

T.C  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**POSTMENOPUZAL OSTEOPOROZLU KADINLARDA PLAZMA  
SERBEST AMİNO ASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ahmet Cebeli GÖKAY

DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Üyesi İdris KIRHAN

ŞANLIURFA

2020

T.C  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**POSTMENOPUZAL OSTEOPOROZLU KADINLARDA PLAZMA  
SERBEST AMİNO ASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Cebeli GÖKAY

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi İdris KIRHAN

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 28.10.2019 tarih ve 19241 protokol numarası ile desteklenmiştir/~~desteklenmemiştir.~~

ŞANLIURFA

2020

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin her aşamasında büyük desteğini gördüğüm, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım saygı değer hocam Dr. Öğr. Üyesi İdris KIRHAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Tevfik SABUNCU, Prof. Dr. Necati YENİCE, Doç. Prof. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU, Prof. Dr. M. Ali EREN, Doç. Dr. Savaş Cumali EFE, Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem CİNDÖĞLU Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin TAŐKIRAN'a

Tezimi hazırlamamda bana büyük desteğı olan Dr. Esat Cihan KARAHANCI, Dr. Mustafa TUNA, Dr. Ezgi AVŐAR ve Gülten Hanıma

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm değerli asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire ve diğeri yardımcı sağlık personelimize,

Uzmanlık eğitimim süresince en az benim kadar yorulan ve her türlü desteğini gördüğüm değerli eşim Ebru'ya, canımdan birer parça olan çocuklarım Ecrin Dilem, Ömer Faruk ve Elvan Esin'e sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Ahmet Cebeli GÖKAY**

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Osteoporoz	3
2.1.1. Osteoporozun Tanımı ve Patofizyolojisi	3
2.1.2. Osteoporozun Önemi ve Sıklığı	4
2.1.3. Osteoporozun Sınıflaması	5
2.1.4. Osteoporozun Tanısı	7
2.1.5. Osteoporozun Taranması	7
2.1.6. Osteoporozun Tanı Yöntemleri	9
2.1.6.1. DXA Yöntemi İle Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü	9
2.1.6.2. Kantitatif BT (QCT) İle KMY Ölçümü	11
2.1.6.3. Periferik DXA (pDXA)	12
2.1.6.4. Kantitatif Ultrason Dansitometri (QUS)	12
2.1.6.5. Vertabral Görüntüleme	12
2.1.6.6. Biokimyasal Kemik Döngü Belirteçleri	13
2.1.7. Kırık Riskinin Değerlendirilmesi	14
2.2. Postmenopozal Osteoporoz	16
2.3. Osteoporozun Tedavisi	16
2.3.1. Tüm Hastalara Genel Tavsiyeler	16
2.3.1.1. Yeterli Kalsiyum ve D Vitamini Alımı	16
2.3.1.2. Kas Güçlendirme Egzersizleri	17
2.3.1.3. Düşmeyi Önleme	17
2.3.1.4. Sigarayı Bırakma ve Aşırı Alkol Alımından Kaçınma	18

2.3.2. Farmakolojik Tedaviler	18
2.3.2.1. Bifosfonatlar	19
2.3.2.2. Kalsitonin	20
2.3.2.3. Östrojen / Hormon Tedavisi (ET / HT)	21
2.3.2.4. Raloksifen	21
2.3.2.5. Doku Selektif Östrojen Kompleksi	21
2.3.2.6. Teriparatid	22
2.3.2.7. Denosumab	22
2.3.2.8. Ardışık ve Kombine Tedaviler	22
2.4. Amino Asitler	23
2.4.1. Amino Asitler ve Osteoporoz	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Çalışma Protokolü	26
3.2. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR	42
8. EKLER	53
Ek-1: Etik Kurul Kararı	53
Ek-2: Turnitin Raporu	54

<b>Tablo-1:</b> Osteoporoz ve Kırığa Nedeni Olan Durumlar, Hastalıklar Ve İlaçlar	6
<b>Tablo-2:</b> Osteoporozun Sekonder Nedenlerini Dışlamak İçin Yapılacak Tetkikler	7
<b>Tablo-3:</b> Osteoporoz Açısından Taranması Önerilen Hasta Grubu	8
<b>Tablo-4:</b> KMY ile osteoporozun tanımlaması	10
<b>Tablo-5:</b> Kırık için risk faktörleri	14
<b>Tablo-6:</b> Düşme İçin Majör Risk Faktörleri	17
<b>Tablo-7:</b> Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan İlaçların Kırık Riski Üzerine Etkileri	19
<b>Tablo-8:</b> Çalışmaya Dahil Edilen Kişilerin Özellikleri	28
<b>Tablo-9:</b> Amino Asit Düzeylerinin Ortalamaları p Değerleri	31

<b>Şekil-1:</b> Kemik kaybının sonucu olarak kemik içindeki değişiklikler	3
<b>Şekil-2:</b> Osteoporoz ilişkili kırık riskinde artış ile ilişkili faktörler	4
<b>Şekil-3:</b> Yaşa göre kemik kaybı hızı	9
<b>Şekil-4:</b> KMY ve yaşa göre 10 yıllık kırık ihtimali	15
<b>Şekil-5:</b> Amino Asitlerin Yapısı (106)	23
<b>Şekil-6:</b> Amino Asitlerin Moleküler Yapısı (107)	24



## GRAFİKLER DİZİNİ

## SAYFA NO

<b>Grafik-1:</b> Glutamin (Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Ortalamalar)	31
<b>Grafik-2:</b> Serin (Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Ortalamalar)	31
<b>Grafik-3:</b> Triptofan (Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Ortalamalar)	32
<b>Grafik-4:</b> Norvalin (Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Ortalamalar)	32





## KISALTMALAR

<b>KMY</b>	: Kemik Mineral Yoğunluğu
<b>GK</b>	: Glukokortikoid
<b>AA</b>	: Amino Asit
<b>EAA</b>	: Esansiyel Amino Asit
<b>NEAA</b>	: Non Esansiyel Amino Asit
<b>DZAA</b>	: Dallı Zincirli Amino Asit
<b>IGF-1</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>GH</b>	: Büyüme Hormonu
<b>mRNA</b>	: mesajcı Ribonükleik Asit
<b>DKK</b>	: Doruk Kemik Kütlesi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>Cbc</b>	: Tam Kan Sayımı
<b>TSH</b>	: Tiroid Uyarıcı Hormon
<b>PTH</b>	: Parathormon
<b>DXA</b>	: Dual Enerji X – Ray Absorpsiyometri
<b>SD</b>	: Standart Sapma
<b>QCT</b>	: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
<b>PQCT</b>	: perifeik Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
<b>pDXA</b>	: periferik Dual Enerji X – Ray Absorpsiyometri
<b>QUS</b>	: Quantitative Ultrasound Densitometry
<b>VFA</b>	: Vertebral Fracture Assessment
<b>T4</b>	: Torakal 4. Vertebra
<b>L4</b>	: Lomber 4. Vertebra
<b>BSAP</b>	: Serum Kemik-Spesifik Alkalen Fosfataz
<b>OK</b>	: Osteokalsin
<b>PINP</b>	: Tip 1 Prokollajen Amino Terminal Propeptit
<b>CTX</b>	: Serum C-Telopeptit (CTX)
<b>NTX</b>	: İdrar N-Telopeptit
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>FRAX</b>	: Kırık Riski Değerlendirme Aracı
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>ET</b>	: Östrojen Tedavisi
<b>HT</b>	: Hormon Tedavisi
<b>WHI</b>	: Woman's Health Initiative (Kadının Sağlık Girişimi )
<b>SERM</b>	: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
<b>RANKL</b>	: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B
<b>GNRH</b>	: Gonadotropin Salgılayan Hormon
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>LC-MS/MS</b>	: Sıvı Kromatografi Tandem Kütle / Kütle Spektrometre Sistemi
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz

<b>GFR</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>WBC</b>	: Beyaz Kan Hücre Sayısı
<b>1-MHIS</b>	: 1-Metil Histidin
<b>3-MHIS</b>	: 3-Metil Histidin
<b>4-oh-proline</b>	: 4-hidroksiprolin
<b>5-oh-lysine</b>	: 5-hidroksi-L-lizin
<b>Ala</b>	: Alanin
<b>Arg</b>	: Arjinin
<b>Asn</b>	: Asparagin
<b>Asp</b>	: Aspartik Asit
<b>Cit</b>	: Sitrülin
<b>Cys</b>	: Sistin
<b>Gln</b>	: Glutamin
<b>Glu</b>	: Glutamik Asit
<b>Gly</b>	: Glisin
<b>His</b>	: Histidin
<b>Lys</b>	: Lizin
<b>Met</b>	: Metiyonin
<b>Orn</b>	: Ornitin
<b>Phe</b>	: Fenilalanin
<b>Pro</b>	: Prolin
<b>Ser</b>	: Serin
<b>Tau</b>	: Taurin
<b>Thr</b>	: Treonin
<b>Trp</b>	: Triptofan
<b>Tyr</b>	: Tirozin
<b>Val</b>	: Valin
<b>Ethanolamine:</b>	Monoetanolamin
<b>GABA</b>	: Gamma Amino Bütirik Asit
<b>Leu</b>	: Lösin
<b>İle</b>	: İzölösin
<b>HTr1b</b>	: Serotonin Reseptör 1b
<b>CREB</b>	: cAMP - Response Element Binding Protein
<b>5-HT2bR</b>	: Serotonin 2B Reseptör)

## ÖZET

### Postmenopozal Osteoporozlu Kadınlarda Plazma Serbest Amino Asit Profilinin İncelenmesi

**Dr. Ahmet Cebeli GÖKAY**

#### İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

**Giriş:** Osteoporoz artmış kemik kırık riski ve azalmış kemik gücü ile karakterize sık görülen bir metabolik kemik hastalığıdır. Nüfusun yaşlanması ve osteoporotik kırıkların neden olduğu yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Amino asitler (AA) insan vücudunun proteinlerini oluşturur. Daha önceden bazı amino asitlerin kemik gücü ve yoğunluğu ile ilişkisi bilinmektedir. Bu çalışmamızda amacımız postmenopozal kadınlarda amino asit profilini inceleyerek osteoporozla ilişkisini araştırıp ve tanı, tedavi ve etiyolojide yol gösterici olabilecek amino asitleri saptamaktır.

**Yöntem:** Çalışmamıza Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine başvuran postmenopozal dönemde olup osteoporoz tanısı olan 52 kadın ile osteoporoz saptanmayan 52 kadın, toplam 104 kişi dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundaki her kadından incelenmek üzere kan numuneleri alındı. Alınan kan örnekleri serbest amino asit profili incelenmek üzere LC-MS/MS ile analiz edildi. Toplam 34 amino asit incelendi.

**Bulgular:** İncelenen amino asitlerden glutamin, serin ve norvalin, osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Triptofan ise osteoporoz grubunda daha kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Geriye kalan amino asitler her iki grupta benzerdi.

**Sonuç:** Serbest amino asit profili osteoporozun bir belirteci olarak hastalığın tanısında etiyolojisinde ve tedavisinde kullanılabilir. Bu amino asitler kırık riskinin belirlenmesi, yaşam tarzı faktörleri veya osteoporozdan korunmak amacıyla beslenme şekilleri için yararlı bir şekilde kullanılabilir. Ayrıca amino asitlerdeki bu değişiklikler kemik metabolizmasının daha da aydınlatılması açısından açıklayıcı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Postmenopozal Osteoporoz, Plazma Serbest Amino Asit Profili

## ABSTRACT

### Examination of Plasma Free Amino Acid Profile in Women with Postmenopausal Osteoporosis

Ahmet Cebeli GÖKAY, MD

Specialty Thesis, Department Internal Medicine

**Introduction:** Osteoporosis is a common metabolic bone disease characterized by increased bone fracture and decreased bone strength. It has become a serious public health problem due to aging population and high morbidity and mortality caused by osteoporotic fractures. Amino acids (AA) form the proteins of the human body. Some amino acids have been previously known to be associated with bone strength and density. In this study, our aim was to examine the amino acid profile in postmenopausal women, to investigate its relationship with osteoporosis and to identify amino acids that may be a guide in diagnosis, treatment and etiology.

**Method:** In our study, a total of 104 people were included in the postmenopausal period, 52 women diagnosed with osteoporosis and 52 women without osteoporosis, who applied to Harran University Faculty of Medicine Research and Application Hospital. Blood samples were taken from each patient in the patient and control groups for examination. Blood samples were analyzed by LC-MS / MS to examine the free amino acid profile. A total of 34 amino acids were examined.

**Results:** Among the amino acids examined, glutamine, serine and norvaline were higher in the osteoporosis group than in the control group. Tryptophan was lower in the osteoporosis group than in the control group. The remaining amino acids were similar in both groups.

**Conclusion:** The free amino acid profile can be used as a marker of osteoporosis in the diagnosis, etiology and treatment of the disease. These amino acids can be used in a beneficial way to determine the risk of fractures, lifestyle factors or dietary forms to protect against osteoporosis. In addition, these changes in amino acids may be explanatory for further clarification of bone metabolism.

**Keywords:** Postmenopausal Osteoporosis, Plasma Free Amino Acid Profile

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoporoz, tıbbi, sosyal ve ekonomik çizgileri aşan, yaşam kalitesi üzerine ciddi etkileri olan ve gittikçe büyüyen bir halk sağlığı sorunudur. Osteoporoz, temel olarak düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve bozulmuş kemik kalitesi ile karakterize en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Dünya çapında 200 milyondan fazla insanı etkilemektedir (1).

Nüfusun yaşlanması ve osteoporotik kırıkların neden olduğu yüksek morbidite, mortalite ve sağlık harcamaları ile gittikçe artan sıklığı nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (2, 3). Osteoporoz yaşlanma, romatoid artrit, oral glukokortikoid (GK) kullanımı ve kadınlarda menopoz gibi çeşitli risk faktörleri olan multifaktöriyel bir hastalıktır (4).

Osteoporoz vakalarının %80'ini kadınlar oluşturur ve bunların çoğu postmenopozal dönemdedir. Elli yaşındaki bir beyaz erkekte kırık gelişme riski %13 iken, beyaz ırktan bir kadında kırık gelişme riski %39'dur (5). Elli yaşında bir kadının osteoporozla ilgili kırık geliştirme riski meme, over ve endometrium kanseri geliştirme riskinden daha fazladır. Kadınlarda perimenopozal dönemde ve postmenopozal dönemde gelişen hormonal değişiklikler, hızlanmış kemik kaybına yol açar. Kemik döngü hızı ve kemik kitle kaybı son adet döneminden 3-5 yıl önce hızlanır ve yine son adet döneminden 3-5 yıl sonra yavaşlar. Bu dönemde yıllık kemik kaybı %1, menopoza geçiş döneminin tümünde ise %10 civarındadır (5).

Kırık postmenopozal osteoporozun tek önemli bulgusudur. Kırıklar kemik yoğunluğunun düşük olduğu alanlarda düşme veya travma ile oluşur. Vertebral kompresyon kırıkları, düşme veya travma olmaksızın günlük aktiviteler sırasında da gelişebilir. Kalça kırıkları en ciddi komplikasyondur. Kalça kırığı geçiren kadınlarda ilk iki yılda mortalite %12-20 olarak rapor edilmektedir (5, 6).

Her ne kadar genom, transkriptom, epigenom ve hatta proteom olmak üzere çelitle genetik araştırmalar osteoporoz etiolojisindeki bilgilerimizi büyük ölçüde arttırmış olsa da, osteoporozun gelişiminin altında yatan biyolojik mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmaktan uzaktır. Ayrıca, osteoporoz için ilaçlar ve osteoporotik kırıklar için tahmin araçları çok sınırlı kalmaktadır (7, 8). Bu nedenle, patogenezin daha iyi anlaşılması ve osteoporoz için daha güçlü tahmin, tanı ve prognoz araçları için yeni biyobelirteçlere hala ihtiyaç duyulmaktadır.

Amino asitler (AA) insan vücudunun proteinlerini oluşturur. Besinsel olarak gerekli olan esansiyel amino asitler (EAA'lar, yani triptofan, treonin, fenilalanin, metiyonin, lizin, izolösin ve valin) yetişkinlerde sentezlenemez ve diyetle alınmalıdır. Dallı zincirli amino asitler (DZAA'lar, yani lösin, izolösin ve valin) protein ve nörotransmitter sentezi için gereklidir. DZAA'lar kaslara alınmakta ve metabolize edilmektedir ve enerji üretiminde önemlidir (9). Aromatik AA'lar (fenilalanin, triptofan ve histidin) kalsiyum algılayıcı reseptörü aktive edebilir ve kalsiyum hemostazını etkileyebilir (10).

Proteinlerin kemik sağlığı üzerindeki rolü hakkında şu anda net bir fikir birliği yoktur. Daha yüksek protein alımının, kemik yapısının korunmasındaki rolü ve osteoblastik aktivitenin önemli bir aracısı olan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'i arttırmadaki rolü de dahil olmak üzere bir dizi mekanizma yoluyla kemik sağlığını yararlı bir şekilde etkilediği düşünülmektedir (11, 12). Protein ve kemik sağlığı arasındaki ilişki üzerine yapılan sistematik bir derlemede, protein alımı ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasında doğru bir orantı olduğunu düşünülmüş ve altı randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizini yapılarak protein takviyesinin lomber vertebra KMY'si üzerinde faydalı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (13).

Amino asitlerin KMY üzerine etkilerinin olduğunu ileri süren başka çalışmalar da mevcuttur. Özellikle arjinin, lizin, alanin, prolin, lösin ve glutamin amino asitlerinin in vitro olarak insülin sekresyonunu arttırarak osteoblast büyümesini ve farklılaşmasını arttırdığını gösterilmiştir (14, 15). Arjinin amino asitinin büyüme hormonu (GH) salgılanmasını uyardığı ve böylece IGF-1 üretimini desteklediği, aynı zamanda arjinin, lizin ve glisin amino asitlerinin kollajen oluşumunda veya sentezinde iyileşmeyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (16, 17, 18). Lösin amino asiti mRNA translasyonunun başlaması üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir ve artan dallı zincirli amino asit seviyelerinin kemik protein sentezini arttırdığı ve yeterli kemik kuvveti ile yoğunluğunun korunması için kritik olduğu düşünülmektedir (19).

Mevcut bilgiler ışığında biz de bu çalışmamızda postmenopozal kadınlarda amino asit profilini inceleyerek amino asitlerin osteoporozlu hastalarda nasıl değiştiğini ele almayı amaçladık. Böylece tanıda ve/veya etiolojide önemini ortaya koymayı hedefledik.

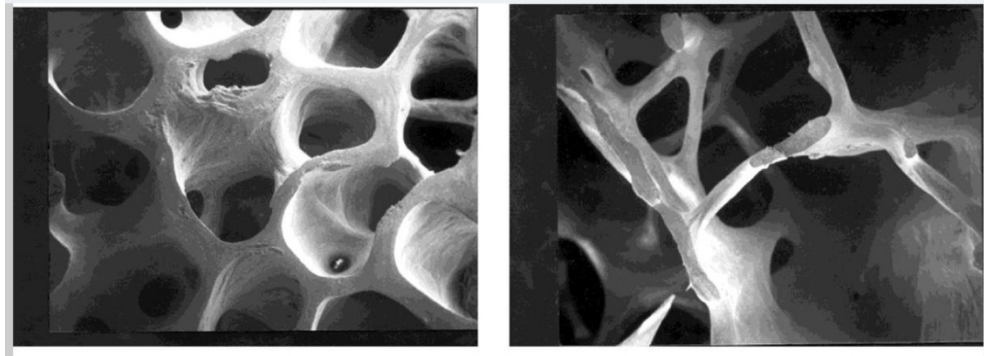
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Osteoporoz

#### 2.1.1 Osteoporozun Tanımı ve Patofizyolojisi

**Tanım:** Düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro-mimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan ilerleyici metabolik kemik hastalığına osteoporoz denir (20).

Kemik çok dinamik bir organdır; sürekli kaybedilip (rezorpsiyon), yeniden yapılır (formasyon) ve kemik kütlesi doğumdan ergenliğe kadar sürekli şekillenir ve büyür (modelling). Bu büyüme, kızlarda puberte sırasında 12-13 yaşlarında, erkeklerde ise 16-17 yaşlarında maksimal düzeylere (Doruk Kemik Kütlesi = DKK) ulaşır. DKK beslenme, kişinin endokrin durumu ve fiziksel aktivitenin de katkısı olmasına rağmen büyük ölçüde genetik faktörlerle belirlenir (21). Daha sonra kemik sağlığının idamesi için, kemik devamlı yenilenir (yeniden şekillenme = remodelling) ve bu yapım ile yıkım döngüsü yaşam boyunca devam eder. Yaşlanan kemiğin yeniden onarımı yapılır ve günlük yaşamda kemikte fark edilmeyen devamlı mikro-travmalar ve mikro-kırıklar oluşur. Bu mikro-kırıklar eğer onarılmazsa zamanla makro-kırıklara neden olur.



NORMAL KEMİK

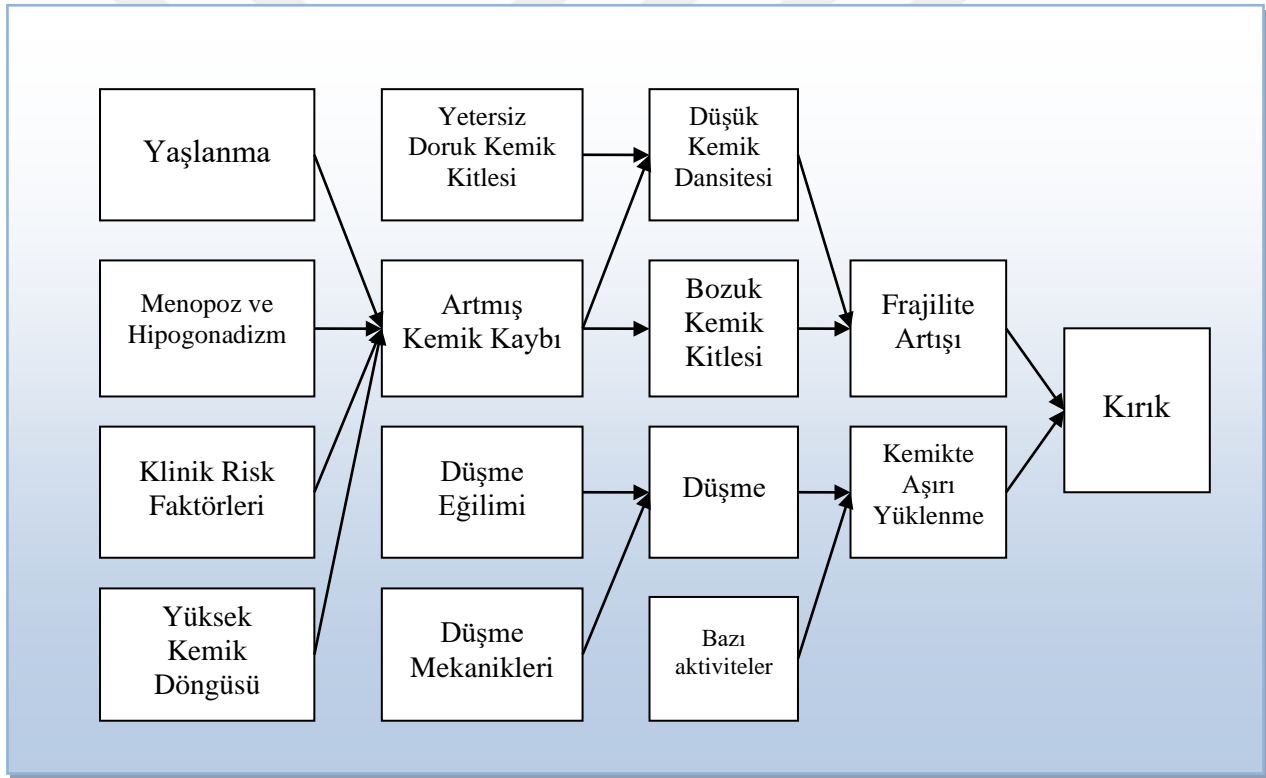
OSTEOPOROTİK KEMİK

**Şekil-1:** Kemik Kaybının Sonucu Olarak Kemik İçindeki Değişiklikler (22)

Sağlıklı bir iskeleti koruyan kemik onarım süreci, sürekli olarak eski kemiğin kaldırılıp yerine yeni kemiğe getirilmesi gibi önleyici bir bakım programı olarak da düşünülebilir. Zamanla bu yapım ve yıkım dengesi değiştiğinde kemik kaybı meydana gelir ve bu durumun neticesi olarak

replasmandan daha büyük kemik çıkarılması ortaya çıkmış olur. Kemikteki bu dengesizlik menopoz ve ilerleyen yaş ile artışa geçer. Ortaya çıkan kemik dokusu kaybı, düzensiz iskelet mimarisine ve kırılma riskinde artışa neden olur.

Kemik kaybı, yaşlanma ile birlikte diğer fonksiyonlardaki düşüş nedeniyle artan kırık riskini daha da artırır. Bu fonksiyonlar, östrojen eksikliği ile ilgili genel faktörlerin yanı sıra, azalmış kemik oluşumu ve kemik kaybıyla birlikte düşük kemik kalitesine ve mikro-mimari bütünlüğünün bozulmasına neden olan glukokortikoidlerin kullanımı gibi spesifik risk faktörlerini içerir. Tüm bunların sonucunda oluşan kırıklar ise günlük yaşamın belirli aktivitelerinden kaynaklanan kemiğin aşırı yüklenmesinden kaynaklanmaktadır.



Şekil-2: Osteoporoz İlişkili Kırık Riskinde Artış İle İlişkili Faktörler (23)

### 2.1.2. Osteoporozun Önemi ve Sıklığı

Dünyada 200 milyondan fazla insanın osteoporoz olduğu tahmin edilmektedir (24). Osteoporoz sıklığı giderek yaşlı nüfus ile birlikte artmaya devam etmektedir. Türkiye kalça kırığı oranlarının düşük olduğu ülkeler arasında olmasına rağmen, insidans son 20 yılda belirgin bir şekilde artmıştır (25). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği'nde, postmenopozal



dönemdeki tüm kadınların yaklaşık %30'unda osteoporoz olduğu ve bunların % 40'ından fazlasının kalan ömürleri boyunca bir veya daha fazla fragilite kırığı geçireceği tahmin edilmektedir (26). Bu hastalıkla ilişkili kemik gücündeki azalma, kırılma riskini belirgin şekilde arttırmakta ve bunun sonucunda ortaya çıkan ağrı ve fonksiyon kaybı yaşam kalitesini ciddi anlamda olumsuz yönde etkilemektedir.

İleri yaş osteoporozun en iyi belirleyicisidir, ancak erken menopoz, annede kalça kırığı öyküsü, 40 yaşından sonra kırık, düşük vücut ağırlığı veya spesifik hastalıklar ve tedaviler kırıklara yatkınlığı artırır. Osteoporozdan kaynaklanan tüm kırıklar içinde en fazla engellilik durumu oluşturan kırık tipi kalça kırıklarıdır. 1990'da dünya çapında yaklaşık 1.7 milyon yeni kalça kırığı meydana gelmiştir ve bu rakamın 2025 yılına kadar 2.6 milyona yükselmesi beklenmektedir (27). Osteoporotik fragilite kırıkları, hareketliliğin azalması, hastanede yatışın ortaya çıkması ve bakım gereksinimleri nedeniyle sağlık hizmetleri üzerinde önemli bir maddi yük oluşturmaktadır (28).

### **2.1.3. Osteoporozun Sınıflaması**

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önüne alınarak, primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmıştır.

#### **Primer Osteoporoz iki başlık altında incelenir;**

**Tip I Osteoporoz:** Menopoz sonrası endojen östrojen eksikliğine bağlı, esas olarak kemiğin trabeküler kısmında meydana gelen osteoporoz tipini ifade eder. Postmenopozal osteoporoz olarak da adlandırılır.

**Tip II Osteoporoz:** Yaşa bağlı (senil) osteoporoz da denilir. Kortikal ve trabeküler kemiğin, her iki cinste yaşa bağlı kaybını ifade eder.

Sekonder osteoporoz; çeşitli hastalıklar veya ilaçların kullanımı sırasında görülen osteoporozdur. Sekonder osteoporoz prevalansı erkeklerde daha yüksektir. Bu sınıflamaya dahil olmayan osteoporoz tiplerini juvenil osteoporoz, gebelik osteoporozu, premenopozal osteoporoz, lokalize osteoporoz ve idiyopatik osteoporoz oluşturur (29).

**Tablo-1:** Osteoporoz ve Kırığa Neden Olan Durumlar, Hastalıklar ve İlaçlar (30)

<b>Yaşam Stili İle İlgili Durumlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sigara Kullanma</li><li>• İmmobilizasyon</li><li>• Düşük Kalsiyum Alımı</li><li>• Yetersiz Fiziksel Aktivite</li><li>• Alkolizm</li><li>• D Vitamini Eksikliği</li></ul>	<b>Genetik Hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kistik Fibrozis</li><li>• Osteogenezis İmperfekta</li><li>• Hemokromatozis</li><li>• Glikojen Depo Hastalıkları</li><li>• Marfan Sendromu</li><li>• Gaucher Hastalığı</li></ul>
<b>Hipogonadal Durumlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperprolaktinemi</li><li>• Androjen Duyarsızlığı</li><li>• Panhipopituitarizm</li><li>• Erken Menopoz</li><li>• Turner ve Klinefelter Sendromu</li></ul>	<b>Endokrin Hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Cushing Sendromu</li><li>• Diabetes Mellitus</li><li>• Hiperparatiroidi</li><li>• Tirotoksikoz</li></ul>
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İnflamatuvar Barsak Hastalıkları</li><li>• Çölyak Hastalığı</li><li>• Malabsorbsiyon</li><li>• Gastrointestinal Cerrahi</li><li>• Pankreatik Hastalıklar</li></ul>	<b>Hematolojik hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lösemi</li><li>• Lenfoma</li><li>• Multiple Miyelom</li><li>• Orak Hücreli Anemi</li><li>• Talasemi</li></ul>
<b>Romatolojik ve Otoimmün Hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ankilozan Spondilit</li><li>• SLE</li><li>• Romatoid Artrit</li></ul>	<b>Nörolojik ve Kas İskelet Hastalıkları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• MS</li><li>• Müsküler Distrofiler</li><li>• İnme</li><li>• Parkinson Hastalığı</li></ul>
<b>Çeşitli Hastalıklar ve Durumlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Amiloidoz</li><li>• KOAH</li><li>• KKY</li><li>• KBY</li><li>• Sarkoidoz</li></ul>	<b>İlaçlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Antiepileptikler</li><li>• Kemoterapotikler</li><li>• Glukokortikoidler</li><li>• Antikoagülanlar</li><li>• PPI</li></ul>

#### 2.1.4. Osteoporozun Tanısı

Osteoporozun tanısı ve tedavisine kapsamlı bir yaklaşım önerilir. Tanıda KMY'yi değerlendirme, vertebral kırıkları teşhis etmek için vertebra görüntüleme ve uygun olduğunda hastanın kırılma riskini belirlemek için WHO'nun 10 yıllık tahmini kırık olasılığı ile birlikte ayrıntılı bir öykü alma ve fizik muayene kullanılmaktadır (31).

Osteoporozun teşhisi, KMY ölçümü ile veya majör travma yokluğunda (örneğin bir motorlu taşıt kazası veya yüksekten düşme hikayesi gibi) erişkinlikte kalça veya vertebra kırığı olmasıyla konulabilir. Osteoporozun sekonder nedenlerini dışlamak için laboratuvar testleri kullanılır.

**Tablo-2:** Osteoporozun Sekonder Nedenlerini Dışlamak İçin Yapılacak Tetkikler (32, 33, 34)

**Hemogram**

**Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum,**

**Karaciğer Fonksiyon Testleri, Böbrek Fonksiyonları, TSH**

**25 (OH) vit-D, PTH**

**Genç Erkeklerde Gonadotropin ve Total Testosteon**

**Protein Elektroforezi, Demir ve Ferritin Seviyeleri, Prolaktin, Homosistein**

**İdrar tetkikleri: Serbest Kortizol, 24 Saatlik İdrarda Kalsiyum, Protein Elektroforezi**

#### 2.1.5. Osteoporozun Taranması

Osteoporoz, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olan yaygın ve maliyetli bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerin çoğunda yüksek riskli postmenopozal kadınların osteoporoz açısından taranması ve 10 yıllık kırık riskinin belirlenmesi önerilmektedir (35). Bu önerilere rağmen, ilk vertebra kırığı meydana geldikten sonra bile osteoporoz sıklıkla teşhis edilememektedir. Bununla birlikte iyi antifrakt etkinliği olan ilaçların mevcudiyeti göz önüne alındığında osteoporoz taramasını destekleyen dolaylı kanıtlar vardır. Taramanın amacı, kırık riskini en aza indirmek için müdahaleden fayda görecektir yüksek riskli kişileri tespit etmektir.

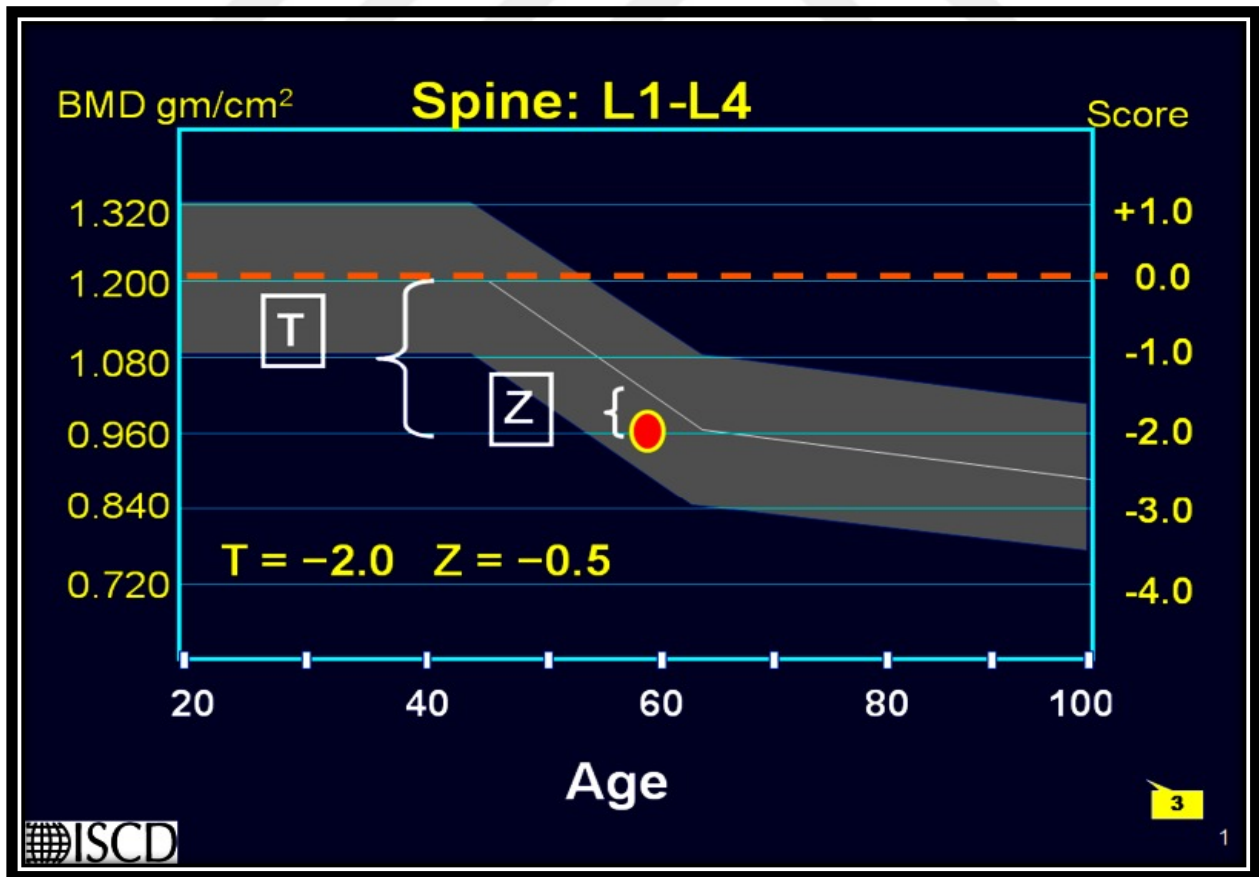
**Tablo-3:** Osteoporoz Açısından Taranması Önerilen Hasta Grubu (36)

<p><b>1)- 65 yaş üstü tüm kadınlar ve 70 yaş üstü tüm erkekler</b></p>
<p><b>2)- Kırık için risk faktörü taşıyan 65 yaşından küçük kadınlar, perimenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkeklerde aşağıdaki risk faktörlerinden birinin varlığı:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>✚ Frajilite kırığı</li><li>✚ En az 3 ay 5 mg/gün prednizolon veya eşdeğeri glukokortkoid kullanımı</li><li>✚ Sigara</li><li>✚ Artmış alkol alımı</li><li>✚ Düşük vücut kütle indeksi (&lt;20 kg/m<sup>2</sup>) ya da majör kilo kaybı</li><li>✚ Romatoid artrit</li><li>✚ Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü</li><li>✚ Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü</li><li>✚ Direkt grafide kırık varlığı</li></ul>
<p><b>3)- 50 yaşından küçük tüm kadın ve erkeklerde:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>✚ Hipogonadizm veya erken menopoz</li><li>✚ Frajilite kırığı</li><li>✚ En az 3 ay 5 mg/gün prednizolon veya eşdeğeri glukokortkoid kullanımı</li><li>✚ Sigara</li><li>✚ Artmış alkol alımı</li><li>✚ Düşük vücut kütle indeksi (&lt;20 kg/m<sup>2</sup>) ya da majör kilo kaybı</li><li>✚ Romatoid artrit</li><li>✚ Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü</li><li>✚ Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü</li><li>✚ Direkt grafide kırık varlığı</li><li>✚ Sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı</li></ul>

## 2.1.6. Osteoporoz Tanı Yöntemleri

### 2.1.6.1. DXA Yöntemi İle Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

Kalça ve vertebranın DXA ölçümü, osteoporoz tanısını koymak, onaylamak, gelecekteki kırık riskini tahmin etmek ve hastaları izlemek için kullanılan asıl tekniktir. Alan KMY, taranan her santimetre kare başına düşen mineralin gram cinsiyle ifade edilir ve iki normla ilişki olarak ifade edilir: birincisi yaş, cinsiyet ve etnik kökenle eşleştirilen referans popülasyonun KMY'si ile karşılaştırılması (Z-skoru), ikincisi aynı cinsiyetten genç erişkin referans popülasyonun KMY'si ile karşılaştırılmasıdır (T-skoru). Hastanın KMY'si ve referans popülasyonun ortalama KMY'si arasındaki fark, referans popülasyonun standart sapmasına (SD) bölünerek, T skorları ve Z skorları hesaplanır. Postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için T skoru kullanılmalıdır. Premenopozal kadın ve 50 yaş altı erkeklerde ise osteoporoz tanısı için Z skoru kullanılmalıdır. Menopozda olan kadınlarda kemik kaybı oranı hızlıdır. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda (Şekil 3) ve yaşlı erkeklerde ise daha yavaş ilerlemeye devam eder (37).



Şekil-3: Yaşa göre kemik kaybı hızı (37)

Bir kişinin KMY'si, referans popülasyonun ortalama KMY'sinin üstünde veya altında standart sapma olarak sunulmaktadır. KMY'deki normal, düşük kemik kitlesi (osteopeni), osteoporoz ve ağır veya yerleşik osteoporoz tanımlamaları, WHO tanı sınıflamasına dayanmaktadır.

**Tablo-4:** KMY İle Osteoporozun Tanımlaması (38)

SINIFLAMASI	KMY	T-SKORU
<b>Normal</b>	Genç - erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak.	-1 ve üzeri
<b>Düşük Kemik Kütlesi (Osteopeni)</b>	Genç - erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 ve 2.5 SD altındaki aralığında olmak	-1 ile -2.5 arası
<b>Osteoporoz</b>	Genç - erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2.5 ya da daha düşük
<b>Şiddetli Osteoporoz</b>	Genç - erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden fragilite kırığı olması	-2.5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık olması

KMY ölçüm bölgeleri: İskelet sisteminde herhangi bir bölgenin kırık riski o bölgenin KMY ölçümü ile belirlenir (39). DXA ile genelde lomber vertebra ve kalça ölçümleri yapılır. Herhangi bir bölgede düşük kemik yoğunluğu saptanması osteoporotik kırık gelişebileceğinin göstergesidir (40). Ancak kalça ölçümleri, osteoporotik kalça ve tüm vücutta gelişebilecek kırık riskini belirlemede vertebra ölçümlerine göre daha üstündür. Taramada ise kalça ve vertebranın DXA ile ölçümü önerilir (41, 42). Kemik mineral yoğunluk ölçümlerinde, osteoporoz tanısında en düşük T skoru olan bölge göz önüne alınır.

### **Radius ölçümü şu durumlarda yapılmalıdır (43):**

- ✓ Primer hiperparatiroidizm
- ✓ Morbit obezite
- ✓ Kalça ve vertebra ölçümlerinin yapılamadığı durumlar (protez, kifoskolyoz)

### **KMY ölçüm sıklığı (43):**

- ✓ Tedavi almayan postmenopozal kadın ve 70 yaş üzeri erkeklerde 2 yılda bir
- ✓ Tedavi altında olan hastalarda yılda bir
- ✓ Teriparatid tedavisi alanlarda 6 ayda bir
- ✓ Sekonder osteoporozu olan veya glukokortikoid kullananlarda 6 ay veya yılda bir

Takipte tekrarlanan ölçümlerin mümkünse aynı cihaz (Lunar, Holojik, Norland) ve aynı teknisyen tarafından yapılması önerilir. Farklı cihazlarla yapılan ölçümlerde, değerleri eşleştirmek için bulunan sonuçlar cihazlar için önceden saptanmış katsayılar ile çarpılıp elde edilen rakam göz önüne alınmalıdır (44).

Tedavi alan ve almayan hastaların takiplerinde çekilen DXA ölçümlerinde, T ya da Z skoru yerine kemik mineral yoğunluk (g/cm<sup>2</sup>) ölçümleri kıyaslanmalıdır. Vertebral ölçümlerdeki aşırı sapmalar değerlendirilmeli gerekirse farklı yöntemlerle de incelenmelidir (43).

### **2.1.6.2. Kantitatif BT (QCT) İle KMY Ölçümü**

Kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT), omurga ve kalçadaki, trabeküler ve kortikal kemik yoğunluğunu ölçer ve kemik gücünü belirlemek için kullanılabilir. Ayrıca pQCT (periferik kantitatif BT) ile ön kol veya tibia'da da aynı ölçüm yapılabilir.

Menopoz sonrası kadınlarda, vertebra trabeküler KMY'sinin QCT ile ölçümü vertebral kırıklarını öngörebilirken, ultradistal yarıçaptaki önkolun pQCT'si kalça kırıklarını tahmin etmede iyidir ancak vertebra kırıklarını öngörmede yeterli değildir. Erkeklerde kırık tahmini için yeterli kanıt yoktur. QCT ve pQCT, merkezi DXA veya pDXA'dan daha fazla miktarda radyasyona maruz kalma ile ilişkilidir. (20)

### **2.1.6.3. Periferik DXA (pDXA)**

Periferik çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi (pDXA), ön kol, parmak veya topuğun kemik yoğunluğunu ölçer. Postmenopozal kadınlarda vertebral ve genel kırık riskini değerlendirmek için onaylanmış pDXA cihazları ile ölçümler kullanılabilir. Erkeklerde kırık tahmini için yeterli kanıt yoktur. pDXA önemsiz miktarda radyasyona maruz kalmayla ilişkilidir. pDXA tedaviden sonra KMY'nin izlenmesi için uygun değildir (20).

### **2.1.6.4. Kantitatif Ultrason Dansitometri (QUS)**

Kantitatif ultrason dansitometrisi (QUS), KMY'yi doğrudan ölçmez ancak topuk, tibia, patella ve diğer periferik iskelet bölgelerinde ses hızını ölçer. Onaylanmış topuk QUS cihazları, menopoz sonrası kadınlarda (vertebra, kalça ve genel kırık riski) ve 65 yaş üstü erkeklerde (kalça ve omurga dışı) kırıkları öngörmede kullanılabilir. QUS kullanırken radyasyon maruziyeti yoktur (20).

### **2.1.6.5. Vertebral Görüntüleme**

Vertebral fraktürler sıklıkla asemptomatiktir ve tanı yıllarca gecikebilir. Osteoporotik vertebral fraktür saptandığında, kemik dansitesi olmadan bile osteoporoz tanısı konur ve bu bulgu başka kırıkları önlemek amacıyla farmakolojik tedaviye başlanmasını gerektirir. Vertebral kırıklar yaşlılarda çok yaygın olduğundan ve akut semptomlar yaratmadığından vertebral görüntüleme yapılması gereklidir (20, 43). Önceden tanınmamış vertebral kırık, tanısız sınıflamayı ve daha sonraki kırık tahmin hesaplamalarını ve tedavi kararlarını değiştirir. Tek vertebra kırığı olması daha sonradan kalça kırığı riskini 5 kat artırır (20).

Vertebralar lateral torasik ve lomber vertebra direkt grafileri ile ya da çoğu modern DXA cihazında var olan lateral vertebral kırık değerlendirme (vertebral fracture assessment, VFA) yöntemi ile incelenmelidir. VFA, DXA ile aynı anda yapılabilen, T4'ten L4 vertebraya kadar olan kısımdaki deformiteleri tespit edebilen bir yöntemdir. Vertebral görüntüleme yapıldıktan sonra prospektif boy kısalması, yeni gelişen sırt ağrısı ya da postür değişikliği saptanırsa görüntüleme tekrarlanmalıdır (20, 45).



### **Vertebra görüntüleme endikasyonları:**

- Vertebra, total kalça ya da femoral bölgede T skoru  $\leq -1.0$  olan tüm 70 yaş üstü kadınlar ve 80 yaş üstü erkekler
- Vertebra, total kalça ya da femoral bölgede T skoru  $\leq -1.5$  olan 65-69 yaş arası kadınlar ve 70-79 yaş arası erkekler
- Postmenopozal kadın ve 50 yaşından büyük erkeklerde aşağıdaki spesifik risk faktörleri varsa:
  - ∇ Düşük travmalı kırık öyküsü
  - ∇ Boy kısalması (20 yaşındaki boyuna göre 4 cm'den fazla kısalma olması)
  - ∇ Takipte saptanan boy kısalması (2 cm)
  - ∇ Yakın zamanda ya da halen glukokortikoid tedavi alınması

### **2.1.6.6. Biyokimyasal Kemik Döngü Belirteçleri**

Kemik döngüsü kemik hasarı ve mikro-kırıkları onarmak ve mineral hemostazını korumak için yaşam boyunca devam eder. Kemiğin rezorpsiyonu (yıkım) ve formasyonu (yapım) sırasında, kanda ve idrarda kemik yapım ya da yıkımı sırasında oluşan bazı maddelerin miktarları değişir; bu maddelere biyokimyasal kemik döngü belirteçleri denir. Bu maddelerin tayini yapılarak kemikteki rezorpsiyon ya da formasyonun durumu hakkında fikir sahibi olunabilir. Kemik döngü belirteçlerinin osteoporoz tanısında ise yeri yoktur (46, 47). Kemik döngü belirteçleri sabah aç karna değerlendirilmelidir.

#### **Kemik yapım belirteçleri:**

1. Serum kemik spesifik alkalen fosfataz (BSAP)
2. Osteokalsin (OK)
3. Tip 1 prokollajen amino terminal propeptit (PINP)

#### **Kemik yıkım belirteçleri:**

1. Serum C-telopeptit (CTX)
2. İdrar N-telopeptit (NTX)

### **Kemik döngü belirteçleri şu durumlarda yardımcı olabilir (47):**

1. Tedavi edilmeyen hastalarda kemik yoğunluğundan bağımsız olarak kırılma riskini tahmin etme
2. Tedavi edilmeyen hastalarda kemik kaybının hızını tahmin etme
3. FDA onaylı tedavilerde, tedaviden 3-6 ay sonra tekrar edildiğinde kırık riskinin azalmasının derecesini tahmin etme
4. FDA onaylı tedavilerle KMY artışlarının büyüklüğünü tahmin etme
5. Osteoporoz tedavisi ile hastanın uyumunun belirlenmesine yardımcı olunma
6. “İlaç tatili” süresinin belirlenmesine ve ilacın ne zaman veya yeniden başlatılıp başlatılmayacağına karar verme.

### **2.1.7. Kırık Riskinin Değerlendirilmesi**

Düşük KMY kırık riskinin artmasıyla ilişkilidir. Osteoporozlu hastada kırık riskinin değerlendirilmesi tedaviyi yönlendirme açısından önemlidir. 2008 yılında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), femur boynu KMY'sini ve bazı risk faktörlerini kullanarak, tedavi edilmemiş hastalar için kombine edilmiş (kalça, omurga, omuz veya bilek) 10 yıllık kalça kırığı veya majör osteoporotik kırık olasılığını tahmin eden FRAX'ı tanıttı. "<https://www.shef.ac.uk/FRAX/>" web adresinden FRAX değerlendirme aracına ücretsiz olarak ulaşılarak hastaların kırık riskleri değerlendirilebilir. Türkiye için adapte edilmiş olan FRAX değerlendirme aracına ise şu web adresten ulaşılabilir: "<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=6>" (48- 51).

**Tablo-5: Kırık İçin Risk Faktörleri (52)**

İleri Yaş

Kırık Öyküsü

Glukokortikoid Kullanma

Anne veya Babada Kalça Kırığı Öyküsü

Düşük VKİ

Sigara İçme

Aşırı Alkol Alımı

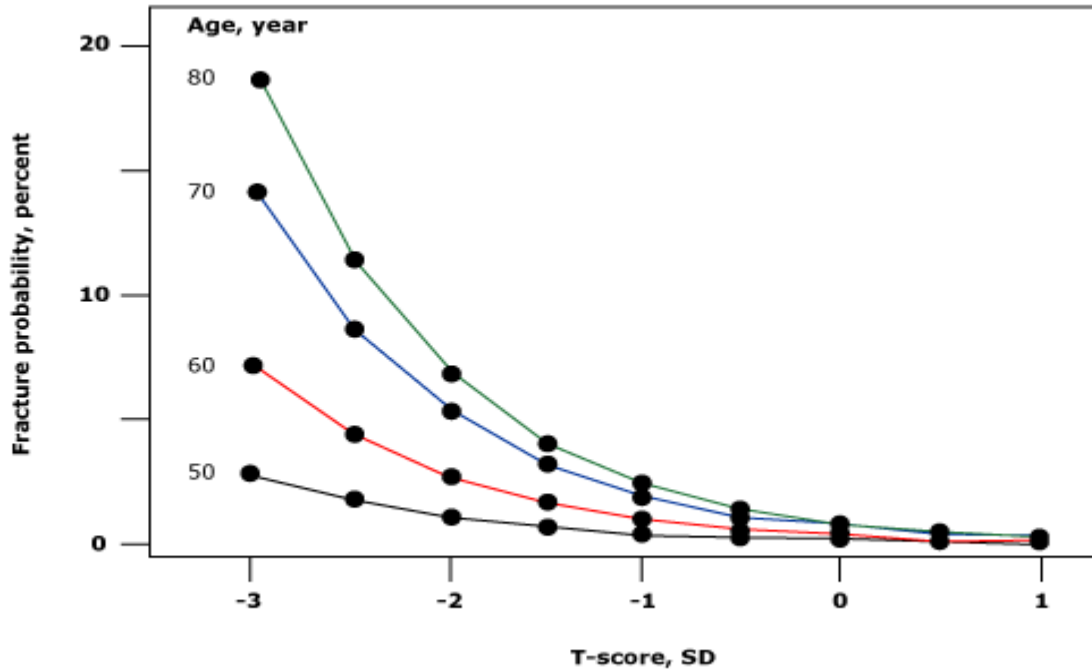
Romatoid Artrit

Kırık Öyküsü

Kırılma riskinin değerlendirilmesi aşağıdaki durumların her ikisinin de değerlendirmesini içermelidir:

**1- Kemik mineral yoğunluğu:** En fazla kırık riski T skoru  $\leq -2,5$  olan kişilerdedir. Bununla birlikte, osteopenik birey sayısı osteoporozdan daha fazla olduğu için, osteopeni aralığında T skoru olan kişilerdeki mutlak kırık sayısı, osteoporoz aralığında T skoru olanlardan daha fazladır (53-56). Kırıkların çoğu T-skoru -2.5 ve üstü olan hastalarda meydana geldiğinden, yalnızca KMY testine dayanan tedavi stratejileri, kırılma riskini azaltmak için yapılan müdahalelerden fayda sağlayabilecek kırılma riski taşıyan birçok hastayı kaçırmış olacaktır.

**2- Klinik risk faktörleri:** KMY'den bağımsız klinik risk faktörlerinin değerlendirilmesi, kırık tahmini için önemlidir. KMY'ye ek olarak, ilerleyen yaş, önceki fragilite kırığı öyküsü, kronik glukokortikoid kullanımı, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), sigara içimi ve aşırı alkol alımı en fazla görülen ve kırığın öngördürücüleri olan risk faktörleridir (Tablo 5). Tek başına klinik risk faktörü değerlendirmesi, herhangi bir KMY ölçüm teknolojisine erişimi olmayan dünya bölgelerinde kırık tahmini için düşünülebilir (57, 58).



Şekil-4: KMY ve Yaşa Göre 10 Yıllık Kırık İhtimali (59)

## 2.2. Postmenopozal Osteoporoz

Kadınlarda postmenopozal dönemde östrojen eksikliğine bağlı gelişen osteoporozdur. Osteoporoz vakalarının %80'ini kadınlar oluşturur ve bunların çoğu postmenopozal dönemdedir. Elli yaşındaki bir beyaz erkekte kırık gelişme riski %13 iken, beyaz ırktan bir kadında kırık gelişme riski %39'dur. Elli yaşında bir kadının osteoporozla ilgili kırık geliştirme riski meme, over ve endometrium kanseri geliştirme riskinden daha fazladır. Kadınlarda perimenopozal dönemde ve postmenopozal dönemde gelişen hormonal değişiklikler, hızlanmış kemik kaybına yol açar. Kemik döngü hızı ve kemik kitle kaybı son adet döneminden 3-5 yıl önce hızlanır ve 3-5 yıl sonra yavaşlar. Bu dönemde yıllık kemik kaybı %1, menopoza geçiş döneminin tümünde %10 civarındadır (5).

## 2.3. Osteoporozun Tedavisi

### 2.3.1. Tüm Hastalara Genel Tavsiyeler

Kemik gücünü korumak için öncelikle tüm popülasyona çeşitli tavsiyelerde bulunulur. Bu tavsiyeler yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı, ömür boyu kas güçlendirme egzersizleri yapma, sigarayı bırakma, alkolizm tedavisi alma ve düşme risk faktörlerini azaltma gibi önlemleri içerir.

#### 2.3.1.1. Yeterli Kalsiyum ve D Vitamini Alımı

Yeterli Diyeter kalsiyum alımı tüm bireylere tavsiye edilir. Günlük süt ve D vitamini sağlanması kırık riskini azaltmada en ucuz yoldur. Kontrollü klinik çalışmalar ek kalsiyum ve D vitamini desteğinin kırık riskini azalttığını göstermiş (60).

Vücut kalsiyum depolarının %99'unu kemikler oluşturur. Dışarıdan yetersiz kalsiyum alımında normal serum kalsiyum seviyesini yakalamak için kemik dokudan kalsiyum absorbe edilir.

50-70 yaş arası erkeklerin günlük 1000 mg kalsiyum, 51 yaş üstü bayanlar ve 71 yaş üstü erkeklerin günlük 1200 mg kalsiyum tüketmesi önerilir (61). Ortalama günlük diyeter kalsiyum alımı 50 yaş üstü kişilerde 600-700 mg/gündür. Diyeter kalsiyumu arttırma ilk basamak yaklaşımdır fakat yetersiz diyeter kalsiyum alımı olduğunda medikal kalsiyum desteği verilmelidir.

D vitamini kalsiyum emiliminde, kemik sağlığında, kas gúcünde, denge ve dűşme riskinde önemli rol oynar. Tıbbi Diyeter Referans alımları Enstitüsü 70 yaşına kadar 600 IU/gün, 71 yaş ve üstüne ise 800 IU/gün D vitamini alımı önermektedir (61).

### 2.3.1.2. Kas Güçlendirme Egzersizleri

Kas güçlendirme egzersizleri kırık riskini azaltmak için önerilmektedir ( 62-65). Kas güçlendirme egzersizleri çevikliği, gücü, duruşu ve dengeyi geliştirerek düşme riskini azaltır. Ek olarak kemik dansitesini artırır. Osteoporozu önlemek için tüm yaş gruplarına yaşam boyu egzersiz önerilmektedir.

### 2.3.1.3. Düşmeyi Önleme

Yeterli D vitamini seviyesini ve fiziksel aktiviteyi sürdürmenin yanı sıra, yukarıda açıklandığı gibi, düşmeyi azaltmak için çeşitli stratejiler gösterilmiştir. Bunlara bireysel risk değerlendirmesi, Tai Chi ve diğer egzersiz programları, ev güvenliği değerlendirmesi ve özellikle mesleki bir terapist tarafından yapılan değişiklikler ve mümkünse psikotropik ilacın kademeli olarak kesilmesi gibi çok faktörlü müdahaleler dahildir.

**Tablo-6:** Düşme İçin Majör Risk Faktörleri (66)

#### Çevresel Risk Faktörleri

- Banyoda tutamak eksikliği
- Bozuk yürüme yolları
- Kaygan zeminler
- Aydınlatma azlığı

#### Tıbbi Risk Faktörleri

- Yaş
- Daha önce düşme ve/veya düşme korkusu
- Sedasyon yapıcı ilaçlar
- Algılama bozukluğu
- İdrar kaçırma telaşı
- Görme bozukluğu

#### Nörolojik ve Kas İskelet Kaynaklı Riskler

- Kifoz
- Sarkopeni
- Kondüsyon eksikliği

#### **2.3.1.4. Sigarayı Bırakma ve Aşırı Alkol Alımından Kaçınma**

Hastalara sigarayı bırakmaları tavsiye edilmeli. Tütün ürünleri kullanımı genel sağlığa zararları yanı sıra iskelet sistemine de zararlıdır (67-70). Sigarayı bırakma programları bir osteoporoz önleyicisi olarak teşvik edilmektedir.

Aşırı alkol alımı olan hastaları tanıyıp tedavi etmek gerekir. Orta derecede alkol alımı postmenopozal kadınlarda hafifçe daha yüksek kemik dansitesi ile ilişkili olsa da kemik üzerindeki negatif etkisi tam olarak bilinmiyor. Yine de bayanlarda günlük 2 bardaktan erkeklerde ise günlük 3 bardaktan daha fazla alkol alımı kemik sağlığına zararlı olabilir, kırık riskini arttırabilir ve olası alkolizm açısından ileri değerlendirmeyi gerektirebilir (71).

#### **2.3.2. Farmakolojik Tedaviler**

Osteoporoz tedavisi için kabul edilen tüm hastalara kalsiyum, D vitamini ve osteoporoz için herhangi bir tedavi programının yanı sıra egzersiz de dahil olmak üzere risk faktörünün azaltılması konusunda danışmanlık verilmelidir. Tedaviye başlamadan önce, hastalar osteoporozun sekonder nedenleri açısından değerlendirilmeli ve uygunsa DXA ile KMY ölçümleri ve uygun olduğunda vertebral görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. Tedavi etkilerinin izlenmesi planlanıyorsa biyokimyasal belirteç seviyeleri elde edilmelidir.

#### **Kimler Tedavi Edilmeli?**

Postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üzeri erkekler aşağıdaki durumlarda herhangi biri mevcut ise tedavinin başlanması uygundur:

1. Bir kalça veya vertebra kırığı: Vertebra veya kalça kırıklı hastaların farmakolojik tedavi ile tedavi edildikleri takdirde kırık riskinin azalacağı konusunda çok sayıda veri vardır. Bu durum hem düşük kemik kitlesi hem de osteoporoz aralığında KMY değerleri olup aynı zamanda kırığı olan hastalar için böyledir (72-81). Kalça veya omurga kırığı olan hastalarda, T skoru gelecekteki kırılma riskini ve tedavideki antifrakt etkinliğini öngörmede kırığın kendisi kadar önemli değildir.
2. Femur boynu, total kalça veya lomber vertebrada T skoru  $\leq -2.5$  SD olan hastalar

3. Osteopeni (femur boynu veya vertebrada T skorunun -1 SD ile -2.5 SD arasında olması) ve FRAX ile 10 yıllık kalça kırığı riskinin  $\geq$  %3 veya 10 yıllık osteoporoz ile ilişkili kırık riskinin  $\geq$  %20 olması veya ek risk etkeni bulunması (5)

Avrupa'da en yaygın kullanılan ajanlar raloksifen, bifosfonatlar (alendronat, ibandronat, risedronat ve zoledronik asit), paratiroid hormonu ve denosumab gibi ajanlardır. Hepsinin vertebra kırığı riskini azalttığı gösterilmiştir. Bazılarının vertebra dışı kırık riskini azalttığı ve bazı durumlarda ise özellikle kalça kırığı riskini azalttığı gösterilmiştir (82-85).

**Tablo-7:** Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan İlaçların Kırık Riski Üzerine Etkileri (86)

	Effect on vertebral fracture risk		Effect on non-vertebral fracture risk	
	Osteoporosis	Established osteoporosis <sup>a</sup>	Osteoporosis	Established osteoporosis <sup>a</sup>
Alendronate	+	+	NA	+ (including hip)
Risedronate	+	+	NA	+ (including hip)
Ibandronate	NA	+	NA	+ <sup>b</sup>
Zoledronic acid	+	+	NA	+ <sup>c</sup>
HRT	+	+	+	+ (including hip)
Raloxifene	+	+	NA	NA
Teriparatide	NA	+	NA	+
Denosumab	+	+ <sup>c</sup>	+ (including hip)	+ <sup>c</sup>

NA no evidence available, + effective drug  
<sup>a</sup> Women with a prior vertebral fracture  
<sup>b</sup> In subsets of patients only (post hoc analysis)  
<sup>c</sup> Mixed group of patients with or without prevalent vertebral fractures

### 2.3.2.1. Bifosfonatlar

**Alendronat:** Postmenopozal osteoporozu hem önlemek hem de tedavi etmek için kullanılan FDA onaylı bir ilaçtır. Ayrıca hem erkek osteoporozu hem de glukokortikoid alımına bağlı osteoporozda kemik dansitesini arttırmak için tedavi amacıyla kullanılmaktadır (87). Alendronat, vertebra ve kalça kırığı insidansını, daha önce vertebra kırığı olan hastalarda veya kalça bölgesinde osteoporozu olan hastalarda 3 yılda yaklaşık %50 azaltmaktadır (72, 88). Önceden vertebral kırığı olmayan hastalarda vertebral kırık sıklığını 3 yılda % 48 oranında azaltır (89).

**İbandronat:** FDA tarafından postmenopozal osteoporozun tedavisi (intravenöz enjeksiyonla ayda 3 kez 150 mg veya her 3 ayda 3 mg) için onaylanmıştır. İbandronat, ABD'de jenerik preparat olarak mevcuttur. Oral preparatlar ayrıca menopoz sonrası osteoporozun önlenmesi için de onaylanmıştır. İbandronat, vertebral kırık insidansını 3 yıl içinde yaklaşık % 50 azaltır, ancak ibandronat ile birlikte olmayan omurga kırığı riskindeki azalma belgelenmemiştir (73).

**Risedronat:** FDA tarafından postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için (Günde 5 mg tablet; haftalık 35 mg tablet; haftalık 35 mg gecikmeli salınımlı tablet; 500 mg kalsiyum karbonatlı altı tablet ile paketlenmiş 35 mg tablet; her ay ardışık iki günde 75 mg tablet ve ayda 150 mg tablet) onaylanmıştır. Risedronat ayrıca osteoporozu olan erkeklerde kemik kütlesini artırma ve glukokortikoidlerin neden olduğu osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için de onaylanmıştır (90). Risedronat, vertebral kırık insidansını %41-49 oranında ve nonvertebral kırıklarda insidansı 3 yıl içinde %36 oranında azaltır. Önceden kırık öyküsü olan hastaların tedavilerinin ilk bir yılı içinde önemli oranda risk azalması meydana getirir (75).

**Zoledronik asit:** FDA tarafından postmenopozal kadınlarda osteoporozun önlenmesi ve tedavisi (tedavi için yılda bir kez en az 15 dakika veya 2 yılda bir 15 dakikada intravenöz infüzyonla 5 mg) onaylanmıştır. Ayrıca osteoporozu olan erkeklerde kemik kütlesini iyileştirmek ve en az 12 ay boyunca glukokortikoid tedavisi alması beklenen kadın ve erkeklerde osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için onaylanmıştır. Zoledronik asit, yakın zamanda düşük travma kalça kırığı olan hastalarda yeni klinik kırıkların önlenmesinde de endikedir (81). Zoledronik asit, kalça KMY değeri ile osteoporoz teşhisi konmuş ve yaygın vertebra kırıkları olan osteoporozlu hastalarda 3 yıl içinde vertebral kırık insidansını %70 oranında, kalça kırıklarını %41 oranında ve nonvertebral kırıkları %25 oranında azaltmaktadır (91).

### 2.3.2.2. Kalsitonin

Alternatif tedaviler uygun olmadığında en az 5 yıldır menopozda olan kadınlarda osteoporoz tedavisi için FDA onaylıdır. Kalsitonin, vertebral kırıkları olanlarda tekrar vertebral kırık oluşumunu yaklaşık %30 oranında azaltır, ancak nonvertebral kırık riskini azalttığı gösterilmemiştir (77). Malignite ve kalsitonin kullanımı arasındaki olası ilişki nedeniyle, sürekli tedaviye ihtiyacı olan hastaların periyodik olarak tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir. 200 IU/gün intranasal sprey olarak kullanılır. Enjeksiyon yoluyla deri altı uygulaması da mevcuttur.



### **2.3.2.3. Östrojen / Hormon Tedavisi (ET / HT)**

FDA tarafından osteoporozun önlenmesi, vazomotor semptomların giderilmesi ve menopoza bağlı vulvovajinal atrofi için onaylanmıştır. Histerektomisi olmayan kadınlarda uterusun içini korumak için progestin de içeren HT gereklidir. The Woman's Health Initiative (WHI) (Kadının Sağlık Girişimi (WHI), 5 yıllık HT'nin (Prempro®) klinik vertebra kırıkları ve kalça kırığı riskini %34 ve diğer osteoporotik kırık riskini %23 azalttığını bulmuştur (93).

Bu grup ilaçların sadece östrojen, sadece progestin vea kombine östrojen-progestin dahil olmak üzere transdermal preparatların yanı sıra çok çeşitli oral formları da mevcuttur. ET / HT ilaç rejimleri siklik, sıralı ve sürekli rejimleri içerir. Tedavi durdurulduğunda veya kesildiğinde kemik kaybı hızlı olabilir ve KMY'yi korumak için alternatif ajanlar düşünülmelidir.

### **2.3.2.4. Raloksifen**

Menopoz sonrası kadınlarda osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Raloksifen, vertebral kırık riskini, önceden vertebra kırığı olan hastalarda yaklaşık %30 oranında azaltır (94). Raloksifen ile nonvertebral kırık riskindeki azalma belgelenmemiştir. Raloksifen ayrıca osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda invaziv meme kanseri riskindeki azalmada da etkilidir (95-98). Raloksifen, koroner kalp hastalığı riskini azaltmaz. İlacın uygulanması: 60 mg tablet şeklinde, yiyeceklerle birlikte veya yiyeceksiz olarak alınabilir.

### **2.3.2.5. Doku Selektif Östrojen Kompleksi**

Bazedoksifen, menopozla ilişkili şiddetli vazomotor semptomları olan ve menopoz sonrası osteoporozu olan kadınlar için FDA tarafından onaylanmıştır. Bazedoksifen bileşeni, ilacın östrojen bileşeni ile oluşabilecek endometriyal hiperplazi riskini azaltır.

Bu ilacın kullanımının, 1-5 arası yıldır postmenopozal dönemde olan kadınlarda, plaseboya kıyasla 12 ayda ortalama lomber vertebra KMY'sini arttırdığı gösterilmiş (99-102). Bazedoksifen 0.45 mg / 20 mg içeren bir tablet olarak, yemeklerden bağımsız olarak günde bir kez alınacak şekilde kullanılabilir.

### **2.3.2.6. Teriparatid**

Teriparatid (PTH 1-34), yüksek kırık riskli erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda osteoporoz tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Ayrıca devamlı sistemik glukokortikoid tedavisi ile ilişkili kırık riski yüksek kişilerde de FDA tarafından uygulanması onaylanmıştır (103).

Teriparatid osteoporoz tanılı hastalarda 18 aylık tedavi sonrasında vertebral kırık riskini yaklaşık %65 ve nonvertebral kırık riskini yaklaşık %53 oranında azaltmaktadır (80). Teriparatid günlük 20 mikrogram subkutan enjeksiyon olarak kullanılan anabolik bir ajandır. Tedavi durdurulursa hızlı kemik kaybını önlemek için alternatif ajanlara geçilmelidir. Tedavi süresinin 18-24 ay arasını aşmaması önerilir.

### **2.3.2.7. Denosumab**

Denosumab yüksek riskli postmenopozal osteoporozlu kadınlarda kullanılmaktadır. Denosumab 3 yıldan fazla kullanıldığında vertebral kırık riskini yaklaşık %68, kalça kırığını yaklaşık %40 ve nonvertebral kırık riskini %20 azaltmaktadır (79). Denosumab ayrıca GNRH tedavisi alan yüksek kırık riskli prostat kanserli hastalarda kemik kaybını tedavi etmek için, aromataz inhibitörü alan meme kanseri tanılı kadınlarda kemik kaybını önlemek için ve yüksek kırık riskli erkeklerde kemik kitlesini arttırmak için endikedir. Bu ilaç 6 aylık periyotlarda subkutan enjeksiyon olarak 60 mg uygulanır.

### **2.3.2.8. Ardışık ve Kombine Tedaviler**

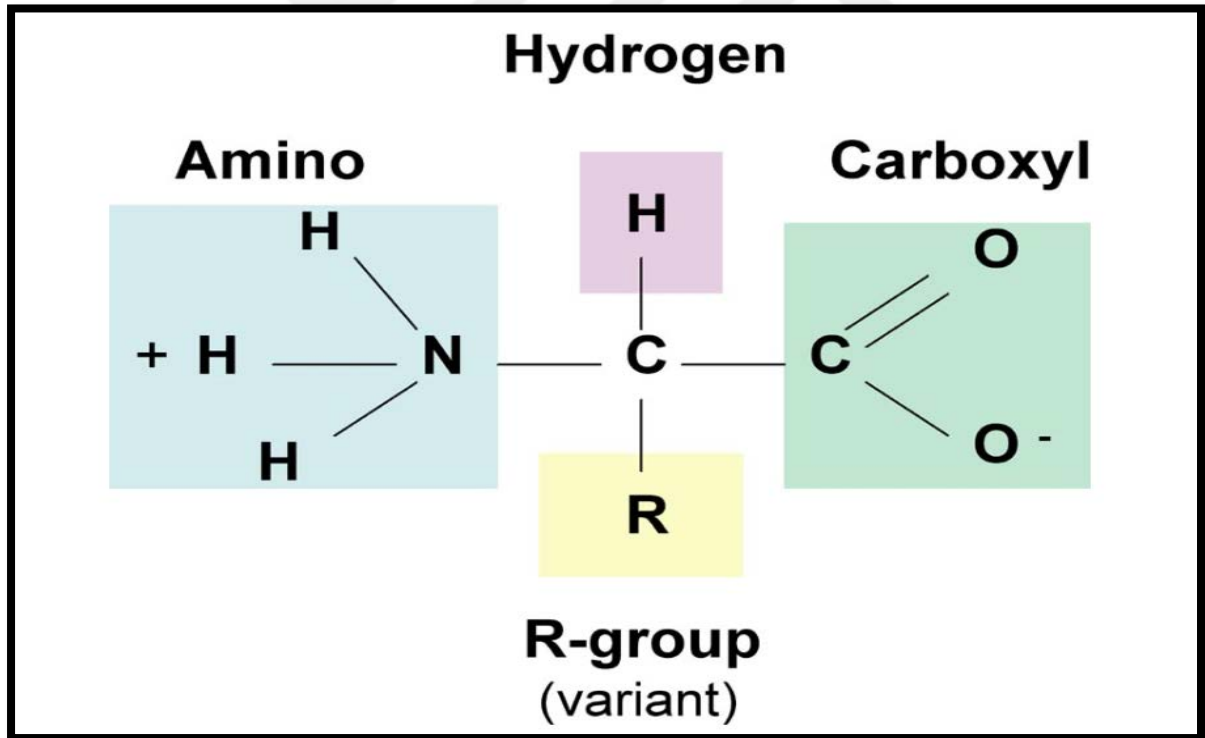
Genç bireylerde osteoporoz tanısı konulduğunda tedavi hayatın farklı aşamalarında en iyi avantajlardan yararlanmak için değiştirilebilir. Şiddetli osteoporoz tedavisinde antirezorptif ajanları takiben ardışık anabolik tedavi eş zamanlı tedaviye tercih edilir. Yine de teriparatidli ve antirezorptifli tedavi kombinasyonu kalça ve vertebra kırıklı şiddetli osteoporozlu hastalarda düşünülebilir.

İkili antirezorptif tedavi kombinasyonunun endike olduğu kişiler de vardır. Bunlar kısa süreli olarak meme kanserini önlemek için raloksifen alan veya menopozal semptomlar için düşük doz hormon terapisi alan hastalarda aktif kemik kaybı yaşayan kadınlardır.

## 2.4. Amino Asitler

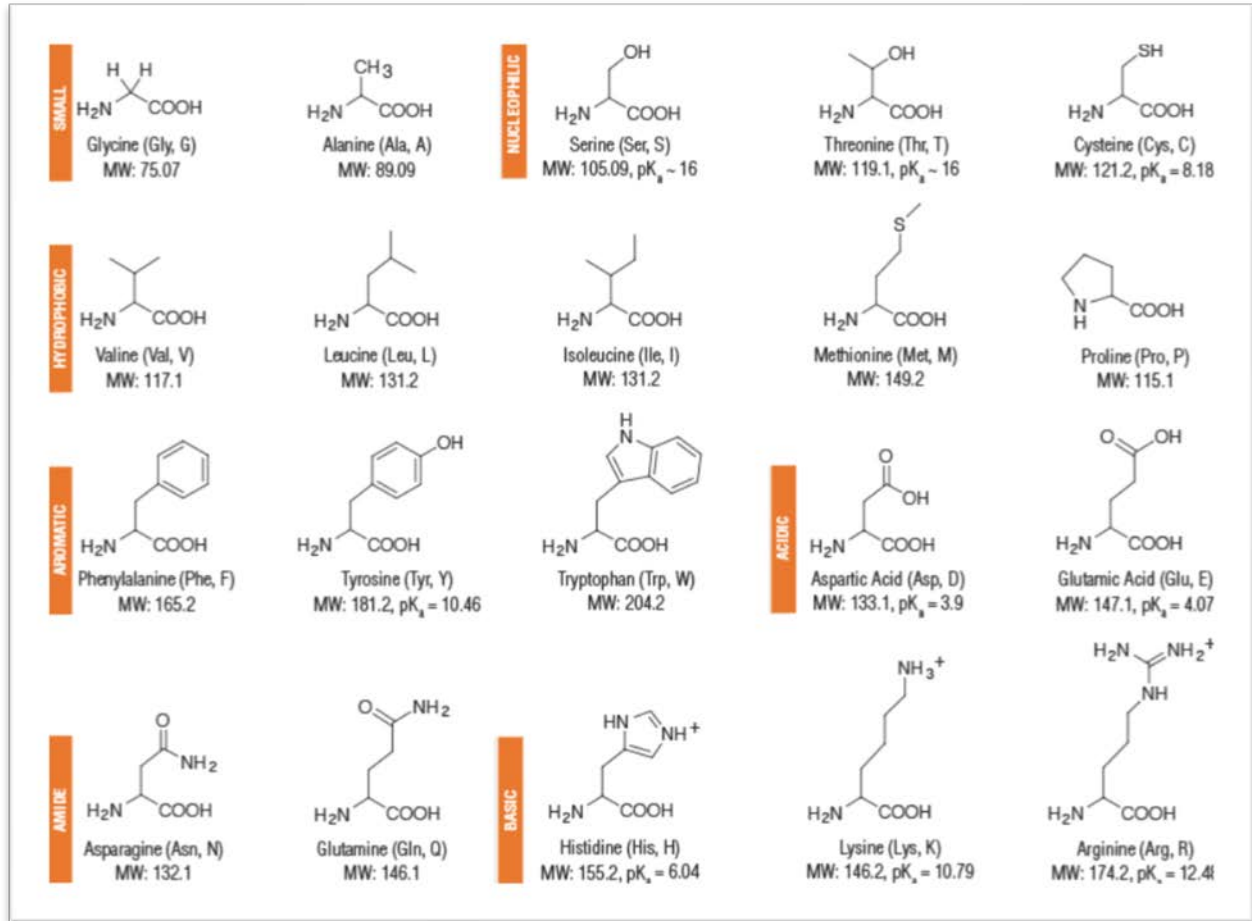
Amino asitler canlılarda en fonksiyonel ve en çok bulunan yapılardır. Aslında yaşam süreci bu moleküllere bağlıdır. Örneğin kontraktıl proteinler harekete izin verirken enzimler ve polipeptid hormonlar vücutta metabolizmayı düzenler. Kemikte kollajen proteinler kalsiyum pirofosfat depolanması için uygun ortam oluşturur. Kan dolaşımında hemoglobin ve albümin gibi proteinler yaşam için temel moleküllerdir. İmmünglobülinler ise virüsler ve bakteriler ile savaş halindedir. Kısaca proteinler inanılmaz farklı fonksiyonlara sahiptir.

Doğada 300'den fazla farklı amino asit olmasına rağmen memeli canlılarda bunun çok azı mevcuttur. Bunlar sadece DNA tarafından kodlanan amino asitlerdir. Her bir amino asit alfa-karbon atomuna bağlı bir karboksil, bir amino grubu ve bir ayırıcı yan gruba sahiptir. Proteinlerde neredeyse tüm karboksil ve amino grupları peptit bağları aracılığıyla birleşmiştir.



Şekil-5: Amino Asitlerin Yapısı (104)

Besinsel olarak gerekli olan esansiyel amino asitler (EAA'lar, yani triptofan, treonin, fenilalanin, metiyonin, lizin, lösin, izolösin ve valin) yetişkinlerde sentezlenemez ve diyetle alınmalıdır. Bebekler için arjinin ve histidin de bu grupta sayılabilir. Nonesansiyel amino asitler (NEAA) ise sistein, sistin, alanin, arjinin, histidin, prolin, hidroksiprolin, aspartik asit, glutamik asit, glisin, serin ve tirozin olarak sayılabilir. Dallı zincirli AA'lar (DZAA'lar, yani lösin, izolösin ve valin) protein ve nörotransmitter sentezi için gereklidir. DZAA'lar kaslara alınmakta ve metabolize edilmektedir ve enerji üretiminde önemlidir (14). Aromatik AA'lar (fenilalanin, triptofan ve histidin) kalsiyum algılayıcı reseptörü aktive edebilir ve kalsiyum hemostazını etkileyebilir (15). Özetle amino asitler hemen hemen vücudumuzdaki bütün fonksiyonlarda yer alırlar.



Şekil-6: Amino Asitlerin Moleküler Yapısı (105)

### 2.4.1. Amino Asitler ve Osteoporoz

Proteinlerin kemik sağlığı üzerindeki rolü hakkında şu anda net bir fikir birliği yoktur. Daha yüksek protein alımının, kemik yapısının korunmasındaki rolü ve osteoblastik aktivitenin önemli bir aracısı olan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'i arttırmadaki rolü de dahil olmak üzere bir dizi mekanizma yoluyla kemik sağlığını yararlı bir şekilde etkilediği düşünölmektedir (11, 12). Protein ve kemik sağlığı arasındaki ilişki üzerine yapılan sistematik bir derlemede, protein alımı ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasında doğru bir orantı olduğunu düşünölmüş ve altı randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizi yapılarak protein takviyesinin lomber vertebra KMY'si üzerinde faydalı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (13).

Amino asitlerin KMY üzerine etkilerinin olduğunu ileri süren başka çalışmalar da mevcuttur. Özellikle arjinin, lizin, alanin, prolin, lösün ve glutamin amino asitlerinin in vitro olarak insülin sekresyonunu arttırarak osteoblast büyümesini ve farklılaşmasını arttırdığını gösterilmiştir (14, 15). Arjinin amino asitinin büyüme hormonu (GH) salgılanmasını uyardığı ve böylece IGF-1 üretimini desteklediği, aynı zamanda arjinin, lizin ve glisin amino asitlerinin kollajen oluşumunda veya sentezinde iyileşmeyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (16, 17, 18). Lösün amino asiti mRNA translasyonunun başlaması üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir ve artan dallı zincirli amino asit seviyelerinin kemik protein sentezini arttırdığı ve yeterli kemik kuvveti ve yoğunluğunun korunması için kritik olduğu düşünölmektedir (19).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Protokolü

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde DXA çekilen, hemogram, biyokimya ve hormon tetkikleri yapılarak sekonder nedenler ekarte edilen kadınlar etik kurulu onayı ve hasta onamları alınarak Helsinki bildirgesi kapsamında bu çalışmaya dahil edildi. 52 hasta ve 52 kontrol grubu olmak üzere toplam 104 kişi çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu ile kontrol grubuna dahil edilecek kişiler DXA ile yapılan çekimlerle belirlendi. Femur Total, Femur Boyun veya Lomber Total T skorları -2,5 ve/veya altı olan kadınlar osteoporoz grubuna, diğer kadınlar ise kontrol grubuna eklendi. Çalışmaya dahil edilen kadınlara çalışma hakkında bilgi verildi ve neden bu çalışmaya dahil edildikleri anlatıldı.

Çalışmaya dahil edilecek kadınları seçerken dışlama kriterleri şunlardı:

1. Diabetes Mellitus (Kolayca kontrol altına alınabilen hariç)
2. Kronik Böbrek Yetmezliği
3. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
4. Farmakolojik seviyede 6 aydan daha uzun süre kortikosteroid kullanımı
5. 6 aydan daha uzun süredir antikonvülzan ilaç kullanımı
6. Hipoparatiroidi veya hiperparatiroidi, paget, osteomalazi, osteogenesis imperfekta gibi metabolik veya kalıtsal kemik hastalığı
7. Romatoid Artrit veya Kollajen Doku Hastalığı
8. Peptik ülser, malabsorbsiyon, Ülseratif Kolit veya kronik ishal gibi gastrointestinal hastalıklar
9. Kemik kitlesini etkileyebilen herhangi bir endokrinolojik hastalık
10. Kemik kitlesini etkileyebilen bir nörolojik veya kas-iskelet sistemi hastalığı

Bu çalışmaya esansiyel, nonesansiyel ve metabolik olmak üzere toplam 34 amino asit dahil edildi: 1-metil histidin (1-MHIS), 3-metil histidin (3-MHIS), 4-hidroksiprolin (4-oh-proline), 5-hidroksi-L-lizin (5-oh-lysine), alanin (ala), arjinin (arg), asparagin (asn), aspartik asit (asp), sitrülün (cit), sistin (cys), glutamin (gln), glutamik asit (glu), glisin (gly), histidin (his), lizin (lys), metiyonin (met), ornitin (orn), fenilalanin (phe), prolin (pro), serin (ser), taurin (tau), treonin (thr), triptofan (trp), tirozin (tyr), valin (val), monoetanolamin (ethanolamine), gamma-aminobütirik asit

(gaba), homositrülin, trans-4-hidroksi-D-prolin, norvalin, sarkozin, Lösin (leu), izolösin (ile), alloizolösin. Çalışmaya dahil edilen kadınlardan yukarıda sayılan amino asitler plazmada incelenmek üzere ikişer hemogram tüp kan alındı. Alınan kanların Tıbbi Biyokimya ve Genetik Laboratuvarı'nda santrifüjasyonu yapıldıktan sonra süpernatant kısmı ependorf tüplerine alındı. Tüpler -80 °C'de korunuldu. Yeterli hasta sayısına ulaşıldıktan sonra aminoasit çalışması için -80 °C'den çıkarılan numuneler oda ısısına gelene kadar bekletildi ve ardından hastaların numunelerinden steril ependorf tüplere 50 µl kadarı alındı. Bu tüplerin üzerine aminoasit kitinden Internal Standart solüsyonundan 50 µl kadar eklendi. Sonra tüpler dikkatli bir şekilde 5 saniye vortekslendi. Vortekslenen tüplerin üzerine ise kit içinde bulunan Reagent-1 solüsyonundan 700 µl konuldu. Tüpler tekrar 15 saniye vortekslendi. Vortekslenen tüpler 5 dakika boyunca 3000 rpm'de santrifüje edildi. Santrifüjden alınan numunelerin süpernatant kısmı steril pipet yardımı ile HPLC vial tüplerine aktarıldı, ardından analiz için LC-MS/MS (Shimadzu 8045, Japan) cihazında bulunan HPLC kısmındaki tepsi bölmesine yerleştirildi ve okutuldu. Sonuçta toplam amino asit seviyeleri normalize edildi ve net amino asit seviyeleri belirlendi.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) ile yapıldı. Veriler değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro Wilks Testi ve Kolmogorov Smirnov Testi kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistiksel metodlar olan ortalama ve standart sapma kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca gruplar arası karşılaştırma kullanılırken normal dağılıma uyan veriler "independet t testi", normal dağılıma uymayan veriler ise "mann withney u testi" kullanılarak karşılaştırıldı. P değeri <0,05 olan veriler anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza 52 tane osteoporoz olan postmenopozal kadın, hasta grubuna; 52 tane osteoporoz saptanmayan postmenopozal kadın ise kontrol grubuna olmak üzere toplam 104 kişi dahil edildi. Çalışmanın hasta ve kontrol grupları Femur Neck, Femur Total ve Lomber Total T skoruna göre yapıldı. Çalışmamızda T skoru -2,5 ve/veya daha düşük olan kadınlar osteoporoz grubuna, T skoru -2,5 üstü olan kadınlar ise kontrol grubuna dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm kadınların klinik özellikleri tablo 8'de özetlendi.

**Tablo-8:** Çalışmaya Dahil Edilen Kişilerin Özellikleri

Kişilerin özellikleri	Kontrol Grubu (n:52) Ortalama ± SD	Hasta Grubu (n:52) Ortalama ± SD	P değeri
<b>Yaş (Yıl)</b>	65,7 ± 3,8	66,3 ± 4,2	0,455
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	103 ± 14	101 ± 13	0,429
<b>Üre (mg/dL)</b>	32 ± 9	31 ± 9	0,961
<b>Kreatin (mg/dL)</b>	0,72 ± 0,10	0,69 ± 0,10	0,147
<b>ALT (U/L)</b>	19 ± 6	18 ± 7	0,462
<b>ALP (U/L)</b>	89 ± 17	89 ± 23	0,977
<b>Total Protein (g/dL)</b>	7,38 ± 0,50	7,2 ± 0,41	0,165
<b>Albumin (g/dL)</b>	4,3 ± 0,2	4,2 ± 0,2	0,207
<b>Kalsiyum (mg/dL)</b>	9,2 ± 0,4	9,1 ± 0,3	0,139
<b>Fosfor (mg/dL)</b>	3,3 ± 0,5	3,5 ± 0,5	0,163
<b>Magnezyum (mg/dL)</b>	2,0 ± 0,93	1,9 ± 0,15	0,370
<b>GFR (CKD-EPI)(ml/dk)</b>	84 ± 10,6	85 ± 10,1	0,666
<b>WBC (10<sup>3</sup>/µL)</b>	7,482 ± 1,872	7,184 ± 1,613	0,387
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	13,5 ± 1,0	13,3 ± 1,3	0,438
<b>Trombosit (10<sup>3</sup>/µL)</b>	300,576 ± 68,150	285,846 ± 63,667	0,257
<b>TSH (mIU/L)</b>	1,94 ± 0,91	2,02 ± 1,00	0,678
<b>PTH (pg/mL)</b>	73,73 ± 29,1	70,88 ± 30,9	0,630
<b>Vit-D (ng/mL)</b>	16,34 ± 11,376	14,33 ± 8,586	0,310
<b>Boy (cm)</b>	154,71 ± 4,8	152,23 ± 4,8	0,010
<b>Kilo (kg)</b>	82,00 ± 13,37	70,29 ± 15,51	0,000
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	34,29 ± 5,80	30,29 ± 6,25	0,001



Çalışmaya dahil edilen hasta grubundaki kadınların yaş ortalaması  $66,3 \pm 4,2$ ; kontrol grubundaki kadınların yaş ortalaması ise  $65,7 \pm 3,8$  idi. Her iki grup yaş açısından birbiriyle karşılaştırıldı ve gruplar arasında yaş açısından bir fark yoktu ( $p=0,455$ ).

Kontrol grubu ile hasta grubunun D vitamini ( $p=0,310$ ) düzeyleri ve PTH ( $p=0,630$ ) seviyeleri birbiriyle karşılaştırıldı ve her iki grupta benzerlik vardı. Ayrıca tüm kadınlar kalsiyum ( $p=0,139$ ), magnezyum ( $p=0,370$ ) ve fosfor ( $p=0,163$ ) gibi elektrolitler açısından incelendi ve bu değerler açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Çalışmaya dahil edilen kadınların VKİ değerleri her iki grupta birbiriyle karşılaştırıldı ve kontrol grubu ile hasta grubu arasındaki değerler farklıydı. Kontrol grubunda osteoporoz grubuna göre VKİ daha yüksek saptandı ( $p=0,001$ ).

Çalışmaya dahil edilen tüm kadınlar karaciğer ve böbrek fonksiyonları açısından incelendi. Her iki grubun da GFR değeri  $60 \text{ ml/dk}$  üstü olarak seçildi ve her iki grup arasında GFR açısından anlamlı bir farklılık yoktu ( $p=0,666$ ). Karaciğer açısından ise her iki grupta da ALT değerleri incelendi ve normal aralıkta saptandı. Her iki grup arasında ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p=0,462$ ).

Tüm kadınlar glukoz açısından incelendi. Her iki grup arasında kan glukozu ( $p=0,429$ ) ve TSH ( $p=0,678$ ) açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

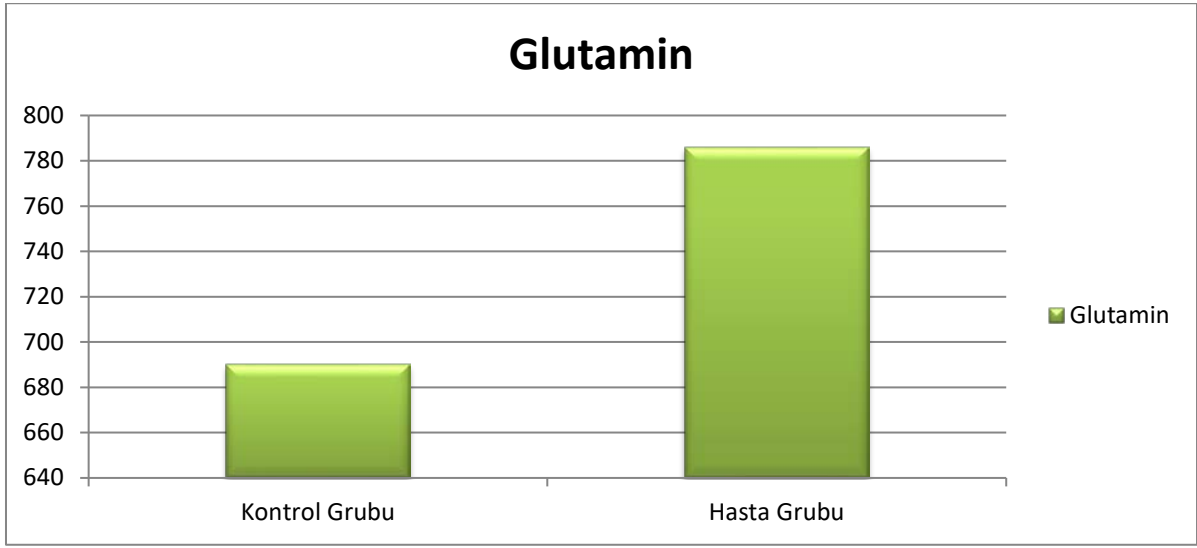
Çalışmaya dahil edilen tüm kadınlar tam kan açısından incelendi. Hepsinde WBC, hemoglobin ve trombosit değerleri normal aralıktaydı ve kontrol grubu ile hasta grubu arasında WBC ( $p=0,387$ ), hemoglobin ( $p=0,438$ ) ve trombosit ( $p=0,257$ ) değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubundaki kadınların total protein ve albumin değerleri normal aralıkta saptandı. Kontrol grubu ile hasta grubu arasındaki bu iki parametre açısından anlamlı bir farklılık yoktu (albumin:  $p=0,207$ , total protein:  $p=0,165$ ).

Çalışmaya dahil edilen tüm kadınların ortalama amino asit ve p değerleri karşılaştırmalı olarak Tablo 9'da detaylı olarak belirtildi.

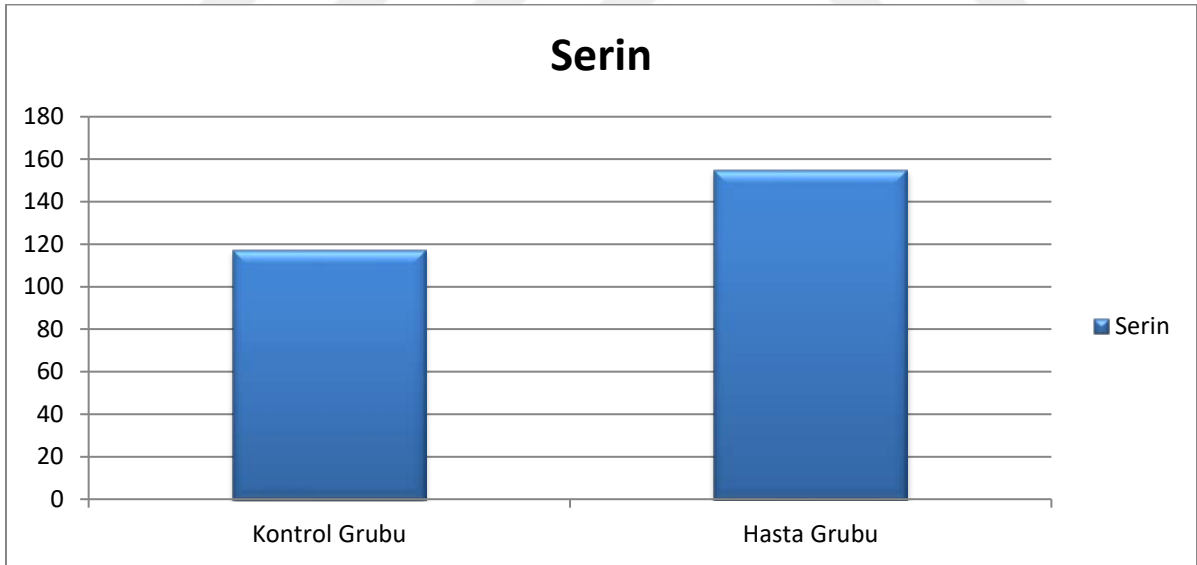
**Tablo 9:** Hasta ve Kontrol Gruplarının Ortalama Plazma Serbest Amino Asit Değerleri (µmol/L) ve p Değerleri

Amino asit	Kontrol grubu ortalama + SD	Hasta grubu ortalama + SD	p Değeri
<b>1-MHIS</b>	4,89156 ± 4,809079	6,17965 ± 8,233040	0,687
<b>3-MHIS</b>	6,25285 ± 7,412417	5,67006 ± 10,142449	0,295
<b>4-oh-prolin</b>	9,87938 ± 8,309511	8,56071 ± 6,538777	0,433
<b>5-oh-lizin</b>	0,46613 ± 0,482786	0,39281 ± 0,376077	0,767
<b>Ala</b>	460,23044 ± 137,474053	471,80004 ± 153,636172	0,649
<b>Arg</b>	60,98685 ± 22,396892	54,78398 ± 24,715740	0,183
<b>Asn</b>	41,03117 ± 14,908902	39,33477 ± 11,984791	0,907
<b>Asp</b>	26,33150 ± 21,611958	20,06621 ± 12,222553	0,343
<b>Cit</b>	44,25560 ± 18,027213	43,46725 ± 14,599020	0,927
<b>Sistin</b>	26,57935 ± 16,513778	22,90700 ± 17,373261	0,095
<b>Gln</b>	690,05238 ± 155,232292	786,80167 ± 188,178015	0,019
<b>Glu</b>	62,70150 ± 32,092108	72,49296 ± 40,091299	0,409
<b>Gly</b>	298,99192 ± 190,744627	349,77579 ± 296,827124	0,651
<b>His</b>	57,75269 ± 40,170208	61,96554 ± 38,188387	0,617
<b>Lys</b>	164,73173 ± 46,602626	157,63112 ± 34,805554	0,373
<b>Met</b>	27,61483 ± 8,422711	28,70738 ± 8,666171	0,516
<b>Orn</b>	92,46042 ± 35,661158	88,59244 ± 30,694813	0,706
<b>Phe</b>	63,54981 ± 16,595691	65,63679 ± 18,118838	0,845
<b>Pro</b>	325,32337 ± 199,932035	487,41988 ± 419,827173	0,116
<b>Ser</b>	117,77904 ± 43,826532	155,54454 ± 78,986071	0,003
<b>Tau</b>	58,70792 ± 39,238576	62,35960 ± 33,456864	0,304
<b>Thr</b>	96,96735 ± 38,288270	101,61087 ± 51,462366	0,603
<b>Trp</b>	59,83998 ± 21,471052	50,88663 ± 15,620789	0,017
<b>Tyr</b>	87,60046 ± 34,672584	88,85425 ± 29,623286	0,977
<b>Val</b>	218,01148 ± 86,608132	236,27006 ± 90,416025	0,172
<b>Ethanolamin</b>	3,38075 ± 3,730034	4,03448 ± 3,026869	0,072
<b>GABA</b>	2,73969 ± 2,704438	3,34587 ± 3,633479	0,329
<b>Homositrulin</b>	1,09790 ± 1,945200	0,72796 ± 0,679351	0,853
<b>Trans-4-OH-prolin</b>	6,09038 ± 8,176258	5,39029 ± 5,855769	0,516
<b>Norvalin</b>	7,53490 ± 5,047693	11,32344 ± 5,885708	0,001
<b>Sarkozin</b>	41,36069 ± 46,431326	45,15225 ± 44,360751	0,912
<b>Lösin</b>	147,77637 ± 47,775167	156,77052 ± 46,652465	0,349
<b>İzolösin</b>	75,13617 ± 27,316401	73,73825 ± 23,395702	0,780
<b>Alloizölosin</b>	20,80994 ± 7,554407	21,07204 ± 6,226611	0,581



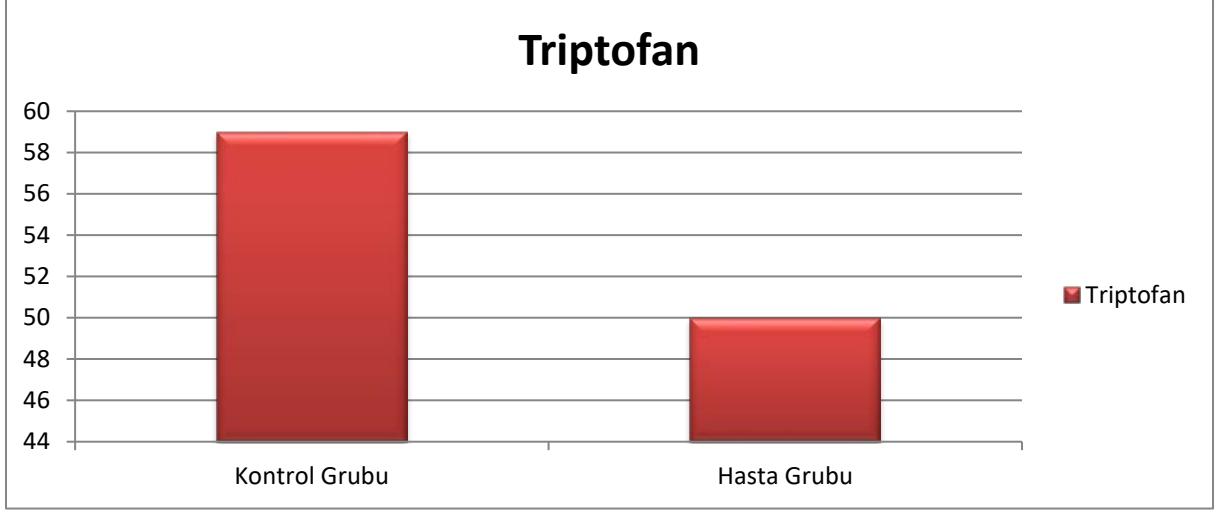
**Grafik-1:** Glutamin (Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Ortalamalar)

Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda glutamin (gln) amino asiti incelendi. Yapılan karşılaştırmalarda hasta grubundaki glutamin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0,019).



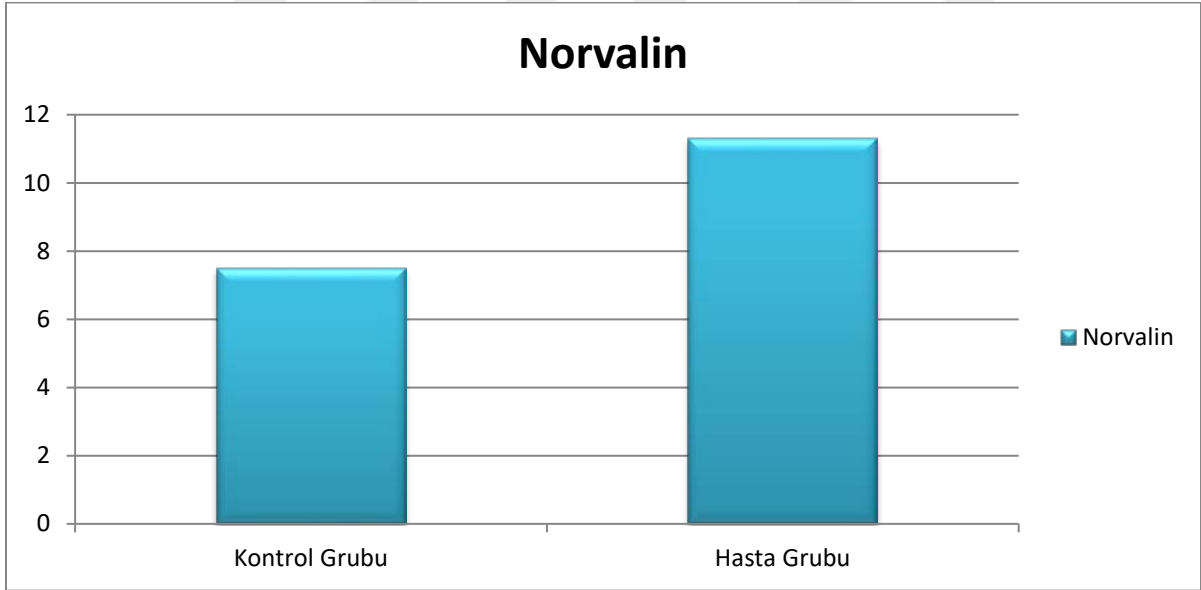
**Grafik-2:** Serin (Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Ortalamalar)

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırmalı incelenen serin amino asiti hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0,003).



**Grafik-3:** Triptofan (Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Ortalamalar)

Çalışmamızda triptofan (trp) amino asitini incelediğimizde iki grup arasında fark vardı. Triptofan seviyesi kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksekti. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p: 0,017$ ).



**Grafik-4:** Norvalin (Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Ortalamalar)

Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda norvalin amino asitini inceledik. Her iki grup arasında norvalin seviyeleri açısından farklılıklar vardı. Yaptığımız bu çalışmada hasta grubundaki norvalin seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p: 0,001$ ).

Diğer taraftan çalışmaya dahil edilen amino asitlerden olan 1-metil histidin (1-MHIS), 3-metil histidin (3-MHIS), 4-hidroksiprolin (4-oh-proline), 5-hidroksi-L-lizin (5-oh-lysine), alanin (ala), arjinin (arg), asparagin (asn), aspartik asit (asp), sitrülün (cit), sistin (cys), glutamik asit (glu), glisin (gly), histidin (his), lizin (lys), metiyonin (met), ornitin (orn), fenilalanin (phe), prolin (pro), taurin (tau), treonin (thr), tirozin (tyr), valin (val), monoetanolamin (ethanolamine), gamma-aminobütirik asit (gaba), homositrülün, trans-4-hidroksi-D-prolin, sarkozin, Lösin (leu), izölösün (ile), alloizölösün ise kontrol grubu ile hasta grubu arasında benzerdi ve her iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu.



## 5. TARTIŞMA

Osteoporoz dünyada neredeyse bütün toplumlarda bulunan ve 200 milyondan fazla insanı etkileyen bir hastalıktır. Dünya nüfusunun giderek yaşlanması nedeniyle de her geçen gün daha da yaygınlaşmaktadır. Geliştirdiği komplikasyonlar nedeniyle maliyet, mortalite ve hastanın yaşam konforu açısından hastalığın tanısının kolay bir şekilde konulup tedavisinin etkin ve daha ucuz yapılabilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Osteoporoz vakalarının %80'ini kadınlar oluşturmakta ve bunların çoğu postmenopozal dönemdedir. Elli yaşındaki bir kadının hayatının geri kalan kısmında osteoporozla bağlı kırık gelişme riski meme, over ve endometrium kanseri gelişme riskinden daha fazladır. Oluşan bu kırıklar ise ne yazık ki postmenopozal osteoporozun tek önemli bulgusudur ve bu hastalık kırık oluşuncaya kadar bulgu vermemektedir.

Her ne kadar genom, transkriptom, epigenom ve proteom başta olmak üzere çeşitli genetik araştırmalar osteoporoz etiyolojisindeki bilgilerimizi büyük ölçüde arttırmış olsa da osteoporozun gelişiminin altında yatan biyolojik mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmaktan uzaktır. Ayrıca, osteoporoz için tedavi ve osteoporotik kırıklar için tahmin araçları çok sınırlı kalmaktadır (7, 8). Bu nedenle, patogenezin daha iyi anlaşılması ve osteoporoz için daha güçlü tahmin, tanı ve tedavi araçlarının ortaya çıkması için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Proteinler insan vücudunun temel yapıtaşlarıdır ve amino asitler tarafından oluşturulurlar. Proteinlerin kemik sağlığı üzerindeki rolü hakkında pek çok bilgi ortaya atılmıştır fakat şu anda net bir fikir birliği yoktur. Bu yüzden bu konuda amino asitlerle kemik yapının ilişkisini inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Protein ve kemik sağlığı arasındaki ilişki üzerine yapılan sistematik bir derlemede, protein alımı ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasında doğru bir orantı olduğu düşünülmüş ve altı randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizi yapılarak protein takviyesinin lomber vertebra KMY'si üzerinde faydalı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (13).

Amino asitlerin KMY üzerine etkilerinin olduğunu ileri süren başka çalışmalar da mevcuttur. Özellikle arjinin, lizin, alanin, prolin, lösin ve glutamin amino asitlerinin in vitro olarak insülin sekresyonunu arttırarak osteoblast büyümesini ve farklılaşmasını arttırdığını

gösterilmiştir (14, 15). Arjinin amino asitinin büyüme hormonu (GH) salgılanmasını uyardığı ve böylece IGF-1 üretimini desteklediği, aynı zamanda arjinin, lizin ve glisin amino asitlerinin kollajen oluşumunda ve sentezinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (16, 17, 18). Lösin amino asiti mRNA translasyonunun başlaması üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir ve artan dallı zincirli amino asit seviyelerinin kemik protein sentezini arttırdığı ve yeterli kemik kuvveti ve yoğunluğunun korunması için kritik olduğu düşünülmektedir (19).

Mevcut bilgiler ışığında bu çalışmamızda amacımız postmenopozal kadınlarda amino asit profilini incelemek, amino asitlerin osteoporozlu hastalarda nasıl değiştiğini görmek ve tanı, tedavi veya hastalığın nedenini ortaya koyma noktasında bu profilden yararlanmaktı. Bu yüzden insan vücudunda gerek esansiyel, gerek nonesansiyel gerekse de metabolik amino asitleri onlardan yararlanabilme amacıyla inceledik.

Yaptığımız incelemede sonuçları etkilememesi amacıyla öncelikle seçtiğimiz kadınların her iki grupta eşit özelliklere sahip olmalarına ve akut veya kronik bir hastalığa sahip olmamalarına dikkat ettik. Öncelikle kadınların kalsiyum seviyelerinin etkilenmemesi amacıyla D vitamini ve PTH seviyelerinin hem normal aralıkta olmasına hem de her iki grupta benzer olmalarına özen gösterdik. Toplumumuzda DM sık görülmesi nedeniyle seçtiğimiz kadınların bir kısmında DM mevcuttu fakat hepsinde kontrol altındaydı ve her iki grup arasında kan glukozu açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Diğer taraftan proteinürinin plazma amino asit düzeylerini etkilememesi amacıyla tüm kadınların böbrek fonksiyonları incelendi. Sadece GFR değeri 60 üstü olan kadınlar çalışmaya dahil edildi. Karaciğer protein sentezi açısından önemli bir organ olması nedeniyle seçilen kadınlarda akut veya kronik bir karaciğer hastalığı olmamasına dikkat edildi. Malnütrisyonun önemli bir göstegesi olması nedeniyle tüm kadınlarda albümin ve total protein değerlerinin de normal aralıkta olmasına özen gösterildi. Tiroid fonksiyon bozukluğunun kemik metabolizması üzerine etkisinin olması nedeniyle çalışmamıza dahil edilen kadınların tiroid fonksiyon testleri yapıldı ve normal aralıkta olmalarına dikkat edildi. Son olarak da hastalarımızın kalsiyum, fosfor ve magnezyum gibi elektrolit değerlerine bakıldı ve onların da normal aralıkta olmalarına dikkat edildi.

Çalışmamızdaki sonuçları incelediğimizde özellikle glutamin, serin, triptofan ve norvalini hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı düzeylerde farklı bulduk.

Öncelikli olarak bu çalışmamızda GABA, glutamin ve glutamik asiti inceledik. Bilindiği üzere glutamin periferik ve santral sinir sisteminin önemli bir mediatörüdür ve glutamat (glutamik asitin anyonu)'a dönüşerek osteoklastlar aracılığıyla kemik metabolizmasını düzenleyebilir. Özellikle de osteoklastlar üzerinde bulunan glutamat reseptörleri aracılığıyla kemik rezorpsiyonuna yol açabilir (106). Daha önceden You ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada postmenopozal kadınlarda kemik mineral dansitesi düşük olanlarda yüksek olanlara göre glutamin anlamlı derece daha yüksek bulunmuş (106). Zhao ve arkadaşlarının 20-40 yaş arası kadınlarda yaptıkları çalışmada da aynı sonuç çıkmış ve artmış glutamin seviyesi azalmış KMY ile ilişkili bulunmuş (107). Bizim çalışmamızda da aynı şekilde osteoporoz grubunda glutamin daha yüksek saptandı ve bu fark anlamlıydı. Diğer taraftan glutamik asit için ise Miyamoto ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada postmenopozal kadınlarda DXA çekimlerinde T skorları -1 ve altı olan kişiler ile T skorları -1 üstü olan kişiler karşılaştırılmış ve osteopeni ile osteoporozu olan kişilerde glutamik asit daha yüksek bulunmuş (108). Aynı şekilde bu konuda biz de yaptığımız çalışmamızda osteoporoz grubunda daha glutamik asiti yüksek bulduk fakat bu durum anlamlı fark oluşturacak kadar değildi. Diğer taraftan yapılan in vitro bir çalışmada bulundu ki osteoblastlar GABA-B üretmekte ve bu da kemik morfogenetik protein-2 ekspresyonunu azaltarak osteoblastogenezisi olumsuz düzenlemektedir. Tam aksine farelerde yapılan başka bir çalışmada ise GABA'nın osteoblastogenezisi stimüle etmek için GABA-B reseptörünü aktif ederek kemik oluşumunu arttırdığını gösterilmiş (109). GABA ile ilgili yapılan diğer bir çalışma ise GABA'nın KMY üzerinde koruyucu bir etkisinin olduğunu düşünülmüş. Bu da yüksek GABA seviyeleri ile yüksek KMY seviyelerinin birbirleriyle ilişkili olduğunu bulunarak yorumlama yapılmış (107). Bizim çalışmamızda osteoporoz grubunda GABA kontrol grubuna göre daha yüksekti fakat anlamlı olacak kadar bir yükseklik yoktu. Netice olarak glutamin, glutamik asit ve GABA yükseklikleri osteoporoz oluşumuyla ilişkili olabilir fakat bunun ispatlanabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Triptofan bir serotonin prekürsürüdür. Düşük kemik kütlelerinin progresyonunda ise önemli miktarda serotonin azalması saptanmıştır. Serotonin HTr1b (serotonin receptor 1b) ve CREB (cAMP-response element binding protein) aracılığıyla osteoblastların proliferasyonunu inhibe edebilir ve buna bağlı olarak da kemik metabolizmasında rolü olduğu düşünülmektedir. 5-HT2bR (Serotonin 2B Receptor) yokluğu osteoblast farklılaşmasını inhibe ederek ve mineralizasyonu azaltarak efektif hücre-hücre adezyonuna neden olabilir (110). Huanhuan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada triptofan ile KMY arasında pozitif ilişki bulunmuş



olup, triptofan seviyesi düştükçe KMY seviyesinde de düşüş saptanmış (110). Biz de yaptığımız çalışmada aynı şekilde triptofan seviyesini osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulduk. Bu durum triptofan seviyesi ile KMY arasındaki pozitif ilişkiyi doğrulamaktadır.

Serin non-esansiyel bir amino asittir ve metilasyon reaksiyonları için tek karbon ünitelerinin majör kaynağı olarak görev alır. Kemik metabolizmasındaki etkileri ile ilgili çok fazla çalışma yok. Literatürü taradığımızda sadece bir çalışma bulabildik. Pernow ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada osteoporotik erkekler ile osteoporoz olmayan erkekler karşılaştırılmış ve osteoporoz grubunda serin seviyesi daha yüksek bulunmuş. Fakat bu yükseklik anlamlı düzeyde saptanmamış (111). Biz ise yaptığımız çalışmada hasta grubunda serin seviyesini önceki çalışmada olduğu gibi osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde bulduk ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Hem önceki çalışmada hem de bizim çalışmamızda serin seviyelerinin osteoporoz grubunda daha yüksek saptanması serin ile KMY düzeyleri arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Fakat çalışma sayısı az olması ve sadece bizim çalışmamızda anlamlı düzeyde fark olması nedeniyle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bir dizi deneysel çalışmada, endotelyotropik özelliklere sahip olan ilaçların kemik dokusunun onarımı ve rejenerasyonu üzerindeki olumlu etkileri kanıtlanmıştır. Bunlar enalapril, losartan ve resveratrol gibi ilaçlardır (112-114). Bu ilaçlara ek olarak, rosuvastatin + L-norvalinden oluşan bir kombinasyonun da aynı şekilde endotelyoprotektif özelliklere sahip olduğu bulunmuş. Bu kombine tedavinin etkisi altında, mikrosirkülasyondaki kan dolaşımının normalleştiği ve trabeküler kemik dokuda osteoporotik değişikliklerin gelişmesinin yavaşladığı görülmüş (115). Sobolev ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada rosuvastatin + L-norvalin kombinasyonunun, femurun trokanterik bölgesinin kan dolaşımında azalmayı etkili bir şekilde önleyerek osteoporozu olmayan hayvanlara yakın bir seviyede tuttuğu bulunmuş (115). Bizim yaptığımız çalışmada da norvalin seviyesi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu durum kemiği korumak için vücudun verdiği bir cevap olabilir. Fakat bizim çalışmamız insanlarda osteoporoz ve norvalin ilişkisini inceleyen ilk ve tek çalışma olduğu için bir taraftan yapılacak benzer çalışmalara öncülük etmiş olduk bir taraftan ise bu anlamlı farkın kesinleşmesi için başka benzer çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Sistin amino asiti oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında görev alan non-esansiyel amino asit bir olmakla birlikte, insan metabolizmasında sülfürün de önemli bir kaynağıdır. N-asetil sistein bir sistin derivativesidir ve osteojenezis artırıcı molekül olarak görev alır (116). Daha önce yapılan bir çalışmada Miyamoto ve arkadaşları menopozal dönemdeki kadınları incelemiş ve KMY azaldıkça hastalarda sistin seviyelerinin de azaldığını bulmuşlardır (108). Bu çalışmadan 2 yıl öncesinde yine aynı kişilerin yaptıkları çalışmada ise bu sefer postmenopozal dönemdeki kadınlar incelenmiş ve sistin seviyeleri yine aynı şekilde düşük KMY olan kadınlarda daha düşük bulunmuş (117). Sistin ile ilgili olarak yapılan başka bir çalışmada ise Zhao ve arkadaşları 20-40 yaş arasındaki kadınları incelemiş ve KMY değerleri düşük olan kişilerde sistin seviyesini önceki çalışmaya benzer şekilde daha düşük bulmuş (109). Bizim çalışmamızda da yukarıdakilere benzer şekilde sistin seviyesi osteoporozu bulunan hastalarda osteoporozu olmayan kadınlara göre daha düşük seviyede bulundu fakat bu düşüklük anlamlı olacak düzeyde değildi.

Kollajende yaygın bir şekilde bulunan prolin organik kemik matriksinin büyük bir bölümünü oluşturur ve prolinin hidrosilasyon ürünü kemik rezorpsiyon belirteci olarak kullanılabilir (118). Hatta daha önceden yapılan bir çalışma normal KMY ile osteoporozu ayırmak için hidroksiprolinin serum seviyesinin kullanılabileceğini göstermiş (119). Yine yapılan başka bir çalışmada serum 3-hidroksiprolin seviyesi özellikle osteoporozlu olmak üzere postmenopozal kadınlarda premonopozal kadınlara kıyasla daha düşük bulunmuş. Bunun üzerine düşük 3-hidroksiprolin seviyesinin düşük KMY'nin bir belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmüş (119). Bizim çalışmamızda ise prolin seviyesi osteoporoz grubunda daha yüksek bulunmuş olup, 4-OH-prolin ve trans-4-OH-prolin seviyesi ise önceki çalışmalardaki gibi osteoporoz grubunda daha düşük bulundu. Fakat yine de osteoporoz grubu ile kontrol grubu arasındaki prolin, 4-hidroksiprolin ve trans-4-OH-prolin seviyeleri anlamlı çıkacak derecede farklı değildi. Diğer taraftan Miyamoto ve arkadaşları ise postmenopozal dönemdeki kadınları incelemiş ve osteopeni veya osteoporozu olan kadınlarda hidroksiprolin seviyelerini yüksek bulmuşlardır. Fakat onların yaptıkları çalışma çok düşük sayıda hastada yapıldığından farklı sonuçlar çıkmış olabileceği düşünüldü. Yine aynı kişilerin yaptıkları başka bir çalışmada prolin seviyesi postmenopozal kadınlarda DXA'da T skorları -1 ve altına düşünce aynı özellikteki kadınlara göre anlamlı bir şekilde artış göstermiş ve bu da bizim çalışmamızı desteklemektedir (108).

Taurin amino asiti ile ilgili ratlarda yapılan bir çalışmada taurin desteği ile KMY'nin arttığı saptanmış (120). Yine aynı şekilde kalsiyumdan fakir diyetle beslenen ratlarda yapılan bir başka çalışmada ise taurin desteği verilen ile verilmeyen ratlar karşılaştırılmış ve femur kemik mineral içeriğinde bir farklılık görülmemiş. Bu bulgunun sebebi olarak ise KMY'deki taurin etkisinin kalsiyum seviyesine bağlı olabileceği düşünülmüş (121). Bu çalışmaların tam aksine Zhao ve arkadaşlarının premenopozal kadınlarda yaptıkları bir çalışmada ise taurin seviyesi KMY seviyeleri ile ters ilişkili olarak bulunmuş yani taurin yükseldikçe KMY daha düşük saptanmış. Biz de aynı şekilde çalışmamızda osteoporozlu grupta taurin seviyesini daha yüksek bulduk fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkacak düzeyde değildi.

Treonin amino asitinin kemik metabolizması üzerine etkisi ile ilgili bilgi sınırlıdır. Literatürü taradığımızda spinal kord hasarlı hastalarda bir çalışma yapıldığını gördük. Yapılan bu çalışmada diyetle yüksek treonin alımının lomber vertebrada daha düşük KMY ile ilişkili bulunmuş (122). Ancak Zhao ve arkadaşlarının genç kadınlarda yaptıkları çalışmada yüksek treonin seviyesi yüksek KMY ile ilişkili bulunmuş (107). Biz ise çalışmamızda hasta grup ile kontrol grubu arasında treonin seviyelerini benzer bulduk. Treonin amino asitinin kemik üzerine etkisinin daha da aydınlatılması için benzer başka çalışmalara ihtiyaç vardır diye düşünmekteyiz.

Miyamoto ve arkadaşlarının postmenopozal dönemdeki kadınlarda normal KMY değerine sahip kadınlar ile yine postmenopozal dönemde olup osteoporoza sahip kadınları karşılaştırarak yaptıkları bir çalışmada tirozin ve izolosin seviyeleri osteoporoz grubunda anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuş (108). Biz ise çalışmamızda her iki amino asitte de gruplarımız arasında anlamlı bir fark bulmadık ve seviyeler birbirine benzerdi.

Su ve arkadaşlarının postmenopozal kadınlarda yaptıkları bir çalışmada osteoporozlu hastalarda valin, lösin, isolosin ve fenilalanin osteoporozu olmayan kişilere göre artmış olarak bulunmuşken metionin normal olarak bulunmuş (123). Bizim çalışmamızda ise bu amino asitlerin hepsi osteoporozu olan ve olmayan postmenopozal kadınlarda benzer bulundu.

Pernow ve arkadaşlarının idiopatik osteoporozlu erkekler ile herhangi bir kronik hastalığı olmayan erkeklerde yaptıkları amino asit profiline göre arjinin, histidin, izolösin, lösin, lizin, metionin, fenilalanin , valin, sitrülün ve ornitin seviyeleri her iki grupta benzerdi.

Asparagin, alanin ve glisin ise idiopatik osteoporozlu erkeklerde daha yüksek saptandı (111). Bizim çalışmamızda ise yukarıda saydığımız amino asitlerin hepsi benzerdi.

Çalışmaya dahil edilen amino asitlerden olan 1-metil histidin (1-MHIS), 3-metil histidin (3-MHIS), 5-hidroksi-L-lizin (5-oh-lysine), aspartik asit (asp), monoetanolamin (ethanolamine), homositrülin, trans-4-hidroksi-D-prolin, sarkozin, alloizolösin hem kontrol grubunda hem de hasta grubu arasında birbirine benzerdi ve her iki grup arasında da anlamlı bir farklılık yoktu. Fakat bu amino asitler ile ilgili olarak yaptığımız araştırmalarda osteoporozlu hastalarda bu amino asitlerin hiç çalışılmadığını gördük. Bir taraftan bu amino asitleri başka bir çalışma ile karşılaştırma imkanımız olmazken diğer taraftan bu amino asitleri osteoporozlu hastalarda ilk çalışanlar olarak bu çalışmaya öncülük etmiş olduk.

Yaptığımız bu çalışmanın çok güçlü yanları vardı. Hem postmenopozal kadınlarda yapılmış en geniş amino asit profiline sahip bir çalışmaydı hem de metabolik amino asitleri de kapsamaktaydı. Çalışmaya dahil edilen kişilerde ciddi anlamda kronik hastalık olmaması için özen gösterilmiş ve hemogram, biyokimya, hormonal, elektrolitsel olarak geniş ölçümler yapılmış ve böylece altta yatması olası durumlar ekarte edilmişti. Çalışmamızın limitasyonları da mevcuttu. Postmenopozal dönemde KMY değerlerine göre normal T skoruna sahip kadın bulmak zor olduğundan osteopeniye sahip kadınlar da kontrol grubuna dahil edildi. İkincisi hasta sayımız daha fazla olsaydı sınırdan anlamsız çıkan değerler de belki anlamlı düzeyde çıkacaktı. Son olarak da hastalarımızı takibe almadığımız için zaman içerisinde yaşlandıkça amino asit düzeylerinin de T skoru ile birlikte azalıp azalmadığını görememiş olduk.

## 6. SONUÇ

Postmenopozal dönemde olup osteoporozla sahip kadınlar ile osteoporoz saptanmayan kadınlarda amino asit profilindeki değişiklikleri inceleyerek yaptığımız bu çalışmada bazı sonuçlar elde ettik. Osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre glutamin, norvalin ve serin amino asitleri daha yüksek, triptofan amino asiti ise daha düşük saptandı. Glutamata dönüşerek osteoklastları aktive eden ve kemik rezorpsiyonuna neden olduğu bilinen glutamin amino asitini osteoporoz grubunda daha yüksek saptadık ve bunun kemik rezorpsiyonuna neden olduğunu düşündük. Endotelyoprotektif özelliklere sahip norvalin amino asiti kemik dokuda mikrosirkülasyonu arttırmaktadır. Yaptığımız çalışmada norvalin seviyesini osteoporozlu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık ve bunu osteoporozu önlemek için vücudun verdiği bir cevap olarak değerlendirdik. Osteoblastları inhibe etme etkisi bulunan serotoninin prekürsörü olan triptofan amino asitini osteoporoz grubunda daha kontrol grubuna göre daha düşük saptadık.

Sonuçta elde ettiğimiz veriler ile osteoporoz tanı ve tedavisinde amino asit seviyelerindeki değişikliklerden yararlanabileceğimizi ve bu amino asitlerin osteoporozun etiyolojisinde yer alabileceğini saptadık. Ayrıca özellikle daha önce osteoporozda hiç çalışılmamış amino asitleri de çalışmış olarak ileride yapılacak başka çalışmalara öncülük etmiş olduk. Yine de bu mevcut verilerin yapılacak çalışmalarla tekrarlanması gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone*. 2006;38:4–9.
2. Atik OS, Gunal I, Korkusuz F. Burden of osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;443: 19–24.
3. Cole ZA, Dennison EM, Cooper C. Osteoporosis epidemiology update. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10: 92–6.
4. Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The pathophysiology and treatment of osteoporosis. *Clin Ther*. 2015;37:1837–50.
5. AACE Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice* 2010; 16(3): 1-37.
6. Parfitt AM. The coupling of bone formation to bone resorption: A critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis.
7. Silverman SL, Calderon AD. The utility and limitations of FRAX: a US perspective. *Curr Osteoporos Rep*. 2010;8:192–7.
8. Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Recent advances in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Clin Med (Lond)*. 2016;16:360–4.
9. Tom A, Nair KS. Assessment of branched- chain amino acids and potentials for biomarkers. *J Nutr* 2006;136:324–30.
10. Conigrave AD, Quinn SJ, Brown EM. L-amino acid sensing by the extracellular Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:4814–9.
11. Holmes MD, Pollak MN, Willett WC, Hankinson SE. Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Baskı yılı sayfa no*
12. Darling AL, Millward DJ, Torgerson DJ, Hewitt CE, Lanham-New SA. Dietary protein and bone health: a systematic review and metaanalysis. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1674–92. *Prev*. 2002;11(9):852–61.
13. Zhang W, Shen X, Wan C, et al. Effects of insulin and insulin-like growth factor 1 on osteoblast proliferation and differentiation: differential signalling via Akt and ERK. *Cell Biochem Funct*. 2012;30(4):297–302.
14. Liu Z, Jeppesen PB, Gregersen S, Chen X, Hermansen K. Dose- and glucose-dependent effects of amino acids on insulin secretion from isolated mouse islets and clonal INS-1E beta-cells. *Rev Diabet Stud*. 2008;5(4):232–44.

15. Yang J, Zhang X, Wang W, Liu J. Insulin stimulates osteoblast proliferation and differentiation through ERK and PI3K in MG-63 cells. *Cell Biochem Funct.* 2010;28(4):334-41.
16. Chevalley T, Rizzoli R, Manen D, Caverzasio J, Bonjour JP. Arginine increases insulin-like growth factor-I production and collagen synthesis in osteoblast-like cells. *Bone.* 1998;23(2):103-9.
17. Fini M, Torricelli P, Giavaresi G, Carpi A, Nicolini A, Giardino R. Effect of L-lysine and L-arginine on primary osteoblast cultures from normal and osteopenic rats. *Biomed Pharmacother.* 2001;55(4): 213-20.
18. Melendez-Hevia E, De Paz-Lugo P, Cornish-Bowden A, Cardenas ML. A weak link in metabolism: the metabolic capacity for glycine biosynthesis does not satisfy the need for collagen synthesis. *J Biosci.* 2009;34(6):853-72.
19. Fujita S, Volpi E. Amino acids and muscle loss with aging. *J Nutr.* 2006;136(1 Suppl):277-80.
20. Cosman F, de Beur S J, LeBoff M S, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359-2381.
21. Khosla S, Riggs BL. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005;34:1015-30.
22. Dempster DW, Shane E, Horbert W, Lindsay R. A simple method for correlative light and scanning electron microscopy of human iliac crest bone biopsies: qualitative observations in normal and osteoporotic subjects. *J Bone Miner Res.* 1986;1(1):15-21.
23. Cooper C, Melton LJ., 3rd Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab.* 1992;3(6):224-229.
24. C. Cooper Epidemiology of osteoporosis *Osteoporos. Int.*, 1999; 9 (2): 2-8.
25. S. Tuzun, N. Eskiyurt, U. Akarirmak, M. Saridogan, M. Senocak, H. Johansson, J. A. Kanis, Turkish Osteoporosis Society. *Osteoporosis International* March Volume 23, Issue 2012;3: 949-55.
26. L.J. Melton III, E.A. Chrischilles, C. Cooper, A.W. Lane, B.L. Riggs Perspective: how many women have osteoporosis? *J. Bone Miner. Res.* 1992; 7: 1005-10
27. B. Gullberg, O. Johnell, J.A. Kanis. World-wide projections for hip fracture *Osteoporos. Int.* 1997; 7: 407-13.
28. L.J. Melton III, O. Johnell, E. Lau, C.A. Mautelen, E. Seeman. Osteoporosis and the global competition for health care resources *J. Bone Miner. Res.*, 2004; 19: 1055-8.

29. Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. Ankara. Ekim 2018; 14: 3-4.
30. Office of the Surgeon General (US) (2004) Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. Office of the Surgeon General (US), Rockville (MD). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45513/>. Accessed March 2014 [Ref list]
31. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Center for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield, UK 2007;
32. Office of the Surgeon General (US) Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. Office of the Surgeon General (US), Rockville (MD). 2004;
33. Bonner FJ Jr, Sinaki M, Grabois M, Shipp KM, Lane JM, Lindsay R, Gold DT, Cosman F, Bouxsein ML, Weinstein JN, Gallagher RM, Melton LJ 3rd, Salcido RS, Gordon SL Osteoporos Int. 2003; 14(2):1-22.
34. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, Finkelstein JS, Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jun; 97(6):1802-22.
35. J.A. Kanis. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk Lancet, 2002; 359: 1929-36
36. Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. N Engl J Med 2005; 353:164-5.
37. Osteoporos Int. 2014; 25(10): 2359–81.
38. The diagnosis of osteoporosis. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltayev N J Bone Miner Res. Aug, 1994; 9(8):1137-41.
39. Cummings SR, Black D. Bone mass measurements and risk of fracture in Caucasian women: a review of findings from prospective studies. Am J Med 1995; 98:24-5.
40. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, Kleerekoper M, Luckey MM, McClung MR, Pollack RP, Petak SM. AACE Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis, Endocrine Practice Vol 2010; 16 (3):
41. Black DM, Cummings SR, Genant HK, et al. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. J Bone Miner Res 1992; 7:633-4.
42. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. ). Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the



- National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001; 286:2815-6.
43. International Society for Clinical Densitometry. 2013 ISCD Official Positions - Adult. [www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/](http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/) (Accessed on November 14, 2013);
  44. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, Johnston CC Jr, Lindsay R Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998; 8: 468-89.
  45. Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *Am J Roentgenol* 2004; 183(4):949–58.
  46. Chesnut CH III, Bell NH, Clark GS, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med.* 1997;102:29-37.
  47. Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R, Holloway P, Selby P, Craig D Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol Assess (Winchester, England)* 2014; 18(11):1–206.
  48. Kanis JA (World Health Organisation Scientific Group). Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level: WHO Scientific Technical Report. Sheffield, UK: WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, 2008;
  49. Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX facts. *J Bone Miner Res.* 2009;24:975-9.
  50. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Densitom.* 2008;11:473-7.
  51. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Johansson H, McCloskey E, Kanis JA; Turkish Osteoporosis Society. The impact of a FRAX-based intervention threshold in Turkey: the FRAX-TURK study. *Arch Osteoporos.* 2012;7:229-35.
  52. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16:581-2.
  53. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2787-8.

54. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164:1108-9.
55. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34:195-6.
56. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, et al. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ* 2007; 177:575-6.
57. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18:1033-4.
58. Kung AW, Lee KK, Ho AY, et al. Ten-year risk of osteoporotic fractures in postmenopausal Chinese women according to clinical risk factors and BMD T-scores: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1080-1.
59. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12:989-90.
60. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res*. 2004;19(3):370–8.
61. Institute of Medicine (US) Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium (2011). In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL et al (eds) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press (US), Washington (DC). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>. Accessed March 2014;
62. Granacher U, Gollhofer A, Hortobágyi T, Kressig RW, Muehlbauer T. The importance of trunk muscle strength for balance, functional performance and fall prevention in seniors: a systematic review. *Sports Med*. 2013;43(7):627–41.
63. Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, Herbert RD, Cumming RG, Close JC. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(12):2234–43.
64. Choi M, Hector M. Effectiveness of intervention programs in preventing falls: a systematic review of recent 10 years and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(2):188-9.
65. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. Interventions for preventing falls in older people living in the

- community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12(9) [PubMed] [Google Scholar]
66. National Osteoporosis Foundation. Health professional's guide to rehabilitation of the patient with osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; [PubMed] [Google Scholar] 2003;
  67. Ayo-Yusuf OA, Olutola BG. Epidemiological association between osteoporosis and combined smoking and use of snuff among South African women. *Niger J Clin Pract.* 2014;17:174–7.
  68. Waugh EJ, Lam MA, Hawker GA, McGowan J, Papaioannou A, Cheung AM, et al. Risk factors for low bone mass in healthy 40–60 year old women: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int.* 2009;20:1–21.
  69. Benson BW, Shulman JD. Inclusion of tobacco exposure as a predictive factor for decreased bone mineral content. *Nicotine Tob Res.* 2005;7:719–24.
  70. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res.* 1999;14:215–20.
  71. Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, et al. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int* 2012; 23(1):1–16.
  72. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet.* 1996;348(9041):1535–41.
  73. Chesnut CH, 3rd, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(18):1241–9.
  74. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999;282(14):1344–52.
  75. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11(1):83–91.
  76. Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2005;16(5):475–82.
  77. Chesnut CH, 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the

prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med.* 2000;109(4):267–76.

- 78.** Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282(7):637–45. (Erratum in: *JAMA* 1999;282(22):2124) [PubMed]
- 79.** Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756–65.
- 80.** Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344(19) : 1434–41.
- 81.** Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1799–809.
- 82.** Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y, on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women *Osteoporos Int* 2013;24:23–57
- 83.** Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, Hope S, Kanis JA, McCloskey EV, Poole KES, Reid DM, Selby P, Thompson F, Thurston A, Vine N UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2017; 12:43-4.
- 84.** Saito T, Sterbenz JM, Malay S, Zhong L, MacEachern MP, Chung KC Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2017; 28:3289–300
- 85.** Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Abrahamsen B, Al-Daghri NM, Brandi ML, Cannata-Andia J, Cortet B, Dimai HP, Ferrari S, Hadji P, Harvey NC, Kraenzlin M, Kurth A, McCloskey E, Minisola S, Thomas T, Reginster JY Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. *Osteoporos Int* 2017; 28:2023–34
- 86.** Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y, on

behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF) European guidance for the diagnosis and management 2013;

- 87.** Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *NEJM*. 1998;339(5):292–9.
- 88.** Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4118–24.
- 89.** Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280(24):2077–82.
- 90.** Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int*. 2000;11(4):331–7.
- 91.** Black DM, Delmas PD, Eastell R, HORIZON Pivotal Fracture Trial et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809–22.
- 92.** Binkley N, Bolognese M, Sidorowicz-Bialynicka A, Vally T, Trout R, Miller C, Buben CE, Gilligan JP, Krause DS, for the Oral Calcitonin in Postmenopausal Osteoporosis (ORACAL) Investigators A phase 3 trial of the efficacy and safety of oral recombinant calcitonin: the oral calcitonin in postmenopausal osteoporosis (ORACAL) trial. *J Bone Miner Res*. 2012;27(8):1821–9.
- 93.** Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321–33.
- 94.** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843:1-2.
- 95.** Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat*. 2001;65(2):125–34.

96. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, CORE Investigators et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(23):1751–61.
97. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) et al. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006;295(23):2727–41.
98. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355(2):125–37.
99. Gennari L, Merlotti D, De Paola V, Martini G, Nuti R. Bazedoxifene for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(6):1229–42.
100. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2009;92(3):1045–52.
101. Mirkin S, Komm BS, Pan K, Chines AA. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on endometrial safety and bone in postmenopausal women. *Climacteric.* 2013;16(3):338–46.
102. Pinkerton JV, Pickar JH, Racketta J, Mirkin S. Bazedoxifene/conjugated estrogens for menopausal symptom treatment and osteoporosis prevention *Climacteric.* 2012;15(5):411–8.
103. Saag K, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2028–39.
104. <https://socratic.org/questions/how-does-ph-affect-amino-acid-structure>. Erişim tarihi: mart/2020
105. <https://www.neb.com/tools-and-resources/usage-guidelines/amino-acid-structures/> Erişim tarihi: mart/2020
106. You YS<sup>1</sup>, Lin CY, Liang HJ, Lee SH, Tsai KS, Chiou JM, Chen YC, Tsao CK, Chen JH. Association between the metabolome and low bone mineral density in Taiwanese women determined by (1)H NMR spectroscopy. *J Bone Miner Res.* 2014 Jan;29(1):212-22.
107. Qi Zhao<sup>1†</sup>, Hui Shen<sup>2†</sup>, Kuan-Jui Su<sup>2</sup>, Ji-Gang Zhang<sup>2</sup>, Qing Tian<sup>2</sup>, Lan-Juan Zhao<sup>2</sup>, Chuan Qiu<sup>2</sup>, Qiang Zhang<sup>2</sup>, Timothy J. Garrett<sup>3</sup>, Jiawang Liu<sup>4,5</sup> and

- Hong-Wen Deng 2,6,7. Metabolomic profiles associated with bone mineral density in US Caucasian women. Zhao et al. *Nutrition & Metabolism* 2018; 15:57-8.
- 108.** Takeshi Miyamoto,<sup>a,b,\*</sup> Akiyoshi Hirayama,<sup>e</sup> Yuiko Sato,<sup>a,b</sup> Tami Koboyashi,<sup>a,c</sup> Eri Katsuyama,<sup>a</sup> Hiroya Kanagawa,<sup>a</sup> Atsuhiro Fujie,<sup>a</sup> Mayu Morita,<sup>d</sup> Ryuichi Watanabe,<sup>a</sup> Toshimi Tando,<sup>a</sup> Kana Miyamoto,<sup>a</sup> Takashi Tsuji,<sup>a</sup> Atsushi Funayama,<sup>a</sup> Tomoyoshi Soga,<sup>e</sup> Masaru Tomita,<sup>e</sup> Masaya Nakamura,<sup>a</sup> and Morio Matsumoto<sup>a</sup>. Metabolomics-based profiles predictive of low bone mass in menopausal women. *Bone Rep.* 2018 Dec; 9: 11–8.
- 109.** Muhammad SI, Maznah I, Mahmud R, Zuki AB, Imam MU. Upregulation of genes related to bone formation by gamma-amino butyric acid and gammaoryzanol in germinated brown rice is via the activation of GABAB-receptors and reduction of serum IL-6 in rats. *Clin Interv Aging.* 2013;8:1259–71.
- 110.** Qi H<sup>1</sup>, Bao J<sup>2</sup>, An G<sup>3</sup>, Ouyang G<sup>2</sup>, Zhang P<sup>2</sup>, Wang C<sup>4</sup>, Ying H<sup>1</sup>, Ouyang P<sup>1</sup>, Ma B<sup>4</sup>, Zhang Q<sup>4</sup>. Association between the metabolome and bone mineral density in pre- and post-menopausal Chinese women using GC-MS. *Mol Biosyst.* 2016 Jun 21;12(7):2265-75.
- 111.** Ylva Pernow a,b,\*, Marja Thorén a,b, Maria Sääf a,b, Rita Fernholm a,b, Björn Anderstam c, Ellen M. Hauge d, Kerstin Hall a,b Associations between amino acids and bone mineral density in men with idiopathic osteoporosis *Bone.* 2010 Nov;47(5):959-65.
- 112.** Mordovii R. F., Ripp T. M., Sokolov A. A. Dynamics of index of endothelium-dependent vasodilation and hypotensive effectiveness of enalapril in patients with arterial hypertension. *Cardiology.* 2001;41(6):31–33.
- 113.** Stabrovskaya N. V. The study of endothelial and osteoprotective effects of some antioxidants abstract of dissertation of candidate of medical science (14.03.06 [dissertation, thesis] KSMU –Kursk: [Google Scholar]
- 114.** Faitelson A. V., Dubrovin G. M., Gudyrev O. S. Comparative Evaluation of Enalapril and Losartan in Pharmacological Correction of Experimental Osteoporosis and Fractures of its Background. *Orthopedic & Muscular System.* 2012;(03):47–51.
- 115.** M. S. Sobolev,<sup>1</sup> A. V. Faitelson,<sup>2</sup> O. S. Gudyrev,<sup>3</sup> D. S. R. Rajkumar,<sup>2</sup> G. M. Dubrovin,<sup>2</sup> A. V. Anikanov,<sup>2</sup> N. U. Koklina,<sup>2</sup> and E. S. Chernomortseva<sup>2</sup> Study of Endothelio- and Osteoprotective Effects of Combination of Rosuvastatin with L-Norvaline in Experiment *J Osteoporos.* 2018; 1585-749.

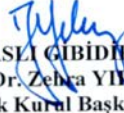
- 116.** Yamada M, Tsukimura N, Ikeda T, Sugita Y, Att W, Kojima N, Kubo K, et al. Nacetyl cysteine as an osteogenesis-enhancing molecule for bone regeneration. *Biomaterials*. 2013;34:6147–56.
- 117.** Takeshi Miyamoto<sup>a</sup> Akiyoshi Hirayama<sup>d</sup> YuikoSato<sup>a</sup> TamiKoboyashi<sup>ab</sup> EriKatsuyama<sup>a</sup>HiroyaKanagawa<sup>a</sup> HiroyaMiyamoto<sup>a</sup> TomoakiMori<sup>a</sup> ShigeyukiYoshida<sup>c</sup> AtsuhiroFujie<sup>a</sup> MayuMorita<sup>c</sup> RyuichiWatanabe<sup>a</sup> ToshimiTando<sup>a</sup> KanaMiyamoto<sup>a</sup> Takashi Tsuji<sup>a</sup> AtsushiFunayama<sup>a</sup> MasayaNakamura<sup>a</sup> MorioMatsumoto<sup>a</sup> YoshiakiToyama<sup>a</sup> A serum metabolomics-based profile in low bone mineral density postmenopausal women. *Bone* Volume 95, February 2017; 1-4
- 118.** R. H. Christenson, *Clin. Biochem.*, 1997; 30: 573–93.
- 119.** M. Delport, S. Maas, S. W. van der Merwe and J. B. Laurens, *J. Chromatogr. B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2004; 804: 345–51.
- 120.** Choi MJ, Chang KJ, Lee JW, Jung YJ. Beneficial function of taurine on bone metabolism in alcohol-fed OVX rat model. *Adv Exp Med Biol*. 2017;975: 1059–69.
- 121.** Choi MJ. Effects of taurine supplementation on bone mineral density in ovariectomized rats fed calcium deficient diet. *Nutr Res Pract*. 2009;3:108–13.
- 122.** Sabour H, Nazari M, Latifi S, Soltani Z, Shakeri H, Larijani B, Ghodsi SM, et al. The relationship between dietary intakes of amino acids and bone mineral density among individuals with spinal cord injury. *Oman Med J*. 2016;31:22–8.
- 123.** Su Y<sup>1</sup>, Elshorbagy A<sup>2</sup>, Turner C<sup>3</sup>, Refsum H<sup>4</sup>, Chan R<sup>1</sup>, Kwok T<sup>5</sup>. Circulating amino acids are associated with bone mineral density decline and ten-year major osteoporotic fracture risk in older community-dwelling adults. *Bone*. 2019 Dec;129:1150-82.



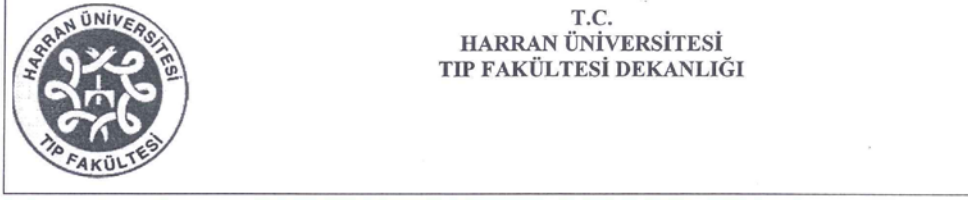
## 8. EKLER

### Ek-1: Etik Kurul Kararı

<b>HARRAN ÜNİVERSİTESİ</b> <b>TIP FAKÜLTESİ</b> <b>Etik Kurul Kararı</b>	
<b>TARİH</b>	<b>: 05.08.2019</b>
<b>OTURUM</b>	<b>: 09</b>
<b>SAAT</b>	<b>: 14:00</b>

<b>19/09/11</b>	<p><b>Karar:</b> Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. İdris KIRHAN'ın yürütücüsü olduğu "Postmenopozal Osteoporozlu Kadınlarda Plazma Serbest Amino Asit Profilinin İncelenmesi" başlıklı çalışmaya Etik Kurul Onayı verilmesine</p> <p>Oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;"> <b>ASLI GIBİDİR</b> Prof. Dr. Zehra YILMAZ Etik Kurul Başkanı</p>
-----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Ek-2: Turnitin Raporu



### TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

<b>Öğrencinin</b>
T.C. : 27350513882
Adı, Soyadı : Ahmet Cebeli GÖKAY
Anabilim Dalı: İç Hastalıkları
Tezin Adı :Postmenopozal Osteoporozlu Kadınlarda Plazma Serbest Amino Asit Düzeyinin İncelenmesi

### MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen "Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda plazma serbest amino asit düzeyinin incelenmesi" çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 51 sayfalık kısmına ilişkin, 28/05/2020 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 19'dur.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelmeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntıların bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağı gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığımı, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 28.05/2020.

#### **Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin**

Adı-Soyadı: Arş. Gör. Dr. Ahmet Cebeli GÖKAY

İmzası: 

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 28.05/2020

#### **Danışmanın**

Unvanı-Adı-Soyadı: Öğr. Üyesi Dr. İdris KIRHAN

İmzası: 

Not: Tezde benzerlik oranı %25'ten yüksek olmamalıdır.

## POSTMENOPOZAL OSTEOPOROZLU KADINLARDA PLAZMA SERBEST AMİNO ASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

% <b>19</b>	% <b>16</b>	% <b>16</b>	% <b>7</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>b-ok.cc</b> İnternet Kaynağı	% <b>8</b>
<b>2</b>	<b>www.slideshare.net</b> İnternet Kaynağı	% <b>3</b>
<b>3</b>	<b>ilacvetedavidernegi.org</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	<b>Submitted to Harran Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>5</b>	<b>www.anadoluissagligi.com</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>6</b>	<b>paperzz.com</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>7</b>	<b>Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<b>Submitted to TechKnowledge Turkey</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>

- 9 ÜNAL, Mustafa, GÜLER, Serdar and AKSOY YAZGAN, Duygu. "Osteoporozda Güncel Tedavi", Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım, 2016.  
Yayın <%1
- 
- 10 openaccess.hacettepe.edu.tr:8080  
İnternet Kaynağı <%1
- 
- 11 tanikgazetesi.com  
İnternet Kaynağı <%1
- 
- 12 www.duzenpoliklinigi.com  
İnternet Kaynağı <%1
- 
- 13 Submitted to Hacettepe University  
Öğrenci Ödevi <%1
- 
- 14 Ayhan ÖZTÜRK, Muzaffer GÜNEŞ, Asiye ALTINÖZ AYTAR, C. Elif ÖZTÜRK, Handan ANKARALI. "Are Some Chronic Infections Probable Risk Factors for Acute Ischemic Stroke?", Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2013  
Yayın <%1
- 
- 15 myhealthysupplement.com  
İnternet Kaynağı <%1
- 
- 16 "OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU", Turkish Journal of Endocrinology and <%1

Metabolism, 2016

Yayın

- 
- |    |                                                   |      |
|----|---------------------------------------------------|------|
| 17 | Submitted to Istanbul University<br>Öğrenci Ödevi | <% 1 |
|----|---------------------------------------------------|------|
- 
- |    |                                                                                                      |      |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 18 | Submitted to The Scientific & Technological<br>Research Council of Turkey (TUBITAK)<br>Öğrenci Ödevi | <% 1 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
- 
- |    |                                          |      |
|----|------------------------------------------|------|
| 19 | www.researchgate.net<br>İnternet Kaynağı | <% 1 |
|----|------------------------------------------|------|
- 
- |    |                                              |      |
|----|----------------------------------------------|------|
| 20 | kongre2019.toraks.org.tr<br>İnternet Kaynağı | <% 1 |
|----|----------------------------------------------|------|
- 
- |    |                                        |      |
|----|----------------------------------------|------|
| 21 | www.ftrdergisi.com<br>İnternet Kaynağı | <% 1 |
|----|----------------------------------------|------|
- 
- |    |                                                                                                                                                                                                                                 |      |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 22 | YIMAZER, Murat Muhtar, EKER ÖMEROĞLU,<br>Rukiye, BORNAUN, Helen, ÖNER, Naci and<br>NİŞLİ, Kemal. "Evaluation of cardiac autonomic<br>dysfunction in patients with Duchenne-type<br>Muscular Dystrophy", TUBITAK, 2010.<br>Yayın | <% 1 |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
- 
- |    |                                                                |      |
|----|----------------------------------------------------------------|------|
| 23 | Submitted to UIN Maulana Malik Ibrahim Malang<br>Öğrenci Ödevi | <% 1 |
|----|----------------------------------------------------------------|------|
- 
- |    |                                                                                                                                                                             |      |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 24 | ERTEKİN, Tolga, ACER, Niyazi, VURDEM, Ümit<br>Erkan, UNUR, Erdoğan and ÇAY, Mahmut.<br>"Chiari Tip 1 Malformasyonlu Hastalarda<br>Dördüncü Ventrikül Hacminin ve Herniasyon | <% 1 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|

Uzunluğunun ImageJ Programı ile Hesaplanması", İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2012.

Yayın

---

25	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
26	academic.oup.com İnternet Kaynağı	<% 1
27	BAYSAL, Ayşe. "D Vitamini ve Sağlığımız", Türkiye Diyetisyenler Derneği, 2014. Yayın	<% 1
28	DİLEK, Fatih, EMİN, Özkaya, GÜLTEPE, Bilge, YAZICI, Mebrure, ÇAKIR, Erkan and GEDİK, Ahmet Hakan. "Alerjik rinitli çocuklarda nazal sıvı ?-defensin 2 düzeylerinin incelenmesi", TÜBİTAK, 2017. Yayın	<% 1
29	Submitted to Beykent Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
30	Umut BİNGÖL, Ayşe Kevser DEMİR, Faruk KUTLUTÜRK, Zeliha Cansel ÖZMEN, Osman DEMİR. "Investigation of Serum SCUBE-1 Level in Relation to Microvascular Complications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus", Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences, 2017 Yayın	<% 1

---

- 31 [www.totmdergisi.org](http://www.totmdergisi.org)  
İnternet Kaynağı <% 1
- 
- 32 [acikerisim.baskent.edu.tr](http://acikerisim.baskent.edu.tr)  
İnternet Kaynağı <% 1
- 
- 33 [www.redalyc.org](http://www.redalyc.org)  
İnternet Kaynağı <% 1
- 
- 34 KAZANCI, Yavuz Selim, KARACA, Iğın,  
YAVUZKIR, Mustafa, BALİN, Mehmet, DAğLI,  
M. Necati, İLKAY, Erdoğan and ARSLAN, İ.  
Nadi. "Hipertansif populusyonda telmisartan'ın  
kan basıncı, lipid ve glukoz metabolizması  
üzerine etkileri-", MEBAS Medikal Basın, 2006.  
Yayın <% 1
- 
- 35 Ayhan DURSUN, Mustafa İlker TOKER, Ayşe  
VURAL ÖZEÇ, Öznur DOğAN et al. "Evaluation  
of Choroidal Thickness in Patients with Primary  
Open Angle Glaucoma and Pseudoexfoliation  
Glaucoma", Turkiye Klinikleri Journal of  
Ophthalmology, 2016  
Yayın <% 1
- 
- 36 [www.kbb-forum.net](http://www.kbb-forum.net)  
İnternet Kaynağı <% 1
- 
- 37 Submitted to Gaziantep Aniversitesi  
Öğrenci Ödevi <% 1
- 
- 38 Submitted to Erciyes Aniversitesi  
Öğrenci Ödevi <% 1

---

**39** Submitted to Alanya Alaaddin Keykubat  
Üniversitesi <%1  
Öğrenci Ödevi

---

**40** Ozge Yigit, Onur Ural, Nazlim Aktug Demir, Sua  
Sumer, Ozkan Guler, Lutfi Saltuk Demir. <%1  
"Evaluation of Depression, Anxiety Level and  
Quality of Life in Patients With Chronic Hepatitis  
B and Inactive Hepatitis B Virus Carriers", Klimik  
Dergisi/Klimik Journal, 2017  
Yayın

---

---

Alıntılarını çıkart  Kapat  Eşleşmeleri çıkar  < 3 words  
Bibliyografyayı Çıkart  Kapat