

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamız osteoporotik femur proksimal uç kırığı bulunan hastalarda serum leptin seviyesinin; KMY, vücut kitle indeksi (VKİ) ve bazı biyokimyasal parametreler ile kırık riski arasındaki ilişkilerini araştırmak ve böylece leptinin osteoporoz üzerindeki etkileri hakkında tüm dünyada yaygın olarak sürdürülen çalışmalara ülkemizden de katkıda bulunmak amacıyla tıpta uzmanlık tezi olarak hazırlanmıştır. Leptinin kırık riskinde belirleyici bir etken olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada osteoporotik femur proksimal uç kırığı bulunan olgularda; leptin ile kemik mineral yoğunluğu ve kemik kırılabilirlik riski arasındaki ilişki irdelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Osteoporotik femur proksimal uç kırığı bulunan olan 25 hasta (11 erkek, 14 kadın) “vaka grubu” olarak çalışmaya alınmıştır. Hasta seçiminde yüksek enerjili travma öyküsü bulunması, daha önce osteoporozla yönelik tıbbi tedavi uygulanması, sistemik steroid kullanımı, kemik metastazı ve diğer ikincil osteoporoz nedenleri dışlanma kriterleri olarak kabul edilmiştir. Herhangi bir patolojik kırık öyküsü bulunmayan ancak çeşitli nedenlerden dolayı kliniğimize başvurmuş ve ilk kez birincil osteoporoz tanısı alan 25 hastadan (8 erkek, 17 kadın) ise “kontrol grubu”nu oluşturmuştur.

Tüm olgularda lomber 1-4 vertebra ve femur proksimalindeki 5 bölgeden DEXA ile KMY ölçümü gerçekleştirilmiştir. Osteokalsin, PTH’ 1 da içeren rutin biyokimyasal parametrelerle, 25(OH)vitamin D ve leptin seviyeleri ölçülmüştür. Hastaların boy ve kiloları ölçülerek kaydedilmiş ve VKİ’ leri hesaplanmıştır. SPSS 11.5 paket programında bilgisayara girilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi; student t, khi-kare, Mann Whitney U ve Pearson korelasyon testleri ile yapılmıştır.

BULGULAR: Kontrol grubundaki ortalama serum leptin seviyesi $32,68 \pm 31,9$ ng/ml, kırıklı olgularda bu değer $19,98 \pm 33,6$ ng/ml olarak bulunmuştur. Leptin düzeylerinin cinsiyete göre dağılımlarına bakıldığında kadınlarda ortalama $35,33 \pm 38,2$ ng/ml (n=31), erkeklerde $11,06 \pm 13,5$ ng/ml (n=19) olarak saptanmıştır. Tüm olgularda VKİ ile leptin arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür.

($r=0,435$, $p=0,002$). Tüm olgular değerlendirildiğinde leptin ile femur intertrokanterik bölge T skoru ($r=0,299$, $p=0,35$) ve Z skoru arasında ($r=0,410$, $p=0,10$) pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda serum leptin düzeyi ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon saptanırken ($r=0,532$, $p=0,006$), vaka grubunda anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

SONUÇLAR: Çalışmamızda serum leptin seviyesi ile VKİ arasındaki pozitif korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda serum leptin seviyelerinin anlamlı yüksekliği; leptinin yüksek serum konsantrasyonlarının kırık oluşumuna karşı koruyucu olduğu hipotezini desteklemektedir. Leptinin seviyesi ile KMY' nin çeşitli anatomik bölgelerdeki pozitif ilgileşimi, onun KMY için olumlu faktörlerden biri olduğunu göstermektedir. Bu çalışmadan yola çıkarak; osteoporozda serum leptin konsantrasyonlarının kırık riskini önceden tespit amacıyla rutin tarama testi olarak kullanılması tartışmaya ve ilerdeki çalışmalara açık bir konudur.

ANAHTAR KELİMELELER: Leptin, VKİ, KMY, osteoporoz, kırık riski.

SUMMARY

OBJECTIVES: Our study was prepared as a medical speciality thesis which is about the relationship between serum leptin level; bone mineral density (BMD), body mass index, some chemical parameters and the risk of fracture in osteoporotic patients who have fractures on the proximal end of femur. Our aim is to provide contribution from our country for the investigations that are continue all over the world. Still it is not clear that the level of leptin is a marker for the fractures or not. In this study we investigate the relationship between leptin and bone mineral density and the risk of bone fracture in patients who have fractures on the proximal end of femur.

MATERIAL AND METHODS: There were 25 patients (11 male, 14 female) who have fractures on the proximal end of femur in the case group. The patients who have trauma stories, affected by bone cancer, secondary osteoporosis and get systemic steroid treatment, medical treatment for osteoporosis haven't been in this case group. In control group; there were 25 patients who (8 male, 17 female) have been in our clinic because of several reasons but not the pathologic fractures. All cases have DEXA and BMD measurements of lumbar 1-4 spine and the 5 regions of proximal femur. We also had the levels of osteocalcin, PTH, 25(OH)vitamin D and leptin of each cases. The length and the weight of all cases had been recorded and their body mass indexes had been calculated. For the statistical analysis of the data, student t, chi-square, Mann Whitney U and Pearson correlation tests had been used in SPSS 11.5.

RESULT: The mean level of leptin was $32,68 \pm 31,9$ ng/ml in control group but the level of leptin was $19,98 \pm 33,6$ ng/ml in cases who had fractures. The mean level of leptin was $35,33 \pm 38,2$ ng/ml (n=31) for women and $11,06 \pm 13,5$ ng/ml (n=19) for men. There was a positive correlation between BMI and leptin for each cases ($r=0,435$, $p=0,002$). We found a positive correlation between leptin and the T score ($r=0,299$, $p=0,35$) of the thoracanthropic part of femur. In control group there was a positive correlation between BMI and serum level of leptin ($r=0,532$, $p=0,006$) but not in case group.

CONCLUSION: We found a positive correlation between BMI and serum level of leptin. The high leptin levels of the cases in control group support the hypothesis which is about the prevention of fractures by the high levels of leptin. The positive correlation between BMD and some anatomic regions shows that it is one of the positive factors for BMD. It is a discussion that the serum levels of leptin could be used as a predictor test to consider the risk of fracture.

KEY WORDS: Leptin, BMI, BMD, osteoporosis, the risk of fracture.

1. GİRİŞ

Osteoporoz, azalmış kemik kitlesi ile kemiğin mikro yapısının bozulduğu, kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artışla karakterize metabolik bir iskelet hastalığıdır¹. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 1994 yılında Amerika Birleşik Devletleri ‘de (ABD) 65 yaşın üzerindeki kadınların %35’inde osteoporoz olduğunu ve buna bağlı olarak 1.5 milyon yeni kırık oluştuğunu bildirmiştir². ABD’de osteoporozu bulunan 1.2-1.5 milyon hastada her yıl düşük enerjili travmalarla kırıklar oluşmaktadır. Bunların yaklaşık 280.000 tanesi kalça kırıkları iken, 500.000’i omurga kırıklarıdır. Bu hastaların ABD ekonomisine maliyeti ise 1992 yılı verilerine göre 10 milyar doları aşmaktadır³.

Tüm dünyada 1990 yılında 1.3 milyon kalça kırığı oluşmuştur. Bu sayının 2025 yılında iki katına, 2050 yılında ise 4.5 milyona ulaşması beklenmektedir⁴. Kanada’da yıllık kalça kırıklarının ekonomik karşılaştırmalarında maliyet 650 milyon dolarken, 2041 yılında bu değerin 2.4 milyar dolar olacağı beklenmektedir⁵.

Osteoporozun klinik önemi, oluşabilecek kırıklar ve bunlara eşlik eden komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır. Ülkemizde 1996-1997 yılları içinde gerçekleştirilen bir çalışmada, kadınlarımızın %65’inden fazlasının osteoporozun kalça kırıklarına yol açtığından habersiz olduğunu ortaya koymuştur⁶. Femur proksimal uç kırıkları sonrasında ilk bir yıl içindeki mortalite oranı % 13 ile % 37 arasında değişmektedir⁷. Elli yaşın üzerinde kalça, omurga veya ön kol distalinde yaşam boyu kırık riski beyaz kadınlarda yaklaşık %40, erkeklerde ise %13’ dür⁸.

Kalça kırığı sonrasında kadınların %50’sinde günlük aktivitelerde işlevsel bağımlılık geliştiği ve %19 ‘unda uzun dönemde evde hemşire bakımına gereksinim duyduğu bildirilmiştir⁵.

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

İlk kez 1994 yılında tanımlanan leptinin tokluk faktörü olarak etki gösterdiği ileri sürülmüştür. Obezite (ob) geninin hormon yapısındaki bir ürünü olan

leptinin serum düzeyinin tayini ve bunun osteoporozla olan ilişkisi, serum leptin seviyesi ölçümünü öne çıkan biyokimyasal bir yöntem haline gelmiştir.

Osteoporozu önemli bir halk sağlığı sorunu haline getiren en ciddi komplikasyon oluşabilecek kırıklardır. Bu nedenle osteoporoz ve kırık riski arasında önemli bağıntı vardır. Kırık riski açısından kemik kütlesi önemli bir parametredir. Son zamanlarda kemik mineral yoğunluğu (KMY) dışında osteoporoz yönetimine yardımcı olabileceği düşünülen ve başlıca adipoz dokudan salgılanan protein yapısındaki bir adipokin olan leptin hakkında giderek artan sayıda çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Buna rağmen leptin plazma seviyesi ile kırık riski arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

Bu çalışma, osteoporotik femur proksimal uç kırığı bulunan hastalarda serum leptin seviyelerinin KMY, vücut kitle indeksi (VKİ) ve bazı biyokimyasal parametreler ile kırık riski arasındaki ilişkilerini araştırmak ve böylece leptinin osteoporoz üzerindeki etkileri hakkında tüm dünyada yaygın olarak sürdürülen çalışmalara ülkemizden de katkıda bulunmak amacıyla tıpta uzmanlık tezi olarak hazırlanmıştır.

Çalışmada, Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğine başvuran hastalardan osteoporotik femur proksimal uç kırığı tanısı konmuş ve daha önce bu rahatsızlığa yönelik herhangi bir tıbbi tedavi almamış 25 olgu “hasta grubu”nu oluşturmuştur. İlk kez birincil osteoporoz tanısı alan, düşme sonucunda oluşmuş bir kırık öyküsü bulunmayan 25 olgu da” kontrol grubu”nu oluşturmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OSTEOPOROZ

2.1.1. Tanım

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

2.1.2. Epidemiyoloji ve Osteoporotik Kırıklarda Risk Etmenleri

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

Bölgesel farklara göre değişmekle beraber primer osteoporoz; 50-60 yaş arası kadınlarda %40-55, 60-70 yaş arasında %75, 70 yaş üzerinde ise %85-90 oranında görülmektedir. Beyaz ırkta 50 yaş üstü kadınların %40'ı, erkeklerin de %13'ü yaşamının geri kalanında osteoporotik kırık geçirme riski ile karşı karşıyadır⁹. Hayat boyu kalça kırığı geçirme prevalansı %15 olarak bildirilmekte ve kadınlarda bu oranın 2 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir. Femur proksimal uç kırıklarının mortalitesi diğer kırıklara oranla daha yüksektir¹⁰.

MEDOS (Akdeniz Osteoporoz) çalışmasında düşük KMY değerleri ve düşük fiziksel aktivite, kısa doğurganlık süresi, diyetle alınan kalsiyumun eksikliği, güneş ışınlarından yeterince yararlanamama osteoporozda risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Beslenme, sedanter yaşam, sigara, alkol, kafein tüketimi, ilaçlar gibi özellikler değiştirilebilen risk faktörleriyken; yaş, genetik, cinsiyet, ırk gibi özellikler ise değiştirilemeyen etmenler olarak bildirilmiştir¹¹.

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

kırık olduğu için epidemiyoloji daha çok kırıklar üzerine yoğunlaşmıştır. Kırık açısından incelenmiş en iyi risk faktörü KMY'dur. Kırık riski düşük KMY' da artmaktadır. KMY' da 1 SD azalma kırık riskini 1.5- 3 kat arttırmaktadır⁹.

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

Yaşlıların üçte biri en az yılda bir kez düşmektedir. Ancak bunların kırıkla sonuçlanması için belli özellikler gerekmektedir. Yaşlı bireylerde boy mesafesinden her 100 düşmeden biri kırıkla sonuçlanmaktadır. Cumming ve arkadaşları düşmenin kalça kırığı ile sonuçlanması için; Kalça çevresine doğrudan vuru, düşme sırasında aktif koruyucu mekanizmaların gerçekleştirilememesi ve bölgesel yumuşak dokularda pasif enerji absorpsiyonun yetersiz kalması gibi koşulların gerekliliğini bildirmiştir¹².

2.1.3. Patogenezi

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

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

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

sentezlenmektedir. Osteoblastların ayrıca osteoklast farklılaşması ve işlevinde önemli görevleri vardır. Osteoblastlar yapmış oldukları mineralize kemik ile çevrenir ve zamanla osteosit haline gelirler¹³.

Osteositlerin ise; kemiğe binen fiziksel uyarıları ürettiği bazı kimyasal haberciler sayesinde algılayarak, kemik remodeliginde rol aldıkları öne sürülmektedir. Bu kimyasal habercilere örnek olarak glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, nitrik oksit, prostoglandinler ve insulin benzeri büyüme faktörü örnek verilebilir.

Osteoklastlar hematopoetik sistemin ana hücrelerinden (monosit-makrofaj progenitör) köken alan büyük multinükleer hücrelerdir. Kemik yıkımı sırasında bir proton pompası yardımı ile hidrojen iyonlarını ortama salarak kemik minerallerinin eritilmesini sağlarlar. Asit hidrolazların yarattığı asit ortamda kemik matriks parçalanmaktadır¹⁴.

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

Östrojen osteoklast biçimlenmesini baskılayarak, osteoklastların sayısını azaltmaktadır. Östrojen kemik doku üzerine etki ederken IL-1, IL-6 veya TNF- α gibi sitokinleri değiştirme yoluyla hareket edebilmektedir. Aynı zamanda OPG yapımını arttırmak için osteoblastlar ve osteoklast apoptozisini arttırmak için TGF- β yoluyla osteoklastlar üzerine direkt etkisi bulunmaktadır¹⁵.

Leptin de RANK-ligand ekspresyonunu inhibe edip, OPG ekspresyonunu da uyarmaktadır¹⁶.

Osteoporoz aslında iskeletin anlatılan bu fizyolojik dengesini yitirmesidir.

2.1.4. Kemik Döngü Belirteçleri

Kemik döngü belirteçleri KMY ölçümlerini tamamlayan farklı bilgiler sağlayarak, osteoporoz takip ve tedavisine yardımcı olmuşlardır. Remodeling siklusunda rezorpsiyon ve formasyon beraber işleyen bir süreçtir. Bu iki durumun belirteçlerinin seviyeleri antirezorptif ve anabolik ilaç tedavisindeki cevaba paralel olarak; kemik formasyonunda 3 ile 6 ay içinde, kemik rezorpsiyonunda ise 1 ile 3 ay içinde artıp azalmaktadır. Kemik formasyon belirteçleri arasında serum osteokalsin, kemik alkalin fosfatazı (KAP) ve tip I kollojenin C-N terminal propeptidleri (PICP-PINP) yer alırken; kemik rezorpsiyon belirteçleri arasında üriner hidroksiprolin, üriner prilidoline (PYR), üriner deoksiprilidoline (D-PYR), üriner tip I kollojene çapraz bağlı N-telopeptid (uNTx) ve serum tip I kollojene çapraz bağlı C-telopeptid (uCTx ve sCTx) yer almaktadır⁸.

2.1.5. Sınıflandırma

Osteoporoz için farklı sınıflandırma yöntemleri mevcuttur. Yaşa, lokalizasyona, tutulan kemik dokuya, etyolojiye ve histolojik görünüme göre sınıflandırmalar mevcuttur (Tablo-1).

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

Yaşı göre	Juvenil Erişkin Senil
Tutulan kemik dokuya göre	Trabeküler Kortikal
Etyolojiye göre	Primer Sekonder
Lokalizasyona göre	Genel Bölgesel
Histolojik görünümüne göre	Hızlı döngülü (turnoverli) Yavaş döngülü (turnoverli)

Tablo-1: Osteoporoz için farklı sınıflandırma yöntemleri.

Osteoporoz; postmenoposal beyaz kadınlardaki KMY' nun, gençlerdeki ortalama değerin 2.5 SS altında olması (T skoru) olarak da tanımlanmıştır¹⁷. DSÖ çalışma grubu raporlarında T skorunu esas almışlar ve aşağıdaki kategorileri önermişlerdir:

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

Kırık değerlendirmesinde, var olan riskin bilinen her yönünü göz önüne almak ve sadece KMY ‘u temel alarak karar vermemek gerekmektedir. Bu nedenle osteoporoz ve kırık değerlendirmesi arasında ayrım yapılmamıştır. Kırık riski açısından kemik kütlesi önemli bir parametredir. Ancak kemik yoğunluğu yanında kemiğin mikro mimarisi ve trabekül yapısı da kırık riski açısından önem taşımaktadır. KMY’den bağımsız bir şekilde kemik kalitesini belirlemek klinik yöntemlerle mümkün değildir. Ancak KMY ile elde edilen verilere destek amacıyla diğer klinik kırık risk faktörleri de göz önüne alınmalıdır. Ailede fragilite kırığı öyküsü, kortikosteroidlerin uzun süre kullanımı, daha önce geçirilmiş fragilite kırıkları, nöromusküler hastalıklar, düşük görsel keskinlik, erken menopoz, kadın cinsiyeti, asyalı veya beyaz ırk, aşırı alkol kullanımı, sigara, uzun süreli hareketsizlik, D vitamini yetersizliği, diyetle düşük kalsiyum alımı, düşük VKİ klinik risk faktörleri arasında yer almaktadır¹⁸.

2.1.6. Osteoporoz ve Leptin

Son zamanlarda osteoporozla yönelik yönetimine yardımcı olabileceği düşünülen ve başlıca adipoz dokudan salgılanan ve protein yapısında bir adipokin olan “leptin” hakkında giderek artan sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Ancak leptin plazma seviyesi ile kırık riski arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Birçok sisteme etki etmekle beraber en önemli işlevini besin alımı, enerji tüketimi ve vücut ağırlığı üzerine gösteren leptinin, kemik metabolizmasında ve de osteoblastlarda anabolik etki gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca birçok klinik çalışma ile plazma leptin seviyesi ve KMY arasında pozitif ilişki bulunmuş ve açıklanmıştır. Menopoz sonrası kadınlarda düşük plazma leptin düzeyi ile vertebra kırığı arasında bir korelasyon bulunduğu ve bu nedenle dolaşımdaki leptin seviyesinin kemik kalitesini belirlemede fizyolojik role sahip olduğu savunulmuştur¹⁹. Ayrıca yağ vücut kitlesi, kemik mineral yoğunluğu ve vücut kitle indeksi ile kalça kırık riski arasında nedeni tam açıklanmayan bir ilişki olduğu bildirilmiştir^{20,21,22}.

Leptinin kırık riskini belirleyici bir etmen olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada osteoporotik femur proksimal uç kırığı bulunan

olgularda; leptin ile kemik mineral yoğunluğu ve kemik kırılabilirlik riski arasındaki ilişki irdelenmiştir.

2.2. LEPTİN

2.2.1 Leptinin Keşfi ve Doğası

İlk kez 1783 yılında Lavoisier ve Laplace tarafından enerji dengesinin fizyolojik olarak düzenlendiği ileri sürülmüştür. Sıçanlarda 1950 yılında obez fenotipe yol açan beş adet resesif tek gen mutasyonundan ilki olan "ob" mutasyonu tanımlanmıştır. Obezite geninin şifrelediği ve yağ dokusu hücreleri tarafından üretilen protein yapısındaki bu hormon 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Farelerde pozisyonel klonlama tekniğini ile ob geninin şifrelediği ve yağ dokusu hücreleri tarafından üretilen protein yapısındaki bu hormona 'leptin' adı verilmiştir. Yunanca'da zayıf, ince anlamına gelen "leptos" sözcüğünden türetilen bu protein birçok sistemi etkilemektedir. En önemli etkisi besin alımı, enerji tüketimi ve vücut ağırlığı üzerinedir. Tanımlamış oldukları "ob" gen ürünü protein özelliklerini taşımakta ve insandaki homologu ile % 84 benzerlik gösterip, 4-5 kilobazlık 167 aminoasitten oluşmaktadır. Ob/ob farelerde bu gende mutasyon olduğunu, bu proteinin sentezinin yapılamadığını göstermişlerdir. Db/db farelerde ise leptin rezistansı söz konusudur²³.

Leptin insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır. Leptin; bazı sitokinler, adipsin, acylation-stimulating protein (ASP), angiotensinojen, plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), adiponektin, resistin gibi hormonlarla birlikte başlıca beyaz yağ dokusundan sentezlenmektedir. Ayrıca gastrik epitelyum, hipofiz, plesenta, iskelet kası ve memeden de bir miktar salgılanmaktadır²⁴⁻²⁵.

2.2.2. Etki Mekanizması ve Reseptörler

Leptinin ana etki mekanizması, birçok hipofizer hormonun düzenlenmesinde görev alan ve asıl etkisi iştahı arttırmak olan nöropeptit Y'nin (NPY) arkuat nükleus'tan ekspresyonunu ve salınımını inhibe etmektir. Leptin eksikliği olan ob/ob farelerde leptinin günlük olarak periton içine verilmesiyle, gıda

alımı ve vücut yağ oranı azalmıştır. Ayrıca glikoz ve insülinin serum konsantrasyonları da azalmıştır. Buna karşın kilo kaybı ve kalori tüketimi artmıştır. Vücut ısısının da artış saptanmıştır²⁶.

Leptin kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunmaktadır. Aktivitesinden serbest formunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu bilinmekte ve obez bireylerde serbest leptin formunun yüksek oluşu asıl sorunun leptin direncinden kaynaklandığını düşündürmektedir²⁷.

Adipoz doku miktarındaki değişiklikler leptin düzeylerini yakından etkilemektedir. Considine ve arkadaşları, obez bireylerde % 10 oranında kilo kaybının leptin seviyesinde % 53 azalmaya neden olduğunu görmüşlerdir²⁸.

Leptin serum seviyesi vücut yağ oranı ile yüksek korelasyon göstermektedir. Kadınlarda yağ dokusunun fazla olması nedeniyle leptinin serum düzeyi erkeklere göre 3 kat daha yüksektir²⁹.

Leptin ve reseptörlerinin yapısı sitokinlere benzemekte ve klas I sitokin reseptörleri ailesinden sayılmaktadır. Leptin üretimi sitokinler tarafından uyarılmaktadır. Reseptörlerin yapısı IL-6 ile benzerlik gösterirken, leptinin yapısı IL-6 ve IL-11 ile benzerlik göstermektedir³⁰.

Leptin reseptörleri OB-Rb (uzun reseptörler) ve OB-Ra (kısa reseptörler) olmak üzere iki grupturlar. Uzun reseptörler sinyal üretim kapasitesi gösterirler ve nükleus arkuatusta bol miktarda bulunurlar. Kısa form reseptörler ise hücre içi sinyal iletimi için gerekli tüm segmentleri içermezler bu nedenle sinyal iletimindeki işlevleri kısıtlıdır. Beyin kapillerleri ve plexus koroideusta bol miktarda bulunmaları bunların leptinin merkezi sinir sistemi transportunda önemli görevleri olduğunu düşündürmektedir. Leptin reseptörlerinin beyin kapiller endoteli, koroid plexus endoteli ve beyin endotelinde bulunduğu gösterilmiştir. Bu reseptörler ile dolaşımdaki leptin ventriküller ve subaraknoid mesafedeki beyin omurilik sıvısına geçer. Buna karşılık dolaşımdaki leptinin beyin interstisyel sıvısına geçişi çok azdır. Bu durum beyin interstisyumuna leptin geçişinin kan beyin bariyerini oluşturan beyin kapiller endoteli boyunca reseptör aracılığı ile olduğunu düşündürmüştür. Obez insanlarda plazma leptin seviyelerinde yükselme olmasına rağmen beyin

omurilik sıvısındaki leptin seviyelerinin yükselmemesi taşıma sisteminde bir bozukluk olduğunu düşündürmüştür³⁰⁻³¹⁻³².

Teorik olarak, iştahı azaltan ve enerji harcamasını artıran leptin hormonunun obez kişilerde daha az olması beklenir. Ancak obezlerde normal kişilere göre serum leptin düzeyleri belirgin olarak yüksektir. Bunun obez kişilerde leptine karşı hipotalamik reseptörlerde gelişen bir duyarsızlık sonucu olduğuna inanılmaktadır.

Dolaşımdaki leptin düzeyinin temel belirleyicisi yağ kitlesidir. Obez kişilerdeki adiposit ob mRNA düzeyi ve serum leptin konsantrasyonu ile vücut yağ düzeyi, vücut yağ yüzdesi, VKİ, bazal serum insülin konsantrasyonu arasında güçlü bir ilişim saptanmıştır³³.

Hipotalamusun dorsomedial ve paraventriküler nükleuslarında bulunan arkuat nükleus iştah merkezi olarak bilinmektedir. Leptin, arkuat nükleusta bulunan ve asıl etkisi iştahı arttırmak olan nöropeptid-Y (NPY) nöronlarını baskılayarak iştahı azaltmaktadır. Ob proteinindeki defekten dolayı obez olan ob/ob farelere dışardan santral leptin uygulanması ile gıda alımının azaldığı saptanmıştır. Obezite genindeki bozukluğa bağlı olarak dolaşımda leptin eksikliği olan farelerin hipotalamuslarında NPY miktarının da arttığı gösterilmiştir. Bu farelere sistemik olarak leptin verildiğinde NPY seviyelerinin normale döndüğü ve farelerin zayıfladıkları gözlenmiştir³⁴.

Bununla birlikte yapılan çalışmalar leptinin diğer birtakım mediatörler ile etkileşim içinde bulunduğunu ve kompleks bir iletişim ağına sahip olduğunu göstermiştir. Bu mediatörler başlıca anabolik ve katabolik olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Leptinin etkilediği anabolik mediatörler (nöropeptid-Y gibi) günlük gıda alımını artırdığı gibi enerji harcanmasını da azaltarak pozitif enerji dengesine neden olurlar. Katabolik olanlar ise gıda alımını azaltırlar ve enerji harcanmasını arttırırlar. Katabolik mediatörlerden ilk tanımlanan ve en önemli olanı bir melanokortin ailesi üyesi olan α -melanosit stimulan hormon (α -MSH)'dur. α -MSH, proopiomelanokortin (POMC) prekürsöründen oluşan bir moleküldür ve melanokortin reseptör ailesinin birçok üyesi için ligandır. Bu üyelerden en önemlileri primer olarak beyinde sentezlenen melanokortin 3 reseptörü (MC3R) ve melanokortin 4 reseptörü (MC4R)'dür. Genetik olarak MC4R defektli farelerin obez

olduğu ve bu reseptörün sentetik agonistinin verilmesi ile gıda alımının baskılandığının gösterilmesi, MC4R üzerinden sinyallerin gıda alımını ve yağ dokusundaki artışı sınırlandırdığını göstermiştir³².

2.2.3. Leptin Düzeyini Etkileyen Parametreler

1. Total vücut yağ kitlesi
2. Cinsiyet
3. İnsülin düzeyi
4. Böbrek fonksiyonları
5. Beslenme ve diyet değişimi
6. Diürenal değişiklik
7. Diğer hormonlar ve kimyasal ajanlar

Total vücut yağ kitlesi

Leptin özgün olarak beyaz yağ dokusu hücrelerinde yapılmakta ve miktarı yağ depolarının genişliğini göstermektedir. Yağ dokusu hücrelerindeki lipid depoları azaldığında; örneğin açlıkta lipolizin indüklenmesine bağlı olarak plazma leptininin azalması sonucunda besin alımı uyarılır. Buna karşılık yağ dokusu hücrelerindeki lipid seviyeleri arttığında; örneğin aşırı beslenme sonucunda plazma leptin seviyeleri artar ve besin alımı azalır³⁵.

Cinsiyet

Serum leptin konsantrasyonları kadınlarda erkeklerdekinden daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. Normal kilolu kadınlarda normal kilolu erkeklere oranla serum leptin seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Obez kadınlarda obez erkeklere göre serum leptin seviyelerinin yine yüksek olduğu izlenmiştir²⁸. VKİ' ne bağlı olmaksızın kadınlarda serum leptin seviyesinin erkeklere göre 2 kat daha yüksek olduğu da bildirilmiştir³⁶.

Yenidoğanlarda da aynı yükseklik tespit edilmiştir. Cinsler arasındaki bu leptin farkının genetik olabileceği üzerinde durulmaktadır. Puberte öncesi ve puberte

dönemindeki kızlarda leptin seviyeleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Her iki cinsteki leptin düzeyi arasındaki farkın vücut bileşimi ve vücut yağ dağılımındaki farklılığa bağlı olduğu savunulmuştur. Buna karşılık bir çalışmada eşit yağ kitlesine sahip kız ve erkek olgular karşılaştırıldığında cinsler arasında leptin düzeyi bakımından fark bulunamamıştır. Ancak leptinin cinsiyetlere göre farklı olmasının nedenleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda leptin düzeyleri arasında ırksal olarak bir farklılık olmadığını bildirilmiştir³⁷.

İnsülin düzeyi

Açlık veya gıda alımı aynı gün içerisinde leptin seviyelerini değiştirebilmektedir. Bunda insülinin etkili olabileceği düşünülmektedir³³. Leptin sekresyonunu düzenleyen mekanizmalar tamamen anlaşılamamıştır. İnsülinin leptin salınımı üzerinde uyarıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. İnsülin adipozitlerden leptin üretimine akut etki etmemesine rağmen, kronik insülin verilmesi invitro leptin üretimini artırmaktadır. Obez bireylerin insüline dirençli olduğu ve insüline bağlı olmayan diabet riskine sahip oldukları bilinmektedir. Çalışmalar yüksek leptin konsantrasyonunun kastaki glikojen sentezini inhibe edip insülin sekresyonunu azalttığını ve leptinin insüline bağlı olmayan diabetin gelişimine neden olan etkenlerden biri olduğunu düşündürmüştür³⁸.

Böbrek Fonksiyonları

Leptinin büyük oranda yağ dokusu hücrelerinde yapıldığı bilinmesine rağmen onun sistemik klirens hızı, yarı ömrü ve dağılım hacmi gibi metabolizmasını ilgilendiren durumlar hakkında az şey bilinmektedir. Bununla birlikte leptinin molekül ağırlığı ve plazma yarı ömrünün proksimal tubuluslar tarafından yıkılan prolaktin, parathormon ve büyüme hormonu gibi diğer hormonlara benzemesi ve doku leptin reseptör dağılımının en çok böbrekler ve akciğerlerde olduğunun gösterilmesi leptin metabolizmasında böbrek klirensinin büyük bir rol oynadığını düşündürmüştür³⁹.

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda leptin seviyesinin yüksek olduğu, bunun böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğa bağlı olduğu belirtilmiştir. Bu

sebeple kronik böbrek yetmezliği olan hastalardaki iştahsızlığın nedeni yüksek leptin seviyesi olabileceği düşünülmüştür⁴⁰⁻⁴¹.

Beslenme ve diyet

Yirmi dört saatlik açlık, leptin düzeyini % 30 azaltırken, aşırı beslenme 12 saat içinde bazal leptin düzeyini %50 arttırmaktadır⁴². Vücut ağırlığında %10 oranında bir azalma serum leptininde %53 oranında bir azalma ile sonuçlanır²⁸. Vücut ağırlığında nispeten küçük bir değişikliğe karşın serum leptininde büyük oynamalar olması leptin üretiminin yağ dokusu depolarının büyüklüğünden başka faktörler tarafından düzenlendiğini akla getirmiştir. Bu faktörlerden birinin kalori alımı olabileceği düşünülmüştür⁴³⁻⁴⁴.

Açlık sırasında vücut yakıtını kontrol eden adaptasyon mekanizmaları arasında istirahatındaki metabolik hızın ve kan glukozunun azalması, glukoneogenezin baskılanması, yağ asitleri ve ketonların üretiminin artması sayılabilir. Açlık insanlarda ve hayvanlarda dolaşımdaki leptin seviyelerini düşürür. Leptin seviyelerindeki düşüklük açlığın 12. saatinde başlar ve 36 saat sonra bazal seviyenin % 30'una ulaşır. Uygun kalorili dengeli bir diyetle beslenmeyi takiben leptin seviyeleri hızla normale döner. Bundan dolayı açlıktaki adaptasyon mekanizmalarından birinin de serum leptininde ki düşme olduğu söylenebilir. Açlıkta serum leptininin düşmesinden sorumlu faktörlerin neler olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. İnsülin ve glukoz seviyeleri bazal seviyelerde idame ettirildiği zaman açlıkta plazma leptin düzeyinde değişiklik gözlenmemiştir. Buna ilave olarak yağdan zengin diyetle beslenmenin leptin düzeyini artırdığı gösterilmiştir⁴⁴⁻⁴⁵.

Leptin, hipotalamusa ulaşmak için kan-beyin bariyerini geçmek zorundadır. Obez insanlarda serebrospinal sıvı/serum leptin oranları daha düşük düzeylerde dir. Bu şekilde leptin hipotalamusa olması gerekenden daha geç ulaşmakta ve obez bireyler fazla yemeye devam etmektedir. Bu nedenle obezite etiopatogenezinde leptinin kan beyin bariyerini geçişinde defekt olabileceği düşünülmüş ve bu teori henüz reddedilmemiştir.

Obezlerin % 5'inde vücut yağına göre leptin üretimi azalmıştır. Ancak obez kişilerin çoğunluğunda leptin üretiminde bir bozukluk yoktur. Buna rağmen leptin antikorları, leptin antagonistleri veya beyne ulaşan serbest leptin düzeyini sınırlayan

leptin bağlayıcı proteinlerin üretiminin artması gibi intravasküler bozuklukların olabileceği bildirilmiştir. İnsan obezitesinde leptin direncinin taşınma, reseptör veya sinyalizasyon düzeyindeki bozukluklardan kaynaklanabileceği sanılmaktadır.

Obez insanlarda dolaşımdaki leptin düzeyleri yaklaşık 3 kat fazla iken beyin omurilik sıvısı leptin konsantrasyonu ise sadece 0.3 kat yüksektir. Obez bireylerde ob/ob farelerin tersine serum leptin düzeylerinin yüksek çıkması serum leptin yetersizliğinden çok, leptin etkisinin yetersizliğini ya da leptin direncinin var olabileceğini düşündürmüştür⁴⁵.

Diüurnal değişiklik

İnsanlarda leptin, besin alımı ve bu alımı izleyen plazma glikoz ve insülin düzeylerindeki oynamalarla akut bir değişim göstermemektedir. Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü 30 dakikadır. Sabah erken saatlerde pik yapan ve öğleden sonra en düşük düzeylere inen diüurnal bir ritm ile salgılanır. Bu diüurnal ritm growth hormon gibi uykudan etkilenmez. Yemeklerden sonra izlenen pulsatif bir salınım göstermektedir³²⁻³⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷.

Diğer hormonlar ve kimyasal ajanlar

Leptin üretimi çeşitli hormonlar ve kimyasal ajanlar tarafından da düzenlenmektedir. İnsülin, glukokortikoidler ve NPY leptin yapımını artırırken, cAMP veya tiazolidinedione deriveleri leptin yapımını azaltırlar. Büyüme hormonunun leptin üretimi üzerine direkt bir etkisi yoktur. Troid hormon seviyelerindeki değişiklikler sıklıkla vücut ağırlığındaki değişiklikler ile birliktedir. Fizyolojik dozlarda tiroid hormon seviyeleri dolaşımdaki normal leptin seviyelerini sağlamak için gerekli olmasına rağmen tiroid hormon seviyelerinin artması daha ileri bir artışa neden olmaz. Buna karşılık hipotiroidili hastalarda serum leptininde bir azalma olduğu gösterilmiştir. Leptin seviyesindeki bu azalmanın leptin gen üretimindeki azalmaya mı, yoksa leptinin klirens hızının artmasına mı bağlı olduğu henüz belirlenememiştir⁴⁸.

2.2.4. Leptin ve Etkileri

Leptin ve Obezite

Leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı, günümüzde artık oldukça iyi bilinen ve kabul edilmiş bir gerçektir. Ob/ob farelerdeki bir mutasyon obezite, artmış gıda alımı (iştah) ile sonuçlanmaktadır; aynı farelerde adipositlerden leptin sentez ve sekresyonunun bozuk ve yetersiz olduğu da saptanmıştır. Benzer şekilde leptine direnç gösteren db/db fareler de obezdirlir ve tıpkı ob/ob fareleri gibi bunlarda da leptin yeterli fonksiyon gösterememektedir. Obez insanlarda leptin geninde henüz farelerdeki gibi bir mutasyon saptanamasa da, serum leptin konsantrasyonları obezite göstergeleri olan VKİ ve vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir. Ayrıca, serum leptin seviyelerinde obezler arasında cinse bağlı fark da vardır. Buna göre leptin ile vücut yağ kitlesi ve VKİ arasındaki pozitif korelasyon kadınlarda erkeklere oranla daha belirgindir ve yapılan ölçümler sonucunda kadınlarda leptin seviyelerinin erkeklere oranla daha fazla olduğu saptanmıştır⁴⁹.

Leptin, antiobezite etkisini başlıca enerji alımını azaltarak (iştahın azaltılarak daha az gıda alınması) ve enerji harcanmasını artırarak (sempatik sinir sistemi aktivasyonu, termogenezis, artmış oksijen tüketimi) göstermektedir⁵⁰⁻⁵¹.

Leptin, Yağ Asidi ve Trigliserid Sentezi

Leptin, yağ asidi ve trigliserit sentezini azaltmak yolu ile lipid oksidasyonunu artırıp hücre içi lipid konsantrasyonunu engeller. Leptin, lipid metabolizması üzerinde asetil CoA karboksilaz aktivitesinin inhibisyonu ile etkili olmaktadır. Bu enzim inhibisyonu karnitil transferaz 1'in inhibitörü olan malonil CoA'da bir azalmaya neden olur. Asetil CoA karboksilazın inhibisyonu da yağ asidi sentezini bloke eder ve hücre içi yağ asit ve trigliserit konsantrasyonunda azalma oluşur⁵².

Leptin ve İmmün Sistem

Gerek leptin defekti (ob/ob), gerekse leptin reseptör defekti (db/db) olan farelerde immün fonksiyonların bozulduğu tespit edilmiştir. Bu bozukluklar başlıca

hücrel immün yanıtta olmaktadır. Özellikle viral ve bakteriyel infeksiyonlara karşı yanıtta zayıflık, azalmış makrofaj fonksiyonları olarak kendini göstermektedir. Leptin, lökosit sentezini uyarır ve eritropoetin hormonunun eritrositlere olan etkisini artırır⁴⁹. Tıpkı bakteriler gibi leptin de makrofajları aktive ederek fagositozu güçlendirir ve onlardan pro ve anti-inflamatuvar sitokin salınışını uyarır⁵⁴.

Aynı zamanda leptinin yara iyileşmesini kısalttığı ve neovaskülarizasyonu arttırdığı da tespit edilmiştir⁵⁵.

Leptin ve Hematopoez

Hematopoetik dokularda ve embriyojenik gelişim dönemlerindeki “stem” hücrelerinde leptin reseptörlerinin gösterilmesi leptinin hematopoezde rolü olabileceğini düşündürmüştür⁵⁶.

Kemik iliği adipositlerinden leptin sekresyonunun, hematopoetik hücre prekürsörleri için bir diğer lokal leptin kaynağı olduğunu düşündürmektedir⁵⁷. Bu hücrelerin leptine doza bağımlı olarak yanıt verdikleri gösterilmiştir. Leptinin hematopoezin çok erken safhalarında sitokinlerle beraber özellikle T hücreleri ve makrofajlar başta olmak üzere birçok hematopoetik hücrenin gelişmesini etkilediği gösterilmiştir. Leptinin ayrıca makrofajlar üzerine de direkt etkili olduğu saptanmıştır⁵⁴.

Leptin ve Termogenez

Leptinin enerji harcanmasında yaptığı en önemli etki termogenezisde artış sağlamasıdır. Alınan gıdalardaki enerjinin büyük bir kısmı metabolizma sırasında ısı olarak açığa çıkar ve bu termogenezis olarak adlandırılır. Tiroid hormonlarının termogenezisi artırarak enerji metabolizmasında düzenleyici rol oynadıkları bilinmektedir. Termogenezisde en önemli faktörler “uncoupling” proteinler (UCP)’dir. UCP’ler mitokondrinin iç membranında bulunurlar ve protonların eşleşmesine engel olarak ATP sentezi yerine ısının açığa çıkmasını sağlarlar. Tiroid hormonları UCP2 ve UCP3 ekspresyonunu güçlü bir şekilde uyarırlar ve böylece daha fazla ısının oluşmasını (daha fazla enerji harcanması) sağlarlar. Leptin, tiroid hormonlarının seviyesini ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu arttırarak daha

fazla UCP seviyelerinin oluşmasını sağlar ve termogenezisi artırır ve böylece obezite gelişiminin önlenmesi için iştahın azaltılması (enerji alımının azaltılması) yanında çok önemli bir adım daha atılarak enerji harcanması da arttırılmış olur⁵⁸.

Leptin ve Bazal Metabolizma

Leptin iştahı azaltarak enerji harcanmasını arttıran bir hormondur. Dışardan leptin verilen ob/ob farelerde oksijen tüketimi arttığı fakat kontrol grubundaki farelerde artış olmadığı görülmüştür. Ayrıca deney grubunda gözlenen oksijen tüketimindeki artış göz önüne alındığında; ob/ob farelerindeki leptin yetmezliğinin metabolik hızın azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Sonuçta leptin yetmezliği olan farelerin yağı bir yakıt olarak etkili bir şekilde kullanmadığı gösterilmiştir⁵⁹.

Nöroendokrin sisteme etkileri:

Leptin eksikliği olan ob/ob farelerde obeziteye ek olarak infertilitenin de olduğu izlenmiştir. Bu farelere dışarıdan leptin verildiğinde plazma FSH, LH ve testosteron düzeylerinin arttığı, böylece pubertenin başladığı ve infertilitenin düzeldiği gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise pubertede her iki cinsten leptin seviyeleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Gonadotropin salgılanmasında puberte boyunca oluşan büyük oynamalar leptinin bu dönemdeki değişikliklerine paraleldir. Bundan dolayı leptin ve gonadotropin sekresyonu arasında etkileşim olabileceği düşünülmektedir. Bu verilerin hepsi beraber değerlendirildiğinde leptinin ön hipofiz sekresyonunda önemli nöroendokrin role sahip olduğu söylenebilir⁶⁰.

Diğer etkileri:

İştahsızlık ve kilo kaybı sıklıkla enfeksiyon hastalıklarını beraberinde getirmektedir. Kalori alımındaki azalmanın enfeksiyonda oluşan kilo kaybında büyük role sahip olduğunu bilinmektedir. İştahsızlık ve kilo kaybının oluşmasında rol oynayan sitokinlerin bu etkisini, leptini artırarak oluşturduğu savunulmuştur. Sepsisli yenidoğanlarda serum leptininde yükselme olduğu bildirilmiştir. Burada iki mekanizma göz önünde tutulmaktadır. İlki, glukokortikoidlerin artışına bağlı leptin üretiminin artması, ikincisi ise inflamatuvar sitokinlerin artması sonucu leptin

düzeyinin artmasıdır. Bunların sonucu olarak leptinin strese bağlı bir polipeptit olduğu ve ağır hastalıkların akut fazı sırasında yükseldiği söylenebilir⁶¹.

Leptin ve Kemik Metabolizması

İnsanlarda leptin seviyeleri obezite, artmış kemik kitlesi ve kemik oluşum hızı ile pozitif korelasyon göstermektedir⁶².

Leptin ile insan kemik iliği stromal hücrelerinin osteoblastlara differensiyon gösterdiği ve bu hücrelerde tip I kollagen ve osteokalsin gibi kemik matriks proteinlerinin sentezinin arttığı saptanmıştır. Periferik leptin uygulanmasının, ob/ob farelerde kemik yapımını uyararak, osteoblast farklılaşmasını artırdığı ve adipozit farklılaşmasını inhibe ettiği, böylelikle insan kemik iliği stromal hücreleri üzerine etkisinin olduğu gösterilmiştir⁶³.

Iwaniec ve arkadaşları primer osteoblast kültürlerinde mineralize kemik nodüllerinin arttığını tespit etmişlerdir⁶⁴. İliak krestten alınan osteoblastlarda leptinin in vitro olarak hücre farklılaşması, mineralizasyon ve kollojen sentezinin gelişimine yardımcı olduğu gösterilmiştir⁶⁵. Ayrıca leptinin osteoklast olgunlaşmasını inhibe ederek, kemik yapımına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir⁶⁶.

Ducy ve ark. ob/ob farelerde hipogonadizm ve hiperkortizolizm bulunmasına rağmen kemik yoğunluğunda yükseklik saptamıştır. Serebroventriküler leptin infüzyonu bu farelerde kemik kaybına yol açmıştır ki bu leptinin kemik metabolizmasını sempatik yolla regüle edebileceğini göstermiştir⁶⁷.

Ob/ob farelerde leptinin sistemik olarak uygulanması ile femoral uzunluğu, total kemik kitlesini, kemik mineral içeriğini ve kemik yoğunluğunu arttırdığı tespit edilmiştir⁶⁸.

Leptin ile kemik fragilitésinin azaldığı ve kırık oranlarının daha düşük olduğu gözlenmektedir. Erişkin farelere sistemik olarak leptin zerk edilmesiyle 4 hafta sonunda kemik kırılabilirliğinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu hayvanlarda tibial histomorfometrik değişimler incelenmiş büyüme plaklarının kalınlığının arttığı fakat bunun istatistiksel olarak anlamlılık içermediği ifade edilmiştir⁶⁹.

Leptin reseptör yetmezliği bulunan fa/fa ratlarda düşük kemik kitlesi olduğu saptanmıştır⁷⁰.

Ooferektomize ratlarda kemik metabolizmasındaki değisiklikler insan menopoz dönemindekine çok benzemektedir ve leptin verilmesi kemik döngüsünün artmasını engellemektedir⁷¹.

Bütün bu çalışmalar leptinin kemik metabolizmasında ve de osteoblastlarda anabolik etki gösterdiğinin kanıtı olmuştur. Özetle leptin sadece vücut yağ depoları ile santral sinir sistemi arasında bir koordinatör gibi davranarak obezite gelişimini önleyen bir sigorta değil, yara iyileşmesi, hematopoez, üreme, termogenez, immün sistem, gastrointestinal fonksiyonların ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesi, kemik gelişimi gibi pek çok alanda da rolü olan multifonksiyonel bir hormondur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi ve Çalışma Grupları

Kasım 2006 ve aralık 2007 tarihleri arasında kliniğimize boy mesafesinden düşme sonrası femur proksimal uç kırığı nedeniyle başvuran 25 hasta (11 erkek, 14 kadın) çalışmaya alınmıştır. Tüm olguların ortalama yaşı 72,5 (54-95) yıl iken, vaka grubunda ortalama yaş 77,5 (60-95), kontrol grubunda ise ortalama yaş 67,5 (54-81) yıl olarak tespit edilmiştir. Hasta seçiminde yüksek enerjili travma öyküsü bulunması, daha önce osteoporoza yönelik tıbbi tedavi uygulanması (bifosfonat, raloxifen, kalsitonin, hormon replasman tedavisi, vitamin D ve deriveleri vs.), sistemik steroid kullanımı, kemik metastazı oluşmuş malignensi mevcudiyeti ve diğer ikincil osteoporoz nedenleri çalışmadan dışlanma kriterleri olarak kabul edilmiştir.

Bu kriterler dışında 8 erkek, 17 kadın olmak üzere toplam 25 olgu “kontrol grubu”nu oluşturmuştur. Kontrol grubu lomber 1-4. vertebra veya femur proksimalinden gerçekleştirilen DEXA ölçümü neticesinde, bu bölgelerden herhangi birinde -2,5 SD’ nun altında KMY değeri saptanmış olgulardan oluşturulmuştur. Herhangi bir patolojik kırık öyküsü bulunmayan ancak çeşitli nedenlerden dolayı kliniğimize başvurmuş ve osteoporoz taraması uygulanmış; bunun sonucunda osteoporoz varlığı saptanmış olan 8 erkek, 17 kadın olmak üzere toplam 25 kişi “kontrol grubu”nu oluşturmuştur. Leptin serum seviyesini belirleyen en önemli etkenlerin başında vücut kitle indeksi (VKİ) ve yağ oranı gelmektedir. Bu sebeple her iki grubun VKİ’ nin benzer olmalarına özen gösterilmiştir. Vaka grubu VKİ ortalama değeri 26,43 iken, kontrol grubunda bu değer 25,23’ dür.

Gruplara ait yaş karakteristikleri tablo 2’de gösterilmiştir

Kırıklar radyolojik olarak (direkt röntgenogram) boyun ve trokanterik kırık olarak sınıflandırılmıştır.

Grup	Cinsiyet	N	Yaş			
			Ortalama (yıl)	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Vaka	Erkek	11	77,3	9,42	60	95
	Kadın	14	77,6	7,41	67	91
	Tüm Vaka Grubu	25	77,5	8,17	60	95
Kontrol	Erkek	8	69,6	6,84	58	81
	Kadın	11	66,5	7,51	54	81
	Tüm Kontrol Grubu	25	67,5	7,31	54	81
Tüm Olgular	Erkek	19	74,1	9,11	58	95
	Kadın	31	71,5	9,25	54	91
	Tüm Olguların Toplamı	50	72,5	9,19	54	95

Tablo-2: Çalışma grupları ve yaş özellikleri.

3.2 Ölçümler

3.2.1 Vücut Kitle İndeksi

Olguların hepsinin yaşı, vücut ağırlığı (kg) ve boy (m) ölçümleri yapılmıştır.

$$\text{Vücut Kitle İndeksi} = \frac{\text{Vücut Ağırlığı(kg)}}{\text{Boy(m)}^2}$$

3.2.2 Biyokimyasal Tetkikler:

Tüm olguların rutin ameliyat hazırlıkları için hemogram, biyokimyasal değerler, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP tetkikleri incelenmiştir. Osteoporotik (patolojik) kırık olduğunu düşündüğümüz bu olguların serum osteokalsin, PTH değerleri de ölçülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen her olgudan, 8-10 saatlik açlığı takiben sabah saat 08.00-10.00 arasında rutin hemogram ve biyokimya analizleri için alınan venöz kanla birlikte leptin ve 25(OH)vitamin D analizleri için de kan alınmıştır. Leptin ve 25(OH)vitamin D analizleri için alınan numuneler antikoagülsiz tüpe konmuştur. Örnekler 30 dakika sonra 4000 g'de 7 dakika santrifüj edilmiştir. Serumlar hemen ayrılmıştır. Serum osteokalsin ve PTH düzeyleri Adnan Menderes Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya laboratuvarında mevcut Immulite 2000 cihazı kullanılarak elektrokemilüminesans immünoassay yöntemle saptanmıştır. Hastaların rutin analizlerinin sonuçları takip edilmiş ve bunlar, “Veri Kayıt Formu”na işlenmiştir.

Alınan venöz kan örneklerinden leptin ve 25(OH)vitamin D analizleri için ayrılan plazma, her bir parametre için yaklaşık 1 ml örnek, ayrı ayrı etiketlenmiş kapaklı plastik eppendorf tüplere konmuş ve analiz gününe kadar Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda -80°C 'da saklanmıştır. Toplanan örnekler listelere de yazılmıştır. Vaka ve kontrol grubunu oluşturan toplam 50 olgu sayısına ulaşıldığında alınan ve -80°C ' de saklanan kan örneklerinde leptin ve 25(OH)vitamin D düzeylerini belirleyen analizler yapılmıştır.

Derin dondurucudan çıkarılan serumların çözünmesi ve oda ısısına gelmesi için yaklaşık 3 saat beklenmiştir. Tüm serumlar vorteksten geçirilerek homojen hale gelmesi sağlanmıştır.

Leptin ölçümü

Serum leptin düzeyleri EIA yöntemi ile “DRG-Diagnostics, Almanya, Kat. No. EIA-2395” ticari kiti kullanılarak çalışılmıştır. Kadınlarda serum leptin konsantrasyonu için normal aralık $7,36 \pm 3,73$ ng/ml iken, erkeklerde bu değer $3,84 \pm 1,79$ ng/ml' dir. Bioelisa Reader EL800 cihazı ile ölçüm gerçekleştirilmiştir.

Serum leptin düzeyi ölçümü için kullanılan ELİSA yöntemi, üretici firmanın önerdiği protokol çerçevesinde, hiçbir modifikasyon yapılmadan uygulanmıştır.

Serum leptin düzeyinin ölçümünde “sandwich” tip ELİSA yöntemi kullanılmıştır. Bu deneyde spesifitesi çok yüksek iki tane monoklonal antikör kullanılmıştır: Birincisi, leptine spesifik monoklonal antikördür. Bu plaktaki küçük kuyucuklara sabitlenmiştir. İkinci antikör ise spesifik tavşan anti leptin antikoru olup, her iki antikör leptinle bir “sandwich” kompleks oluşturulmuştur. Bağlanamayan monoklonal antikör yıkama basamağından sonra ortamdan uzaklaştırılmaktadır. Daha sonra anti tavşan peroksidaz konjugatının eklenmesi ile plakta bağlı bulunan leptin miktarı saptanmıştır. Enzim substratının ortama eklenmesi ile ortaya çıkan mavi renk serum leptin konsantrasyonu ile doğru orantılı oluşmaktadır. Reaksiyon “stop solüsyonu” eklenerek durdurulduğunda ise sarı renk meydana gelmektedir. Plate reader’da 450 nm’de absorbans okunup, standart eğri kullanılarak miktar tayini yapılmıştır.

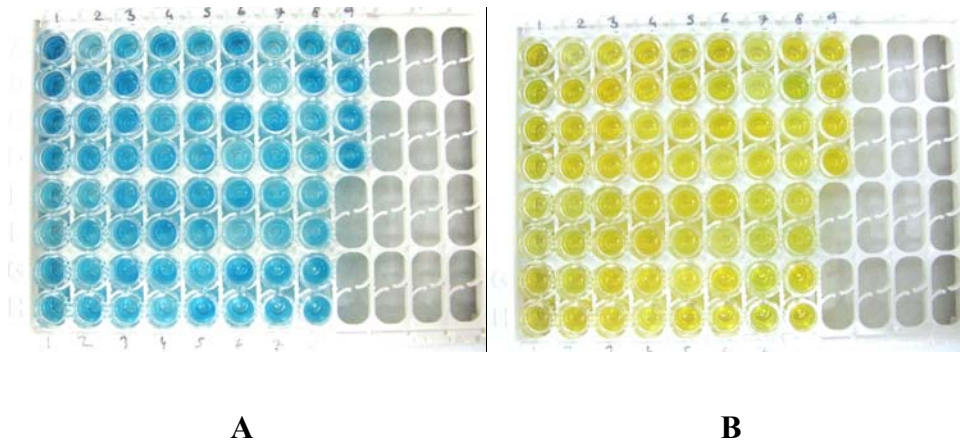
25(OH)vitamin D ölçümü

Serum 25-OH Vitamin D EIA düzeyleri ELISA yöntemi ile “Immuno Diagnostik, Almanya, Kat. No. K-2110” ticari kiti kullanılarak çalışılmıştır. Kullanılan kitte serum 25-OH Vitamin D için normal değer aralığı 25-125 nmol/l’tir. Bioelisa Reader EL800 cihazı ile ölçüm gerçekleştirilmiştir. Serum 25-OH Vitamin D düzeyi ölçümü için kullanılan ELİSA yöntemi, üretici firmanın önerdiği protokol çerçevesinde, hiçbir modifikasyon yapılmadan uygulanmıştır.

Serum 25-OH Vitamin D düzeyinin ölçümünde kompetatif tip ELİSA yöntemi kullanılmıştır. Yöntem; hasta serumundaki 25-OH Vitamin D ile assay plağına bağlanmış 25-OH Vitamin D’ nin “tracer”ın “Vitamin D Bağlayan Protein”deki (VDBP, Gc-globulin) bağlanma noktası için yarışmaları prensibine dayanmaktadır. Dolaşımdaki tüm 25-OH Vitamin D *in vivo* şartlarda VDBP’e bağlı olduğundan analizi ekstrakte edebilmek için numuneler önce presipitasyon reaktifi ile muamele edilmiştir. Daha sonra elde edilen supernatant testte kullanılmıştır.

Hasta serumundaki 25-OH Vitamin D plaklarda kaplanmış “tracer” proteinle ortama eklenen ve spesifik Vit D bağlanma noktası olan VDBP için yarışmaktadır.

Bu nedenle serumdaki 25-OH Vitamin D konsantrasyonu ne kadar fazla ise plaktaki “tracer” ile VDBP bağlanma oranı o kadar az olmaktadır. Yıkama basamağını takiben bağlı olmayan VDBP ortamdan uzaklaştırılmıştır. Plakta “tracer” ile bağlı kalan VDBP miktarı spesifik peroksidaz işaretli antikor ve TMB substratı kullanılarak saptanmış ve mavi renk oluşmuştur. Asidik durdurma solüsyonu eklenerek de sarı renk elde edilmiştir (Şekil-1). Oluşan sarı rengin şiddeti 25-OH Vitamin D konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Plate reader’da 450 nm’de absorbans okunup, standart eğri kullanılarak miktar tayini yapılmıştır.



Şekil-1: A- VDPB miktarı spesifik peroksidaz işaretli antikor ve TMB substratı kullanarak saptanmış mavi renk oluşmuştur.

B- Asidik durdurma solüsyonun eklenmesi ile oluşan sarı renk.

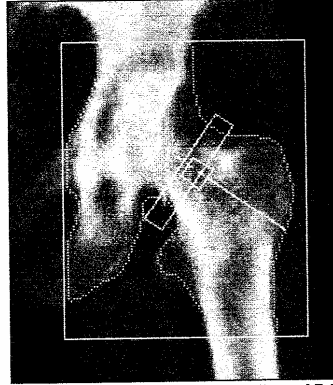
3.2.3 DEXA ölçümü

Olguların bir kısmında ameliyat öncesi gerekli stabilizasyon ve uygun koşullar sağlanarak KMY tayini gerçekleştirilmiştir. Kırık sonrasında hareketsizliğe bağlı olarak KMY’ de azalma olacağı bildirilmiştir⁷². Bu nedenle genel durumu uygun olmayan hastalarda kırık sonrası en geç 3 hafta içerisinde KMY ölçümü yapılmıştır. Dual enerji X-ray absorptiometri (DEXA) ölçümü için Hologic QDR® 4000 X-ray bone densitometri cihazı kullanılmıştır.

DEXA ölçümlerinde hasta supin pozisyonunda yatarak kalça ve dizler 90 derece fleksiyona getirilerek lomber lordoz azaltılıp, L1-4. omurlar ön arka (AP) konuma getirilerek KMY ölçümü yapılmıştır. Ölçüm sırasında ekrandan görülen osteofitler ve sklerotik kenarlar ölçüm bölgesi dışında bırakılmıştır.

ADNAN MENDERES UNV NUKLEER TIP

k = 1.225 d0 = 123.6(1.000H)



18.May.2007 01:10 [85 x 104]
Hologic QDR-4000 (S/N 55451)
Left Hip V0.26Q

A0517071B Thu 17.May.2007 15:16
Name: HEDIYE TUTUNCU
Comment: aydin
I.D.: Sex: F
S.S.#: 355-59-24 Ethnic: C
ZIPCode: Height: 153.00 cm
Operator: OB Weight: 50.00 kg
BirthDate: 01.Jan.25 Age: 82
Physician:

Image not for diagnostic use

TOTAL BMD CV 1.0%

C.F. 1.008 1.061 1.000

Region	Area (cm ²)	BMC (grams)	BMD (gms/cm ²)
--------	-------------------------	-------------	----------------------------

Neck	3.14	2.12	0.675
------	------	------	-------

Troch	8.38	4.47	0.533
-------	------	------	-------

Inter	22.09	17.55	0.794
-------	-------	-------	-------

TOTAL	33.62	24.14	0.718
-------	-------	-------	-------

Ward's	1.09	0.68	0.627
--------	------	------	-------

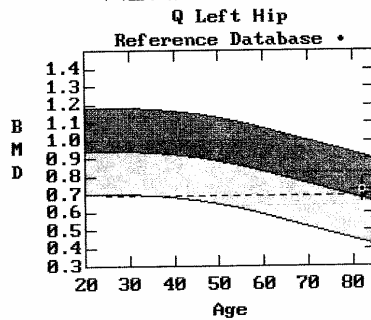
Midline (100,110)-(154, 72)

Neck -44 x 8 at [20, 10]

Troch 2 x 33 at [0, 0]

Ward's -9 x 9 at [4, 8]

ADNAN MENDERES UNV NUKLEER TIP

BMD(Total[L]) = 0.718 g/cm²

Region	BMD	T	Z
Neck	0.675	-1.57 79% (25.0)	+0.83 116%
Troch	0.533	-1.68 76% (25.0)	+0.18 103%
Inter	0.794	-1.97 72% (35.0)	-0.02 100%
TOTAL	0.718	-1.84 76% (25.0)	+0.35 106%
Ward's	0.627	-0.92 85% (25.0)	+2.18 168%

• Age and sex matched

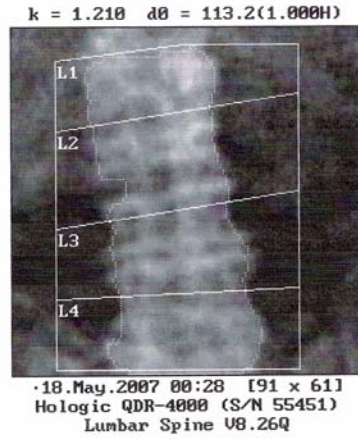
T = peak BMD matched

Z = age matched

NHA 01 Feb 97

Şekil 2: Hologic QDR[®] 4000 X-ray bone densitometri cihazında femur proksimalinde ölçülen parametreler

ADNAN MENDERES UNV NUKLEER TIP



A05180703 Fri 18.May.2007 00:22
Name: HATICE OZENOGU
Comment: aydin
I.D.: 175205 Sex: F
S.S.#: 344-12-21 Ethnic: C
ZIPCode: Height: 148.00 cm
Operator: OB Weight: 45.00 kg
BirthDate: 01.Jan.27 Age: 80
Physician:
Image not for diagnostic use

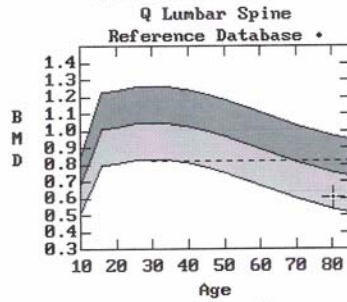
TOTAL BMD CV FOR L1 - L4 1.0%

C.F. 1.008 1.061 1.000

Region	Area (cm ²)	BMC (grams)	BMD (gms/cm ²)
L1	11.03	7.05	0.639
L2	15.25	9.24	0.606
L3	14.17	8.27	0.583
L4	14.74	8.67	0.588
TOTAL	55.18	33.23	0.602



ADNAN MENDERES UNV NUKLEER TIP



Region	BMD	T(30.0)	Z
L1	0.639	-2.60 69%	-0.22 96%
L2	0.606	-3.83 59%	-1.18 82%
L3	0.583	-4.55 54%	-1.76 75%
L4	0.588	-4.80 53%	-1.93 73%
L1-L4	0.602	-4.04 58%	-1.35 80%

* Age and sex matched

T = peak BMD matched

Z = age matched

TK 04 Nov 91



Şekil 3: Hologic QDR[®] 4000 X-ray bone densitometri cihazında vertebrada ölçülen parametreler

3.3 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama (Ort.), $\pm$ standart sapma (SD) veya en küçük-en büyük değerler olarak verilmiştir. İki değişkenin karşılaştırılmasında “student” kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için çapraz tablolar oluşturulup, “ki-kare” analizi uygulanmıştır. Bağımlı değişkenle sürekli değişkenler arasında Pearson korelasyon katsayısı hesaplanıp, önem kontrolü yapılmıştır. Önemlilik düzeyi eşik değeri $p < 0.05$ olduğu durumlar için kabul edilmiştir. Normal dağılıma sahip olmayan özellikler için iki grup karşılaştırmasında “Mann-Whitney U” testi kullanılmıştır.

4- BULGULAR

Olguların tümünün ve grupların karakteristik özellikleri tablo 3,4 ve 5’te gösterilmiştir.

Değişkenler	min	max	Ortalama+_SD
Yaş, yıl	54	95	72,5±9,1
Ağırlık, kg	40	110	68,6±15,7
Boy, cm	145	178	162,6±9,1
VKI, kg/m ²	17,3	40,6	25,83±4,7
PTH, pg/ml	16,2	178	90,07±45
Osteokalsin, ng/ml	2	65	12,8±11,2
25(OH)VitD, nmol/l	2	154,5	37,8±29,9
Leptin, ng/ml	0,10	163	26,3±33
Serum kalsiyumu, mg/dl	7,4	10,3	8,8±0,7
Serum fosforu, mg/dl	1,1	5,3	3,6±0,7
Total femur KMY T skor	-4,80	0,75	-2,00±1,21
Trokanterik KMY T skor	-4,48	0,61	-2,09±1,03
İntertrokanterik KMY T skor	-4,55	0,82	-1,83±1,11
Femur boyun KMY T skor	-4,80	-2,54	-1,88±1,05
Ward’s üçgeni KMY T skor	-4,44	1,35	-2,35±1,25
Lomber 1-4 KMY T skor	-7,94	-1,43	-3,4±1,46

Tablo-3; Tüm olguların karakteristik özellikleri

Değişkenler	min	max	Ortalama+_SD
Yaş, yıl	54	81	67,5±7,3
Ağırlık, kg	48	104	69,6±12,1
Boy, cm	145	177	162,5±8,8
VKİ, kg/m ²	18,2	40,6	26,43±4,6
PTH, pg/ml	33,4	176	99,01±40,1
Osteokalsin, ng/ml	2,78	65	13,2±12,5
25(OH)VitD, nmol/l	2	115	35,1±23,8
Leptin, ng/ml	1,48	112,9	32,6±31,9
Serum kalsiyumu, mg/dl	7,9	9,8	9,1±0,4
Serum fosforu, mg/dl	2,6	5	3,5±0,5
Total femur KMY T skor	-4,41	0,75	-1,64±1,35
Trokanterik KMY T skor	-4,48	-0,28	-1,96±1,08
İntertrokanterik KMY T skor	-4,29	0,82	-1,57±1,25
Femur boyun KMY T skor	-4,80	0,54	-1,59±1,08
Ward üçgeni KMY T skor	-4,04	1,35	-2,01±1,26
Lomber 1-4 KMY T skor	-5,45	-1,53	-2,86±0,81

Tablo-4; Kontrol olgularında (n=25) ölçüm ve diğer sonuçların değerleri.

Değişkenler	min	max	Ortalama+_SD
Yaş, yıl	60	95	77,5±8,1
Ağırlık, kg	40	110	67,5±18,9
Boy, cm	145	178	162,7±9,5
VKI, kg/m ²	17,3	37,2	25,23±4,8
PTH, pg/ml	16,27	178	81,13±48,7
Osteokalsin, ng/ml	2	45,07	12,4±10,2
25(OH)VitD, nmol/lt	2	154,5	40,5±35,4
Leptin, ng/ml	0,10	163	19,98±33,64
Serum kalsiyumu, mg/dl	7,4	10,3	8,6±0,77
Serum fosforu, mg/dl	1,1	5,3	3,76±0,95
Total femur KMY T skor	-4,80	-0,85	-2,37±0,93
Trokanterik KMY T skor	-3,87	0,61	-2,22±1,08
İntertrokanterik KMY T skor	-4,55	-0,86	-2,08±0,89
Femur boyun KMY T skor	-3,88	-0,27	-2,16±0,97
Ward üçgeni KMY T skor	-4,44	0,63	-2,7±1,66
Lomber 1-4 KMY T skor	-7,94	-1,43	-3,40±1,46

Tablo-5; Vaka olgularında (n=25) ölçüm ve diğer sonuçların değerleri.

Vaka grubunu oluşturan olguların 12 tanesinde femur intertrokanterik kırığı, 13 tanesinde ise femur boyun kırığı olduğu izlenmiştir. Hastaların 17 'ine hemiartroplasti, 1 tanesine total kalça artroplastisi, 7'sine ise osteosentez [2 proksimal femoral çivi (PFN), 2 kanüllü vida, 3 dinamik kalça vidası (DHS) ile tespit] uygulanarak tedavi gerçekleştirilmiştir.

Kontrol grubundaki ortalama serum leptin seviyesi 32,68±31,9 ng/ml, femur proksimal uç kırığı bulunan olgularımızda bu değer 19,98±33,6 ng/ml olarak

bulunmuştur. Kontrol grubunun ortalama serum leptin seviyeleri, vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,035$, $r=2,105$).

Serum leptin düzeylerinin cinsiyete göre dağılımlarına bakıldığında kadınlarda ortalama $35,33 \pm 38,2$ ng/ml ($n=31$), erkeklerde $11,06 \pm 13,5$ ng/ml ($n=19$) 'dir. Kadınların %64,5'inde ($n=31$) serum leptin konsantrasyonu $7,36 \pm 3,73$ ng/ml eşik değerinin üzerindeyken, erkeklerin %57'si ($n=19$) eşik değer olan $3,84 \pm 1,79$ ng/ml' nin üzerinde olarak saptanmıştır. Kadın olguların ortalama serum leptin seviyesi erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,003$, $t=3,143$).

VKİ $24,9 \leq$ olan 17 olguda ortalama serum leptin seviyesi $10,1 \pm 11,6$ ng/ml, VKİ $25 >$ olan 33 olguda ortalama serum leptin seviyesi $34,6 \pm 37,3$ ng/ml olarak tespit edilmiştir.

Vaka grubunda ortalama VKİ 26,43 iken kontrol grubundaki bu değer ortalama 25,23 olarak benzerlik göstermektedir. Tüm olgularda VKİ ile leptin arasında pozitif bir korelasyon olduğu izlenmiştir ($r=0,435$, $p=0,002$). Kontrol grubundaki osteoporotik olgularımızda serum leptin düzeyi ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon saptanırken ($r=0,532$, $p=0,006$), vaka grubunda anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

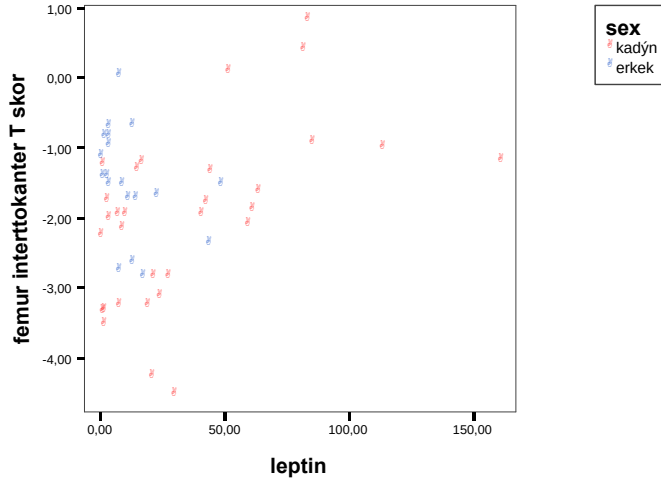
Tüm olgularda VKİ ile femur trokanterik bölgenin T skoru ($r=0,279$, $p=0,50$) pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda kırık olmayan olguların VKİ ile lomber 1-4. omurlarının total T skorları ($r=0,447$, $p=0,25$) arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

Tüm olgularda yaşla ile serum leptin düzeyi arasında negatif yönde ($r=-0,299$, $p=0,035$) anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Kırık bulunmayan kontrol olgularında ortalama serum leptin düzeyi $32,68 \pm 31,9$ ng/ml iken, femur boyun kırıklarında bu değer ortalama $9,79 \pm 10,1$ ng/ml' ye kadar düşmüştür. Vaka grubunda ortalama femur total T skoru $-2,37 \pm 0,93$, kontrol grubunda $-1,64 \pm 1,35$ 'dir.

Tüm olgular değerlendirildiğinde leptin ile femur intertrokanterik bölge T skoru pozitif bir korelasyon mevcuttur ($r=0,299$, $p=0,35$). Leptin seviyesi ile femur boynu T skoru arasında ise pozitif yönde bir ilişki olmakla beraber; bu değer istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine yakın sınırlarda bulunmaktadır ($p=0,056$,

$r=0,271$). Olgu sayısının daha fazla olması durumunda bu değişkenler arasında önemli bir pozitif korelasyon saptanabileceği düşünülmüştür.



Grafik-1; Serum leptin düzeyi ve femur intertrokanterik bölge T skoru arasındaki korelasyonu gösteren grafik($r=0,299$, $p=0,35$).

Kırıklı olgularda sadece lomber 1-4. omurların T skorları ile serum leptin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptanırken ($r=0,442$ ve $p=0,27$), kontrol grubunda leptinin lomber vertebralarda KMY değerleri ile olumlu bir etkileşimi bulunmamıştır.

Leptin ile yaş arasında da negatif bir korelasyon olduğu izlenmiştir ($r=-0,299$, $p=0,35$, $n=50$). Biyokimyasal parametrelerden kalsiyum ile leptin arasında pozitif ($r=0,350$, $p=0,13$), fosfor arasında ise negatif bir korelasyon bulunmuştur ($r=-3,62$, $p=0,10$). Bunların dışında kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinden osteokalsin ile leptin arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Pek çok yazar leptin ile vücut yağ kitlesi, vücut ağırlığı ve kemik yoğunluğu ile arasındaki bağlantının ne olduğunu araştırmıştır. Vücut ağırlığının osteoporoz epidemiyolojisinde koruyucu bir faktör olduğu bilinmektedir. Ciddi obezitede (VKİ > 33) osteoporoz riskinin %1'lere düştüğü bildirilmiştir⁷³. Ancak bunun hangi mekanizmayla gerçekleştiği ve leptinle ilişkisi bağlamında farklı hipotezler öne sürülmüştür.

Birçok araştırmacı kemik formasyonunda leptinin olumlu bir rol üstlendiğini bildirmiştir¹⁹⁻⁶³⁻⁶⁸⁻⁷⁴⁻⁷⁵. Sato ve arkadaşları serum leptini arttıkça kemik formasyon belirteçlerinin azaldığını, dolayısıyla leptinin kemik formasyonunda olumsuz bir rol oynadığını bildirilmişlerdir⁷⁶. Bazı araştırmacılar ise leptinin kemik doku üzerinde herhangi bir işlevinin olmadığını bildirmiştir⁷⁷⁻⁷⁸⁻⁷⁹.

İn vitro koşullarda da leptinin kemik doku üzerindeki olumlu pek çok etkisi kanıtlanmıştır. Leptinin osteoblastlar ve stromal hücrelerin proliferasyon ve farklılaşmasını uyardığı; osteoblastların apoptozisini de inhibe edip, ekstraselüler matriksin mineralizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir⁸⁰.

Overektomi ile kemik kaybı oluşturulan ratlara dışardan leptin ve östrojen tedavisi uygulanarak elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Leptin verilen ratlarda periosteal kemik biçimlenmesinde ve trabeküler mikromimaride olumlu değişiklikler izlenmiş, trabeküler kemik kaybının azaldığı saptanmıştır. Sadece östrojen verilen ratlara göre, östrojen ve leptinin kombine edilerek uygulandığı ratlarda kemik döngüsünün daha çok azaldığı tespit edilmiştir⁸¹.

Olgularımızın tümü ele alındığında yaşla ile serum leptin düzeyi arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yaş arttıkça serum leptin seviyeleri azalmaktadır. Yamauchi ve arkadaşları omurga kırığı bulunan menopoz sonrası kadınlarda yaş, yağ yüzdesi ve plazma leptin seviyesi arasındaki ilgileşimi araştırmışlar ve yağ yüzdesi ile serum leptin seviyesi arasında pozitif bir korelasyon saptadıklarını ifade etmişlerdir. Yaş ile serum leptin düzeyleri arasında bir bağıntı olmadığını bildirmişlerdir¹⁹.

Chanprasertyothin ve arkadaşları yaşları 20 ile 80 arasında değişen 75 erkek ve 114 kadında (51 menopoz öncesi, 63 menopoz sonrası kadın) KMY ile serum leptin seviyesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Menopoz sonrası kadınlarda femur boynu ve L2-4. omurganın KMY ile serum leptin seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu; ancak menopoz öncesi kadınlar ile erkeklerde böyle bir ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir⁸².

Çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarında yer alan toplam 31 menopoz sonrası kadın olguda serum leptin seviyesinin erkeklere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kadınlardaki cilt altı yağ dokusunun erkeklere oranla fazla olması sonucu serum leptin seviyesinin de doğal olarak daha fazla olması beklenen bir sonuçtur.

ABD’de 1988-1994 yılları arasında 5815 yetişkinde femur proksimalinden ölçülen KMY ile serum leptin konsantrasyonu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Vücut kitle indeksi, leptin ve femurun kemik mineral yoğunluğu arasında kadınlarda anlamlı bir korelasyon saptanırken, erkeklerde ve daha genç kadın olgularda herhangi bir korelasyon saptanmamıştır⁸³.

Thomas ve arkadaşları yağ kitlesinin kemik doku için koruyucu bir etki gösterdiğini ve frajilite kırık riskini azalttığını ileri sürmüşlerdir¹⁶. Albala ve arkadaşları ise VKİ yüksek olan obez olgularda seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) salınımının azaldığını ve böylece serbest seks hormon seviyesinin arttığını bildirmişlerdir. Ek olarak bunlardaki hiperinsülinizmin, İnsülin growth faktör bağlayıcı protein 1 (IGFBP-1) yapımını düşürüp, IGF-1’in artmasına neden olarak osteoblast proliferasyonunu uyardığını açıklamışlardır⁸⁴.

Yamauchi ve arkadaşları omurga kırığı bulunan menopoz sonrası kadınlarda yaptıkları çalışmada vücut ağırlığı ve yağ kitlesi ile KMY arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ve KMY artmasının da kırık riskini azalttığını bildirmişlerdir¹⁹.

Obezitenin KMY üzerindeki bu koruyucu etkisiyle ilgili önemli diğer bir hipotez de; fazla ağırlığın vücutta mekanik yüklenmeyi arttırması, osteositlerde olumlu bir adaptasyon geliştirmesi ve kemik yoğunluğunun arttırmasıdır⁸²⁻⁸⁵.

Galvard ve arkadaşları menopoz sonrası kadınlarda yaptıkları çalışmada kalça kırığı olan 71 kadından oluşan vaka grubu ile kırık içermeyen 51 olguluk

kontrol grubunun vücut yapılarını karşılaştırmışlardır. Kalça kırığı olan vaka grubundaki kadınlarda vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi ve VKİ' nin kontrol grubundaki kadınlara göre daha düşük olduğunu açıklamışlardır⁸⁶.

Considine ve arkadaşları obezitede serum leptin konsantrasyonun yükseldiğini vurgulamışlardır²⁸. Matkovic ve arkadaşları ise yükselmiş periferik leptin seviyesinin adipogenezisi baskılamak, kemik formasyonunu desteklediğini ve periosteal doku gelişimini arttırmak suretiyle iskelet üzerinde anabolik etki gösterdiği bildirilmişlerdir⁸⁷.

Vaka ve kontrol grubunu oluşturan olgularımızın tümünde (n=50) VKİ ile leptin arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarını oluşturan olguların ortalama VKİ değerleri birbirlerine çok yakın olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki olgularımızda ortalama leptin düzeyi 32,6 ng/ml iken vaka grubunu oluşturan kırıklı olgularda ortalama leptin düzeyinin 19,98 ng/ml olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunun ortalama serum leptin seviyeleri, vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Bu sonuçlar serum leptin düzeyi ile kırık riski arasında VKİ' den bağımsız bir ilişki olabileceğini ve yüksek serum leptin seviyesinin kemik doku üzerindeki anabolik etkisi ile kırık riskini azaltabileceğini düşündürmektedir.

Scheet ve arkadaşları 26 kadın ve 5 erkekten oluşan toplam 31 olguda düşük enerjili travma sonrası gelişen vertebra ve kalça kırıklarını incelemişler ve yüksek serum leptin seviyelerinin kırık riskini azalttığını belirtmişlerdir²².

Yamauchi ve arkadaşları plazma leptin seviyesinin kırık olanlarda, kırık olmayanlardan daha düşük olduğunu bildirmişlerdir¹⁹.

Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar bizim sonuçlarımızla paralellik göstermektedir. Yüksek serum leptin düzeyi olan olgularda kırık riskinin daha düşük olduğu görülmektedir.

Olgularımızın tümünde lomber 1-4. vertebra ile femur proksimalindeki farklı bölgeden KMY ölçümü yapılmıştır. KMY ölçümü yapılan bölgeler içerisinde sadece intertrokanterik bölge ile serum leptin düzeyi arasında (n=50) anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır. Diğer bölgelerde ise istatistik olarak anlamlı olmamakla beraber pozitif yönde bir ilişki olduğu belirlenmiştir.

VKİ ile de femur trokanterik bölgenin T skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür (n=50). Kırık olmayan olgulardan oluşan kontrol grubunda, VKİ ile lomber 1-4. omurlarının total T skorları arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon varken; kırıklı olgularda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişim izlenmemiştir.

Şahin ve arkadaşları, menopoza sonrası ortalama yaşı 55.1 ± 6.3 yıl olan 100 Türk kadınında VKİ, yağ kitlesi, kas kitlesi, insülin, leptin serum seviyeleri ve KMY değerleri incelenmişlerdir. Serum leptin seviyesi ile KMY değerleri arasında herhangi bir ilişim saptanmazken, leptin ile VKİ, yağ kitlesi arasında pozitif bir ilişim saptanmıştır. Kas kitlesi ile KMY değerleri arasında ise oldukça güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak kas kitlesinin KMY için vücut yağ kitlesinden daha iyi bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir. Serum leptin seviyesinin ise, menopoza sonrası kadınlarda kemik kitlesi üzerine direkt etkisinin olmadığını savunmuşlardır⁸⁸.

Goulding ve arkadaşları 54 menopoza sonrası kadında, serum leptin seviyesi ile birlikte, KMY, VKİ, vücut yağ kitlesi, kemik rezorpsiyon ve formasyonun dinamik biyokimyasal belirteçleri olan üriner deoksipridinolin/kreatinin, hidroksipridinolin/kreatinin ve osteokalsin seviyelerini karşılaştırmışlardır. Leptin ile kemik yoğunluğu, vücut yağ kitlesi arasında pozitif bir ilişim olduğunu göstermişlerdir. Kemik döngüsünün dinamik biyokimyasal belirteçleri arasında anlamlı bir beraberlik bulunamamış ve sonuç olarak serum leptin seviyesinin kemik hücre aktivitesinde doğrudan bir rol üstlenmediğini düşünmüşlerdir⁷⁴.

Shaarawy ve arkadaşları menopoza sonrası 90 kadın (37 obez, 53 obez olmayan), menopoza öncesi osteoporozu bulunmayan sağlıklı 30 kadından oluşan kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Kemik formasyon belirteçleri olarak osteokalsin ve kemik alkalen fosfataz, kemik rezorpsiyon belirteçleri olarak da üriner deoksipridinolin, tip I kollojen N-telopeptid (NTX) değerlerine bakılmıştır. Menopoza sonrası obez kadınlar, obez olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında leptin seviyesinin artmış olduğu izlenmiştir. Ancak serum leptin seviyesi ile kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri arasında anlamlı bir ilişim saptanmamıştır⁸⁹.

Çalışmamızda biyokimyasal parametrelerden leptin ile kalsiyum arasında pozitif, fosfor arasında ise negatif bir korelasyon olduğu görülmüştür. Ancak kemik formasyon belirteçlerinden osteokalsin ile leptin arasında ise anlamlı bir ilgileşim saptanmamıştır.

KMY' nu yaş, ırk, fiziksel ve çevresel özellikler, coğrafik bölge, beslenme, hayat tarzı gibi pek çok faktör etkilemektedir. Etnik çeşitliliğe bağlı olarak serum leptin konsantrasyonları da farklılık göstermektedir. Hispanik olmayan siyahlarda, beyazlara oranla leptin seviyeleri daha yüksektir⁸³. Zhong ve arkadaşları serum leptin seviyeleri inceledikleri ve yaşları 20 ile 80 yıl arasında değişen 676 Çinli kadında, beyaz kadınlara ki gibi menopoz öncesi ve sonrasında serum leptin seviyeleri ve KMY arasında benzer korelasyonlar olduğunu; fakat etnik farklılıklara göre serum leptin seviyelerinin değişiklik gösterebileceğini vurgulamışlardır⁹⁰.

D vitamini eksikliği ikincil bir hiperparatroidizmi teşvik etmekte ve bu da iskeletteki kalsiyumu azaltmaktadır. D vitamini seviyeleri, düşme ve kırıklarla ilgili risk faktörleri arasında yer almaktadır. D vitamini eksikliği yaşlı bireylerde miyopati, vücut dengesizliği ve buna bağlı düşmeleri tetiklemektedir. Gerdhem ve arkadaşları ortalama yaşları 75 olan 986 osteoporotik kadında 25(OH)vitamin D ve PTH seviyelerini incelenmişlerdir. Ayrıca denge testi, yürüyüş hızları, kas kuvvetleri gibi işlevsel performans testleri değerlendirilmiştir. Takip eden 3 yıllık izlem süresi boyunca bu kadınlarda görülen kırıklar kaydedilmiştir. 25(OH)vitamin D değeri 20 ng/ml'nin altında olan kadın grubunda, düşük fiziksel aktivite ve vücut dengesi ile ilişkili olabilecek, yüksek kırık riski belirlenmiştir⁹¹.

Çalışmamızda hastalarımızın %38'in de (n=19) 25(OH)vitamin D seviyesinin 25 nmol/l'ten düşük olduğu saptanmıştır. Vaka grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında 25(OH)vitamin D seviyeleri arasında söz konusu çalışmadaki gibi istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda olguların tümünde yaş artıkça serum leptin düzeylerinin azaldığı ve aralarında negatif bir ilgileşim olduğu saptanmıştır. Cins göz önüne alındığında kadınlarda leptin düzeyinin vücut yağ oranıyla ilişkili olarak daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda vaka grubundaki kırıklı olgular ile kontrol grubundaki kırığı olmayan olgularda ortalama VKİ' leri benzer değerlerdedir. Buna karşın; vaka

grubundaki olgularda leptin düzeylerinin daha düşük olması nedeniyle leptinin VKİ' den bağımsız olarak kırık riskini azaltıcı bir faktör olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sonuç ışığında osteoporotik olgularda kırık riskinin önceden tespitine yönelik olarak serum leptin seviyesinden yararlanılabileceğini ve bu konuda daha geniş olgu gruplarında yapılacak çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

6.SONUÇLAR

Bizim çalışmamızda şu veriler arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$).

- Serum leptin seviyeleri kadın olgularda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,003$, $t=3,143$).
- Tüm olgularda ($n=50$) VKİ ile serum leptin seviyesi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır ($r=0,435$, $p=0,002$).
- Tüm olgularda ($n=50$) VKİ ile femur trokanterik bölgenin T skoru arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,279$, $p=0,50$).
- Kontrol grubunda kırık olmayan olguların VKİ ile lomber 1-4. omurlarının total T skorları arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,447$, $p=0,25$).
- Tüm olgular ($n=50$) leptin ile femur intertrokanterik bölge T skoru arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.
- Kırıklı olgularda serum leptin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($r=0,299$, $p=0,35$).
- Leptin ile yaş arasında da negatif bir korelasyon olduğu izlenmiştir ($r=-0,299$, $p=0,035$, $n=50$).
- Biyokimyasal parametrelerden kalsiyum ile leptin arasında pozitif ($r=0,350$, $p=0,13$), fosfor arasında ise negatif bir korelasyon bulunmuştur ($r=-3,62$, $p=0,10$).

Çalışmamızda şu veriler arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişileşim saptanmamıştır ($p<0.05$).

- Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinden osteokalsin ile leptin arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

- Vaka grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında 25(OH)vitamin D seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Lawrence GR. Patogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005; 115:3318-3325.
- 2- World Health Organization: Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopozal osteoporosis: Report of World Health Organization Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843:1-129.
- 3- Riggs BL, Melton LJ. The prevention an treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992; 327:620-627.
- 4- Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fractures. *Osteoporosis Int.*1997; 7:407-13.
- 5- Brown JP, Fortier M, Frame H, Lalonde A, Papaioannou A, Senikas V, Yuen CK. Canadian consensus conference on osteoporosis, 2006 update.*J Obstet Gynaecol Can.* 2006; 28(2 Suppl 1):S95-S112.
- 6- Ungan M, Tumer M. Turkish womens knowledge of osteoporosis. *Family Practice.* 2001; 18:199-203.
- 7- Baumgaertner MR, Higgins TF. Femoral neck fractures. İn: Bucholz WR, Heckman JD. eds. *Rockwood and Green's Fractures in Adults.* Vol 2, 5rd. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.p.1579-1634
- 8- Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 1992;7(9):1005-10.
- 9- Walker-Bone K, Dennisson E, Cooper C. Epidemyology of osteoporosis. *Rheumatic disease clinics of North America* 2001; 27:1-18
- 10- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet.* 1999 Mar 13;353(9156):878-82.
- 11- Dequeker J, Tobing L, Rutten V, Geusens P. Relative risk factors for osteoporotic fracture: a pilot study of the MEDOS questionnaire. *Clin Rheumatol.* 1991;10:49-53.
- 12-Cumming RG. Epidemiology of medication-related falls and fractures in the elderly. *Drugs Aging.* 1998 Jan;12(1):43-53.

- 13 - Brinker MR, O'Connor DP. Basic sciences. section one: "bone". İn: Miller MD(Eds), Review of orthopaedics. 4rd ed. Philadelphia 2004. Saunders. p.1-22.
- 14 -Tüzün F, Osteoporoza genel bakış. Tüzün F (Eds), Kemik eklem dekadında osteoporoz ve kemik kalitesi. Lilly. 2003 İstanbul:1-12
- 15-Alper S. Patogenez. Gökçe Kutsal Y. edt. Osteoporoz. Ankara. Güneş Kitapevi Ltd. Şti.. 2005; p. 51-60.
- 16-Thomas T. Leptin fragility fracture: Evidence for a protective effect in humans. Am J Med. 2004; 117:966-68.
- 17- The WHO Study Group (1994) Assesment of fracture and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organization, Geneva.
- 18- Kanis JA, Borgstrom F et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int. 2005; 16:581-89.
- 19- Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the precense of vertebral fractures in postmenaposal women. Clin Endocrinol.2001;55:341-347.
- 20- Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, et al. S. Body size and hip fracture risk older women: a prospective study. Study of the Osteoporotic Research Group. Am J Med 1997; 103:274280.
- 21- Monaco MD, Vallero F, Monaco RD, Mautino F, Cavanna A. Fat body mass, leptin and femur bone mineral densty in hip fractured women. J Endoncrinol. Invest. 2003; 26:1180-1185.
- 22- Schett G, Kiechl S, Bonora E, Redlich K et al. Serum leptin level the risk of non traumatic fracture. American Journal of Medicine 2004; 117:952-56.
- 23- Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Freidman JM. Positional cloning of the mouse obese gen and its human homolauge. Nature 1994; 372:425-32.
- 24-Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones. J Endocrinol Invest. 2002 Nov;25(10):855-61.Sinha MK. Human leptin: the hormon a adipose tissue. Eur J Endocrinol 1997;136:461-4.
- 25- Hoggard N., Hunter L., Duncan JS.,Williams LM., Trayhurn P., Mercer JG., Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. Proc Natl Acad Sci 1997;94:11073-8.

- 26- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB et al. Effects of the obese gene production bodyweight regulation in ob/ob mice. *Science*. 1995; 269:540-43.
- 27- Sinha MK., Opentanova I., Ohannesian JP., Kolaczynski JW., Heiman ML., Hale J. Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin invest* 1996; 98:1277-82.
- 28- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292-5.
- 29- Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3909-13
- 30- Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem*. 1997;272:6093 – 6
- 31- Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol* 1997;136:590–1
- 32- Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004; 30(2):113-18.
- 33- Blum WF, Leptin: the voice of the adipose tissue, *Hormon Research* 1997,48(4),28.
- 34- Smith FJ, Camfield LA, Moschera JA, Bailon PS, Burn P. Brain administration of OB protein (leptin) inhibits neuropeptide-Y-induced feeding in ob/ob mice. *Regul Pept*. 1998;75-76:433-9
- 35- Boden G, Chen X, Mozzoli M, and Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*1996. 81: 3419-23.
- 36- Lönnqvist F, Wennlund A, Arner P. Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *Int J Obesity* 1997; 21:255-260.
- 37- Matsuda J, Yokota I, Iida M, Murakami T, Naito E. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*1997; 82: 1642-4.
- 38- Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes*1996; 45: 699-701.

- 39- Kirel B, Doğruel N. Yeni bir hormon: Leptin. Sürekli Tıp Dergisi. 1998; 7(12): 421-423
- 40- Cumin F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. Int obesity 1996; 20:1120-1126.
- 41- Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, et al. Increased plasma leptin concentration in end stage renal disease. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 847-850.
- 42- Wallace AM. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. Ann Clin Biochem 2000; 37:244-252.
- 43- Gültürk S, İmir G. Leptin ve nöroendokrin düzenleme. ADÜ Tıp fakültesi dergisi 2006; 7(3):49-54.
- 44- Kopelman GP, Stock MJ, Klinik obezite, Tekin Cilt Evi, 1998.
- 45- Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby J.E and O'Rahilly S. Depot-and sex-specific differences in human leptin mRNA expression. Diabetes 1997; 46: 342-7.
- 46- Matkovic V, Ilich Z. Gain in body fat is inversely related to the nocturnal rise in serum leptin level in young females. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997; 82; 1368-1372.
- 47- Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK, Caro JF. Etrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. J Clin Invest 1997; 7:1882-1887.
- 48- Berneis K, Vosmeer S, and Keller U. Effects of glucocorticoids and of growth hormone on serum leptin concentrations in man. European Journal of Endocrinology 1996; 135:663-5.
- 49- McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. Ann Clin Biochem 2000;37: 717-23.
- 50- Friedman JM. Role of leptin and its receptors in the control of body weight. In: (Blum WF, Kiess W & Rascher W eds
- 51- Leptin-the voice of adipose tissue. Johann Ambrosius Barth Verlag, Germany; 1997:3-22
- 52- Dirlewanger M, Di Vetta V, Jequier E. Effect of moderate physical activation plasma leptin concentration in human. International Journal of Obesity and Related Disorders 1998; 22, Supp 3, 170.

- 53- Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897-901
- 54- Lee FYJ, Li Y, Yang EK. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient obese mice. *Am J Physiol* 1999; 276: 386- 94
- 55- Bouloumie A, Dresler HCA, Lafontan M. Leptin, the product of the Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res.* 1998; 83: 1059- 66
- 56- Bennet BD, Solar GP, Yuan JO, Thomas GR. A role for leptin and its cognate receptor in haematopoiesis. *Curr Biol* 1996; 6: 1170- 80)
- 57- Laharrague P, Larrouy D. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. *FASEB J* 1998; 12: 747- 53
- 58- Gong DW, et al. Uncoupling protein-3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, β 3-adrenergic agonists and leptin. *The Journal of Biological Chemistry.* 1997; 272: 24129-24132.
- 59- Breslow MJ, Min-Lee K, Brown DR, et al. Effect of leptin deficiency on metabolic rate in ob/ob mice. *Am J Physiol* 1999; 276: 443-449.
- 60- Ahima RS, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250-2.
- 61- Sarraf P, Frederich R.C, Turner E.M, Ma G, Jaskowiak N.T. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *The Journal of Experimental Medicine* 1997; 185: 171-5.
- 62- Klein KO, Larmore KA. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endoc Metab* 1998; 83: 3469- 75
- 63- Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cell enhance differentiation to osteoblast and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999; 140: 1630-1638.
- 64- Iwaniec UT, Shearon CC, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA. Leptin increase number of bone nodules in vitro. *Bone* 1998; 23(5 suppl): S212.
- 65- Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization:

Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem.* 2002;85(4):825-36.

66- Holloway WR, Collier F, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002; 17:200-9.

67- Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell.* 2000; 100:197-207

68- Stepphan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke HZ, Swick AG. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regulator Peptides* 2000;92:73-78

69- Cornish J, Callon KE, Bava U, Lin C, Naot D, Hill BL, Grey AB, Broom N, Myers DE, Nicholson GC, Reid IR. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol.* 2002 Nov;175(2):405-15.

70- Tamasi JA, Arey BJ, Bertolini DR, Feyen JH. Characterization of bone structure in leptin receptor-deficient Zucker (fa/fa) rats. *J Bone Miner Res.* 2003; 18:1605-1611.

71- Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 2001; 142:3546-53

72- Monoco DM, Vallero F. et al. Body composition and hip fracture type in elderly women. *Clin Rheumatol* 2004; 23; 6-10.

73- Bigler JM, Abetel G, Krieg MA, Wimpfheimer C, Burnand B, Thiébaud D, Burckhardt P. Importance of the clinical profile in the postmenopausal osteoporosis screening by densitometry. *Schweiz Med Wochenschr.* 1996 Aug 6;126(31-32):1347-51.

74- Goulding A, Taylor RW. Plasma leptin values in relation to bone mass and density. *Cal Tissue Int* 1998; 63:456-458.

75- Pasco JA, Henry MJ, et al. Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:1884-7

76- Sato M, Takeda N, Sarui H, Takami R, Takami K, Hayashi M, Sasaki A, Kawachi S, Yoshino K, Yasuda K. Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Nov;86(11):5273-6.

- 77- Odabaşı E, Özata M, Turan M, Bingöl N, et al. Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *European Journal of Endocrinology*. 2000; 142:170-173
- 78- Martini G, Valenti R, Giovani S, Franci B, Campagna S, Nuti R. Influence of insulin-like growth factor-1 and leptin on bone mass in healthy postmenopausal women. *Bone*. 2001 Jan;28(1):113-7
- 79- Rauch F, Blum WF, Klein K, Allolio B, Schönau E. Does leptin have an effect on bone in adult women? *Calcif Tissue Int*. 1998 Dec;63(6):453-5.
- 80- Thomas T. The complex effect of leptin on bone metabolism through multiple pathways. *Curr Opin Pharmacol*. 2004; 4:295-300.
- 81- Burguera B, Hofbauer L, Thomas T, et al. Leptin reduces ovariectomy induced bone loss in rats. *Endocrinology*. 2001; 142:3546-53.
- 82- Chanprasertyothin S, Piaseu N, et al. Association of circulating leptin with bone mineral density in males and females. *J Med Assoc Thai* 2005; 88(5): 655-9.
- 83- Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of serum leptin concentration with bone mineral density in United States population. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1896-903.
- 84- Albala C, Yanez M, Devato E, Sostin C, Zeballos L, Santos JL. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. *Int J Obstet Relat Metab Disord*. 1996; 20:1027-32.
- 85- Slemenda CW. Body composition and skeletal density; mechanical loading or something more. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 1761-3.
- 86- Galvard H, Elmståhl S, Elmståhl B, Samuelsson SM, Robertsson E. Differences in body composition between female geriatric hip fracture patients and healthy controls: body fat is more important as explanatory factor for the fracture than body weight and lean body mass. *Aging (Milano)*. 1996 Aug;8(4):282-6.
- 87- Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A, Klisovic D, Nahhas RW, Landoll JD. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(10):3239-45.
- 88- Şahin G, Polat G, Badiş S, et al. Body composition, bone mineral density, and circulating leptin levels in postmenopausal Turkish women. *Rheumatol Int* 2003; 23: 87-91

- 89- Shaarawy M, Abassi FA, Hassan H, Salem ME. Relationship between serum leptin concentrations and bone mineral density as well as biochemical markers of bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Fertility and Sterility*. 2003; 79:919-24.
- 90- Zhong N, Wu XP, Xu ZR, Wang AH, Luo XH, Cao XZ, Xie H, Shan PF, Liao EY. Relationship of serum leptin with age, body weight, body mass index, and bone mineral density in healthy mainland Chinese women. *Clin Chim Acta*. 2005 Jan;351(1-2):161-8.
- 91- Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int*. 2005;16(11):1425-31.