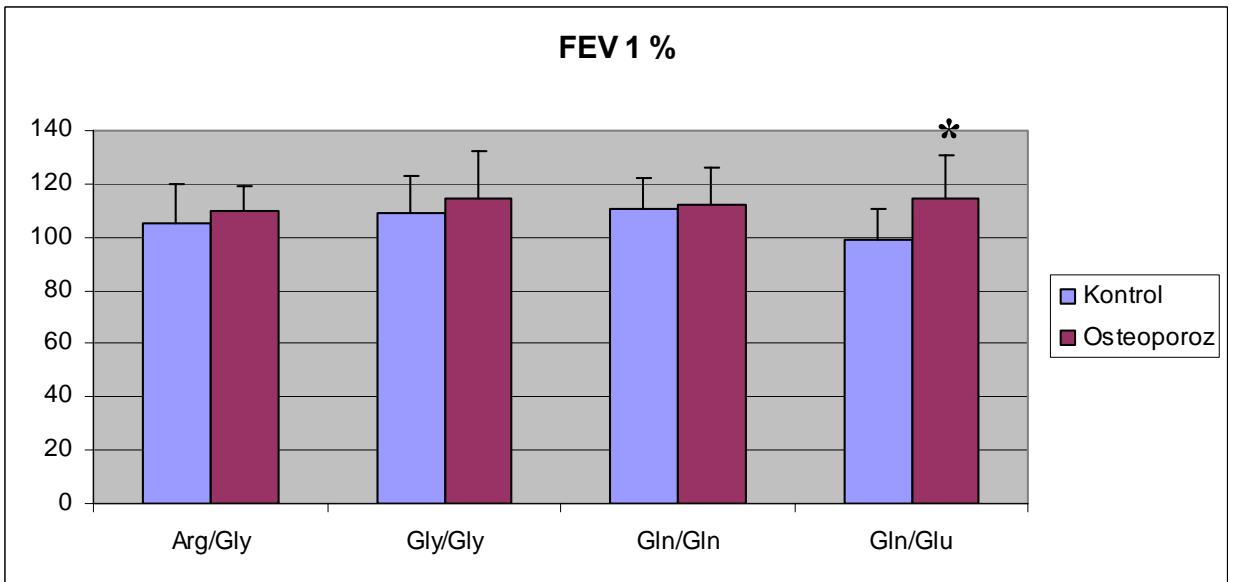
Şekil 4.17: Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin MVV'ye etkisi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.



Şekil 4.18: Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin % Zorlu Vital Kapasite'ye etkisi. * = $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), † = $p < 0.05$ (polimorfizm grubuna göre)



Şekil 4.19: Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin FEV 1'e etkisi. * = $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), † = $p < 0.05$ (polimorfizm grubuna göre)



Şekil 4.20: Osteoporoz ve kontrol grubunda Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin % FEV 1'e etkisi. * = $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), † = $p < 0.05$ (polimorfizm grubuna göre)

4.1. Metabolik Test Bulguları

Metabolik ölçümlerden elde edilen veriler Gln27Glu polimorfizmine göre değerlendirildiği zaman istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Çizelge 4.8).

Arg16Gly polimorfizmi bakımından metabolik ölçüm sonuçlarından VCO_2/kg , HR, EE/kg değerlerinde osteoporoz ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Şekil 4.21, 4.22, 4.23) (Çizelge 4.8 ve Çizelge 4.9).

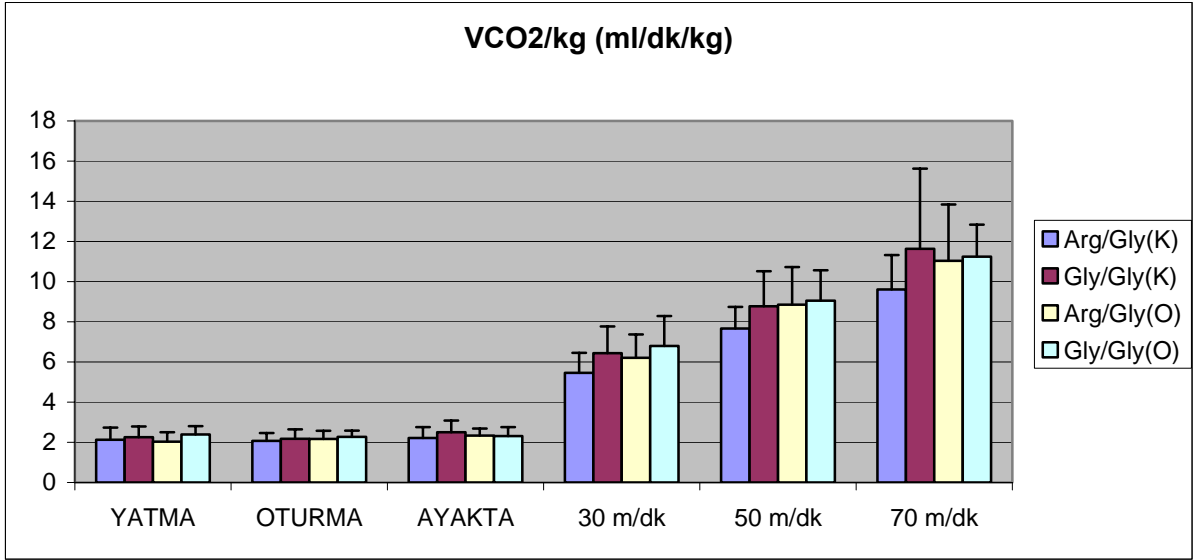
Çizelge 4.8: Yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen değerlere Gln27Glu polimorfizminin etkisi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

		YATMA	OTURMA	AYAKTA	30 m/dk	50 m/dk	70 m/dk
VO2	Gln/Gln(K)	0,17533±0,02	0,19022±0,02	0,20989±0,03	0,53167±0,09	0,71922±0,12	0,88400±0,15
l/dk	Gln/Glu(K)	0,18878±0,02	0,19244±0,02	0,20400±0,03	0,59522±0,13	0,78678±0,13	0,98588±0,24
	Gln/Gln(O)	0,17591±0,04	0,18100±0,05	0,18900±0,04	0,56809±0,10	0,76909±0,20	0,92130±0,25
	Gln/Glu(O)	0,18222±0,03	0,19533±0,03	0,19922±0,03	0,58±0,15	0,74033±0,19	0,90211±0,24
VCO2	Gln/Gln(K)	0,14022±0,01	0,15167±0,02	0,1682±0,02	0,4030±0,06	0,57311±0,09	0,71667±0,15
l/dk	Gln/Glu(K)	0,15544±0,02	0,15200±0,02	0,1626±0,03	0,4513±0,11	0,61456±0,11	0,81175±0,24
	Gln/Gln(O)	0,14745±0,04	0,14791±0,04	0,1528±0,04	0,4795±0,13	0,66200±0,19	0,79320±0,25
	Gln/Glu(O)	0,14967±0,02	0,15522±0,01	0,1616±0,02	0,4481±0,12	0,59911±0,17	0,75756±0,217
VO2/kg	Gln/Gln(K)	2,511±0,53	2,678±0,26	2,956±0,39	7,556±1,37	10,08±1,10	12,411±1,63
ml/dk/kg	Gln/Glu(K)	2,656±0,43	2,711±0,45	2,889±0,57	8,322±1,87	11,12±2,51	14,050±4,98
	Gln/Gln(O)	2,545±0,54	2,636±0,51	2,736±0,44	8,327±1,23	11,15±2,03	13,460±2,73
	Gln/Glu(O)	2,744±0,64	2,922±0,47	2,978±0,46	8,511±0,83	10,82±1,25	13,233±1,43
VCO2/kg	Gln/Gln(K)	2,000±0,39	2,133±0,24	2,367±0,30	5,722±0,99	8,044±1,02	10,067±1,70
ml/dk/kg	Gln/Glu(K)	2,189±0,50	2,156±0,42	2,311±0,56	6,311±1,59	8,711±2,13	11,650±4,95
	Gln/Gln(O)	2,073±0,51	2,055±0,46	2,136±0,41	6,664±1,60	9,255±1,83	11,270±2,71
	Gln/Glu(O)	2,289±0,54	2,333±0,33	2,444±0,45	6,589±1,08	8,744±1,28	11,111±1,56
HR	Gln/Gln(K)	64,33±5,40	65,33±5,97	72,78±8,8	83,33±6,92	87,11±9,70	96,44±9,38
Vuru/dk	Gln/Glu(K)	67,33±12,37	66,89±9,64	72,22±8,74	83,78±8,34	92,89±13,22	97,25±17,10
	Gln/Gln(O)	66,09±10,28	66,55±9,79	74,82±10,98	86,18±16,70	89,82±18,26	98,20±14,91
	Gln/Glu(O)	67,56±6,69	68,67±7,90	75,67±8,27	83,44±10,52	91,56±13,37	91,78±17,00
RQ	Gln/Gln(K)	0,8011±0,06	0,7944±0,04	0,8022±0,05	0,7589±0,02	0,7956±0,04	0,8089±0,05
	Gln/Glu(K)	0,8189±0,06	0,7867±0,05	0,7933±0,05	0,7578±0,03	0,7800±0,04	0,8175±0,04
	Gln/Gln(O)	0,8109±0,10	0,7818±0,08	0,7809±0,06	0,7955±0,10	0,8273±0,04	0,8330±0,04
	Gln/Glu(O)	0,8300±0,07	0,8067±0,08	0,8144±0,06	0,7722±0,08	0,8056±0,04	0,8389±0,05
EE	Gln/Gln(K)	1217,33±145,30	1320,89±172,12	1458,67±244,07	3658,89±660,90	4992,56±856,03	6156,22±1128,79
kkal	Gln/Glu(K)	1318,22±183,76	1334,33±191,89	1416,67±244,12	4096,22±976,44	5442,56±945,21	6885,75±1787,90
	Gln/Gln(O)	1222,45±330,51	1239,36±362,52	1305,91±341,35	3936,36±742,95	5381,09±1440,98	6460,90±1884,33
	Gln/Glu(O)	1272,11±236,50	1341,78±182,85	1387,67±211,42	3983,78±1084,43	5153,89±1403,68	6325,22±1696,66
EE/BSA	Gln/Gln(K)	711,44±102,35	765,89±52,11	845,00±92,80	2129,89±349,29	2890,44±361,47	3566,33±513,63
kkal /m ²	Gln/Glu(K)	765,11±119,05	775,00±125,58	823,44±157,32	2358,22±499,41	3163,89±620,49	4039,00±1322,09
	Gln/Gln(O)	731,00±167,07	738,55±174,68	778,82±158,59	2360,64±385,15	3211,82±697,43	3871,40±946,14
	Gln/Glu(O)	763,89±140,26	804,22±84,63	831,56±98,01	2365,11±474,68	3060,56±633,99	3755,00±737,32
EE/kg	Gln/Gln(K)	17,422±3,49	18,633±1,85	20,567±2,68	51,956±9,40	69,989±7,88	86,422±11,83
kkal/kg/day	Gln/Glu(K)	18,600±3,19	18,822±3,32	20,022±4,14	57,311±13,05	77,078±17,57	98,275±36,07
	Gln/Gln(O)	17,800±3,70	17,927±3,60	18,909±3,11	57,618±9,38	77,991±14,46	94,310±19,70
	Gln/Glu(O)	19,189±4,47	20,133±2,85	20,856±3,28	58,333±6,75	75,422±9,13	92,678±10,53
EE/LBM	Gln/Gln(K)	28,9656±5,22	31,0872±2,97	34,3217±4,35	86,5637±15,39	117,0212±14,51	144,2877±19,37
	Gln/Glu(K)	31,7720±5,95	32,1748±6,04	34,1849±7,32	97,3718±20,14	131,2553±28,57	149,3364±79,44
	Gln/Gln(O)	28,5915±6,51	28,8422±6,43	30,4597±6,00	92,3539±15,22	125,10067±23,97	136,3858±54,66
	Gln/Glu(O)	30,8383±6,28	32,4591±4,11	33,4957±4,04	94,7284±15,41	122,4773±20,45	150,3321±23,35
Har-Ben	Gln/Gln(K)	89,00±13,60	96,00±7,24	105,78±12,78	266,67±43,85	361,78±45,24	446,56±66,11
%	Gln/Glu(K)	96,56±13,91	98,00±15,16	104,00±18,88	299,44±68,46	400,67±78,55	509,25±159,86
	Gln/Gln(O)	91,55±20,97	92,45±21,77	97,45±19,59	296,09±51,54	402,82±90,57	484,80±118,29
	Gln/Glu(O)	96,22±17,22	101,22±10,14	104,89±12,24	297,44±53,85	384,89±71,58	472,22±83,25

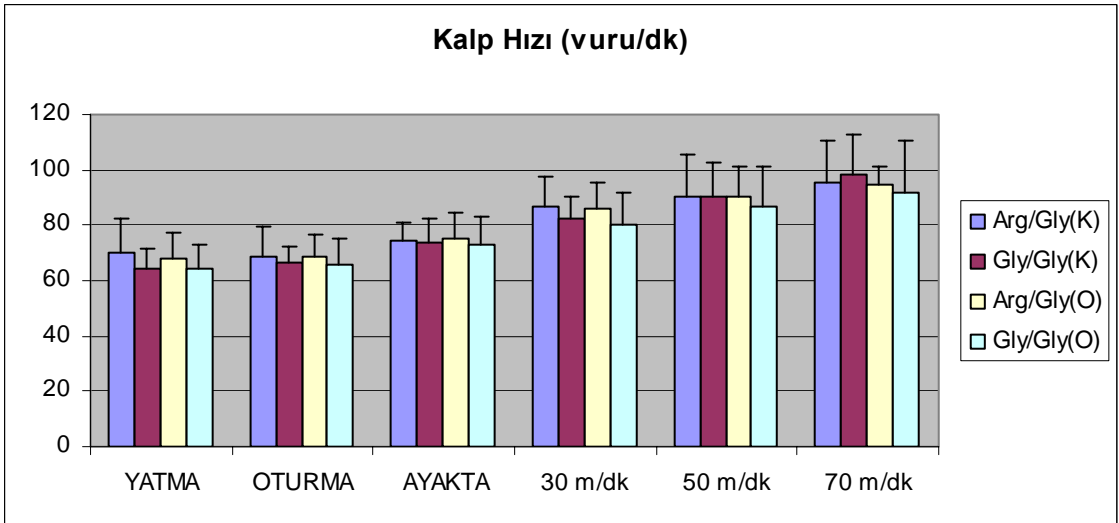
Çizelge 4.9: Yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen değerlere Arg16Gly polimorfizminin etkisi.

* = p<0.05 (kontrol grubuna göre), † = p<0.05 (polimorfizm grubuna göre)

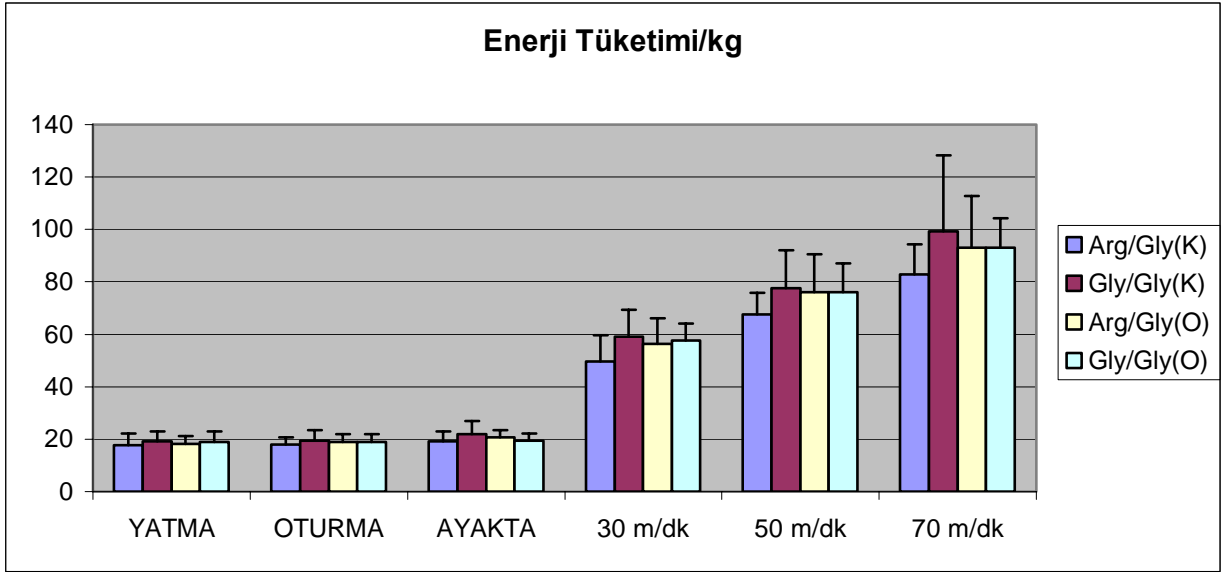
		YATMA	OTURMA	AYAKTA	30 m/dk	50 m/dk	70 m/dk
VO2	Arg/Gly(K)	0,18588±0,02	0,19263±0,02	0,20475±0,04	0,53525±0,11	0,72813±0,10	0,88713±0,14
l/dk	Gly/Gly(K)	0,19150±0,04	0,19300±0,02	0,21533±0,03	0,60525±0,15	0,78100±0,15	0,98500±0,23
	Arg/Gly(O)	0,18822±0,03	0,20133±0,04	0,21500±0,04	0,96011±1,14	0,79789±0,24	0,97150±0,32
	Gly/Gly(O)	0,16882±0,03	0,17318±0,03	0,17518±0,02*†	0,52491±0,09	0,69236±0,15	0,84145±0,15
VCO2	Arg/Gly(K)	0,15487±0,03	0,15438±0,03	0,1653±0,04	0,4045±0,07	0,57200±0,09	0,71788±0,14
l/dk	Gly/Gly(K)	0,15942±0,05	0,14800±0,02	0,1697±0,02	0,4520±0,12	0,60942±0,12	0,80009±0,22
	Arg/Gly(O)	0,15267±0,04	0,16389±0,04	0,1743±0,03	0,4808±0,15	0,67656±0,22	0,83350±0,31
	Gly/Gly(O)	0,14936±0,02	0,14309±0,02	0,1441±0,02*†	0,4308±0,10	0,57673±0,14	0,71336±0,14
VO2/kg	Arg/Gly(K)	2,537±0,61	2,588±0,33	2,750±0,52	7,212±1,46	9,75±1,15	11,875±1,59
ml/dk/kg	Gly/Gly(K)	2,758±0,54	2,817±0,58	3,150±0,74	8,633±1,46†	11,23±2,06	14,291±4,00
	Arg/Gly(O)	2,611±0,44	2,800±0,43	2,989±0,36	8,289±1,34	10,93±2,00	13,300±2,71
	Gly/Gly(O)	2,682±0,60	2,736±0,49	2,773±0,39	8,273±0,77	10,86±1,50	13,264±1,56
VCO2/kg	Arg/Gly(K)	2,125±0,61	2,075±0,39	2,213±0,54	5,462±0,99	7,663±1,08	9,613±1,71
ml/dk/kg	Gly/Gly(K)	2,258±0,53	2,175±0,47	2,500±0,58	6,442±1,33	8,775±1,74	11,636±3,99
	Arg/Gly(O)	2,033±0,47	2,167±0,41	2,333±0,35	6,211±1,16	8,856±1,87	11,038±2,80
	Gly/Gly(O)	2,391±0,41	2,273±0,31	2,309±0,45	6,800±1,49	9,055±1,51	11,245±1,59
HR	Arg/Gly(K)	70,38±11,89	68,88±10,34	74,13±6,72	86,63±11,27	90,38±15,32	95,25±15,04
Vuru/dk	Gly/Gly(K)	64,42±6,80	66,50±6,15	73,83±8,88	82,42±8,28	90,08±12,81	98,55±14,19
	Arg/Gly(O)	67,89±9,11	68,44±8,38	75,33±9,16	86,33±9,16	90,33±10,92	94,75±6,67
	Gly/Gly(O)	64,64±8,51	65,45±9,95	72,91±10,02	80,55±11,36	86,55±14,50	91,55±19,07
RQ	Arg/Gly(K)	0,8313±0,07	0,7975±0,06	0,8038±0,07	0,7588±0,03	0,7825±0,04	0,8062±0,05
	Gly/Gly(K)	0,8208±0,07	0,7650±0,06	0,7892±0,03	0,7458±0,04	0,7800±0,04	0,8073±0,05
	Arg/Gly(O)	0,7733±0,09	0,7800±0,08	0,7833±0,05	0,7489±0,04	0,8067±0,04	0,8213±0,05
	Gly/Gly(O)	0,9027±0,11†	0,8373±0,08	0,8218±0,07	0,8173±0,11	0,8291±0,04*	0,8482±0,04
EE	Arg/Gly(K)	1300,75±185,34	1338,75±193,70	1425,13±324,92	3681,63±762,66	5041,00±767,29	6176,13±1056,10
kkal	Gly/Gly(K)	1339,33±333,18	1324,42±193,14	1491,33±242,37	4145,92±1049,72	5387,58±1088,04	6841,18±1700,24
	Arg/Gly(O)	1298,78±296,36	1376,33±335,28	1489,44±313,93	4089,78±1104,14	5559,22±1716,84	6802,50±2379,73
	Gly/Gly(O)	1195,00±258,78	1200,82±207,48	1219,91±171,43*†	3653,64±688,42	4846,00±1112,69	5910,36±1126,71
EE/BSA	Arg/Gly(K)	752,38±144,20	768,50±106,29	817,38±172,13	2319,88±850,57	3164,25±1028,36	3890,25±1414,62
kkal /m ²	Gly/Gly(K)	783,58±166,17	781,33±122,44	879,67±159,53	2412,33±463,18	3154,67±558,32	4041,91±1093,53
	Arg/Gly(O)	756,44±140,66	799,56±149,52	866,11±133,83	2375,11±525,68	3217,00±808,05	3924,88±1103,81
	Gly/Gly(O)	740,00±145,20	743,36±106,11	756,36±85,67*†	2258,00±316,87	2991,82±543,25	3659,27±587,51
EE/kg	Arg/Gly(K)	17,800±4,37	18,013±2,62	19,112±3,84	49,625±9,93	67,563±8,19	82,750±11,63
kkal/kg/day	Gly/Gly(K)	19,225±3,74	19,400±3,97	21,850±5,09	59,108±10,29	77,542±14,46	99,245±28,91
	Arg/Gly(O)	18,100±3,05	19,067±2,87	20,689±2,65	56,444±9,74	76,156±14,34	93,000±19,75
	Gly/Gly(O)	18,945±4,06	19,027±2,97	19,418±2,86	57,564±6,55	76,100±10,92	93,100±11,26
EE/LBM	Arg/Gly(K)	31,2978±7,22	31,8171±4,95	33,7776±7,19	87,5272±17,80	119,4648±16,82	146,3604±23,55
	Gly/Gly(K)	31,8301±6,36	31,9956±6,13	36,0268±7,66	98,0070±18,01	128,63629±25,34	151,0747±67,50
	Arg/Gly(O)	29,9872±5,42	31,6513±5,42	34,3334±5,08	93,8922±19,25	126,7834±28,09	136,7884±62,12
	Gly/Gly(O)	29,5349±6,48	29,6904±5,06	30,1439±3,79*†	89,8707±12,57	118,6475±18,15	145,1846±19,77
Har-Ben	Arg/Gly(K)	94,25±17,19	96,50±12,45	102,38±20,18	265,75±53,46	363,13±47,71	445,25±71,12
%	Gly/Gly(K)	97,92±20,23	97,92±15,36	110,00±19,57	302,92±62,93	395,75±72,95	504,27±134,24
	Arg/Gly(O)	94,00±17,62	99,22±18,55	107,56±17,04	294,78±63,89	399,22±99,08	486,13±134,68
	Gly/Gly(O)	93,55±18,21	94,00±13,70	95,73±11,70*	285,73±41,46	378,64±70,02	462,45±71,41



Şekil 4.21: Osteoporoz ve kontrol grubunda yatariken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen VCO₂/kg değerine Arg16Gly polimorfizminin etkisi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

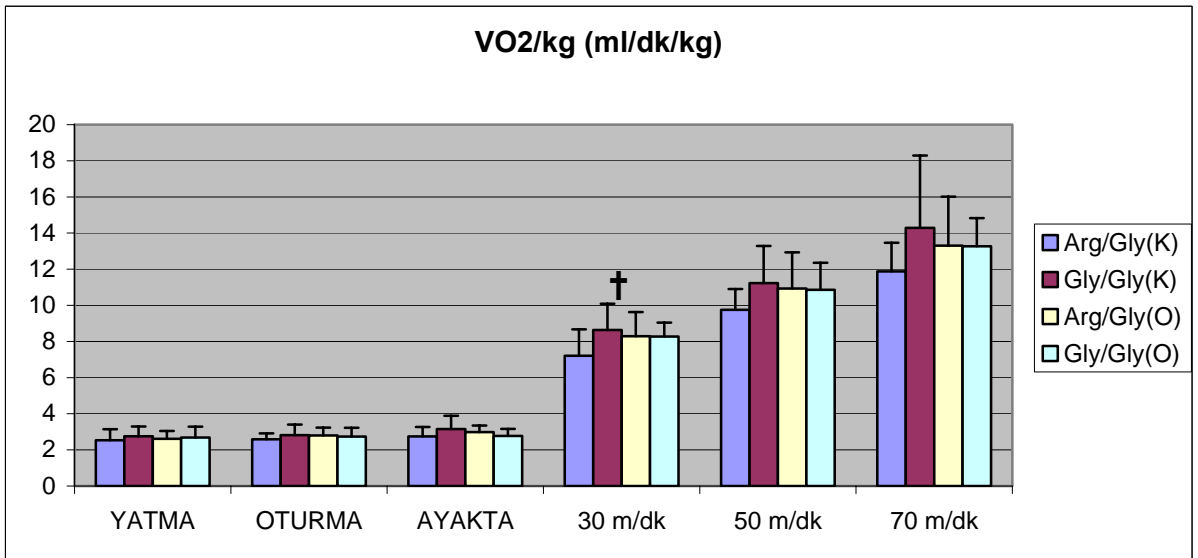


Şekil 4.22: Osteoporoz ve kontrol grubunda yatariken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen kalp hızına Arg16Gly polimorfizminin etkisi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.



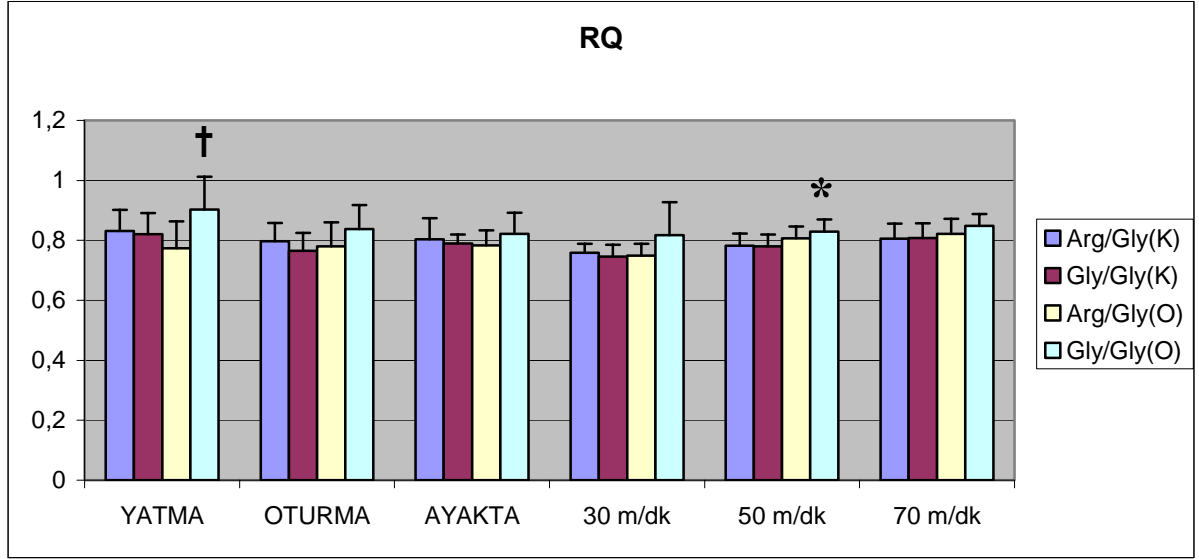
Şekil 4.23: Osteoporoz ve kontrol grubunda yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen enerji tüketimi/kg değerine Arg16Gly polimorfizminin etkisi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

30 m/dk hızında yürüme esnasında VO₂/kg değeri kontrol grubu içerisindeki Gly/Gly genotipli bireylerde, yine kontrol grubundaki Arg/Gly genotipli bireylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir ($p < 0,05$) (Şekil 4.24).



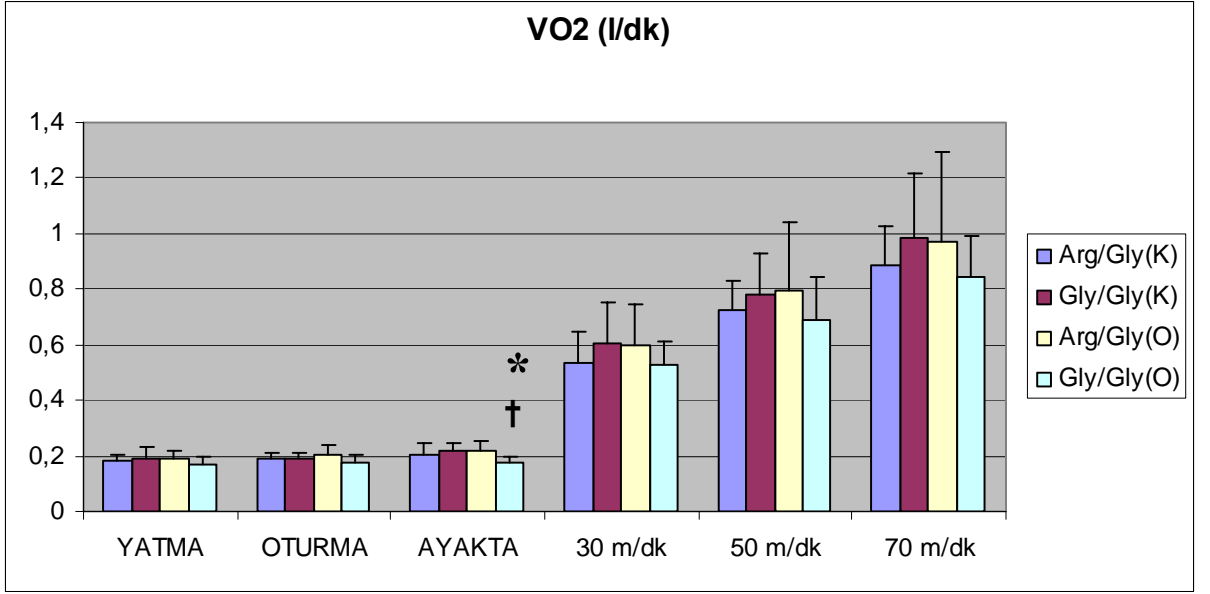
Şekil 4.24: Osteoporoz ve kontrol grubunda yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen VO₂/kg değerine Arg16Gly polimorfizminin etkisi.* = $p < 0,05$ (kontrol grubuna göre), † = $p < 0,05$ (polimorfizm grubuna göre)

İstirahat sırasındaki RQ değeri, osteoporoz grubunun Gly/Gly genotipli bireylerinde Arg/Gly genotipleri bireyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). 50 m/dk hızında yürüme esnasında RQ değeri osteoporoz grubunun Gly/Gly genotipli bireyelerinde aynı genotipli kontrol grubu bireyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 4.25).

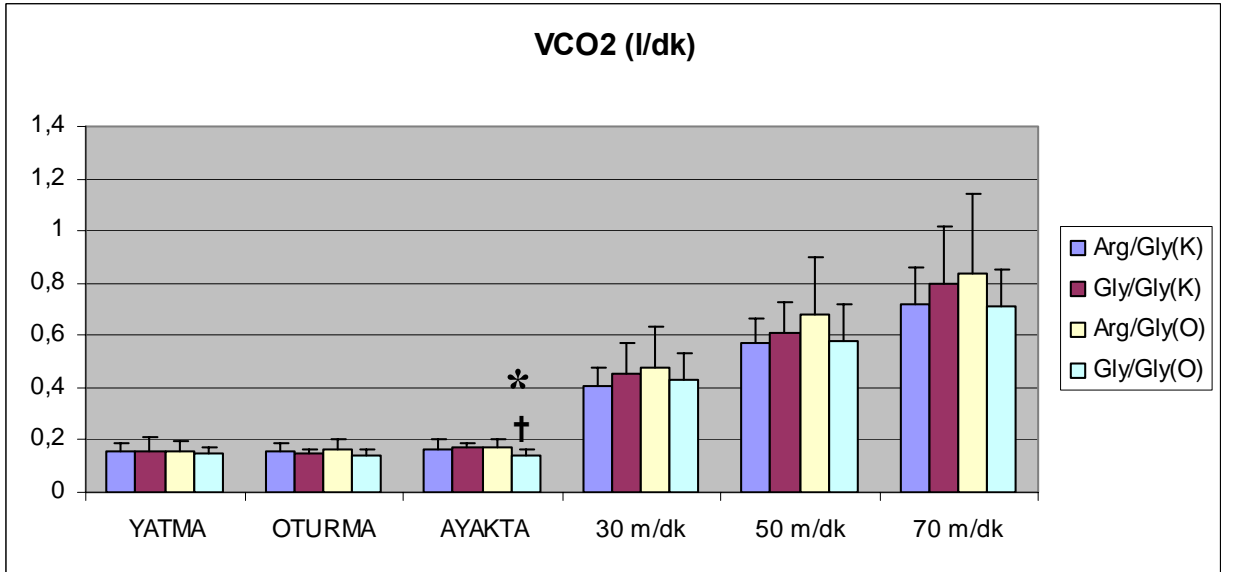


Şekil 4.25: Osteoporoz ve kontrol grubunda yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen RQ değerine Arg16Gly polimorfizminin etkisi.* = $p<0,05$ (kontrol grubuna göre), [†] = $p<0,05$ (polimorfizm grubuna göre)

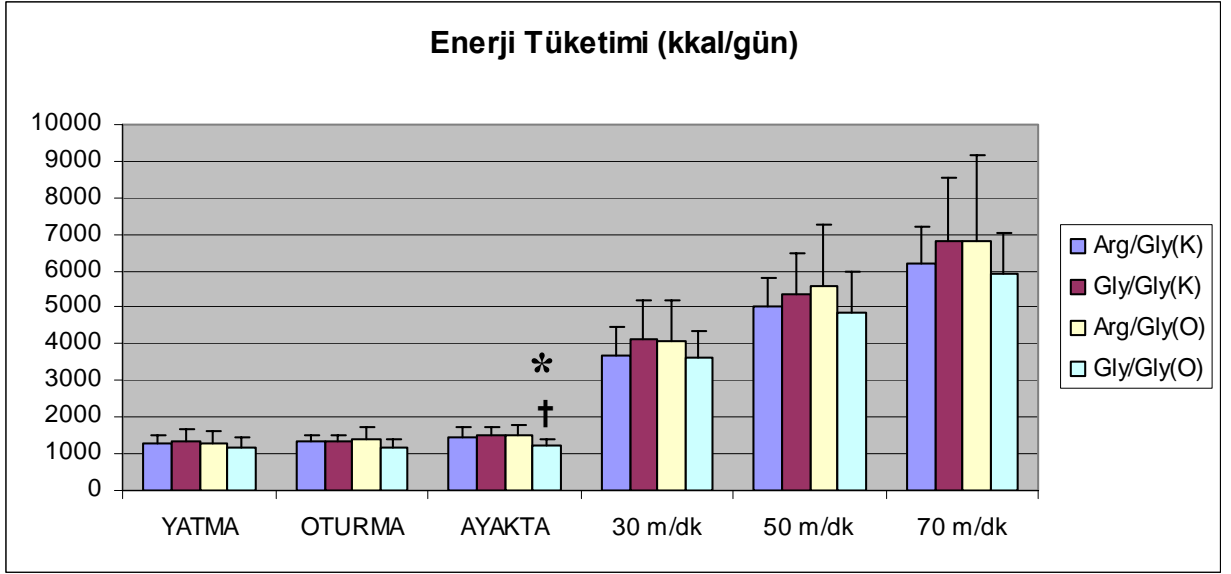
Koşu bandında ayakta durma esnasında, VO_2 , VCO_2 , EE, EE/BSA, EE/LBM değerleri, osteoporoz grubunda Gly/Gly genotipli bireyelerde, hem osteoporoz grubundaki Arg/Gly genotipli bireyelerden hem de kontrol grubundaki Gly/Gly genotipli bireyelerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak belirlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 4.26, 4.27, 4.28, 4.29, 4.30).



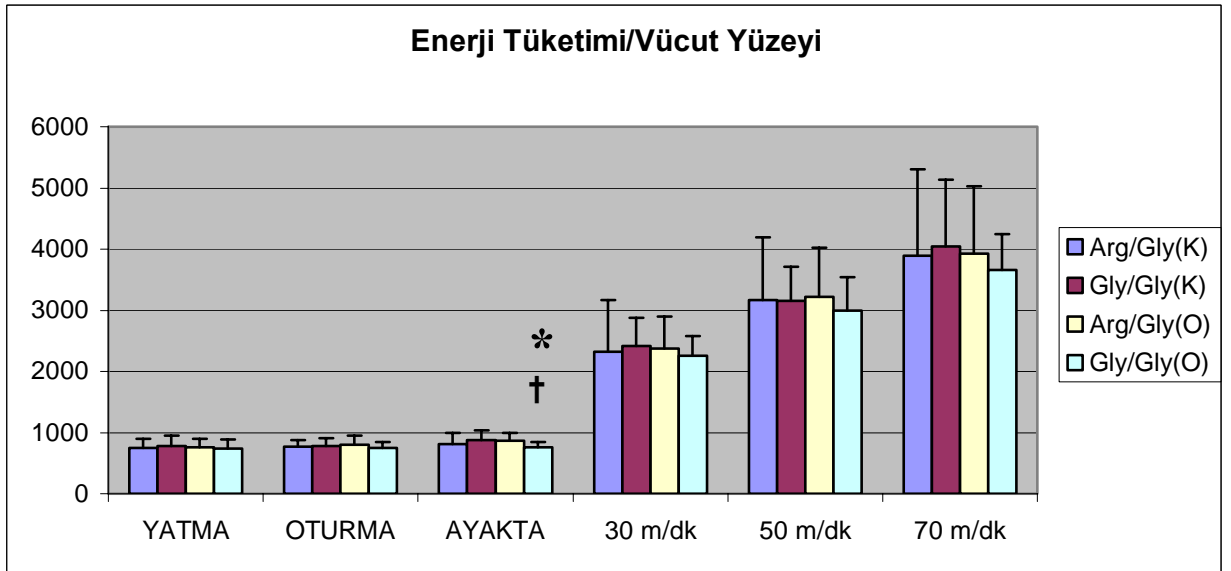
Şekil 4.26: Osteoporoz ve kontrol grubunda yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen VO2 değerine Arg16Gly polimorfizminin etkisi.* = $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), † = $p < 0.05$ (polimorfizm grubuna göre)



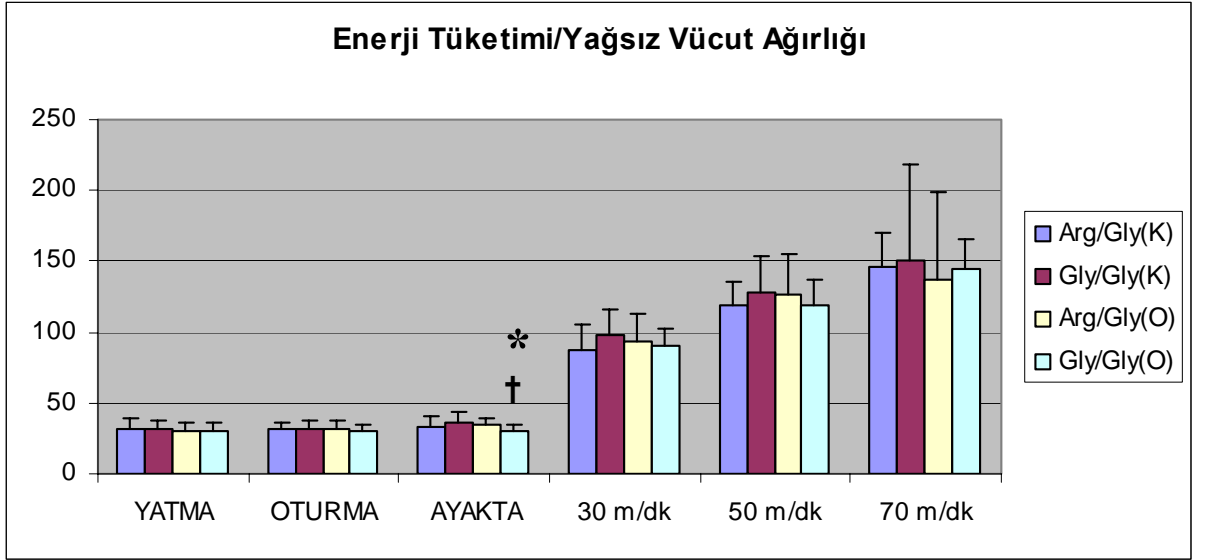
Şekil 4.27: Osteoporoz ve kontrol grubunda yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen VCO2 değerine Arg16Gly polimorfizminin etkisi.* = $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), † = $p < 0.05$ (polimorfizm grubuna göre)



Şekil 4.28: Osteoporoz ve kontrol grubunda yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen enerji tüketimine Arg16Gly polimorfizminin etkisi.* = $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), † = $p < 0.05$ (polimorfizm grubuna göre)

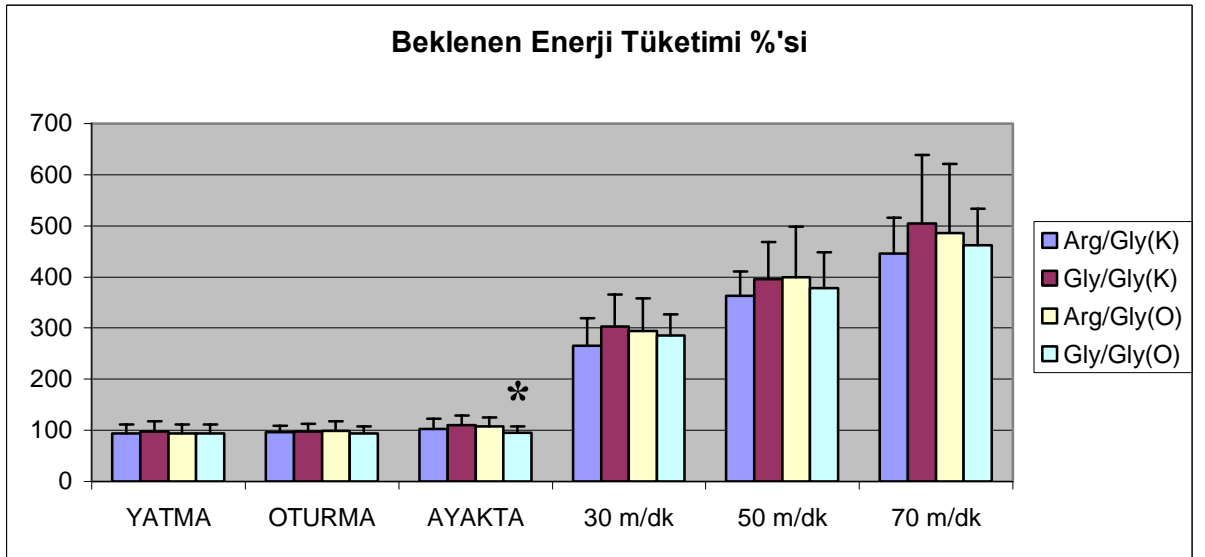


Şekil 4.29: Osteoporoz ve kontrol grubunda yatarken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen enerji tüketimi/vücut yüzeyi değerine Arg16Gly polimorfizminin etkisi.* = $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), † = $p < 0.05$ (polimorfizm grubuna göre)



Şekil 4.30: Osteoporoz ve kontrol grubunda yatariken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen enerji tüketimi/yağsız vücut ağırlığı değerine Arg16Gly polimorfizminin etkisi.* = $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), † = $p < 0.05$ (polimorfizm grubuna göre)

Harris Benedict formülüne göre hesaplanan beklenen enerji tüketimi %'si değeri osteoporoz grubunda Gly/Gly genotipli bireylerde kontrol grubundaki Gly/Gly genotipli bireylerden anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($95,73 \pm 11,70$ ve $110,00 \pm 19,57$) ($p < 0,05$) (Şekil 4.31).



Şekil 4.31: Osteoporoz ve kontrol grubunda yatariken, otururken, ayakta dururken, 30, 50 ve 70 m/dk hızlarda yürürken ölçülen enerji tüketiminin beklenen enerji tüketimine oranı üzerine Arg16Gly polimorfizminin etkisi.* = $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), † = $p < 0.05$ (polimorfizm grubuna göre)

5. TARTIŞMA

Osteoporozla birlikte artan torasik kifoz toraksın genişleyebilirliğini azaltır ve solunum kaslarının iş yükünü arttırarak vücuttaki enerji tüketiminde artışa yol açar (4). Hastalarda egzersiz toleransında azalma görülür (10). Pulmoner kapasitede azalma ve nefes darlığı oluşur. Daha önceden var olan akciğer problemleri artar (13). Hatta bazı hastalarda bronşit, anfizem, gibi yeni akciğer problemleri gelişir. Osteoporozun ilerlemesine bağlı olarak oluşan deformite ve vertebra kırıkları sıklıkla kronik ağrıya, solunum fonksiyonlarında azalmaya, fiziksel aktivitenin kısıtlanmasına, yaşam kalitesinde ve ruh halinde bozukluklara neden olmaktadır (15).

Bu çalışmada yaşam kalitesini değerlendiren SF-36 anketinin alt gruplarından fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, duygusal rol, ruhsal sağlık, vitalite ve genel sağlık puanlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Sosyal fonksiyon puanı bakımından kontrol grubu içerisindeki Gln/Glu genotipli bireylerin puanlarının Gln/Gln genotipli bireylerin puanlarından anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. Anketin ağrı alt grubunun puanları bakımından osteoporoz grubunun Arg/Gly genotipli bireylerinin, kontrol grubunun Arg/Gly genotipli bireylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek puanlar aldıklarını belirledik.

Lombardi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada vertebral kırığı olan osteoporoz grubu, kırığı olmayan osteoporoz grubu ve kontrol grubu arasında SF-36 bakımından anlamlı bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir (4).

Buna karşın Hall ve arkadaşları osteoporotik, vertebral kırığı olan kadınlar ile osteoporoz olmayan kadınların yaşam kalitesini değerlendirmişlerdir. Bu iki grup arasında SF-36'nın tüm alt grupları bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılıklar saptamışlardır (15).

Osteoporozlu kadınlarda solunum fonksiyonları daha önce yapılan çalışmalarda araştırılmıştır (8, 11, 26, 144). Schlaich ve arkadaşları ileri osteoporozlu hastalarda VC ve FEV1 değerlerini ölçmüşler ve VC'nin osteoporoz olmayan kontrol grubuna göre daha düşük değerde olduğunu belirtmişlerdir (11). Culham ve arkadaşları VC, inspirasyon kapasitesi ve total akciğer kapasitesinin osteoporozlu kadınlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu belirtmişlerdir (145). Bununla beraber

bu çalışmaların tümünün yaşlı, torasik kifozlu osteoporozlu kadınlarda çalışılmıştır. Bu çalışmada biz, akciğer hacimlerini, kapasitelerini ve solunum kaslarının enduransını osteoporozlu fakat kırığı olmayan kadınlarda araştırdık.

FEV1, klinikte sıkça kullanılan, obstrüktif ve restriktif hastalıklarda azalan bir solunum fonksiyon testidir. Hem obstrüktif hem de restriktif akciğer hastalıklarında düşük kemik mineral yoğunluğu olduğu ileri sürülmüştür (146). Etyolojisi tam olarak belli olmamakla beraber bu tür solunum hastalığı olan hastalarda, kronik bir hastalık, kötü beslenme veya steroid gibi ilaçların kullanımı KMY'nu etkileyebilmektedir. Yapılan çalışmalarda FEV1 ile total kalça, femur boyun ve trachanter bölgesindeki kemik mineral yoğunluğu arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (7, 30, 146). Iqbal ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada solunum fonksiyonlarındaki azalma ile trabeküler kemik yoğunluğundaki azalma arasında anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir (12). Bununla beraber Karadağ ve arkadaşları Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olanlar ile kontrol grubu bireylerinin KMY değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını tespit etmişlerdir (147).

Elkin ve arkadaşları kistik fibrozis gibi solunum hastalığı olanlarda kemik mineral yoğunluğu ile solunum fonksiyon testlerinin korele olduğu gösterilmiştir (146).

Çimen ve arkadaşları 2003 yılında yaptıkları çalışmada SFT değerlerinin osteoporoz grubunda normal sınırlarda olduğunu ve SFT ile KMY arasında bir korelasyon bulamadıklarını belirtmişlerdir (148).

Choi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 132 premenopozal ve 98 postmenopozal kadında kemik mineral yoğunluğu ile solunum fonksiyonları arasındaki ilişki karşılaştırılmış. Sonuç olarak kemik mineral yoğunluğu ile solunum fonksiyonları arasında postmenopozal kadınlarda premenopozal olanlara göre daha anlamlı bir ilişkili olduğu gösterilmiş ve postmenopozal kadınlarda azalmış solunum fonksiyonunun osteoporoz için artmış bir riskin göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (26).

Berg ve Morgenstern (144) 1997 yılında yaptıkları ve yaşlılardaki fizyolojik değişiklikleri araştırdıkları çalışmaya göre, yaşlanmaya bağlı olarak solunum fonksiyon testlerinden vital kapasite (VC), maksimum istemli ventilasyon (MVV) ve pik ekspiratuar akım (PEF) hızında azalma meydana gelmektedir.

İnsan akciğeri ile ilgili otoradyografik çalışmalar β_2 adrenesepörlerin yalnızca solunum düz kaslarında olmadığını, bununla birlikte akciğerdeki diğer hücre tiplerinde

de bulunduğunu (epitelyum ve endotel hücrelerinde, tip II hücrelerde ve mast hücrelerinde de bulunduğunu) göstermiştir (87).

β_2 –AR polimorfizmleri ve astım arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma vardır (89, 102, 105). Bu polimorfizmler arasında özellikle Arg16Gly hastalığın seyrini ve ciddiyetini değiştirebilmekte ve bronşial hiperresponsiveness üzerinde önemli rol oynayabilmektedir (16).

Turner ve arkadaşları astımlı çocuklarda akciğer fonksiyonları ile Arg16Gly polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışma sonucunda FEV₁ (%) 'sindeki azalmanın temel sorumlusu olarak Arg16Arg genotipinin olduğunu belirtmişlerdir (98).

Summerhill ve arkadaşlarının yetişkinler üzerinde yaptıkları çalışmada 27. amino asit üzerindeki alleller ile akciğer hacimleri arasında bir ilişki olmadığını tespit etmişlerdir. Arg16 alleli için homozigot olan bireylerdeki düşük FEV₁ (%) ve FVC (%) değerleri arasında, Gly16 allellerinin ise yükselmiş FEV₁ (%) ve FVC (%) değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (99).

Çalışmaların aksine biz bu çalışmada, osteoporozlu ve sağlıklı kontrollerin solunum fonksiyon testlerini karşılaştırdığımızda, hasta grubun VC, VC (%), FVC, FEV₁/FVC, PEF, PEF (%) ve MVV değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Yapılan birçok çalışmada osteoporozla birlikte azaldığı belirtilen FVC (%) ve FEV₁ (%) değerleri bizim çalışmamızda ilginç olarak osteoporoz grubunda hasta grubuna göre yüksek bulundu. FVC (%) ve FEV₁ (%) değerleri hasta grubunun Gln/Glu genotipli bireylerinde, Gln/Glu genotipli kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptadık. Bununla beraber kontrol grubu içerisinde Gln/Glu genotipine sahip bireylerde FEV₁ değerinin yine kontrol grubunun Gln/Gln genotipli bireylerinden anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözledik. Çalışmalarda FEV₁'deki değişikliklerin Arg16/Gly polimorfizmi ile ilişkili olmasına rağmen biz bu değişiklikler ile Gln27Glu polimorfizmleri arasında ilişki tespit ettik.

Choi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada KMY'nun istirahat enerji tüketimi ile yakından ilişkili olduğu ve bu ilişkinin hem erkeklerde hem de kadınlarda, yağsız vücut kütlesi, beden kitle indeksi veya total vücut yağı ile olan ilişkiden daha güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (6). Bununla beraber vücut kompozisyonu ile KMY arasındaki ilişki farklı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir.

Ijuin ve arkadaşları postmenapozal kadınlarda lumbal bölge ve pelvis kemik mineral yoğunluğunun vücut yağ kütlesi ile ilişkili olduğunu fakat yağsız vücut kütlesi ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (149). Choi ve arkadaşları ise postmenapozal kadınlarda, lumbal bölge ve proksimal femur KMY ile yağsız vücut kütlesi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bununla beraber KMY ile total vücut yağı arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermişlerdir (6).

β_2 -AR'ün Gln27Glu polimorfizmi ile BMI, yağ kütlesi ve daha büyük yağ hücreleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve bu nedenle bu polimorfizmin obezite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (111, 112, 114). Large ve arkadaşlarının obez olan ve olmayan kadınlarda beta2-adrenoseptör gen polimorfizmi ile obezite arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, 27.kodondaki polimorfizm ile obezite arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Özellikle Gln/Gln genotipi ile obezite arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (113).

Hellstrom ve arkadaşları, kadın ve erkeklerde Gln27Glu polimorfizmi ile obezite arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Obez olan ve olmayanları ayırmadan yapılan karşılaştırmada Gln27 ve Glu27 allel frekansları kadınlarda ve erkeklerde farklı bulunmamıştır. Bununla beraber obez erkeklerde Glu27 allel frekansı anlamlı olarak düşükken obez kadınlarda bu allel frekansı yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak Glu27 genetik varyansları kadınlarda obezite ile ilişkili olduğu, oysa erkeklerde Glu27 ile obezite arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (111).

Bizim çalışmamızda ise osteoporoz grubu bireylerinde vücut yağ %'si kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Polimorfizm açısından incelendiğimizde ise yağ %'sinin kontrol grubundaki Gly/Gly genotipli bireylerde, Arg/Gly genotipli bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit ettik. Ayrıca hasta grubundaki Arg/Gly ve Gly/Gly genotipli bireylerin yağ %'si, kontrol grubundaki aynı genotipli bireylere göre anlamlı derecede düşük olduğu saptadık.

Osteoporozlu olan kişiler, özellikle artmış torokal kifozu kompanse etmek için postüral değişiklikler gösterirler. Bu kompensasyonlar, lumbal bölge segmentlerinden başlayarak kalça ve dizlere kadar olan bölgeleri kapsayabilir. Bu değişikliklere bağlı olarak osteoporozlu kadınlarda artmış torasik kifoz osteoporotik kırığı olanlarda daha fazla olmakla beraber enerji tüketiminde artışa neden olmaktadır (4).

Literatürde birçok çalışmada VO_2 max parametresi kullanılmıştır. Fakat biz orta yaş üstü kadınlarda çalıştığımız için 30 m/dk, 50 m/dk, 70 m/dk hızlarını tercih ettik. Çalışmamızda, kardiyovasküler ve solunum sistemlerinin egzersize cevabını incelediğimizde VCO_2/kg , HR, EE/kg değerlerinde osteoporoz ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Buna karşın istirahat sırasındaki RQ değeri, osteoporoz grubunun Gly/Gly genotipli bireylerde Arg/Gly genotipli bireylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik. 50 m/dk hızında yürüme esnasında RQ değeri osteoporoz grubunun Gly/Gly genotipli bireylerinde aynı genotipli kontrol grubu bireyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Azcarate ve arkadaşları Glu27Glu ve Gln27Gln genotipli obez bireyelerin pik VO_2max değerlerini karşılaştırdıkları çalışmada, egzersiz testi sırasında RQ değerinin Glu27Glu genotipli bireyelerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca Glu27Glu genotipli bireyelerin daha yüksek VO_2max değerine ulaştıkları tespit edilmiştir (150)

Moore ve arkadaşlarının postmenopozal dönemdeki sedanter, aktif ve elit endurans atleti olan kadınlarda yaptıkları çalışmada VO_2max 'ın daha yüksek yağ kütlelerine sahip oldukları için Glu27Glu genotipli kadınlarda, Glu27Gln ve Gln27Gln genotipli kadınlardan daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (151).

Biz ise yaptığımız çalışmada, koşu bandında ayakta durma esnasında, VO_2 , VCO_2 , EE, EE/BSA, EE/LBM değerlerinin, osteoporoz grubunda Gly/Gly genotipli bireyelerde, hem osteoporoz grubundaki Arg/Gly genotipli bireyelerden hem de kontrol grubundaki Gly/Gly genotipli bireyelerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu gözlemledik. 30 m/dk hızında yürüme hızında VO_2/kg değerinin kontrol grubu içerisindeki Gly/Gly genotipli bireyelerde, yine kontrol grubundaki Arg/Gly genotipli bireyelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık.

Lombardi ve arkadaşlarının bir grup osteoporozlu kadının fiziksel kapasitesini değerlendirdikleri çalışmalarında, osteoporotik ve torasik vertebral kırığı olan bireyelerde torasik kifoz açısından artışın, vertebral kırığı olmayan osteoporotik gruptan ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Osteoporozlu ve torasik vertebral kırığı olan bireyelerde artmış torokal kifoz açısı ve daha yüksek istirahat enerji tüketimi olmakla beraber, torasik kifoz ve enerji tüketimi arasında pozitif korelasyon

olduğunu belirtmişlerdir. Bununla beraber kırığı olmayan osteoporozlu grubun istirahat enerji tüketimi değerlerinin kontrol grubu bireyelerine göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Fakat koşu bandında 3 km/saat ve 4 km/saat hızlarında yürüme esnasında gruplar arasında olan bu farkın ortadan kalktığı bildirilmiştir (4).

Sonuç olarak osteoporozlu hastalarda kontrol grubuna göre hem istirahat hem de egzersizde daha yüksek enerji tüketimi tespit edemedik. Hatta Gly/Gly genotipine sahip hastalarda bazı metabolik parametreler ayakta durma esnasında kontrollerden daha düşük çıktı. Bu parametreler ilginç olarak yine hasta grubunda yer alan Arg/Gly genotipli bireyelerden de düşüktü. Oysa kontrol grubundaki Gly/Gly genotipli bireyelerle yine kontrol grubunda bulunan Arg/Gly genotipli bireyeler arasında böyle bir fark bulunmuyordu. Bu da bize, bu metabolik farkın sadece β_2 -AR polimorfizmiyle açıklanamayacağını, Gly/Gly polimorfizminin osteoporozla bir arada bulunduğu zaman, diğer durumlarda değil de neden özellikle ayakta dururken enerji tüketimini azalttığını açıklamak için bazı ilave çalışmalar gerektiğini düşündürdü.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara göre şu sonuç ve öneriler çıkarılabilir.

1. Hasta ve sağlıklı kontrollerin solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldığında, hasta grubun VC, VC (%), FVC, FEV1/FVC, PEF, PEF (%) ve MVV değerleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. FVC (%) ve FEV1 (%) değerleri bakımından hasta grubunun Gln/Glu genotipli bireylerinde, Gln/Glu genotipli kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi. Kontrol grubu içerisinde Gln/Glu genotipine sahip bireylerde FEV1 değerinin yine kontrol grubunun Gln/Gln genotipli bireylerinden anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı.
2. Metabolik ölçüm sonuçlarının bazı parametreleri için özellikle ayakta durma esnasında, Arg16Gly polimorfizminin belirleyici olduğunu, buna karşın Gln/Glu polimorfizmleri bakımından osteoporoz ve kontrol grupları arasında hiçbir değer bakımından istatistiksel olarak farklılık olmadığı tespit edildi.
3. Çalışmamızda SF-36 yaşam kalitesi sorgulamasının fiziksel fonksiyon, vitalite, genel sağlık, mental sağlık ve emosyonel rol fonksiyon alt grupları değerlendirildiğinde, osteoporoz ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak sosyal fonksiyon puanı bakımından kontrol grubu içerisindeki Gln/Glu genotipli bireylerin puanlarının Gln/Gln genotipli bireylerin puanlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Anketin ağrı alt grubunun puanları bakımından osteoporoz grubunun Arg/Gly genotipli bireylerinin, kontrol grubunun Arg/Gly genotipli bireylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek puanlar aldıkları gözlenmiştir.

Arg/Arg ve Glu/Glu genotipleri toplumda da daha nadir görüldüğü için denek sayısı yetersiz kaldı ve bu genotipler değerlendirmeye alınmadı. Denek sayısının artırılması ile bu genotiplerden yeni gruplar oluşturulabilir. Ayrıca denek sayısının artırılması ile diğer gruplar arasında farklılıklar da istatistiksel olarak genişletilebilir.

Çalışmamızda sadece osteoporoz ve kontrol olarak 2 grup vardı. Daha ileri çalışmalarda ara grup olarak osteopeni de çalışmaya dahil edilerek çalışmanın vaka grubu zenginleştirilebilir.

Bununla beraber literatür taramasında solunum fonksiyonlarındaki kısıtlamanın ve enerji tüketimindeki artışların daha çok vertebral kırığı olan osteoporozlu bireylerde görüldüğünü tespit ettik. Bu nedenle çalışmaya osteoporotik kırığı olan hastalar da alınarak kırığı olan ve olmayan bakımından da karşılaştırma yapılabilir.

Polimorfizm bakımından başlangıç olarak biz β_2 –AR polimorfizmini çalıştık. Fakat ileriki çalışmalarda osteoporoz etyolojisinde rol oynayabilen Vitamin D reseptör gen polimorfizmi, Östrojen reseptör alfa gen polimorfizmi, Steroid hormon reseptör polimorfizmi gibi başka polimorfizmler ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi çalışılabilir.

KAYNAKLAR

1. **Lane NE.** Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **2006**; 194:3-11.
2. **Dennison E, Cole Z, Cooper C.** Diagnosis and epidemiology of osteoporosis. *Current Opinion in Rheumatology*, **2005**;17:456-461.
3. **Tuck SP, Francis RM.** Osteoporosis. *Postgrad Med J*, **2002**;78:526-532.
4. **Lombardi I Jr, Oliveira LM, Monteiro CR, Confessor YQ, Barros TL, Natour J.** Evaluation of physical capacity and quality of life in osteoporotic women, **2004**;15(1):80-5.
5. **Erdoğan C.** Osteoporoz: Tanımı ve sınıflaması. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **2001**; 4: 484-487.
6. **Choi JW, Pai SH.** Bone mineral density correlates strongly with basal metabolic rate in postmenopausal women. *Clin Chim Acta*, **2003**;333(1):79-84.
7. **Lekamwasam S, Trivedi DP, Khaw KT.** An association between respiratory function and bone mineral density in women from the general community: a cross sectional study. *Osteoporos Int*, **2002**;13(9):710-5.
8. **Karataş GK, Gürsel G, Torlak NK.** Osteoporozu olan hastalarda torakal kifozun pulmoner fonksiyonlarla ilişkisi. *Romatizma*, **2002**;17(1):8-12.
9. **Gass M, Dawson-Hughes B.** Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *Am J Med*, **2006**;119(4 Suppl 1):3-11.
10. **Bağış S.** Osteoporozda klinik bulgular, tanı ve ayırıcı tanı. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **2002**;1:83-88.
11. **Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, Wagner G, Gebest HJ, Grunze M, Ziegler R, Leidig-Bruckner G.** Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*, **1998**;8(3):261-7.
12. **Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, Rubin J, Roman J, Nanes MS.** Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest*, **1999**;116(6):1616-24.
13. **Eskiyurt N.** Osteoporoz ve Rehabilitasyon. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Diniz F, Ketenci A. Nobel Kitabevi. İstanbul **2000**:237-259
14. **Itoi E.** Roentgenographic analysis of posture in spinal osteoporotics. *Spine*, **1991**; 16: 750-756.
15. **Hall SE, Criddle RA, Comito TL, Prince RL.** A case-control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing vertebral osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*, **1999**; 9: 508-515.
16. **Brodde OE, Leineweber K.** Beta2-adrenoceptor gene polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics*, **2005**;15(5):267-75.
17. **Kobilka BK, Dixon RA, Frielle T, Dohlman HG, Bolanowski MA, Sigal IS.** cDNA for the human beta 2-adrenergic receptor: a protein with multiple membrane-spanning domains and encoded by a gene whose chromosomal location is shared with that of the receptor for platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1987**; 84: 46-50.

18. **Guyton AC, Hall JE.** Otonom Sinir Sistemi ve Böbreküstü Bezi Medullası. Tıbbi Fizyoloji, 11.Ed. Çeviri Ed: Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul **2007**:752-753.
19. **Silverman ES, Kwiatkowski DJ, Sylvia JS, Lazarus R, Drazen JM, Lange C, Laird NM, Weiss ST.** Family-based association analysis of b2-adrenergic receptor polymorphisms in the childhood asthma management program. *J Allergy Clin Immunol*, **2003**; 112:870–876.
20. **Merih Eryavuz Saridoğan.** Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, **2002**:2(1); 1-11.
21. **Hatemi H.** Osteoporoz Kavramının Gelişme ve Tarihçesi. Osteoporozda tanı ve tedavi. Ed: Göksoy T İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, **2000**:7–10
22. **Göksoy T.** Osteoporoz tanımı ve giriş. Osteoporozda tanı ve tedavi. Ed: Göksoy T İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, **2000**:3–6
23. **Cummings SR, Melton LJ.** Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*, **2002**;359:1761-7.
24. **Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J, Nordin BE, Barrett- Connor E, Black D, Bonjour JP, Dawson-Hughes B, Delmas PD, Dequeker J, Ragi Eis S, Gennari C, Johnell O, Johnston CC Jr, Lau EM, Liberman UA, Lindsay R, Martin TJ, Masri B, Mautalen CA, Meunier PJ, Khaltayev N, et al.** Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis, **1999**;10(4):259–64
25. **Srivastava M, Deal C.** Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. *Clin Geriatr Med*, **2002**; 18:529-55
26. **Choi JW, Pai SH.** Association between respiratory function and osteoporosis in pre- and postmenopausal women. *Maturitas*, **2004**;48(3):253-8.
27. **Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ.** Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res*, **1997**;12(1):24-35.
28. **Eryavuz M.** Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. Osteoporoz. Ed: Kutsal YG. İstanbul **1998**: 1–7
29. **Sindel D.** Tanı yöntemleri. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, 2002:2(1);17-30
30. **Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V.** The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med*, **2007**;101(1):177-85.
31. **Batmaz F.** Osteoporoz, Osteoporozla Bağlı Ağrı ve Tedavisi. In: Klinikte Menopoz: Değerlendirme ve Yönetim. Hassa H (Ed.). Eskişehir: Gestet Basım Tanıtım Hizmetleri, **1996**: 39-52.
32. **Jones G, Nguyen T, Sambrook P, Kelly P J, Eisman J A.** Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *BMJ*, **1994**;309:691-695.
33. **Papakitsou EF, Margioris AN, Dretakis KE, Trovas G, Zoras U, Lyritis G, Dretakis EK, Stergiopoulos K.** Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. *Maturitas*, **2004**;47(3):185-93.
34. **Michael R. McCLUNG.** Clinical risk factors and evaluation of the risk of osteoporosis in clinical practice. *Ann Med Interne*, **2000**: 151(5); 392-398.

35. **Felsenberg D, Boonen S.** The bone quality framework: determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management. *Clin Ther*, **2005**;27:1-11.
36. **Seeman E.** The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. *Endocrinol Metab Clin North Am*, **2003**;32:25-38.
37. **Lips P.** Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*, **2001**;22(4):477-501.
38. **Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, Seeley D, Nevitt MC, Scott J, Orwoll ES, Genant HK, Cummings SR.** Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Med*, **1997**;103(4):274-80.
39. **Krall EA, Dawson-Hughes B.** Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res*, **1999**;14(2):215-20.
40. **Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL.** Smoking and bone metabolism in elderly women. *Bone*, **2000**;27(3):429-36.
41. **Kavuncu V.** Osteoporozda Sınıflama. Osteoporozda tanı ve tedavi. Ed: Göksoy T İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, **2000**:205-214
42. **Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer DC, Cauley JA, Cummings SR.** Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab*, **1998**;83(7):2239-43.
43. **Vytrisalova M, Kubena A, Vlcek J, Palicka V, Hala T, Pavelka K.** Knowledge of osteoporosis correlated with hormone therapy use and health status. *Maturitas*, **2007**;56(1):21-9.
44. **Ito K.** Hormone replacement therapy and cancers: the biological roles of estrogen and progesterin in tumorigenesis are different between the endometrium and breast. *Tohoku J Exp Med*, **2007**;212(1):1-12.
45. **Beral V; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G.** Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, **2007**;19;369(9574):1703-10.
46. **Nas K.** Osteoporozda Risk Faktörleri. Osteoporozda tanı ve tedavi. Ed: Göksoy T İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, **2000**:69-94.
47. **Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, et al.** Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*, **1998**;339:733-8.
48. **Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, Tao JL, Cummings SR.** Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*. **1993**;118(9):657-65.
49. **North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women:** 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. **2006**;13(3):340-67.
50. **Eryavuz M.** Osteoporoz Epidemiyolojisi. Osteoporoz. Ed: Kutsal YG. İstanbul, **1998**: 8-32
51. **Fang J, Freeman R, Jeganathan R, Alderman MH.** Variations in hip fracture hospitalization rates among different race/ethnicity groups in New York City. *Ethn Dis*, **2004**;14:280-4.

52. **Furstenberg AL, Mezey MD.** Differences in outcome between black and white elderly hip fracture patients. *J Chronic Dis*, **1987**;40:931-8.
53. **Kellie SE, Brody JA.** Sex-specific and race-specific hip fracture rates. *Am J Public Health*, **1990**;80:326-8.
54. **National Institutes of Health. NIH consensus statement:** osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *NIH Consens Statement*, **2000**;17:1-45.
55. **van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ.** Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporos Int*, **2001**;12:630-638.
56. **De Laet C, Kanis JA, Oden A.** Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, **2005**; 16:1330-1338.
57. **Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD.** Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res*, **1999**;14:1622-7.
58. **Gerdhem P, Obrant KJ.** Bone mineral density in old age: the influence of age at menarche and menopause. *J Bone Miner Metab*, **2004**;22:372-375.
59. **Welsh L, Rutherford OM.** Hip bone mineral density is improved by high-impact aerobic exercise in postmenopausal women and men over 50 years. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, **1996**;74: 511-517.
60. **Nguyen TV, Center JR, Eisman JA.** Osteoporosis in elderly men and women: effects of dietary calcium, physical activity, and body mass index. *J Bone Miner Res*, **2000**;15:322-31.
61. **Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig KL, Shore R, Zeleniuch-Jacquotte A.** Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. *J Clin Epidemiol*, **1998**;51(12):1271-6.
62. **Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A.** Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, **2005**;16(2):155-62.
63. **Baran DT, Faulkner KG, Genant HK, Miller PD, Pacifici R.** Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry. *Calcif Tissue Int*, **1997**;61(6):433-40.
64. **Moyad MA.** Osteoporosis: a rapid review of risk factors and screening methods. *Urol Oncol*, **2003**;21(5):375-9.
65. **South-Paul JE.** Osteoporosis: Part I. Evaluation and assessment. *Am Fam Physician*, **2001**;63(5):897-904,908.
66. **Tamaya-Orozco J, Arzac-Palumbo P, Peon-Vidales H.** Vertebral fractures associated with osteoporosis: patient management. *Am J Med*, **1997**;18:445-85.
67. **Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş A.** Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*, **1999**;12(2):102-106.
68. **Levis S, Altman R.** Bone densitometry. *Arthritis Rheumatol*, **1998**;41:577-587.
69. **Wade JP.** Rheumatology: 15. Osteoporosis. *CMAJ*, **2001**;165(1):45-50.

70. **Angela M. Cheung, Denice S. Feig, Moira Kapral, Natalia Diaz-Granados, Sylvie Dodin,** Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*, **2004**;170(11).
71. **Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD.** Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, **2002**;137(6):529-41.
72. **NIH Consensus Statement Online.** Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. **2000**; 17(2);1-34.
73. **Going S, Lohman T, Houtkooper L, Metcalfe L, Flint-Wagner H, Blew R, Stanford V, Cussler E, Martin J, Teixeira P, Harris M, Milliken L, Figueroa-Galvez A, Weber J.** Effects of exercise on bone mineral density in calcium-replete postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Osteoporos Int*, **2003**;14(8):637-43.
74. **Delmas PD.** Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet*, **2002**;359:2018-2026.
75. **Mutlu B.** Spirometre endikasyonları. Ed: Yıldırım N, İç: Akciger fonksiyon testleri. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.S; **2004**: 25-34.
76. **Christine A. Glady, MD; Shawn D. Aaron, MD; Mary Lunau, MSc; Jennifer Clinch, MA and Robert E. Dales.** A Spirometry-Based Algorithm To Direct Lung Function Testing in the Pulmonary Function Laboratory. *Chest*, **2003**;123:1939-1946.
77. **Janssens J.P, Pache J.C, Nicod L.P.** Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J*, **1999**; 13: 197-205.
78. **Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee L, Gay J.** Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis*, **1990**;141(1):68-71.
79. **Guyton AC, Hall JE.** Solunum. Tıbbi Fizyoloji, 11.Ed. Çeviri Ed: Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul **2007**:471-476.
80. **Yıldırım N.** Akım-volüm halkası. Ed: Yıldırım N, İç: Akciger fonksiyon testleri. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.S; **2004**: 41-52.
81. **Wanger J, Clausen J.L, Coates A, Pedersen O.F, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, Grinten van der C.P.M, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, MacIntyre N, McKay R, Miller M.R, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G.** Standardisation of the measurement of lung volumes *Eur Respir J*, **2005**; 26: 511–522.
82. **Miller MR, Crapo R, Hankinson J.** General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*, **2005**; 26: 153–162.
83. **Miller M.R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, Grinten van der C.P.M, Gustafsson P, Jensen R, Johnson D.C, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen O.F, Pellegrino R, Viegi G, Wagner J.** Standardisation of spirometry, *Eur Respir J*, **2005**; 26: 319–338.
84. **Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J.** Interpretative strategies for lung function tests, *Eur Respir J*, **2005**; 26:948-968.
85. **Pierce R.** Spirometry: an essential clinical measurement. *Aust Fam Physician*, **2005**;34(7):535-9.

86. **Brodde OE, Bruck H, Leineweber K.** Cardiac Adrenoceptors: Physiological and Pathophysiological Relevance. *J Pharmacol Sci*, **2006**;100:323 – 337.
87. **Johnson M.** Molecular mechanisms of beta(2)-adrenergic receptor function, response, and regulation. *J Allergy Clin Immunol*, **2006**;117(1):18-24.
88. **Guimaraes S, Moura D.** Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev.* **2001**;53(2):319-56.
89. **Leineweber K, Buscher R, Bruck H, Brodde OE.** Beta-adrenoceptor polymorphisms. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **2004**;369:1–22.
90. **Strosberg AD.** Structure, function and regulation of adrenergic receptors. *Prot Sci*, **1993**;2:1198–209.
91. **Wallukat G.** The Beta-Adrenergic Receptors. *Herz*, **2002**;27:683–90.
92. **Johnson M.** The Beta –Adrenoceptor. *AM J RESPIR CRIT CARE MED*, **1998**;158:146–153.
93. **Johnson M.** Beta2-adrenoceptors: mechanisms of action of beta2-agonist. *Paediatric Respiratory Reviews*, **2001**; 2: 57–62.
94. **Brodde OE, Michel MC.** Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev*,**1999**;51(4):651-90.
95. **Liggett SB.** Update on current concepts of the molecular basis of b2-adrenergic receptor signalling. *J Allergy Clin Immunol*, **2002**;110(suppl):223-8.
96. **Litonjua AA, Silverman EK, Tantisira KG, Sparrow D, Sylvia JS, Weiss ST.** Beta 2-adrenergic receptor polymorphisms and haplotypes are associated with airways hyperresponsiveness among nonsmoking men. *Chest*,**2004**;126(1):66-74.
97. **Ramsay CE, Hayden CM, Tiller KJ, Burton PR, Goldblatt J, Lesouef PN.** Polymorphisms in the beta2-adrenoreceptor gene are associated with decreased airway responsiveness. *Clin Exp Allergy*, **1999**;29(9):1195-203.
98. **Turner SW, Khoo SK, Laing IA, Palmer LJ, Gibson NA, Rye P, Landau LI, Goldblatt J, Le Souef PN.** beta2 adrenoceptor Arg16Gly polymorphism, airway responsiveness, lung function and asthma in infants and children. *Clin Exp Allergy*, **2004**;34(7):1043- 1048.
99. **Summerhill E, Leavitt SA, Gidley H, Parry R, Solway J, Ober C.** Beta(2)-adrenergic receptor Arg16/Arg16 genotype is associated with reduced lung function, but not with asthma, in the Hutterites. *Am J Respir Crit Care Med*, **2000**;162:599–602.
100. **Evora PR, Nobre F,** The Role of G-Proteins in the Pathophysiology of the Cardiovascular Diseases. *Arq Bras Cardiol*, **1999** Feb;72(2):209-29.
101. **Reihnsaus E, Innis M, MacIntyre N, Liggett SB.** Mutations in the gene encoding for the beta 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol*, **1993** Mar;8(3):334-9.
102. **Small KM, McGraw DW, Liggett SB.** Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2003**;43:381-411.
103. **Liggett SB.** Molecular and genetic basis of b2-adrenergic receptor function. *J Allergy Clin Immunol*, **1999**; 103:S42–S46.

104. **Liggett SB.** The pharmacogenetics of b2-adrenergic receptors: relevance to asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **2000**; 105:487–492.
105. **Lipworth BJ, Hall IP, Tan KS, Aziz I, Coutie WJ.** Effects of genetic polymorphism on ex-vivo and in-vivo function of b2-adrenoceptors in asthmatic patients. *Chest*, **1999**; 115: 324-328.
106. **John H. Eisenach, Antonio M. McGuire, Rachel M. Schwingler, Stephen T. Turner and Michael J. Joyner.** The Arg16/Gly β 2-adrenergic receptor polymorphism is associated with altered cardiovascular responses to isometric exercise *Physiological Genomics*, **2004**;16:323-328.
107. **McCole SD, Shuldiner AR, Brown MD, Moore GE, Ferrell RE, Wilund KR, Huberty A, Douglass LW, Hagberg JM.** Beta2- and beta3-adrenergic receptor polymorphisms and exercise hemodynamics in postmenopausal women. *J Appl Physiol*, **2004**;96(2):526-30.
108. **Hall IP, Wheatley A, Wilding P, Liggett BS.** Association of Glu27 β 2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. *Lancet*, **1995**;345: 1213-1214.
109. **Ulbrecht M, Hergeth MT, Wjst M, Heinrich J, Bickeboller H, Wichmann HE, Weiss EH.** Association of beta(2)- adrenoceptor variants with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*, **2000**; 161:469–474.
110. **Lima JJ, Thomason DB, Mohamed MH, Eberle LV, Self TH, Johnson JA.** Impact of genetic polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*, **1999**;65:519–525.
111. **Hellstrom L, Large V, Reynisdottir S, Wahrenberg H, Arner P.** The different effects of a Gln27Glu beta 2-adrenoceptor gene polymorphism on obesity in males and in females. *J Intern Med*, **1999**;245(3):253-9.
112. **Meirhaeghe A, Helbecque N, Cottel D, Amouyel P.** Beta2-adrenoceptor gene polymorphism, body weight, and physical activity. *Lancet*, **1999**;353(9156):896.
113. **Large V, Hellstrom L, Reynisdottir S, Lonnqvist F, Eriksson P, Lannfelt L, Arner P.** Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *J Clin Invest*. 1997 Dec 15;100(12):3005-13.
114. **Arner P, Hoffstedt J.** Adrenoceptor genes in human obesity. *J Intern Med*, **1999**;245(6):667-72.
115. **Cockcroft JR, Gazis AG, Cross DJ, Wheatley A, Dewar J, Hall IP, Noon JP.** Beta(2) adrenoceptor polymorphism determines vascular reactivity in humans. *Hypertension*, **2000**;36(3):371-5.
116. **Snyder EM, Hulsebus ML, Turner ST, Joyner MJ, Johnson BD.** Genotype related differences in beta2 adrenergic receptor density and cardiac function. *Med Sci Sports Exerc*, **2006**;38(5):882-6.
117. **Snyder EM, Beck KC, Dietz NM, Eisenach JH, Joyner MJ, Turner ST, Johnson BD.** Arg16Gly polymorphism of the beta2-adrenergic receptor is associated with differences in cardiovascular function at rest and during exercise in humans. *J Physiol*, **2006**;15:571(Pt 1):121-30.
118. **Bray MS, Krushkal J, Li L, Ferrell R, Kardia S, Sing CF, Turner ST and Boerwinkle E.** Positional genomic analysis identifies the beta(2)- adrenergic receptor gene as a susceptibility locus for human hypertension. *Circulation*, **2000**;101: 2877–2882.

119. **Ranade K, Shue WH, Hung YJ, Hsuing CA, Chiang FT, Pesich R, Hebert J, Olivier M, Chen YD, Pratt R, Olshen R, Curb D, Botstein D, Risch N, Cox DR.** The glycine allele of a glycine/arginine polymorphism in the beta2-adrenergic receptor gene is associated with essential hypertension in a population of Chinese origin. *Am J Hypertens*, **2001**;14: 1196–1200.
120. **Bengtsson K, Orho-Melander M, Melander O, Lindblad U, Rantsam J, Rastam L, and Groop L.** Beta(2)-adrenergic receptor gene variation and hypertension in subjects with type 2 diabetes. *Hypertension*, **2001**;37: 1303–1308.
121. **Snieder H, Dong Y, Barbeau P, Harshfield GA, Dalageogou C, Zhu H, Carter ND, Treiber FA.** Beta2-adrenergic receptor gene and resting hemodynamics in European and African American youth. *Am J Hypertens*, **2002**;15: 973–979,.
122. **Oberkofler H, Esterbauer H, Hell E, Krempler F, Patsch W.** The Gln27Glu polymorphism in the b2- adrenergic receptor gene is not associated with morbid obesity in Austrian women. *International Journal of Obesity*, **2000**;24: 388-390
123. **Merle L. Foss, Steven J. Keteyian.** Fox's Physiological Basis for Exercise and Sport. 6. Edition, Boston: Quebecor Printing Book Group, **1998**:72-77.
124. **Guyton AC, Hall JE.** Enerji Vericiler ve Metabolizma Hızı. Tıbbi Fizyoloji, 11.Ed. Çeviri Ed: Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul **2007**:884-887.
125. **Ganong FW.** Enerji Dengesi, Metabolizma ve Beslenme. Tıbbi Fizyoloji, 20.Ed. Çeviri Ed: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul **2002**: 271-302.
126. **Levine JA.** Measurement of energy expenditure. *Public Health Nutrition*, **2005**; 8(7A):1123–1132
127. **Raj T, D'Souza G, M. Elia, Kurpad AV.** Measurement of 24 h energy expenditure in male tuberculosis Patients Indian. *J Med Res*, **2006**;124:665–676.
128. **Westerterp RK.** Limits to sustainable human metabolic rate. *The Journal of Experimental Biology*, **2001**;204:3183–3187.
129. **David C. Nieman, Gregory A. Trone, Melanie D. Austin.** A new handheld device for measuring resting metabolic rate and oxygen consumption. *J Am Diet Assoc*, **2003**:103;588-593
130. **Lowell BB, Bachman ES.** Beta-Adrenergic receptors, diet-induced thermogenesis, and obesity. *J Biol Chem*, **2003**;278(32):29385-8.
131. **Donahoo TW, Levine JA, Melanson LE.** Variability in energy expenditure and its components. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, **2004**;7:599–605.
132. **Frankenfield DC, Muth ER, Rowe WA.** The Harris-Benedict studies of human basal metabolism: history and limitations. *J Am Diet Assoc*, **1998**;98(4):439-45.
133. **De Lorenzo A, Tagliabue A, Andreoli A, Testolin G, Comelli M, Deurenberg P.** Measured and predicted resting metabolic rate in Italian males and females, aged 18-59 y. *Eur J Clin Nutr*, **2001**;55:208-214.
134. **Scafi L, Marra M, De Filippo E, Caso G, Pasanisi F, Contaldo F.** The prediction of basal metabolic rate in female patients with anorexia nervosa. *Int J Obes Relat Metab Disord*, **2001**;25:359-364.
135. **Schmidt WD, O'Connor PJ, Cochrane JB, Cantwell M.** Resting metabolic rate is influenced by anxiety in collage men. *J Appl Physiol*, **1996**;80:638–42.

136. **Haugen HA, Melanson LE, Tran VZ, Kearney TJ, Hill OJ.** Variability of measured resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr*, **2003** Dec;78(6):1141-5.
137. **Andrea C. Buchholz, M. Rafii, P.B. Pencharz.** Is resting metabolic rate different between men and women? *British Journal of Nutrition*, **2001**;86:641-646.
138. **Knoebel KL.** Energy Metabolism. Physiology. Ed. Selkurt E.E. 5 th ed, A. Little Brown Company, Boston, **1984**: 535-546.
139. **Weyer C, Snitker S, Rising R, Bogardus C, Ravussin E.** Determinants of energy expenditure and fuel utilization in man: effects of body composition, age, sex, ethnicity and glucose tolerance in 916 subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*, **1999**;23(7):715-22.
140. **Poehlman ET, Toth MJ, Ades PA, Calles-Escandon J.** Gender differences in resting metabolic rate and noradrenaline kinetics in older individuals. *Eur J Clin Invest*, **1997**;27(1):23-8.
141. **Westerterp RK, Plasqui G.** Physical activity and human energy expenditure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **2004**;7:607-613.
142. **Aydemir Ö.** Konsültasyon-Liyezon Psikiyatrisinde Yaşam Kalitesi Ölçümü: Kısa Form-36 (SF-36). *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, **1999**;7 (Ek Sayı 2):14-22
143. **Weir J. B. De V.** New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol Land*, **1949**;109: 1-9.
144. **Berg R, Morgenstern NE.** Physiologic changes in the elderly. *Dent Clin North America* **1997**;41 (4): 652-68.
145. **Culham EG, Jimenez HA, King CE.** Thoracic kyphosis, rib mobility, and lung volumes in normal women and women with osteoporosis. *Spine*, **1994**;19(11):1250-5.
146. **Elkin SL, Fairney A, Burnett S, Kemp M, Kyd P, Burgess J, Compston JE, Hodson ME.** Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. *Osteoporos Int*, **2001**;12(5):366-72.
147. **Karadag F, Cildag O, Yurekli Y, Gurgey O.** Should COPD patients be routinely evaluated for bone mineral density? *J Bone Miner Metab*, **2003**;21:242.
148. **Cimen OB, Ulubas B, Sahin G, Calikoglu M, Bagis S, Erdogan C.** Pulmonary function tests, respiratory muscle strength, and endurance of patients with osteoporosis. *South Med J*, **2003**;96(5):423-6.
149. **Ijuin M, Douchi T, Matsuo T, Yamamoto S, Uto H, Nagata Y.** Difference in the effects of body composition on bone mineral density between pre- and postmenopausal women. *Maturitas*, **2002**;43:239-44.
150. **Macho-Azcarate T, Marti A, Calabuig J, Martinez JA.** Basal fat oxidation and after a peak oxygen consumption test in obese women with a beta2 adrenoceptor gene polymorphism. *J Nutr Biochem*, **2003** May;14(5):275-9.
151. **Moore GE, Shuldiner AR, Zmuda JM, Ferrell RE, McCole SD, Hagberg JM.** Obesity gene variant and elite endurance performance. *Metabolism*, **2001** Dec;50(12):1391-2.

ÖZGEÇMİŞ

02 Temmuz 1980 yılında Tarsus'ta doğdu. İlkokulu Tarsus Yeşiltepe İlkokulu'nda, ortaokulu Tarsus Kasım Ekenler İlköğretim Okulunda ve lise eğitimini Tarsus Cumhuriyet Süper Lise'sinde tamamladı. 1999–2003 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulunda lisans eğitimini tamamladı. 2004 yılında Mersin Üniversitesi Sağlık bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladı.

Halen Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine devam etmektedir.