



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OSTEOPOROZ'LU HASTALARDA SERUM LEPTİN DÜZEYLERİNİN
BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Hatice Burçak TÖRNÜK DUMAN
(201392041020)**

**Biyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Şeker DAĞ**

**SİVAS
2017**

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OSTEOPOROZ'LU HASTALARDA
SERUM LEPTİN DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Hatice Burçak TÖRNÜK DUMAN
(201392041020)**

**Biyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Şeker DAĞ**

**SİVAS
2017**

Hatice Burçak TÖRNÜK DUMAN' ın hazırladığı ve “**Osteoporoz’lu Hastalarda Serum Leptin Düzeylerinin Belirlenmesi**” adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı **Yrd. Doç. Dr.Şeker SAĞ**
Cumhuriyet Üniversitesi

Jüri Üyesi **Prof. Dr. Serdar KOCA**
Adnan Menderes Üniversitesi

Jüri Üyesi **Yrd. Doç. Dr. Ahmet KARADAĞ**
Cumhuriyet Üniversitesi

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır

Prof. Dr. İdris ZORLUTUNA
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 20.08.2014 tarihli ve 7 sayılı kararı ile kabul edilen Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazımı Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) Komisyonu tarafından F-448 Nolu proje kapsamında desteklenmiştir.



Bütün hakları saklıdır.

Kaynak göstermek koşuluyla alıntı ve gönderme yapılabilir.

© Hatice Burçak Törnük Duman

ETİK

Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- ✓ Bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- ✓ Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- ✓ Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere, bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- ✓ Bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ✓ Tezin herhangi bir bölümünü, Cumhuriyet Üniversitesi veya bir başka üniversitede, bir başka tez çalışması olarak sunmadığımı; beyan ederim.

20.09.2017

Hatice Burçak TÖRNÜK DUMAN

ÖZET
OSTEOPOROZ'LU HASTALARDA
SERUM LEPTİN DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Hatice Burçak TÖRNÜK DUMAN

Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Şeker DAĞ

2017, 40+x

Günümüzün hastalıklarından biri olan osteoporoz kemik metabolizmasındaki bir bozukluk sonucunda iskelette ortaya çıkan ve kemiklerin çok kolay kırılabilmesine sebep olan bir hastalıktır.

Peptid yapıda bir hormon olan Leptin, enerji homeostazı ve enerji harcamalarının düzenlenmesinde rolü olduğu biliniyordu. Son birkaç yılda leptinin nöroendokrin regülasyon ve kemik metabolizmasında da önemli bir rol oynadığını keşfedildi. Leptin, kemik metabolizmasını dolaylı ve dolaysız yollar kullanılarak etkiler. Hem hayvan hem de insan çalışmalarında leptin eksikliği ile ilgili kemik anormalliklerine neden olabilir. Bu nedenle osteoporoz teşhisi konulan bireyler ile sağlıklı bireylerin serum leptin seviyeleri; tespit edilerek osteoporoz göstergesi olan DXA ölçüm değerleri ve parathormon, D vitamini, Ca^{+2} ve fosfat değerleri ile etkileşimini ve sağlıklı bireylerle kıyaslanması yapılarak kemik sağlığı üzerinde leptinin etkileri araştırıldı.

Her iki gruptaki bireylerin ölçülen değerleri karşılaştırıldığında Ldxa ve Fdxa yönünden gruplar arası farklılık bulunurken ($p<0,05$); ölçülen diğer tüm parametreler yönünden çalışma grupları arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). Kontrol grubunda Leptin ile VKİ arasında aynı yönlü ($r=0,87$) bir ilişki bulunurken; Hasta grubunda Leptin ile VKİ arasında aynı yönlü ($r=0,72$) bir ilişki bulunmuştur. Bu iki değer de istatistiksel olarak önemli ve kuvvetlidir.

Anahtar Kelimeler: Leptin, Osteoporoz, DXA

ABSTRACT

DETERMINATION OF LEVELS OF SERUM LEPTIN IN OSTEOPOROSIS

Hatice Burçak TÖRNÜK DUMAN

Master of Science Thesis, Department of Biology

Supervisor: Asst. Prof. Şeker DAĞ

2017, 40+x

Osteoporosis, one of today's diseases, is a disease that occurs in the scapular and causes the bones to break very easily. Leptin, a hormone in the peptide structure, was known to play a role in regulating energy homeostasis and energy expenditure.

Over the last few years, leptin has also been found to play an important role in neuroendocrine regulation and bone metabolism. Leptin effects bone metabolism using indirect and direct pathways. Both animal and human studies may cause bone abnormalities associated with leptin deficiency. For this reason, serum Leptin levels of healthy subjects and individuals diagnosed with osteoporosis; and the effects of leptin on bone health were investigated by comparing with DXA measurement values and parathormone, D vitamine, Ca + 2 and phosphate values, which are osteoporosis indicators, and comparison with healthy subjects.

When the measured values of the individuals in both groups were compared, there was a difference between the groups in terms of Ldxa and Fdxa ($p < 0,05$); the differences between the study groups were found to be insignificant in terms of all other measured parameters ($p > 0,05$). In the control group, there was a relationship between Leptin and VKI in the same direction ($r = 0.87$); In the patient group, a similar relationship was found between Leptin and VKI ($r = 0.72$). These two values are statistically significant and strong.

Key words: Leptin, Osteoporosis, DXA

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Osteoporoz	1
1.1.1. Osteoporozun Nedenleri.....	2
1.2. Leptin	2
1.2.1. Leptinin Osteoporoz Üzerindeki Etkisi.....	5
1.2.1.1. Osteoporozun kemik üzerine etkisinin olası mekanizmaları şunlardır	5
1.3. Leptinin Yapısı.....	8
1.3.1.1. Leptinin Metabolizma Üzerindeki Etkisi	9
1.3.1.2. Leptinin Sentezi	10
1.3.1.3. Leptinin Sinir Sistemi Üzerindeki Etkisi	12
1.3.1.4. Leptinin Üreme Sistemi Üzerindeki Etkisi	13
1.3.2. Kemik.....	14
1.3.2.1. Kemik Yapısı	14
1.3.2.2. Kemik ve Gelişimi	15
1.3.2.3. Kemik Fizyolojisi.....	16
1.3.2.4. Leptin Kemik ilişkisi.....	19
1.4. Elisa Testi.....	20
2. MATERYAL ve METOD	22
2.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal ve Sarf Malzemeleri	22
2.2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar	22
2.3. Kan Örneklerinin Toplanması.....	23
2.4. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	23
2.5. Kemik Kütlesi Ölçümü	23
2.6. Leptin Analizi.....	23
2.7. Hesaplama:	24
3. BULGULAR	25
4. TARTIŞMA ve SONUÇ	27

5. KAYNAKLAR	29
EKLER	35
Ek 1 Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu	35
Ek 2. Steoporoz’lu Has Talarda Serum Leptin Düzeylerinin Belirlenmesi	38
ÖZGEÇMİŞ	40



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Her iki gruptaki bireylerden elde edilen ölçümlerin karşılaştırılması..... 26



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Leptin salınımı ve etkileri	9
Şekil 2. Uzun kemik.....	15
Şekil 3. Leptin standart eğrisi	24



KISALTMALAR DİZİNİ

KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
AgRP	: Agouti-related peptid
ARC	: Arkuat nükleus
TAG	: Triacylglycerol
YA	: Yağ Asidi
SXA, SPA	: Single enerji X ray absorbtometry
DEXA, DPA	: Dual enerji X ray absorbtometry
ZKK	: Zirve Kemik Kütlesi
KBB	: Kan Beyin Bariyerleri
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
Lep	: İnsanlarda obeziteden sorumlu gen
Ob	: Farelerde obeziteden sorumlu gen
NPY	: NöropeptitY
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
SS	: Standart Sapma
DM	: Diabetes Mellitus

1. GİRİŞ

1.1. Osteoporoz

Osteoporozun uluslararası olarak tanımlanmış hali; “düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artış ile karakterize, sistemik bir iskelet hastalığı” şeklindedir. Son çalışmalarda osteoporoz tanımında ‘kemik kalitesi’ kavramı ortaya atılmıştır. Kemik yoğunluğu ve kemik kalitesi, kemik gücünü belirleyen en önemli parametrelerdir.

Tıpta; osteoporoz kemik gücünün azalması ile kırıklara yatkınlığın arttığı sistemik bir iskelet sistemi hastalığı olarak literatürde yer almıştır. Osteopeni ise, kemik mineral yoğunluğu (KMY) normal parametrelerden daha az olduğu durum olarak tanımlanmıştır. Bu durum bireyin kemiklerinin eski gücünde olmadığını göstermektedir. Osteopenisi hastalarında kemik mineral yoğunluğu daha da düşerse osteoporoz (kemik erimesi) denilen daha ileri boyuttaki hastalık gözlenir. (Zhang ve ark., 1994). 1996’da Amsterdam Dünya Osteoporoz Kongresi’nde alınan ortak karara göre; Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık tanımına göre osteoporoz terimi yeniden düzenlenmiştir (Zeng ve ark., 1997):

Normal: Genç erişkin bireye göre kemik mineral yoğunluğunu (KMY) ve kemik mineral içeriğinin (KMİ) 1 standart sapmanın (SS) altında olması.

Osteopeni: KMY’nin genç birey erişkine göre -1,0 ile -2,5 SS arasında olması

Osteoporoz: KMY’nin genç birey erişkine göre -2,5 SS’ dan fazla olması.

Yerleşmiş osteoporoz: KMY’nin genç birey erişkine göre -2,5 SS’ dan fazla değere sahip olması ve bunun yanı sıra birden fazla kırık bulunması (Hill ve ark., 1998).

1.1.1. Osteoporozun Nedenleri

Osteoporozu neden olan yaygın durumlar; iç salgı bezleri hastalıkları (tiroid hormon fazlalığı, çocuk diyabeti, cinsiyet hormonları azlığı) bazı ilaçlar (kortizon, sara ilaçları, heparin), bazı kanser ilaçları, alüminyumlu antasidler, diyet yetersizliği (kalsiyum, D ve C vitamini eksikliği, yağlı ishallere, psikojenik iştahsızlık ve aşırı zayıflama, mide-barsakların ameliyatla alınması), diğer nedenler (uzun süre yatakta yatma, böbrek yetmezliği, akdeniz anemisi, kalıtsal hastalıklar, yanlış yaşam tarzı, sigara içimi, aşırı alkol alımı, hareketsiz bir yaşam) gibi.

Diabetes Mellitus (DM) dünya da yayılış gösteren sistemik hastalıklardan biridir. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artan osteoporoz ise birey yaş ortalamasının artması ile önemli sağlık sorunlarından biri olarak görülmektedir. Bu iki hastalık da özellikle yaş ortalamasının artması ile toplumda hastalığın yayılması ve ölümlerle sonuçlanma ihtimalini artırır. Bu sebepten DM ve osteoporoz ilişkisi ve neden olan konular önemini korumaktadır.

1.2. Leptin

Leptin Yunancadaki karşılığı zayıf anlamına gelen 'leptos' köken almıştır. Leptin yağ dokudan salgılanan 167 aminoasitten oluşan, kanda bir protein kümesine bağlanarak hareket eden, Merkezi sinir sistemi (MSS)'nde beslenme alışkanlığını ve enerji metabolizmasını düzenleyen sinir hücreleri üzerinde etkili bir peptiddir. Hipotalamustaki iştah bölgesinin 1940'lerde ventromedial nükleustaki bilateral bölgelerde deneysel olarak obeziteye neden olduğu gözlenmiştir. 1950'lerde ratlarda yapılan deneylerde, yağ dokudan sentezlenen bir hormonun hipotalamus ile birlikte çalıştığı ve vücut ağırlığını kontrol ettiği gözlenmiştir. Ancak 1994'e kadar farelerde yapılan çalışmalarda *ob* geni obezite geni olarak tanımlanmıştır. İnsanlarda *ob* genine karşılık gelen *Lep* geni olarak adlandırılır ve 7q31.3 nolu kromozom bölgesinde bulunmaktadır (Speroff ve ark., 2005). Enerji harcaması; bazal metabolizma hızı, diyet ve ortam ısısı ile uyarılan ısı üretimi ve fiziksel aktivite için gerekli enerjiden oluşur. Kemirgenlerin lateral ventrikülünde bulunan leptin reseptörü, farelerde beslenmeyi azaltarak, metabolizmanın düzenlenmesi ve ısı artışı ile kilo kaybına neden olur. Hipotalamik bir peptid olan nöropeptid Y'nin (NPY) ekspresyonunun ve

salgı düzeyinin düşmesi ile ilgilidir. NPY; 36 aminoasitten meydana gelen, farenin beynine uygulandığında yeme merkezini baskılayan bir polipeptiddir. NPY; beslenmeyi baskılar, ısı üretimini düşürür, insülin ve kortizol salgısını artırır (Speroff ve ark., 2005). Kadınlarda bir günlük leptin seyri erkeklerden daha yüksektir, günlük ritmi erkeklere göre daha düşüktür ve bu etkilerin yağ kütlesi ile ilişkisi yoktur. (Saad ve ark., 1998). Günlük leptin ritmi zamana bağlı görünmemektedir. Bu periyot da önemli olan yemek zamanı ve insülinidir. (Schoeller ve ark., 1997). Günlük değişim gösteren diğer hormonlar da NPY, kortikosteroidler, katekolaminler, kan plazmasında leptin düzeyini etkileyebilir, bunun yanı sıra günlük ritmi de düzenleyebilirler (Saad ve ark., 1998). Leptini bağlayan proteinlerde kan plazmasında leptin seviyesini belirler. (Sinha ve ark., 1996). İştah üzerinde olumsuz enerji üzerinde olumlu etkisi olan leptin hormonunun obez bireylerde az olması beklenir buna rağmen çalışmalar bunu yansıtmamaktadır. Obez bireylerde sağlıklı bireylere göre serumdaki leptin düzeyi oldukça yüksektir. Bu durumun temel nedeni hipotalamustaki reseptörlerin duyarsızlaşmasıdır (Considine ve ark., 1996; Seufert ve ark., 1999). Obez hastalarında leptin düzeyi ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında pozitif bir ilişki görülürken sağlıklı bireylerde bu ilişki görülmemektedir (Dagogo ve ark., 1996; Ruige ve ark., 1999). Bireylerde görülen obezitenin tek nedeni leptin eksikliği değildir. Leptinin kendisine karşı gösterdiği direç de obeziteye neden olur. Leptinin kendine karşı dirence neden olan efektör düzeyidir. Bu dirence karşı koymak için daha yüksek leptin gereklidir, bu durum yağ dokudan daha fazla leptin salgılanmasını sağlar, böylece leptin üreten yağ dokusunda da artış görülür. Leptin direnç sendromunun en sık görülen nedeni, leptin reseptörlerinde veya post-reseptör işlevindeki bir bozukluktur. Leptin hormonun etkinlik gösterebilmesi için Kan Beyin Bariyerleri (KBB)'ni geçmek zorundadır ve bu geçiş doymuş yağ asidi taşıyıcılarına bağlı olduğundan taşıyıcı mekanizmasındaki sorunda leptin direncine neden olur. KBB'den geçişteki aksaklık dolaşımdaki leptin direncinde rol oynar, MSS içindeki leptinin etkisini değiştirmez (Banks ve ark., 2004). Beyin bölgelerinden hipotalamus leptini en hızlı alan kısımdır. Bunun yanı sıra en yavaş leptin alımı serebral kortekste gerçekleşir (Campfield ve ark., 1995). Leptin beyin ve diğer dokularda yerleşik reseptörlere sahiptir ve bu reseptörler aracılığıyla beslenme, termogenez, immun sistem, üreme, kemik dansitesi, beyin gelişimi, hemodinami, solunum, sempatik sinir aktivitesi ve karaciğerde insülin-ilişkili fonksiyonların düzenlenmesinde görevli

olduğu tespit edilmiştir.

Leptin fonksiyonel olarak MSS'nde daha etkindir. Leptin eksikliğinde beyin kütlelerinde azalma, sinir hücrelerinde yapısal bozukluklar olduğu gözlenmiştir (Hekimoğlu, 2006).

Obezitenin tek nedeni leptin eksikliği değildir. Leptinin enerji dengesi ve reproduksiyon üzerine önemli fizyolojik ve patofizyolojik işlevleri bulunur. Düzenli salgılamada, metabolik sinyallerin ulaşması ve reproduktif aksın düzenlenmesi için önemlidir (Speroff ve ark., 2005). İnsanlarda leptinin büyük bir çoğunluğu, hedef dokularda ligand biyoaktivitesini ve biyoyararlanımını düzenleyen en az iki serum makro molekülüne bağlı olarak dolaşır (Houseknecht ve ark., 1996). Yağ dokusunun düşük olması vücuttaki bağlı formunu artırır. Kan serumundaki serbest leptin düzeyleri zayıflarda obezlere göre daha düşüktür. Bağlı leptin ve leptin reseptör seviyeleri ise benzerdir (Sinha ve ark., 1996; Houseknecht ve ark., 1996). Serbest leptinin çevrimi proteolitik olaylar ve artmış atılımı nedeniyle daha hızlıdır. Uzun süreli beslenmeme durumunda serbest leptin değeri azalır ve bu durum zayıf olanlarda daha belirgindir. Bağlı leptinde ise zayıf ve obezlerde herhangi bir farklılık gözlenmez (Sinha ve ark., 1996). Serbest-total leptin oranı sabit değildir. Dolaşan bağlayıcı proteinler ve serbest leptin arasında değişken bir denge vardır. Bu denge metabolik/nütrisyonel durumdan etkilenmektedir. Yağ dokudan salgılanan bağlı leptinin, leptin regülasyonunda önemli olduğu tahmin edilmektedir (Brabant ve ark., 2002). Fiziksel aktivitelerin leptin seviyesi üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Araştırmacıların büyük çoğunluğu fiziksel aktivitenin leptin değerini azalttığını ileri sürerken diğer grup araştırmacılar ise herhangi bir etkiye sahip olmadığını belirtir. Uzun süreli ve ağır egzersizlerde leptinin diüurnal ritmin dalga genişliğini baskılamaktadır. Aşırı yoğun egzersizlerde bozulan beslenmenin düzenlenmesi için leptin baskılanmalıdır. Yapılan bazı araştırmalarda leptinin azalmasının egzersiz sonrasında gerçekleştiğini savunur. Bu azalma sirkadiyen ritme ve/veya diüurnal azalmaya ve egzersiz ile meydana gelen hormonal değişimlere bağlanabilir (Özen ve Özen, 2011).

Sağlıklı bireylerde leptin seviyesini, ilk olarak adipoz dokusundaki salınımı belirlese de, dolaşımdan atılması böbrek fonksiyonları ile belirlenir. Son zamanlarda yapılan

çalışmalar da böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek leptin atılımındaki hasarın, leptin seviyesini artırdığını ve bu artışın böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunun anlaşılmasını sağlamıştır. Leptin seviyesindeki yükseklik kronik böbrek yetmezliği hastalarında iştah kaybına neden olur. Kronik hepatitli hastalarda serum leptin seviyesi belirgin olarak düşüktür. Fakat kronik hepatit C'li hastalarda karaciğerin yağlanma derecesinin serum leptin seviyesine bağlı olmadığı ve fibrozisin de leptin seviyesi ile etkilenmediği gösterilmiştir. Karaciğer tahribatları ile serum leptin seviyesi arasında bir ilişki bulunamamıştır (Uygun ve ark 2000), alkole bağlı semptomlarda ise leptin seviyesinde artış görülür ve karaciğerin yağlanmasında kötüye gidiş görülür.

Obez bireylerde leptin düzeyi ile VKİ arasında pozitif bir ilişki vardır. Leptinin çocukluk döneminden itibaren metabolik hızı artırma yeteneği vardır. Leptin reproduktif fonksiyonlarda da görevlidir. Normal dişi farelere leptin uygulandığında pubertenin hızlandığı gözlenmiştir. Leptin gen ekspresyonu miyom taşıyan dişi bireylerde gözlenirken sağlıklı bireylerde gözlenmez. İştahı ve enerji harcanmasını regule eden leptin reproduktif ve nöroendokrin sistemde de önemli görevleri vardır (Gültürk ve İmir, 2006).

1.2.1. Leptinin Osteoporoz Üzerindeki Etkisi

1.2.1.1. Osteoporozun kemik üzerine etkisinin olası mekanizmaları şunlardır:

- Negatif kalsiyum dengesine yol açan artmış idrarla atılımı kalsiyumun bağırsaklardan emilimi
- Vitamin D metabolizmasındaki değişiklikler
- İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri
- Obezite
- Kollajen miktarının azalması

İnsülinin kemik dokuda da yapım reaksiyonları üzerinde etkili olması osteoporozlu

hastalarda kemik dokuyu metabolizmal olarak etkiler. İnsülinin osteoblast ve osteoklastlar üzerine doğrudan etkisi vardır. Ayrıca seks hormon bağlayıcı globulini azaltıp, serbest östrojen ve testosteron düzeylerini artırarak KMY'ni artırıcı yönde etkisi vardır (Issa ve ark., 2011).

Kemik iliği kök hücreleri hem osteoblastların hem de adipositlerin kaynağıdır. Yağ hücrelerinden salgılanan leptin ve adiponektinin enerji dengesi üzerinde de etkilidir. Kemikğin yeniden yapılması, yağ dokusu duyarlılığı ve insülin salınımı ile de bağlantılıdır (de Paula ve ark., 2010). İnsülin kemik dokuyu etkilediğinde tüm iskelet sistemi üzerinde etkili değildir (Merlotti ve ark., 2010; Melton ve ark., 2008). İnsülin tedavisi alan hastalarda komplikasyon riski fazladır. İnsülin kandaki leptin seviyesini etkiler bu nedenle doygunluk hormonu olarakta bilinir. Buna rağmen bireylerde yapılan çalışmalarda insülinin doğrudan leptini etkilemediği tespit edilmiştir. (Pratley ve ark., 1997; Schoeller ve ark., 1997). Bunun yanı sıra kronik insülin hastalarında leptin konsantrasyonu belirgin şekilde artırdığı görülmektedir (D'Adamo ve ark., 1998; Kolaczynski ve ark., 1996).

Çocukluk döneminde ulaşılan Zirve Kemik Kütlesi (ZKK) erişkin dönemdeki kemik sağlığını etkiler. Bu durum osteoporozun tıp bilminde önemini artırmıştır. Osteoporoz; düşük kemik kitlesi, kemik dokusundaki trabekulada incelme-perforasyon ile belirlenen yapısal bozukluk, kemik dayanıklılığında azalma ve böylelikle kırılabilirliğin artması olarak tanımlanabilir. Kemik kütlesinde azalma; ZKK'ne gelmede yetersizlik, kemik rezorbsiyonunda artış, kemik formasyonunda yetersizlikten kaynaklanabilir (Iwaniec ve ark., 1998). Çocuklarda patolojik durumun temel sebebi ise kemik mineralizasyonundaki düşük değere bağlı anormal mineral/protein oranıdır. Osteoporoz; biyokimyasal testleri ve kemik mineral yoğunluk ölçümleri ile değerlendirilir. Biyokimyasal göstergeler ile metabolik durumda değerlendirilir. Yıkım göstergeleri olarak idrar hidroksiprolin, tip 1 kollajen piridinyum çapraz bağı (serbest veya bağlı piridinolin, serbest veya bağlı deoksipiridinolin) ve tip 1 kollajen çapraz bağ telopeptidleri (aminoterminal ve karboksiterminal) incelenir. Yapım göstergeleri ise serum alkalin fosfataz, kemik spesifik alkalin fosfataz, osteokalsin, tip 1 kollajen propeptidleri analiz edilir. (Kolaczynski ve ark., 1996). Kemik mineral yoğunluğu iskelet sisteminin

değerlendirilmesinde önemli bir parametredir. Çünkü kemik kütlesi; iskelet gücünü-kuvvetini-dayanıklılığını % 80-90 oranında belirtir.

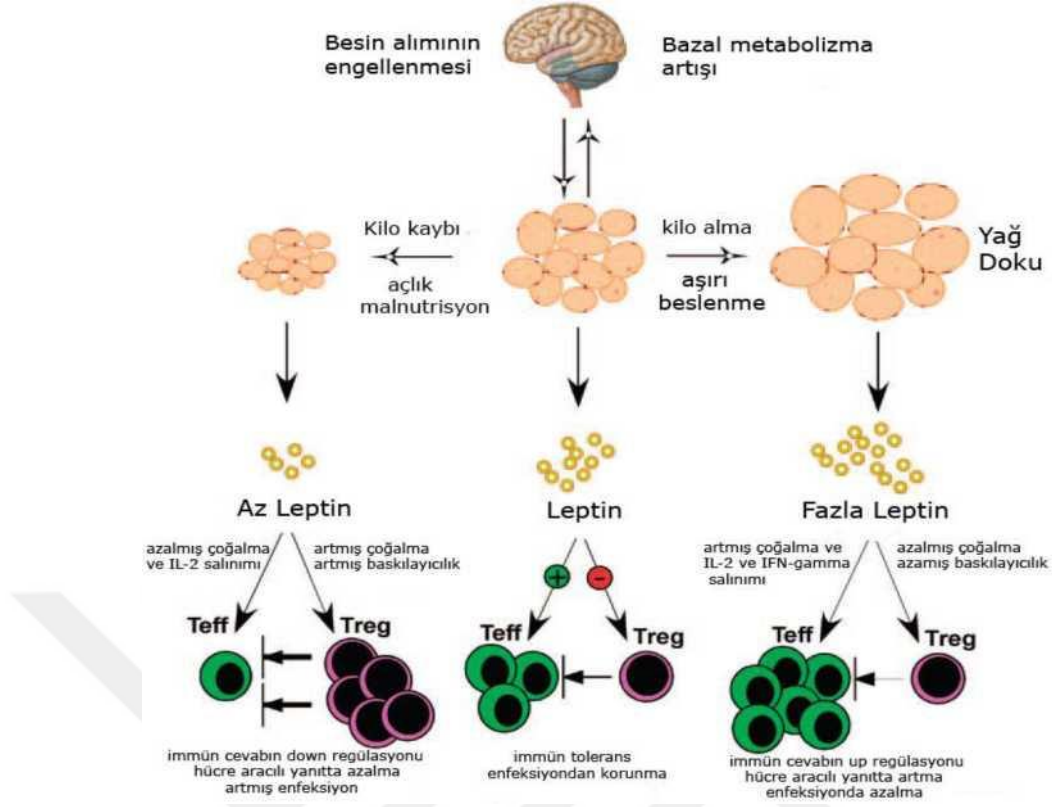
Menapoz sonrası dönem kadınlarında kemik kırılmalarındaki artış önemlidir. Menapoz sonrası kadınlarda kemik kırılma oran tahminleri çocukluk ve ergen dönemine göre daha yüksektir. Bu sonuçlar kronik hastalarda, ergenlik ve çocukluk dönemindeki örneklemin kısıtlı olmasındanda kaynaklanmaktadır. Kemik mineral yoğunluk değerlendirmesi; konvansiyonel radyografi, kantitatif kompitörize tomografiler, ultrasonografi, lineer absorpsiyon yöntemleri (dual enerji X ray absorbtometry-DEXA, DPA ve single enerji SXA, SPA) yöntemleri kullanılır. Kemik mineral içeriği (g) ve alan (cm^2)- yoğunluk (cm^3) şeklinde elde edilir. Buna göre kemik mineral içeriği / alan (g/cm^2) ve kemik mineral içeriği/yoğunluğu (g/cm^3) bilgileri elde edilir. Ancak burada önemli olan verilerin yaşa göre sağlıklı grupla karşılaştırılması yani z skoru (z-skoru: Bireyin KMY değerini kendi yaş grubu KMY değeri ile karşılaştıran ölçütü belirtir) ile değerlendirmesidir. z skoru (-2) altında olduğu durumda osteoporoz, (-1) altında olduğunda da osteopeni teşhis edilir. Aksi halde t skoru (Bireyin KMY değerini genç erişkin değeri ile karşılaştıran ölçüttür) ile yani genç erişkin sağlıklı grup ZKK'e göre yapılan değerlendirmelerde yanlış osteoporoz yorumları yapılır. Kemik dansitometresinin ölçümü yapan farklı cihazlar vardır. Örneğin DEXA için Hologic, Norland, Lunar örnek olarak verilebilir. Kullanılan bu cihazların ölçtüğü değerlerin birbirine çevrimi yapılmalıdır aynı zamanda kullanılan yöntem, etnik-ırksal özelliklere, cinsiyet, puberte, boy ve kemik yaşına göre düzeltmeler yapmak, bilimsel açıdan daha sağlıklı sonuçlar verir. (Klein ve ark., 1996). Klinik olarak DEXA sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Hızlı çekim, düşük radyasyon, kemik/yumuşak doku ayrımı - yağsız vücut kitle ölçümü yapabilme özelliği, kemik mineral içeriği ve kemik mineral yoğunluğunu ölçebilme özellikleri vardır. Fakat kemiğin fiziksel özelliklerinden kaynaklanan hatalar genellikle kemikte derinlik ve mineral yoğunluğunda standart olmaması DEXA'nın güvenilirliğinde sorun oluşturmaktadır. DEXA'daki bu sorunları gidermek için ön-arka ve lateral çekimler, matematiksel formüller ile volümetrik hesaplamalar, regresyon modelleri kullanılmaya başlamıştır. Hacimsel değerlendirmede kemik kalınlığı da dikkate alındığında sonuçların güvenilirliği artar. Bunun yanı sıra ergenlik döneminde ve çocuklarda volümetrik değerlendirmeler yine de yaş ve boya

bağımlıdır. DEXA'nın geliştirilmesi ile 20 yaş altı da kullanım rehberine girmiştir. (Kume ve ark., 2002). Bu durum da sadece yaş-cinsiyete göre oluşturulan z skorları ile KMY değerlendirilmeli t skorları kullanılmamalıdır. Osteoporoz tanısında, tek başına dansitometre ile konmamalı z skoru $< - 2$ ise aşağıdaki tanımlamalar kullanılmalıdır: kronolojik yaşa bakıldığında kemik yoğunluğunun yaşa göre daha düşük olması beklenir. Ölçümde özellikle omurga ve tüm vücut ölçümü tercih edilmelidir. Böylece kemik mineral yoğunluğu değeri erken yaşta kırık olasılığını net tanımlar, klinik muayinesinde bu veriler kullanılmalıdır ve raporlamada dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır: Kemik boyutuna/Puberte derecesine/Kemik olgunluğuna/Vücut kompozisyonuna göre tekrarlayan ölçümler; aynı cihaz - teknik ve bilgisayar programı ile yapılmalıdır.

1.3. Leptinin Yapısı

Leptin, Zhang ve ekibi tarafından 1994 yılında ortaya atılmıştır. Sonrasında üzerinde geniş incelemeler yapılan obezite geninin 167 aminoasitli helikal sitokin familyasına ait adipositler tarafından salgılanan protein yapılı bir hormondur. İlk olarak doyumluk ve enerji dengesi ile ilgili olduğu ifade edilen leptinin adipositlerden hipotalamusa geri bildirimini (feedback) etkili antiobezite faktörü olduğu tespit edilmiştir. (Zhang ve ark., 1994). Deney hayvanları ve insanlarda yapılan çalışmalarda vücut ağırlığı ve beslenmenin düzenlenmesinde leptinin önemine değinilmiştir (Considine ve ark., 1996).

Leptinin yapısı interlökin IL-6 ve IL-11 ile benzerlik gösterirken, leptin reseptörü de IL-6 reseptörü ile benzerlik göstermektedir (Angello ve ark.,1998). Leptinin beslenme ve bazal metabolizma da düzenleme gibi görevleri vardır. Sitokin olarak timik homeostazı ve IL-1 ve tümör nekroz faktör gibi akut faz reaktanlarının salınımını etkiler. Diğer proinflammatuar sitokinler gibi T helper 1 (TH1)- hücre diferansiyasyonuna yardımcı olur ve hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hastalıklarda bağışıklık yanıtlarının başlatılmasında rol oynar (La Cava ve Matarese, 2004).



Şekil 1. Leptin salınımı ve etkileri

1.3.1.1. Leptinin Metabolizma Üzerindeki Etkisi

Leptinin lökosit sentezi üzerindeki olumsuz etkisi ile, eritropoietinin eritrositlerin sentezinde uyarıcı etkisi vardır. Bakteriyel antijenlere benzer şekilde leptin, makrofajları da uyarır, makrofajların fagositik etkilerini artırır ve makrofajlardan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin salgısını uyarır. Bu durum leptinin bağışıklık üzerindeki etkisini belirtir. Leptin-eksikliği veya leptin- reseptör-eksikliği immün ve inflamatuvar yanıtları değiştirmektedir. Enerji ve besin yetersizliği bağışıklık sisteminin yetersizliği ölüme yol açabilir. Açlık özellikle T-lenfosit baskılayarak vücut direncini düşürür. T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan leptin, T lenfositlerin cevabını düzenler. Açlık sırasındaki nöroendokrin ve bağışıklık sistemi bozukluklarına leptin azlığı neden olmaktadır (Faggioni ve ark., 2001).

Leptinin, büyüme hormonu üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Büyüme hormonu leptin ilişkisi ile ilgili iki farklı görüş vardır. birine göre leptin tahminen büyüme

hormonu salınımını baskılar çünkü leptin direnci bu etkiyi baskılar (Scacchi ve ark., 1998). Farklı bir görüşte leptin büyüme hormonu salınımını baskılamakta böylece obez bireylerde düşük büyüme hormonu salınımı olmaktadır (Casanueva ve Dieguez, 1998).

Leptin eksikliği ya da direnç durumu obezite, diyabet ve infertilite ile sonuçlanmaktadır. Leptinin antiobezite, üreme, hematopoez, anjiogenez, kan basıncı, büyüme, kemik hacmi, lenfoid organ homeostazı ve T lenfosit sistemleri gibi birçok sistem üzerinde geniş etkisi vardır (Hekimoğlu, 2006). Leptin, hipotalamus ve endokrin sistem üzerinde önemli etkilere sahiptir. (Meier ve Gressner, 2004). Leptin Yağ asidi (YA) oksidasyonunu arttırarak ve triacylglyserol (TAG) depolarını azaltarak iskelet kası YA metabolizması üzerinde de büyük etki gösterir (Dyck, 2005). Leptinin, vücut kası YA metabolizmasını etkilediği bilinmektedir (Muio ve ark., 1997). Çalışmalar, leptinin kas içi TAG havuzundaki YA sentezini azalttığı ve YA yakımını etkilediği bilinir (Özen ve Özen, 2011). Leptinin yapılan çalışmalarda metabolik hızı arttırmakta ve beslenmeyi azaltmaktadır (Pelleymounter ve ark., 1995). Dışardan leptin uygulaması ile farelerde O₂ tüketimi (VO₂) artmış ama kontrol grubundaki farelerde artış olmamıştır. Ayrıca deney grubunda gözlenen VO₂'deki artış düşünüldüğünde farelerde leptin eksikliğinin metabolik hızın azalmasına neden olduğu görülmüştür. Çalışmalarda leptin eksikliği olan farelerde yağın önemli bir enerji kaynağı olmadığı görülür (Breslow ve ark., 1999).

1.3.1.2. Leptinin Sentezi

Leptin vücutta yağ doku tarafından sentezlenen önemli bir hormondur. Yarı ömrü yaklaşık yarım saattir ve yemeklerden 2- 3 saat sonra salgılanır. Salınım günlük düzene sahiptir genel olarak metabolizmal hız yani oksijen tüketimine bağlı olarak sabah erken saatlerde artarken, öğleden sonra en düşük düzeye iner (Sinha, 1997). Leptinin kandaki seviyesi, kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum, kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve cilt altı/ visseral yağ oranının daha fazla olması ile ilgilidir (Ostlund ve ark., 1996). Leptin düzeyinin ana belirleyicisi, vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksidir (VKİ). Ayrıca insülin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini baskımlarken tiroid hormonu, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde baskılayıcı

etki gösterir (Frederich ve ark., 1995; Trayhurn ve ark., 1995). Leptinin vücuttaki rolü, beyin üzerinde beslenme ve enerji metabolizmasını olumsuz geri bildirim ile düzenleyerek obeziteyi engeller. Bunun yanı sıra cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, anjiogenez ve osteogenezde etkilidir (Pelleymounter ve ark., 1995; Himms-Hagen, 1999; Iwaniec ve ark., 1998).

Leptin salınımı beslenmenin başlangıcı ile baskılanır fakat bu durum henüz açıklanamamıştır. sekresyonu beslenme esnasında belirgin şekilde baskılanmaktadır. Leptin tanımlayıcıların benzerleri çeşitli dokularda görülmüştür. Bunlardan kalp, plasenta, akciğer, karaciğer, kas, böbrek, pankreas, dalak, timus, prostat, testis, over, ince barsak ve kolon, leptin reseptörlerinin bulunduğu dokulardır. Ön hipofizde leptin reseptörlerinin bulunması, buradan salgılandığını ve ön hipofiz hormonlarının salgılanmasında da regülatör rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Hekimoğlu, 2006).

Beyaz yağ dokunun leptinin majör kaynağı olduğu düşünülmekteydi ancak çok çeşitli bölgelerden üretildiği ve çeşitli fonksiyonlarının bulunduğu gösterilmiştir. Leptin, yağ dokuda yağ hidrolizini uyarmakta, pankreasta beta hücrelerinden insülin sekresyonunu ve overlerden steroid sekresyonunu baskılamaktadır (Newby ve ark., 2001). Deney hayvanları ve insanlarda leptin özellikle böbrekler ve karaciğer gibi iç organlardan da salgılanır (Zeng ve ark., 1997).

Leptinin yarı ömrü insanlarda yaklaşık yarım saattir (Klein ve ark., 1996), sıçanda 3 ile 10 dakika arası (Vila ve ark., 1998; Hill ve ark., 1998) farelerde ise 1-3 saat arasındadır (Harris ve ark., 1997; Van Heek ve ark., 1997). Leptinin kandaki plazma değeri sabit değildir ancak günlük ritimde farklılık gösterir. Kandaki değerleri öğleden sonra yükselmeye başlar ve gece yarısından sonra en yüksek değere ulaşarak ve sabaha karşı doğru en alt seviyelere iner (Van Aggel-Leijssen ve ark., 1999; Licinio ve ark., 1998). Leptinin kandaki derişimi vücuttaki yağ miktarı ile doğru orantılıdır. Kadınlarda yağ oranının fazla ve dağılımının farklı olması nedeniyle leptin kan seviyeleri daha yüksektir. Erkek bireylerde ise testosteronun leptin seviyesini baskılaması da bu durumda rol oynayan bir faktördür (Himms-Hagen, 1999). Leptin yaşamamın farklı dönemlerinde de kendini gösterir. Örneğin overlerde sentez edilir, oosit tarafından taşınır, gebeliğin son ayında plasenta ve fötus

tarafından da sentezlenir. Laktasyondaki meme bezleri tarafından sentezlenerek bebeğe leptin geçişi sağlanır.

1.3.1.3. Leptinin Sinir Sistemi Üzerindeki Etkisi

Enerji homeostazisinin düzenlenmesinde hipotalamus çekirdekleri ve beyin sapı bölgeleri önemlidir. Hipotalamustaki arkuat nükleus (ARC) periferden uyarı alabilir ve bu uyarılar iki farklı nöronal bölgede etki ederler. Birinci bölge, oreksijenik agouti-related peptid (AgRP) ve neuropeptid Y (NPY) salgılayan nöronlardan oluşurken, ikinci bölge yemeği inhibe eden kokain ve amfetamin regulated transcript (CART) ve a-melanocyte-stimulating hormone (a-MSH) salgılayan nöronlardan oluşmaktadır (Özen ve Tiryaki, 2008). Leptin NPY ve AgRP neuropeptid ekspresyonunu baskımlarken CART ve a-MSH anoreksijenik peptid ekspresyonunu arttırmaktadır. Yukarıdaki merkezi etkileri sayesinde leptin besin alımı inhibisyonunu baskımlamaktadır (Jequier, 2002).

Farelerde termoregülasyon ve beslenme yanında çeşitli hipotalamik-pituitar-endokrin organ ekseninde adrenal, tiroid, pankreatik, gonadal, growth regülasyonda rol oynar. Birçok fonksiyonda rol oynasa da hipotalamik pituitar- endokrin organ ekseninde ve beslenme regülasyonundaki rolü insanlar için iki önemli rol olarak ortaya çıkmaktadır. Leptinin karıştığı şu an için önemli görülen diğer alanlar; hematopoez, anjiyogenez ve immün yanıttır.

Leptin ve leptin eksikliğinin etkilerinin araştırılması amacı ile fare ve obez insanlardan alınan kan örnekleri incelenmiştir. Daha önceki çalışmalarda obez kişilerin kanlarında leptin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Leptin seviyelerindeki yükselme yağ kitlesine orantılı olarak gelişmektedir. Bu durumda leptin Rezistansı (Leptin Direnci) adlı bir kavram oluşmuştur. Muhtemelen db/db farelerde oluşan leptin reseptör geninde mutasyon insanlarda saptanamamasına rağmen obez insanlar da leptine dirençlidir. Halen obezite gelişmesinde rol oynayıp oynamadığı kesin olarak bilinmemektedir. Yüzlerce çalışmanın çok azında leptin mutasyonu sonucu gelişen obezite bulunmuştur (Montague ve ark., 1997; Strobel ve ark., 1998). Bu çalışmalar sonucunda şu an bilinen leptin veya reseptörlerinde oluşan mutasyonun nadiren, tüm obez popülasyonun obezite nedeni olmadığı düşünülmektedir. Leptin

kemik iliğindeki adipositlerden onları adipöz doku adipositlerinden farklı kılan regülasyonla sekrete edilmekte ve hematopoesis, osteogenesis'te destekleyici rol oynadığı düşünülmektedir (Clement, 1999). Çeşitli kanıtlara göre, kemiklerin yeniden oluşumu ve buna bağlı olarak iskelet homeostazisi, endokrin ve/veya humoral faktörler tarafından yönetilmektedir. Antropometrik ve metabolik faktörler arasında vücut ağırlığı kemik yoğunluğunun temel belirleyicisidir. Obezlerde, obezite oluşumu yıllarında daha yoğun kemik oluşmakta ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde kemik kaybı oranı daha yavaş olmaktadır. Leptin, insan kemik iliği stromal hücrelerin osteoblastlara diferansiyasyonunda rol oynamaktadır. Aynı zamanda hipotalamik yol ile kemik oluşumunu inhibe edici yönde etki de göstermektedir (Kume ve ark., 2002).

1.3.1.4. Leptinin Üreme Sistemi Üzerindeki Etkisi

Kadın ve erkeklerde leptin düzeylerinin farklı seviyelerde olması nedeniyle adipöz doku ve üreme sistemi arasındaki etkileşimin farklı cinsiyetlerde androjenik ve östrojenik hormonlar aracılığı ile farklı yollarla oluşabileceği öne sürülüyor (Casabiell ve ark., 2001). Kadınlardaki leptin konsantrasyonu genellikle erkeklerden daha fazladır (Licinio ve ark., 1998). Subkutenöz depolar abdominal depolara göre daha fazla leptin eksprese etme ve salgılama kapasitesine sahiptirler (Montague ve ark., 1997; Van Harmelen ve ark., 1998). Kadınlardaki leptin seviyeleri menstrüel siklus esnasında değişim göstermektedir. Leptin seviyeleri ovülasyonda en yüksek seviyelere çıkmakta, luteal fazda yüksek kalmakta ve mestruasyondan önce düşmektedir (Hardie ve ark., 1997; Quinton ve ark., 1999). Erkeklerde plazma leptin seviyeleri kan testosteron seviyeleri ile ters orantılıdır, bu da leptin ekspresyonuna testosteronun negatif etkisi olarak düşünülebilir (Paolisso ve ark., 1998; Nyström ve ark., 1997). Yaşlanmayla birlikte erkeklerde testosteronun azalmasına bağlı olarak erkeklerdeki seviyesinde artma oluşur (Baumgartner ve ark., 1999). Kadınlarda ise menapoz sonrası leptin seviyelerinde azalma meydana gelir. Sonuç olarak önceleri enerji dengesi ve vücut yağ dağılımı üzerinde etkili bir hormon olarak tanımlanan leptinin günümüzde fetal büyümeden pubertal gelişmeye, hematopoezden iskelet sistemi gelişimine kadar fizyolojik fonksiyonlardaki rolü araştırılmaktadır ve fizyopatolojik olaylardaki bilinmeyen yönleri yapılmakta olan çalışmalarla

önümüzdeki yıllarda açıklığa kavuşacaktır. Kan leptin düzeyini etkileyen faktörlerden bir diğeri cinsiyettir. Normal kilolu kadınlarda serum leptin seviyesinin yine normal kilolu erkeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde obez kadınlarda da obez erkeklere göre leptin seviyesinin yüksek olduğu bulunmuştur. Kadınlarda leptin düzeyinin en önemli belirleyicisi VKİ gibi görünürken, erkeklerde en önemli belirleyici bel çevresidir. Konuyla ilgili çalışmalarda vücut kitle indeksine bağlı olmaksızın kadınlarda serum leptin seviyesinin erkeklere göre 2 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Adipoz doku miktarındaki değişiklikler leptin düzeylerini yakından etkiler. Considine ve arkadaşlarının (2006) yapmış oldukları çalışmada % 10 oranında kilo kaybının leptin seviyesinde % 53 azalmaya neden olduğu, kilo vermenin durduğu 4 haftalık dönemde ise leptinin yavaşça yükselerek ilk baştaki değerin yaklaşık olarak % 70'ine ulaştığı bulunmuştur. Kilo kaybı leptin düzeyinde azalmaya, kilo alımı ise artışa yol açar. Anoreksia nervozalı hastalar üzerinde yapılan iki çalışmada, plazma ve BOS leptin düzeyleri çok düşük olarak tespit edilirken, tedavi sonrası vücut ağırlığı henüz yeterli seviyeye gelmeden de plazma ve BOS leptin düzeylerinin normal seviyeye geldiği bildirilmiştir (Licinio ve ark., 1998; Gültürk ve İmir., 2006).

1.3.2. Kemik

Kemik bilimi Osteologia'dır (osteoloji).Kemikler iskeleti oluşturur. İnsan vücudunda 208 adet kemik bulunur. Doğumda bu rakam 270, 14 yaşına gelindiğinde ise 256'dır (Cumhur, M., 2015).

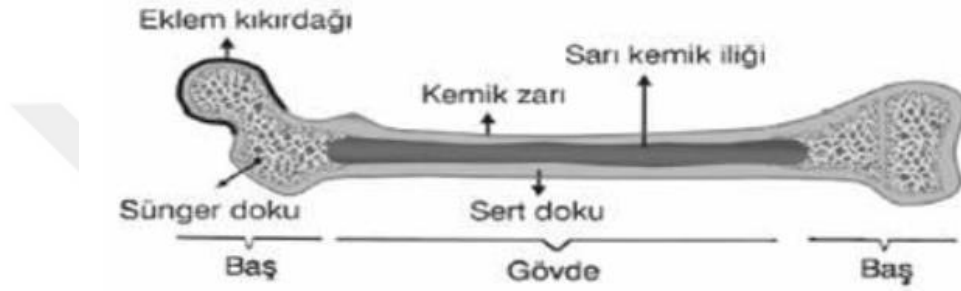
1.3.2.1. Kemiği Yapısı

Vücudun en sert dokularından biridir. Bağ dokusunun kemik dokuya dönüşmesiyle oluşur. Kemik dokuda hücreler arası madde kalsifiye olmuştur. Buna osein denir. Kemikteki hücreler arası madde organik ve inorganik iki kısımdan meydana gelmiştir.

Organik maddeler; Kemik dokunun % 60-70'ini oluştururlar. Büyük bölümü Tip1 kollagen fibriller tarafından meydana gelmiştir. Bu lifler protein ve

glikozaminoglikan'lardan oluşmuştur. Hücreler arası madde bunların içinde bulunur.

Kollagen lifler birbirine paralel dizilmişlerdir ve aralarında hidroksiapatit kristalleri yerleşmiştir. Hidroksiapatit, dokuya sertlik veren maddedir. İnorganik maddeler; Kemik dokunun % 30-40'ını oluştururlar. Bunun % 85'i kalsiyum fosfat, %10'u kalsiyum karbonat ve % 5'i ise kalsiyum florid, magnezyum florid, hidroksit ve sulfat bileşikleri ve sodyum ile potasyumdur. Kalsiyum ve fosfor hidroksiapatit kristallerini oluştururlar (Champbell ve Reece, 2010)



Şekil 2. Uzun Kemik

1.3.2.2. Kemik ve Gelişimi

Kemik sağlığı, koruyucu tıpta her yaş için giderek önem kazanmaktadır. Beslenme ve yaşam tarzına ait hatalar sonucu gelişen osteoporoz ve buna bağlı morbiditenin incelenmesinde, konunun temelde çocukluk dönemine ait bir sorun olduğu anlaşılmıştır. Çünkü ileri yaş osteoporoz belirteci olan “zirve kemik kütlesi” (ZKK), yaşamın ilk üç “on yılı”nda kazanılır. Kemik sağlığını etkileyen faktörlerin çok çeşitli olması, birçok klinik durumla bağlantılı olması da konunun önemini arttırmıştır (hormonal denge, genetik yapı, kalsiyum/vitamin D metabolizması, beslenme, yaşam tarzı, vücut ağırlığı, egzersiz, ilaçlar). Bu bağlamda çocuk hastalıklarında giderek artan kronik hastalıklar (a. nervoza, astma, çölyak, nöromuskuler hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, kistik fibroz, diabetes mellitus, inflamatuvar barsak hastalıkları, malignite, organ transplantasyonu, romatolojik hastalıklar, talasemi) ve tedavide kullanılan uygulamaları (antikonvülzanlar,

glukokortikoidler, siklosporin, heparin, lityum, metotreksat) göz önüne almak gereklidir. İngiltere Ulusal Osteoporoz Derneği 2006 yılında İngiltere’de 3 milyon osteoporozlu hasta olduğunu, 50 yaş üstü fraktürlerin kadınların 1/3’ünde, erkeklerin de 1/5’inde görüldüğünü, bu hastaların yıllık sağlık harcamalarının 1.7 milyar £ olduğunu bildirmiştir (Baumgartner ve ark., 1999). Benzer şekilde Amerika Birleşik Devletleri’nde bu rakam 13.8 milyar \$’dır.

1.3.2.3. Kemik Fizyolojisi

Bilindiği gibi osteoblastlar kemik doku oluşumu ve kemik boy büyümesinde görev alırlar. Bu aşamada kemik doku oluşum-rezorbsiyon dengesi, büyüme plağındaki kondrositlerin değişimi ve mineralizasyon gerçekleşir. Osteoblastların sistemik aktivasyonu; büyüme hormonu, interlökinler ve paratitrid hormon tarafından gerçekleştirilir. Kemik doku yıkımı ve rezorbsiyon ondan ise osteoklastlar sorumludur. Osteoklastlar; osteoblastlar tarafından M-CSF ve RANK (nuklear faktör kB [NFkB] reseptör aktivatörü) ligand ile aktive edilir, osteoprotegerin tarafından da aktivasyon baskılanır (Brabant ve ark., 2002; Newby ve ark., 2001). Kemik büyümesi, fertilizasyon altıncı haftasından başlar, puberte boyunca devam eder, iskeletin bazı bölümlerinde ise 25 yaşa dek devam eder. Kemik dokusunun % 30’unu organik (osteoblast ve osteoklast türevlerinden oluşan hücreler ile birlikte kollajen, sialoprotein, osteopontin, osteonektin, asit glikoprotein, osteokalsin, fibronektin), % 70’ini de mineralize yapı (hidroksiapatit kristaller, kollajen fibriller içine gömülü kalsiyum, fosfor, magnezyum, çinko gibi iyonlar ve C, D, K vitaminleri) oluşturur. Çocuk ve adolesanlarda kemik mineral depolanması kemik şekli, kuvveti ve yapısını belirler. Büyüme, biçimlenme (modeling), yeniden biçimlenme (remodeling) ve yıkım ile belirlenir, yapım ve yıkım birbirini izler. Kemik dokusunun zirveye ulaşımı, fizyoloji ve patolojileri için çok önemlidir ve bu temel konu adolesanda çok önemlidir. Çünkü adolesan dönemde erişkin boyun yaklaşık 15’i oysa, kemik kütlelerinin % 37-60’ı kazanılır. Ayrıca ZKK’nin % 25’i büyüme hızının en çok olduğu 2 yılda gerçekleşir, büyüme maksimumuna, erişkin boyun % 90’ına eriştiğinde total kemik içeriğinin ancak % 57’sine erişilmiştir. Pubertenin tamamlanmasından sonra kemik kütlelerinin % 90’ına ulaşılır. Puberte öncesi dönemde ise, kemik kütlelerinde artış hızı yaklaşık % 5 kadardır. Kemik fizyolojisinde hormonlar önemli

yer kaplar. Biçimlenme ve yeniden biçimlenmede hormon eksiklikleri-reseptör sorunları, etkili olacaktır. Bu nedenle estrogenin kemik büyüme -gelişme ve mineralizasyonda, büyüme hormonunun kemik boy ve kitlesinde, tiroid-paratiroid-kortizol hormonlarının osteoblast ve osteoklastları etkileyerek kemik biçimlenmesinde, leptinin biçimlenmede primer / sekonder “messenger” olarak etki gösterdikleri unutulmamalıdır. Ağırlık bindiriminin olamadığı durumlarda (astronotlar) ve uzun süre hareketsiz kalan bireylerde kemik kütlelerinin hızla kayba uğraması, kemik fizyolojisinde aktivitenin önemini vurgulamıştır. Bu nedenle ağırlık bindirici egzersiz, zirve kemik kütlelerine çok büyük katkıda bulunur (Considine ve ark., 1996). Ancak aktivitenin kalsiyum alımından bağımsız etkili olup olmadığı halen tartışma konusudur. Kalsiyum ve D vitamini başta olmak üzere beslenme ile kemik sağlığının korunması, yıllardır vurgulanmaktadır. Normal değerler içinde olmak koşuluyla, vücut kitle indeksi ile kemik mineral dansitesi arasında pozitif korelasyon vardır. Bunu tersi durumu obezite (adipozitenin iskelet gelişimine olumsuz etkisi-kırık riskinin artması) ve anoreksiyada (kemik dansitesinde azalma) görülmektedir. Beslenme ile alınan kalsiyum; kemik ve kartilaj matriksin normal mineralizasyonunda, kemik döngüsünde (yeniden yapılanma) ve ZKK’ne erişmede etkili olur. Yeterli kemik alımının esas olması tartışmasızdır, ancak yararlanımda genetik faktörlerin de rolü vardır. Örneğin zencilerde daha az kalsiyum alımı ile benzer zirve kemik kütlelerine erişim olabilmektedir. Total vücut kalsiyumunun % 99’u kemik dokusunda yer almakta, kalsiyum dengesinde de parathormon, kalsitonin, 1,25 dihidroksi vitamin D ile sağlanmaktadır. “Amerikan Beslenme Komitesi”nin raporuna göre günlük kalsiyum gereksinimi 0-6 ay arası bebeklerde 210 mg, 7-12 ay arası bebeklerde 270 mg, 1-3 yaş arasında 500 mg, 4-8 yaş arasında 800 mg, 9-18 yaş arasında da 1300 mg’dır (Frederich ve ark., 1995). Ancak yapılan çeşitli araştırmalarda çocuk ve adolesanların kalsiyum alımlarında yetersizlikler saptanmıştır. Örneğin İngiliz çocuklarında 11 yaşından sonra özellikle kızlarda yaklaşık % 20 oranında eksik kalsiyum alımı olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde Amerika’da, 3-5 yaş arası çocuklardan başlamak üzere özellikle adolesanlarda, günlük gereksinimin çok altında kalsiyum alımları saptanmıştır (12-19 yaş arası kızlarda günlük gereksinimin ancak % 10’u kadar) (Hardie ve ark., 1997). Özellikle adolesanların yetersiz kalsiyum alımı, yaşamın ileri dönemlerindeki obezite, osteoporoz, hipertansiyon gelişimi ile doğru orantılıdır. Zirve kemik kütlelerinin %

40'ının adolesan dönemde gerçekleşmesi, bu dönemde yanlış kalori alım yorumları nedeniyle süt tüketiminin azalması (oysa daha düşük kalorili olan yağsız sütlerin kalsiyum içeriklerinde fark yoktur), sütün yerini alan diğer içeceklerin çok tüketilmesi, osteoporoza yatkın olan adolesanlarda kırık riskini daha da arttırmaktadır. Bu nedenle yeterli tüketimin önemi vurgulanmalı, optimal kalsiyum kaynakları seçilmeli (örneğin brokoli gibi okzalit içeriği düşük kalsiyumdan zengin yeşil sebzeler, kalsiyumdan zenginleştirilmiş gıdalar), anne-babalar süt tüketimleri açısından örnek olmalı, yemeklerde süt içeriği desteklenmeli, laktoz intoleransına dikkat edilerek gerekli önlemler açıklanmalıdır. Diğer yandan, prematürelde günlük gereksinimin daha fazla olduğu bilinmesine karşın, matür bebeklerde günlük önerilenden daha fazla kalsiyum alımının kemik mineralizasyonuna etkisi tam olarak anlaşılabilmiştir. Bu bebeklerin beslenme şekilleri de önemlidir, anne sütünün kalsiyumdan yararlanımı % 58 iken, formülada bu oran % 38 dolayındadır. Kemik sağlığı açısından beslenmede zirve kemik kütlelerine olumlu katkıları olduğundan yeterli protein alımına dikkat edilmelidir. Aksine yetersiz protein alımı IGF-1 sentez ve etkisinde azalmaya yol açarak kemik boyuna büyümesini de engeller. Ancak diyet proteinin metabolize edilmesiyle oluşan total asit yükü nedeniyle idrarda kalsiyum atılımını arttırdığı da göz önüne alınmalıdır. Benzer şekilde diyetdeki sodyum idrar kalsiyum atılımını arttırırken Na^{+1} ve Ca^{+2} proksimal tubulusta aynı transport sistemini kullanırlar. Meyve ve sebzelerle alınan potasyum ve bikarbonat kalsiyum atılımını azaltır (Harris ve ark., 1997). Kemik gelişiminde kalsiyum metabolizması ile birlikte çalışan D vitaminin de yeterli alınması gerekir (200-400 IU / gün). Mineralizasyona yardımcı olan, osteoblast ve osteoklast prekürsörlerinde yer alan reseptörlerle etkili olan, kalsiyum ve fosfor abropsiyonunu ayarlayan D vitamin'in eksikliği, çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalazinin gelişmesine yol açar. Güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilmesi yanı sıra diyetle (süt, soğuk tuzlu su balıkları gibi) de alınır. Özellikle deri yoluyla sentezin kısıtlı olduğu durumlarda (güneş), diyetle alım daha da önem kazanır. Vitamin D dengesini değerlendirmede plazma 25 – dihidroksi kolekalsiferol, D vitaminin miktarını belirten iyi bir biyolojik gösterge olarak kabul edilir. Ancak intakt parat hormon ölçümlerine dayanarak optimum kemik sağlığı için D vitamin düzeylerinin belirlenmesinin de çok yararlı ve pratik bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır (Hill ve ark., 1998). Yapılan çeşitli çalışmalarda D vitamin eksikliğine bağlı riketsin kemik sağlığına etkisi ortaya

konmuştur (Himms-Hagen, 1999; Houseknecht ve ark., 1996). Kemik fizyolojisini etkileyen ve yukarıda sayılan tüm faktörler yanı sıra vitamin D, estrogen, tip 1 kollajen, IGF-1, “transforming growth factor beta”, IL-6 reseptör polimorfizmleri de olayın genetik boyutunu belirler.

1.3.2.4. Leptin Kemik ilişkisi

Leptin ve Kemik Metabolizması Leptin defektif fa/fa sıçanlarında azalmış kemik kitlesi, artmış kemik rezorbsiyon aktivitesi ve hiperkalsüri gelişimi leptin-kemik ilişkisine ilgiyi arttıran önemli bir bulgu olmuştur (Van Harmelen ve ark., 1998). İn vitro koşullarda leptin sıçan kemik iliği kültürlerinde birçok mineralize olmuş kemik nodulünün artışı sağlanmıştır (Houseknecht ve ark., 1996). Benzer şekilde ob/ob farelere (konjenital leptin eksikliği) leptin verilmesi ile in vivo olarak osteoblastik aktivite ve kemik oluşumu hızlanmıştır (Vila ve ark., 1998). İnsanlarda leptin seviyelerinin obezite, artmış kemik kitlesi ve kemik oluşum hızı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. İnsan kemik iliğinde leptinin osteoblast farklılaşmasını indüklemesi ve adiposit diferansiyasyonunu azaltması kemik mineral dansitesi ile vücut yağ oranı arasındaki negatif korelasyonu açıklamaktadır. Kısaca leptin kemik oluşumunu stimüle edip, rezorbsiyonunu inhibe eden bir “kemik dostu” olarak çalışmaktadır (Zhang ve ark., 1994).

1.4. Elisa Testi

ELISA yöntemi, özgül antijen-antikor bağlanmasının antikorlara alkalfosfataz veya horseradish peroksidaz gibi bir enzim bağlanması ve bu enzim substratının renkli ürünlere dönüştürülmesi suretiyle gösterilmesi esasına dayalı immünokimyasal ölçüm tekniğidir. ELISA yönteminde özgül antikor kullanılarak örnekteki antijenin miktarını, özgül antijen kullanarak örnekteki antikorun miktarını ölçebiliriz. ELISA yöntemi, çeşitli şekillerde uygulanabilir.

Kompetitif ölçümde; Ölçüm tüpünde bir katı destek üzerine bir antijen veya antikor adsorbe edilmiştir (immobilize antijen veya antikor). Ölçüm tüpüne serum (işaretsiz ligand içerir) ve reaktif (enzim işaretli ligand*içerir) pipetlenir. Kısa bir inkübasyon süresince immobilize antijen veya antikora bağlanmak için işaretsiz ligand ile enzim işaretli ligand*yarışılır; antijen (veya antikor) işaretsiz ligand ve antijen (veya antikor) enzim işaretli ligand kompleksleri oluşur. Yıkama ile antijen (veya antikor) işaretsiz ligand ve antijen (veya antikor) enzim işaretli ligand kompleksleri dışındaki ürünler ortamdaki uzaklaştırılır.

Liganta bağlı enzimin substratı ortama eklenir. Renkli ürün oluşumu end-point veya kinetik ölçümle izlenerek ölçülür. Renkli ürün oluşumu, işaretli ligandın (serumdaki antijen veya antikor) konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Standart grafikten konsantrasyon belirlenir.

Kompetitif ELISA yöntemi, sıklıkla antikor ölçümünde kullanılmaktadır; bu durumda ölçüm tüpünün iç duvarı antijen ile kaplıdır.

Nonkompetitif ölçümde (sandwich yöntemi); Polistren ölçüm tüplerinin iç duvarına antijen için spesifik antikorlar fazla miktarda adsorbe edilmiştir (immobilize antikorlar). Ölçüm tüpüne örnek pipetlenir. İnkübasyon süresince örnekteki antijenlerin hepsi immobilize antikorlar tarafından bağlanırlar; antikor- antijen kompleksleri oluşur.

Yıkama ile antikor-antijen kompleksleri dışındaki maddeler ortamdaki uzaklaştırılır. Ölçüm tüpüne reaktif (enzim işaretli antikor içerir) pipetlenir. İkinci inkübasyon süresince primer antikor-antijen enzim işaretli antikor kompleksi oluşur. Yıkama ile

primer antikor-antijen-enzim işaretli antikor kompleksi dışındaki maddeler ortamdaki uzaklaştırılır. Enzimin substratı ortama eklenir. Renkli ürün oluşumu end-point veya kinetik ölçümle izlenerek ölçülür. Renkli ürün oluşumu, işaretli ligandın (serumdaki antijen veya antikor) konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Standart grafikten konsantrasyon belirlenir. ELISA'da kullanılan antijen ve antikorlar steril koşullarda yıllarca saklanabilir. ELISA, faktör VIII ile ilgili antijenler, CEA, AFP, hCG gibi tümör belirteçleri ve IgG, IgM gibi antikorların ölçümünde kullanılır (Çırak, 1999).



2. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü Araştırma Laboratuvar'larında yapılmıştır. Araştırmamızda kullanılan kan örnekleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve Osteoporoz tanısı almış olan gönüllü bireylerden toplanılmıştır. Çalışma kapsamında 53 birey çalışmaya katılmıştır. Bu çalışmaya ait etik kurul raporu 21. 10. 2014 tarih ve 2014-10/ 05 karar no'lu Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kararı ile onaylanmıştır (EK-1).

2.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal ve Sarf Malzemeleri

- DRG Leptin (Sandwich) ELISA, EIA-2395 kit (DRG Instrument GmbH, Germany)
- Çift distile su (Merck, Almanya)
- Pipet uçları (1000 pl, 100 pl, 10 pl'lik)
- Düz kan toplama tüpü (Hema&lab)
- Eppendorf tüp (0,5 pl, 1,5 pl, 2 pl'lik)
- Parafilm (50*75 mm)

2.2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

- NF 615 santrifüj (Nüve)
- GF- W 3000 Mikroplak yıkayıcı- GF- M 3000 Mikroplak okuyucu
- Soğutmalı santrifüj (SelectaCentrifriger BL II)
- Etüv (JeioTech Versiyon 5.0)
- Derin dondurucu (Arçelik 2020 MD)
- Buzdolabı (Arçelik 4263 N)
- Ayarlanabilir otomatik pipetler (IntroLab, 2-20 pl, 20-200 pl, 100-1000 pl)
- Dxa cihazı

2.3. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmamıza 18-75 yaş aralığında osteoporoz tanısı almış 53 birey katılmıştır. Araştırmamıza katılan bireylerden gıda alımı ve uzun süren açlık sonrasında leptin seviyelerinin değişmesi nedeniyle sabah aç karnına randevu verildi. Bu gönüllülerden 10-12 saatlik açlık sonunda sabah 8.00-10.00 saatleri arasında venöz damardan 3ml kan örnekleri alındı. Vakumlu biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Pıhtılaşp serum oluşturmaya izin verildi. Sonra 1500 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar Kit prokolüne göre ölçümler yapıncaya kadar -20 C de saklandı. Dondurularak çalışma zamanına kadar saklandı. Leptin ölçümü ticari kitler kullanılarak tayin edildi.

2.4. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Çalışmaya katılan gönüllülerden elde edilen veriler kullanılarak, boy ve kilo değerlerinden beden uzunluğuna göre ağırlık dağılımını açıklayan Vücut Kitle İndeksi hesaplandı. Hesaplama yapılırken aşağıdaki formülden yararlanılmıştır.

$$\text{Vücut Kitle İndeksi (VKİ)} = (\text{Ağırlık})/(\text{Boy})^2$$

2.5. Kemik Kitle Ölçümü

140ve 100 keV enerjideki X ışını kullansarak DXA yöntemi ile antroposterior pozisyonda L1-L4 vertabralar ve sol kalça ekleminde femur boynu, büyük trokhanter ve Ward's üçgen bölgelerinde kemik mineral yoğunluğu ölçülmüştür.

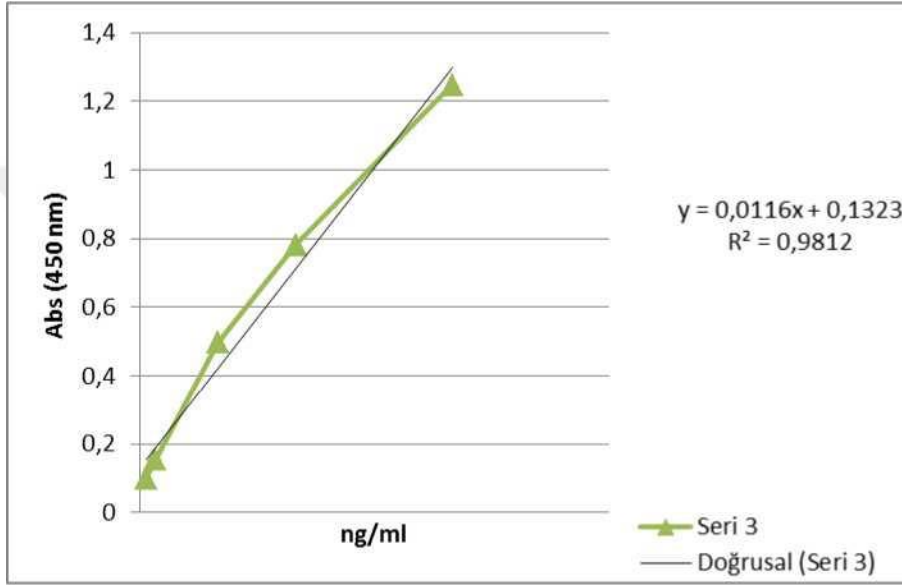
2.6. Leptin Analizi

Çalışma gününe kadar -20 °C'de saklanan numuneler çalışma günü çıkarılarak oda sıcaklığında çözülmesi sağlandı. Leptin ölçümü için numuneler Cumhuriyet Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuarları'nda "Human Leptin Enzyme ImmunoAssay" leptin kiti prosedürüne göre hazırlandı. Daha sonra plaka, Eliza Okuma Cihazı'nda OD (Optik Yoğunluk)= 450 nm dalga boyunda okundu.

2.7. Hesaplama:

Leptin düzeyi, leptin eliza okuma cihazında OD 450 nm'de okunduktan sonra değerler Microsoft Office Excel Programı'nda standart olarak hazırlanan leptin çözeltilerinin değerlerinden oluşturulan grafik sonucunda ölçülen örneklerin leptin değerleri aşağıdaki formül ile hesaplandı;

$$\text{Leptin Düzeyi (pg/ml)} = \frac{(\text{OD 450nm değeri} - 0,281)}{0,00005} \cdot \text{Seyreltme Katsayısı}$$



Şekil.3. Leptin standart eğrisi

3. BULGULAR

Çalışmamızda elde edilen veriler (SPSS Ver 15.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (kolmogrov-smirnov); “bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi”; parametrik test varsayımları yerine getirilmediğinde Mann-Whitney U testi; değişkenler arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek için Pearson Korelasyon analizi; sayımla elde edilmiş (örn: cinsiyet) verilerin değerlendirilmesinde Khi Kare Testi kullanılmış ve yanılma düzeyi (0,05) olarak alınmıştır

Kontrol grubundaki 11 bireyin yaşları $55,90 \pm 9,4$; Osteoporoz grubundaki 53 bireyin yaşları ortalama $62,16 \pm 11,40$ olarak bulunmuştur. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir ($p=0,094$; $p>0,05$).

Kontrol grubundaki 11 bireyin %100 kadın, Osteoporoz grubundaki bireylerin %96,2 ‘si kadın, %3,8’i ise erkektir. Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir ($p=0,684$; $p>0,05$).

Her iki gruptaki bireylerin ölçülen değerleri karşılaştırıldığında Ldxa ve Fdxa yönünden gruplar arası farklılık bulunurken ($p<0,05$); ölçülen diğer tüm parametreler yönünden çalışma grupları arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). (Tablo 1).

Kontrol grubunda Leptin ile VKİ arasında aynı yönlü (pozitif bir ilişki) ($r=0,87$) bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki istatistiksel olarak önemli ve kuvvetlidir.

Hasta grubunda Leptin ile VKİ arasında aynı yönlü ($r=0,72$) bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki istatistiksel olarak önemli ve kuvvetlidir.

Hasta grubunda Leptin ile Ldxa arasında aynı yönlü ($r=0,30$) bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki istatistiksel olarak önemlidir. Fakat ilişki ölçütü olarak zayıftır.

Hasta grubunda Leptin ile Fdxa arasında aynı yönlü ($r=0,11$) bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki istatistiksel olarak önemlidir. Fakat ilişki ölçütü olarak zayıftır.

Hasta grubunda Leptin ile D vit. arasında negative yönlü ($r = -0,12$); Leptin ile

parathormon arasında aynı yönlü ($r= 0,02$); Leptin ile Ca^{+2} arasında aynı yönlü ($r= 0,06$); Leptin ile fosfat arasında negatif yönlü ($r= -0,20$) ilişki kat sayıları bulunmuştur. Bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdir.

Tablo 1. Her iki gruptaki bireylerden elde edilen ölçümlerin karşılaştırılması

Parametreler ve Gruplar		n	Ortalama ($\bar{X} \pm SD$)	Ortanca	Sonuç
VKİ	Kontrol	11	29.24±6.35	27,07	t=1,22
	Osteoporoz	53	26.85±5.81	26,90	P=0,227
Leptin	Kontrol	11	27.57±14.04	23,87	t=0,70
	Osteoporoz	53	24.39±13.54	23,00	P=0,484
Ldxa	Kontrol	11	-0.21±0.90	-0,20	t=7,55
	Osteoporoz	53	-2.49±0.90	-2,40	P=0,001*
Fdxa	Kontrol	11	0.33±0.98	0,30	t=6,13
	Osteoporoz	53	-1.56±0.92	-1,50	P=0,001*
Dvit	Kontrol	11	28.14±18.83	22,21	
	Osteoporoz	53	34.59±24.11	29,54	P=0,439
Parathormon	Kontrol	11	49.70±18.38	48,53	
	Osteoporoz	53	59.65±40.78	51,20	P=0,689
Ca^{+2}	Kontrol	11	9.36±0.58	9,33	t=0,52
	Osteoporoz	53	9.47±0.60	9,34	P=0,605
Fosfor	Kontrol	11	3.12±0.57	2,08	t=1,73
	Osteoporoz	53	3.44±0.55	3,36	P=0,088
Menapoz yılı	Kontrol	11	6.63±6.71	5,00	t=1,88
	Osteoporoz	53	12.66±10.13	12,00	P=0,065

*P<0,05 önemli **Leptin ng/ml; Parathormon pg/ml; Ca^{+2} mg/dl; Fosfat mg/dl; D vit ng/ml; *** n=denek sayısı

Dvit ve parathormon değerleri normal dağılıma uygunluk göstermediği için Mann-Whitney U testi uygulandı. Diğer parametreler normal dağılıma uygunluk gösterdiği için “Bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi” uygulandı.

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüzde ömür uzunluğunun artması, beslenme alışkanlıklarının değişmesi (örneğin daha asitli ve rafine gıdalarla beslenme), daha hareketsiz bir yaşam nedeniyle osteoporoz bir halk sağlığı sorunu olmuştur. Çünkü dünyadaki en yaygın dejeneratif kemik hastalığıdır (Cooper ve Melton, 1996). Osteoporoz, kemik oluşumu ile kemik rezorpsiyonu arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Osteoporoz için sık görülen nedenlerden biri menopozdur (Riggs ve ark., 1998). Kemik yeniden modellenmesinde hipotalamik kontrol etkindir (Ducy ve ark., 2000). Leptin, hipotalamus ve sempatik sinir sistemi yoluyla kemik oluşumunu ve rezorpsiyonunu düzenler (Takeda ve ark., 2002). Leptin, kemik iliği hücrelerinin osteoblastlara farklılaşmasını artırır, yeni mineralize matris sentezini artırarak osteoblast aktivitesini destekler ve kondrosit matürasyonunu artırır ve osteoklast formasyonunu azaltır (Holloway ve ark., 2002). Buna ek olarak, leptin, nükleer faktör κ B (RANK) yolağının osteoprotegerin (OPG) -reseptörünü uyarır (Thomas, 2004). Osteoblastlardan türetilen anti-inflamatuar bir protein olan OPG, RANK ligandını (RANKL) rekombinant olarak inhibe etmek için bir tuzak reseptörü ile hareket ederek osteoklastojenesizi inhibe eder ve böylece RANKL'nin reseptör RANK ile etkileşimini engeller, böylece kemiğin rezorpsiyonunda azalma meydana gelir (Boyce ve Xing, 2008; Simonet ve ark., 1997).

Sağlıklı bireylerde (Lorentzon ve ark., 2006; Iwamoto ve ark., 2000; Blain ve ark., 2002; Yamauchi ve ark., 2001) zihinsel anoreksi olan hastalarda (Misra ve ark., 2007) ve böbrek osteodistrofisi olan hastalarda (Coen ve ark., 2003), serum leptin seviyesi ile kemik kitlesi arasında pozitif ilişkiler olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada da kontrol grubu ile osteoporozlu hasta grubunun leptin değerleri açısından kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel açıdan ömensiz olmasına rağmen kontrol grubunu leptin değeri ($27,57 \pm 14,04$), hasta grubu değerinden ($24,39 \pm 13,54$) sayısal olarak yüksektir (Tablo 1). Bu da osteoporozlu kişilerde leptin seviyesinin düştüğünü, dolayısı ile leptin azalmasının kemik dejenerasyonun nedenlerinden biri olabilir.

Bizim çalışmamızda da menopoz süresi ile leptin seviyesi arasında negatif yönlü ($r = -0,28$) 'lik bir ilişki bulundu. Bu değer ilişki kat sayısı olarak zayıf olsa bile

istatistiksel önemlidir. Bu sonuca göre menapoz süresi artıkça leptin seviyesi azalmakta ve bununla birlikte tek neden leptin azalması olmasa bile osteoporoz olma olasılığının artmasına katkısı olabileceğini göstermektedir.

Pobeha ve ark.,(2011)'nın bir çalışmada bireylerin Fdxa değerleri ile serum leptin seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmada bu değer arasında olumlu pozitif yönde doğrusal bir ilişki bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da hasta grubunda Leptin ile Ldxa arasında aynı yönlü ($r=0,30$) ve Fdxa arasında aynı yönlü ($r=0,11$) bir ilişki bulunmuştur. Yine kontrol grubu ile hasta grubu arasında Ldxa ve Fdxa değerleri karşılaştırıldığında gruplararası fark önemlidir ($p=0,001$; $P<0,05$) (Tablo 1).

Yakın zamanda gelişen yeni yağ-kemik etkileşimi kavramı, yağ dokusunun kemik oluşumunu ve / veya rezorpsiyonunu derinden etkileyebileceğini göstermektedir (Magni ve ark., 2010). Yağ-kemik ilişkisi için bir dizi mekanizma vardır ve yağ dokusunun iskelet yüküne katkısı, yağ kütlesinin pankreas beta hücrelerinden (insülin ve amylin dahil) kemik aktif hormon salgılaması üzerindeki etkileri vardır. Aslında leptin gibi adipokinler, yağın kemik dokusu üzerindeki koruyucu etkilerinin aracıları olarak ortaya çıkmıştır (Cirmanova ve ark., 2008; Reid, 2008). Bu çalışmada da kontrol grubunda leptin ile VKİ arasında aynı yönlü ($r=0,87$) hasta grubunda leptin ile VKİ arasında aynı yönlü ($r=0,72$) bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki istatistiksel olarak önemli ve kuvvetlidir. Yani VKİ artıkça yağ doku miktarı artar bu leptin salınımını artırır ve osteoporozun önlenme olasılığı artar.

Hasta grubunda Leptin ile D vit. arasında negative yönlü ($r= -0,12$); Leptin ile parathormon arasında aynı yönlü ($r=0,02$); Leptin ile Ca^{+2} arasında aynı yönlü ($r=0,06$); Leptin ile fosfat arasında negatif yönlü ($r= -0,20$) ilişki kat sayıları bulunmuştur. Bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdir. Bu verilerin daha belirgin olabilmesi için daha fazla sayıda bireyle çalışılmalıdır.

5. KAYNAKLAR

- Agnello D, Meazza C, Rowan CG, et al.**, (1998).” Leptin causes body weight loss in the absence of in vivo activities typical of cytokines of the IL-6 family”. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol; Vol. 275, Issue 3, R913-R919.
- Banks, W. A., Coon, A.B., Robinson, S.M., Moinuddin, A., Shultz, J.M., Nakaoke, R., and Morley, J.E.**, (2004). Triglycerides Induce Leptin Resistance at the Blood-Brain Barrier. Diabetes, 53: 1253-1260.
- Baumgartner RN, Waters DL, Morley JE, et al.** (1999). “ Age-related changes in sex hormones affect the sex difference in serum leptin independently of changes in body fat”. Metabolism; 48: 378-384.
- Brabant G, Nave H, Mayr B et al.** (2002). “Secretion of free and protein-bound leptin from subcutaneous adipose tissue of lean and obese women”. J Clin Endocrinol Metab, Aug; 87(8):3966-70.
- Breslow, M.J., Min-Lee, K., Brown, D.R., Chacko, V.P., Palmer, D., and Berkowitz, D.E.**, (1999). Effect of leptin deficiency on metabolic rate in ob/ob mice. Am J Physiol 27 6:E443-E44 9.
- Boyce BF, Xing L.** (2008). “ Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling.” Arch Biochem Biophys;473:139–46.
- Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P.** (1995). “ Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks”. Science; 269:546-549.
- Casabiell X, Pineiro V, Vega F, et al.** (2001). “Leptin, reproduction and sex steroids” Pituitary; 4:93-99.
- Casanueva FF, Dieguez C.** (1998). “Interaction between body composition, leptin and growth hormone status” Bailliere’s Clin Endocrinol Metab; 12: 297-314
- Clement K.** (1999). “Leptin and the genetics of obesity”. Acta Paediatr; Suppl 428: 5157.
- Cirmanova V, Bayer M, Starka L, Zajickova K.** (2008). “ The effect of leptin on bone—an evolving concept of action.” Physiol Res;57(Suppl 1):S143–51.
- Coen G, Ballanti P, Fischer MS, Balducci A, Calabria S, Colomaro L, et al.** (2003). “ Serum leptin in dialysis renal osteodystrophy.” Am J Kidney Dis;42:1036–42.
- Considine RV, Sinha MK, Heinman ML et al.** (1996). “Serum immunoreactive-Leptin concentrations in normal weight and obese human” New England Journal Of Medicine; 334:292-295.

- Cooper, C and Melton, L. J. I,** (1996). In osteoporosis (eds. R. Marcus, D. Feldman and J. Kelsey) 419-434 (Academic Press, San Diego).
- Cumhur, M.,** (2015). Netter İnsan Anatomisi Atlası 6. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri
- Çırak, M.Y.,** (1999). “Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) systems. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji A.D., Ankara T Klin. Tıp Bilimleri, 19:242-248.
- D’Adamo M, Buongiorno A, Maroccia E, et al.** (1998). “Increased OB gene expression leads to elevated plasma leptin concentrations in patients with chronic primary hyperinsulinemia” *Diabetes*;47:1625- 1629.
- Dagogo JS, Fanelli C, Paramore D, et al.** (1996). “ Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans (abstract)” *Diabetes*;45:695-698.
- de Paula FJ, Horowitz MC, Rosen CJ**(2010). “. Novel insights into the relationship between diabetes and osteoporosis” *Diabetes Metab Res Rev*;26:622-30.
- Ducy, P., Amling, M., Takeda, S., Priemel, M. at al.** (2000). “Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: A central control of bone mass” *Cell*, 100, 197-207.
- Dyck, D.J.,** (2005). “Leptin sensitivity in skeletal muscle is modulated by diet and exercise” *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 33: 189-194.
- Faggionni R, Feingold KR and Grunfeld C.**(2001). “ Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition” *The FASEB Journal.*; 15:2565-2571
- Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS.**(1995). “ Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action” *Nat Me*; 1:1311-1314.
- Gültürk, S., ve İmir, G;** (2006). “Leptin ve nöroendokrin düzenleme” *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 7(3) : 49 - 54.
- Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, et al.** (1997). “Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy” *Clin Endocrinol*; 47: 101-106.
- Harris RBS, Zhou J, Weigle DS, et al.** (1997). “Recombinant leptin exchanges between parabiosed mice but does not reach equilibrium” *Am J Physiol* 1997; 272: R1800- R1808.
- Hekimoğlu, A.,** (2006). “Leptin ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü” *Dicle Tıp Dergisi*, cilt 33 sayı-4 (259-257)
- Hill RA, Margetic S, Pegg GG, et al.** (1998). “ Leptin: its pharmacokinetics and tissue distribution” *Int J Obesity*, 22: 765-770.

- Himms-Hagen J.**, (1999). “ Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans” *Crit Rev Clin Lab Sci.* 36:575-655.
- Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, et al.** (2002). “Leptin inhibits osteoclast generation.” *J Bone Miner Res*;17:200–9.
- Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliawat R et al.** (1996). Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes*, Nov; 45(11):1638-43.
- Issa C, Zantout MS, Azar ST.,** (2011). “ Osteoporosis in men with diabetes mellitus” *J Osteoporos*;2011:651867.
- Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA.** (1998). “ Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro”. *J Bone Miner Res.*, 13:2-12.
- Jequier, E.,** (2002).” Leptin Signaling, Adiposity, and Energy Balance” *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 967: 379-388.
- Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, et al.** (1996). “Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans” *Diabetes*; 45: 984-987.
- Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, et al.** (1996). “ Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans” *Diabetes*; 45: 699-701.
- Kume K, Satomura K, Nishisho S, et al.** (2002). “ Potential role of leptin in endochondral ossification” *J Histochem Cytochem*; 50:159-69.
- La Cava A & Matarese G.** (2004). “ The weight of leptin in immunity” *Nature Reviews Immunology*; 4:371-379.
- Licinio J, Negrão AB, Mantzoros C, et al.** (1998). “Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women.” *Proc Natl Acad Sci USA*;95:2541-2546.
- Licinio J, Negrão AB, Mantzoros C, et al.** (1998). “Sex differences in circulating human leptin pulse amplitude: clinical implications”. *J Clin Endocrinol Metab.*; 83: 4140-4147.
- Magni P, Dozio E, Galliera E, Ruscica M, Corsi MM.**(2010). “Molecular aspects of adipokine–bone interactions.” *Curr Mol Med*;10:522–32.
- Meier, U. and Gressner, A.M.,** (2004). “Endocrine regulation of energy metabolism: Review of epithelial cells and breast milk” *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*, 83: 18101813.
- Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S.** (2008). “Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study” *J Bone Miner Res*;23:1334-42.

- Merlotti D, Gennari L, Dotta F, Lauro D, Nuti R.** (2010). "Mechanisms of impaired bone strength in type 1 and 2 diabetes" *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*;20:683-90.
- Misra M, Miller KK, Cord J, Prabhakaran R, Herzog DB, Goldstein M, et al.** (2007). "Relationships between serum adipokines, insulin levels, and bone density in girls with anorexia nervosa." *J Clin Endocrinol Metab* ;92:2046–52.
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al.** (1997). "Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans" *Nature*; 387: 903-908.
- Montague CT, Prins JB, Sanders L, et al.** (1997). "Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression. implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes*; 46: 342-347.
- Muoio, D.M. and Dohm, G.L., Fiedorek, F.T. Jr., apscott, E.B., Coleman, R.A.** (1997). "Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle" *Diabetes*, 46: 1360-1363.
- Newby, D., Getrler, A., and Vernon, R.G.,** (2001) . "Effects of recombinant ovine leptin on in vitro lipolysis and lipogenesis in subcutaneous adipose tissue from lactating and nonlactating sheep" *J Anim Sci.*, 79: 445-452.
- Nyström F, Ekman B, Österlund M, et al.** (1997). "Serum leptin concentrations in a normal population and in GH deficiency: negative correlation with testosterone in men and effects of GH treatment" *Clin Endocrinol*; 47: 191-198.
- Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R.** (1996) " Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates" *J Clin Endocrinol Metab.* 81:3909-3913.
- Özen, Ş. ve Özen, G.** (2011). Abant İzzet Baysal University (NWSA) e-Journal of New World Sciences Academy, Volume: 6, Number: 2, Article Number: 2B0072e-Journal of New World Sciences Academy *ifcsUfc Sports Sciences*, 2B0072, 6, (2), 114-127. SJ
- Özen, Ş. ve Tiryaki, S.G.,** (2008)."Ghrelin hormonu ve egzersiz" *Gazi Beden Eğitimi Dergisi*, 8:11-24
- Paolisso G, Rizzo MR, Mone CM, et al.**(1998). "Plasma sex hormone s are significantly associated with plasma leptin concentration in healthy subjects" *Clin Endocrinol*; 48: 291-297.
- Pelleymounter, M.A., Cullen, M.J., Baker, M.B., Hecht, R., Winters, D., Boone, T., and Collins, F.,** (1995). Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269: 540-543.

- Pobeha, P., Ukropec, J., Skyba, P., Ukropcova, B., Joppa, P., Kurdiova, T., et al.**, (2011). "Relationship between osteoporosis and adipose tissue leptin and osteoprotegerin in patients with chronic obstructive pulmonary disease" *Bone* 48:1008–1014.
- Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C, et al.** (1997). "Plasma leptin responses to fasting in Pima Indians" *Am J Physiol*; 273: E644- E649.
- Quinton ND, Laird SM, Okon MA, et al.** (1999). "Serum leptin levels during the menstrual cycle of healthy fertile women" *Br J Biomed Sci.*; 56: 16-19.
- Reid IR.** (2008). "Relationships between fat and bone." *Osteoporos Int*;19:595–606.
- Riggs, B.L.; Khosla, S., Melton, L.J.**, (1998). 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res*, 13 (5), 763-773.
- Ruige JB, Dekker JM, Blum WF, et al.** (1999). "Leptin and variables of body adiposity, energy balance and insulin resistance in a population based study. *Diabetes Care*, 22:1097-1104.
- Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A et al.** (1998). "Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity" *J Clin Endocrinol Metab.*, Feb; 83(2):453-9.
- Scacchi M, Pincelli AI Cavagnini F.** (1998). "Growth hormone in obesity" *Int J Obesity*;23:260-271.
- Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK, et al.** (1997). "Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing" *J Clin Invest.*; 100: 1882-1887.
- Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, et al.** (1999). "Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus" *J Clin Endocrinol Metab.*, 84:670676.
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, et al.** (1997). "Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density." *Cell* 1997;89:309–19.
- Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP et al.** (1996). "Evidence of free and bound leptin in human circulation Studies in lean and obese subjects and during short- term fasting" *J Clin Invest*, Sep 15; 98(6):1277-82.
- Sinha MK.**(1997). "Human leptin: The hormone of adipose tissue" *Eur J Endocrinol*; 136:461-464.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG.**(2005). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (7th ed). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia,

- Strobel A, Issad T, Camoin L, et al.**(1998). “A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity”. *Nat Genet*;18:213-215.
- Takeda, S., Eleftherious, F., Levasseur, R.,et al.** (2002). “Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system” *Cell*. 111 (3), 305-17.
- Thomas T. (2004).** “ The complex effects of leptin on bone metabolism through multiple pathways.” *Curr Opin Pharmacol*;4:295–300.
- Trayhurn P, Duncan JS, Rayner DV.** (1995). “Acute cold-induced suppression of ob (obese) gene expression in white adipose tissue of mice: mediation by the sympathetic system” *Biochem J*, 311:729-733.
- Yamauchi M, Sugimoto T, Yamauchi T, Nakaoka D, Kanazawa M, Yano S, et al. (2001).** “Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (OXF)* ;55:341–7.
- Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, et al.** (2000). “ Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis” *Am J Gastroenterol*; 95:3584-9.
- Van Aggel-Leijssen DPC, van Baak MA, Tenenbaum R, et al.** (1999). “Regulation of average 24h human plasma leptin level; the influence of exercise and physiological changes in energy balance” *Int J Obesity*; 23:151-158.
- Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, et al.** (1998). “ Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes*; 47: 913-917. 67.
- Van Heek M, Compton DS, France CF, et al.** (1997). “Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin”. *J Clin Invest*; 99: 385390.
- Vila R, Adan C, Rafecas I, et al.** (1998). “Plasma leptin turnover rates in lean and obese Zucker rats” *Endocrinology*; 139: 4466-4469.
- Zeng J, Patterson BW, Klein S, et al.** (1997). “Whole body leptin kinetics and renal metabolism in vivo.” *Am J Physiol*; 273: E1102-E1106.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al.** (1994). “Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue” *Nature*; 372:425-432.

EKLER

Ek 1 Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ötöporoz'lu Hastalarda Serum Lepün Düzeylerinin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Cumhuriyet Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başhkimlik Giriři TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 258 00 25
	FAKS	0 346 258 00 24
	E-POSTA	cuetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADRESİ/YAŐI	Yrd. Doç. Dr. Şeker Dnğ / Hatice Burçak Töenük yüksek lisans öğrencisi			
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyoloji Bölümü			
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADRESİ/YAŐI	Cumhuriyet Üniversitesi Fen Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YANAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZE VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tüm cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Dıđer ise belirtiniz					
ARAŐTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Emrah Yener Gültekin
İmza:

Not: Etik Kurul başkanı, imzasının yer olmadığı her sayfaya bir kez atmalıdır.

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGELERİ	Karar No:2014-10/05	Tarih: 21.10.2014					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden gerekli izin alınarak gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.							

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Emin Yener Gültekin

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Emin Yener Gültekin	Üroloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Kürşat Karadağ	Genel Cerrahi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hülya Toker	Periodontoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşe Demirkazık Çançalar	Biyofizik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aynur Engin	Enfeksiyon Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Özlem Kayım Yıldız	Nöroloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fatih Kılıçlı	Endokrinoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ziynet Çınar	Biyostatistik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Emin Yener Gültekin
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Osteoporoz'lu Hastalarda Serum Leptin Düzeylerinin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Yrd. Doç. Dr. Gülay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Altun	Tıbbi Farmakoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Levent Sağlam	Aile Hekimi	Sivas Halk Sağlığı Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Mutlu Doğan	Genel Cerrahi	Sivas Numune Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Engin Daşlı	Avukat	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğret. Şemsettin Ağtaş,	Biyoloji Öğretmeni	Sivas Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Emin Yener Gültekin
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

Ek 2. Steoporoz'lu Has Talarda Serum Leptin Düzeylerinin Belirlenmesi

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı :

Adresi :

Telefon No :

Tarih ve İmza:

Cinsiyeti :

Boy uzunluğu:

Kilosu :

Öğrenim düzeyi:

Medeni durumu:

Çocuk var mı? Varsa kaç çocuğunuz var?

Sigara kullanıyor musunuz? Kullanıyorsanız günde kaç tane sigara içiyorsunuz ve kaç yıldır içiyorsunuz?

Alkol kullanıp kullanmadığı (Kullanıyorsa günlük kaç ml ve ne kadar yıldır içiyor?)

Günde kaç saat uyuyorsunuz?

Kronik bir hastalığınız var mı? Varsa nedir?

Kronik bir hastalığınız varsa, ne kadar süredir var ve doktor kontrolünde olup olmadığı ve halen ilaç kullanıp kullanmadığı:

Hayatı boyunca kilo verme amaçlı diyet yapıp yapmadığı; yaptıysa bir diyetisyenden yardım alıp almadığı:

Doğum Yeri ve burada ne kadar süredir yaşadığı:

Şimdi nerede yaşadığı ve burada ne kadar süredir yaşıyorsunuz?

Şu andaki mesleği ve kaç yıldır bu mesleği yapmakta olduğunuz:

Daha önce başka mesleklerde çalıştınız mı ve ne kadar süre çalıştınız:

Günde kaç öğün yemek yiyorsunuz?

Daha çok evde mi dışarıda mı yemek yiyorsunuz :

Günlük içtiğiniz su miktarı:

Çayınızı şekerli mi içersiniz?

Bir günde kaç bardak çay içersiniz ve her bardak için ne kadar şeker kullanıyorsunuz: Kola gibi asitli içecekleri günlük tüketme miktarı nedir?

Ailenin kaçınıcı çocuğu olduğunuz:

Spor yapıp yapmadığınız:

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Hatice Burçak TÖRNÜK DUMAN
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas-10.07.1990
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü SİVAS
e-posta Adresi	burcaktornuk@gmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Kongre Lisesi, SİVAS, 2007
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü SİVAS, 2013
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, SİVAS, 2017

İş Denevimi

Bahçeşehir Koleji Biyoloji Öğretmeni	2013-2014 (1 Yıl)
Batı Koleji - Nokta Kurs Merkezi Biyoloji Öğretmeni	2014-2017 (Halen Çalışmakta)

Sertifika Bilgileri

Pedagojik Formasyon 2013