



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SERUMDA RESİSTİN, OKSİDATİF STRES VE OBEZİTE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ramila HAJİYEVA

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç.Dr.Türkan YİĞİTBAŞI

İstanbul, 2016

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmaların yürütülmesi, değerlendirilmesi ve ortaya çıkan sorunların aşılması hususlarında yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde pay sahibi olan sevgili danışman hocam Doç. Dr. Türkan YİĞİTBAŞI' na

Biyokimya'yı bana sevdiren, lisansüstü öğrenimim boyunca her türlü yardım ve desteği sağlayan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım sevgili hocam Medipol Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nesrin EMEKLİ'ye

Tez çalışmam sırasında bazı analizlerin yapılmasında bana yardımcı olan, Yrd. Doç. Dr. Gözde ÜLFER'e

İstatiksel hesaplamalar konusunda bızden yardımını esirgemeyen Yrd.Doç.Dr. Pakize YİĞİT'e

Tez çalışmam süresince bana kolaylık sağlayan ve yardımlarını esirgemeyen ablam Uzm. Ayşen HAJİYEVA ve kardeşim Elşan HAJİYEV'e

Bugünlere gelmemde, hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, fedakarlıkları ve bana duydukları güven ile yaşamımın her döneminde yanımda olan, ne yapsam da haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme,

Sonsuz teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ADA	:American Diabetes Association
ASP	:Asilasyon Stimüle edici Protein
ATP	:Adenozin Trifosfat
BYD	:Beyaz Yağ Dokusu
CAT	:Katalaz
CRH	:Kortikotropik Salgılatıcı Hormon
CRP	:C-Reaktif Protein
DNA	:Ribonükleik Asit
ETS	:Elektron Transport Sistemi
FIAF	:Fasting Induced Adipose Factor
GSH-Px	:Glutasyon Peroksidaz
G6PD	:Glükoz 6-Fosfat Peroksidaz
HbA1C	:Hemoglobin-A1C
HDL	:Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HHA	:Hipotalamo Hipofize Adrenal
HOMA	:Homeostasis Model Assessment
HT	:Hipertansiyon
IL-6	:İnterlökin-6
KAH	:Koroner Arter Hastalığı
KKH	:Koroner Kalp Hastalığı
KYD	:Kahverengi Yağ Dokusu
LDL	:Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPL	:Lipoproteinlipaz
NASH	:Karaciğer Yağlanması
NHANES	:The Second National Health and Nutrition Examination Survey

OSI	:Oksidatif Stres İndeksi
PAI-1	:Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PKOS	:Polikistik Over Sendromu
PPAR	:Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptörler
PUFA	:Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
RAS	:Adiposit Renin Anjiyotensin Sistemi proteinleri
ROS	:Reaktif Oksijen Türleri
SOD	:Superoksit Dismutaz
SYA	:Serbest Yağ Asitleri
TAS	:Total Antioksidan Seviye
TEKHARF	:Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri
TNF- α	:Tümör Nekroz Faktör-Alfa
TOHTA	:Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması
TOS	:Total Oksidatif Seviye
TURDEP 2	:Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II
TSH	:Tiroid Stimulan Hormon
TZD	:Thazolindinedione
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi
VLDL	:Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü

TABLO ALTLARI

Tablo 4.2.1: Obezitenin Sınıflaması

Tablo 4.2.2: Cinsiyete Göre Bel Çevresi Değerleri

Tablo 4.5.1: Obezitenin Yol Açtığı Hastalıklar

Tablo 5.4.1: Ölçülen Rutin Analizlerin Ölçüm Yöntemleri Ve Ölçümde Kullanılan Cihazlar

Tablo 5.6.1: Total Antioksidan Deneyi Ölçümü Çalışma Prosedürü

Tablo 5.7.1: Total Oksidan Deneyi Ölçümü Çalışma Prosedürü

Tablo 6.1: Obez Olmayan Sağlıklı ve Obez Olan Bireylerin Laboratuvar Bulgularının karşılaştırılması

Tablo 6.2: Klinik Laboratuvar Parametreleri ile VKİ arasında korelasyon ilişkisi

Tablo 6.3: Normal, Fazla Kilolu, Obez Grupların Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

ŞEKİL ALTLARI

Şekil 4.5.1: Obezitenin Yol Açtığı Hastalıklar

Şekil 4.6.1: Yağ Dokusundan Salınan Adipokinlere Örnek

Şekil 4.7.1.1: İnflamasyon Glukoz ve Kalp Damar Hastalıklarında Resistini Rolü

Şekil 4.10.1: İnsulin Direncinin Ana Nedenleri

Şekil 5.5.1: Standart Çalışma Dilüsyonlarının Hazırlanması

Şekil 5.5.2: Resistin Kalibrasyon Eğrisi

Şekil 6.1: Obez Olmayan Kontrol Grubu ve Obez Bireylerin TOS Değerleri

Şekil 6.2: Obez Olmayan Kontrol Grubu ve Obez Bireylerin Resistin Değerleri

Şekil 6.3: Obez Olmayan Kontrol Grubu ve Obez Bireylerin TAS Değerleri

Şekil 6.4: Obez Olmayan Kontrol Grubu ve Obez Bireylerin OSİ Değerleri

Şekil 6.5: Obez Olmayan Kontrol Grubu ve Obez Bireylerin Glukoz ve İnsülin Değerleri

Şekil 6.6: Obez Olmayan Kontrol Grubu ve Obez Bireylerin HbA1C Değerleri

Şekil 6.7: Obez Olmayan Kontrol Grubu ve Obez Bireylerin T.Kolesterol (TC), HDL-C, LDL-C ve Trigliserit (TG) Değerleri

Şekil 6.8: Obez Olmayan Kontrol Grubu ve Obez Bireylerin CRP Değerleri

Şekil 6.9: Gruplar arasındaki OSİ değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 6.10: Gruplar arasındaki Glukoz değerlerinin karşılaştırılması

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
Tez Onayı	i
Beyan	ii
Teşekkür.....	iii
Kısaltmaları.....	v-v
Tablo Altları.....	vi
Şekil Altları	vii
İçindekiler	viii-x
1-ÖZET	1
2-ABSTRACT.....	2
3-GİRİŞ VE AMAÇ	3-4
4-GENEL BİLGİLER.....	5
4.1.Obezite	5
4.2.Obezitenin Tanımı.....	5-7
4.3.Obezitenin Prevalansı	7-8
4.4.Obezitenin Etiyolojisi.....	8-10
4.5.Obezitenin Yol Açtığı Hastalıklar.....	10-13
4.5.1.Obezite ve Hipertansiyon.....	13-14
4.5.2.Obezite ve Metabolik Sendrom.....	15-16
4.5.3.Obezite ve Kalp Hastalıkları	17-18
4.5.4. Obezite ve İnsülin Direnci1	8-19
4.5.5. Obezite ve Diyabet	19-20
4.6.Obezitede Yağ Dokusu Adipokinler	20-23
4.7. Resistin.....	23
4.7.1.Resistinin Sentezi ve Salgılanması.....	23-26
4.7.2.Resistinin Etki Mekanizması.....	26
4.7.3.Resistin ve Obezite.....	27
4.8.Leptin	29
4.8.1.Adiponektin.....	29-30
4.8.2.Apelin.....	30

4.8.3.Visfatin.....	31
4.8.4.İnterlökin-6 (IL-6)	31-32
4.8.5.Adipsin	32
4.8.6.Ghrelin	33
4.8.7.Tümör Nekroz Faktörü (TNF- α)	33-34
4.8.8.Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1)	34
4.8.19.Asilasyon Stimüle edici Protein (ASP)	34-35
4.8.10.Adiposit Renin Anjiyotensin Sistemi Proteinleri (RAS)	35
4.8.11.Fasting Induced Adipose Factor (FIAF)	35
4.9. Kan Örneklerinde İncelenen ve Diğer Biyokimyasal Parametreler..	36
4.9.1. Glukoz.....	36
4.9.2. İnsülin.....	36
4.9.3. CRP	37
4.9.4. HDL Kolesterol.....	37
4.9.5. LDL Kolesterol	38
4.9.6. Trigliserid.....	38
4.9.7. Total Kolesterol.....	38-39
4.9.8. HbA1C	39
4.10. İnsülin Direnci (İnsülin Rezistansı, HOMA-IR)	39-41
4.11. Total Oksidan Seviye	41-42
4.12. Total Antioksidan Seviye.....	42-43
4.13. Oksidatif Stres İndeksi	43
5. MATERYAL ve METOD.....	44
5.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	44
5.2. Hasta ve Kontrol gruplarının demografik özellikleri	44-45
5.3. Hasta Örneklerinin Alınması ve Saklanması	45
5.4.Kan Örneklerinden İncelenen Parametreler ve Yöntemleri	45
5.4.1. Glukoz	45-46
5.4.2. İnsülin.....	46
5.4.3. C-Reaktif Proteinini	46
5.4.4. HDL Kolesterol.....	47
5.4.5. LDL Kolesterol	47-48
5.4.6. Trigliserid.....	48
5.4.7. Total Kolesterol.....	49

5.4.8. HbA1C	49
5.5. Elisa Yöntemi ile Serumda Resistin Ölçülmesi	49
5.6. Total Antioksidan Seviye Tayini	52-54
5.7. Total Oksidan Seviye Tayini.....	55-56
5.8. Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması.....	56
5.9. İstatistiksel Analiz.....	57
6. BULGULAR	58-68
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	69-77
8. KAYNAKLAR	78-87
9. Etik kurul Onayı	
10. Özgeçmiş	

1-ÖZET

SERUMDA RESİSTİN, OKSİDATİF STRES VE OBEZİTE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Obezite, vücutta yağ kitlesinin artması ile karakterize kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Adipoz doku adipositlerden oluşan kompleks endokrin bir organ olup adipositlerden; leptin, adiponektin, resistin, TNF alfa, IL 6 gibi çok sayıda sitokin ve hormonlar salgılanır: Resistin, adipositlerden salgılanan ve adipogenezi inhibe eden 92 amino asitli sisteinden zengin bir peptit hormondur. Bu çalışmada obez bireylerde resistin düzeyleri ile Oksidatif stres ilişkisi araştırılacaktır. Çalışmamıza 61 obez hasta ve 24 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Vücut kitle indeksine (VKİ) göre gruplama yapılan bireylerin açlık kan glukozu, HDL-K, LDL-K, trigliserid, total kolesterol düzeyleri fotometrik yöntemle , HbA1C düzeyleri, CRP immunokemüliminesans ve resistin düzeyleri ELISA metodu kullanılarak ölçüldü. Total oksidan seviye (TOS) ve total antioksidan seviye (TAS) Erel tarafından tanımlanan metodla kolorimetrik olarak ölçüldü. Total Oksidan Düzeyi/Total Antioksidan Düzeyi formülü kullanılarak total Oksidatif stres indeksi(OSİ) hesaplandı. Obez hasta grubunda serum TAS seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p<0,001$) ve TAS ile VKİ arasında negatif yönde korelasyon görüldü ($p<0,05$). Obez hasta grubunda serum TOS seviyeleri değişmezken ($p>0,05$), OSİ değerleri, HbA1C ve glukoz istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p<0,001$). İki grup arasında CRP seviyeleri farklılık göstermedi ($p>0,05$). Resistin değerleri obez hasta grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$). Oksidatif savunma sistemini azalttığını gözlemlediğimiz obezitede Resistin düzeylerinde farklılık saptanmadı. Daha geniş hasta gruplarında çalışılması gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Resistin , TAS, TOS, OSİ

Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi kapsamında 86770134-604/101 numara ile desteklenmiştir.

2-ABSTRACT

INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN RESISTIN, OXIDATIVE STRESS AND OBESITY IN SERUM.

Obesity is one of the oldest disease of human being defined as the harmful increase in the body fat tissue. Obesity is usually well known and attract attention about its complications with high mortality such as coronary artery disease, diabetes, hypertension and respiratory tract diseases. Adipose tissue functions as a complex endocrine organ containing adipocytes releasing numerous cytokines and hormones such as leptin, adiponectin, resistin, tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, insulin-like growth factor. Resistin is secreted from adipocytes and inhibit adipogenesis, a peptide hormone of 92 amino acids are cysteine rich. This study will investigate the relationship between resistin levels of oxidative stress in obese subjects. This study was performed in 61 obese and in a control group that included 24 people. We evaluated fasting blood glucose, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, total cholesterol levels measured by photometric method. HbA1C, CRP levels measured by immunochemiluminescence method. Resistin levels measured by ELISA method. Total oxidant capacity and total antioxidant capacity measured by colorimetric method defined by Erel and Total oxidative stress index was estimated with regard to the formula= $\text{Total oxidant level} \times 100 / \text{Total Antioxidant Levels}$. TAC levels were significantly decreased in obese group ($p < 0.001$) and negative correlation was found between VKI and TAC ($p < 0.05$). No difference in TOC levels between the control and obese group was detected ($p > 0.05$). OSI levels were found to be significantly higher in obese adults ($p < 0.001$). The two groups showed no significant difference between CRP levels ($p > 0.05$). Our results suggest that diminished levels of TAC and increased levels of OSI may be associated with obesity. We concluded that further studies were needed to understand possible antioxidant, anti-inflammatory and protective metabolic effects of Resistin in obesity. Reduces the oxidative defense system in obesity we observed no significant difference in resistin levels. To work in larger groups of patients were considered to need.

Key words: Obesity, Resistin, Oxidative Stress, TAC, TOC

3. GİRİŞ

Obezite, Latince “obesus” sözcüğünden türemiştir. Şişman karşılığı olarak kullanılan “obesus”, iyi beslenmiş anlamına gelir. Günümüzde dünyanın bir çok ülkesinde bir sağlık problemi haline gelen obezite, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından “Yağ miktarının adipoz dokuda, sağlığı bozacak ölçüde birikimi”olarak tanımlanmaktadır, Tüfekçi (1). Besinlerle sağlanan enerji, sarfedilenden daha fazla olduğunda yağ hücrelerinin hem sayısı, hem de yağ içeriği artar, Ergün (2). Obezitenin varlığını değerlendirmek için vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılır. Obezite birçok hastalık için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Tip 2 diyabet, dislipidemi enflamasyon, hipertansiyon, kardivasküler hastalıklar, Karaciğer yağlanması (NASH), tromboza yatkınlık, artrit, uyku apnesi ve bazı kanser türlerinin obezite ilgili olduğuna dair yayınlar vardır, Altaş (3).

VKİ'nin artması sonucu hücrelere uygulanan basınç artar, inflamatuvar sitokinlerin artışı sonucu Reaktif oksijen Türleri (ROS) artar. ROS metabolik ve fizyolojik proseslerle üretilir ve enzimatik ve non-enzimatik antioksidatif mekanizmalar yolu ile ortadan kaldırılır, Emral (4). Belirli koşullar altında oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidan sistemler lehine bozulması sonucu lipid peroksidasyonu ve ROS açığa çıkarak organizmada hücrel hasara yol açar ve birçok hastalığın patogenezinde kritik bir rol oynar.

Obezite ve insülin direnci ile oksidatif stres parametreleri yani total antioksidan seviye (TAS) ve total oksidatif seviye (TOS) arasında pozitif ilişkinin olduğu bilinmektedir. Obezitede yağ dokusu artmakta ve bu artış miktarıyla orantılı olarak yağ dokusundan salınan sitokin miktarının da arttığı bildirilmektedir, Erel (5), Berköz (6).

Resistin, ilk olarak 2001 yılında tanımlanmıştır. 12 kDa ağırlığında, polipeptid yapısında, sisteinden zengin yağ dokusuna spesifik bir hormondur. İnsanlarda yağ dokusundaki makrofajlardan salgılanmaktadır. Obezitede yağ dokusu ile resistin düzeyi doğru orantılı olarak artmaktadır. Resistin periferik sinyal molekülü olarak glukoz toleransını ve insulinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olabilir, Berköz (6).

Resistin, insüline karşı gösterdiği dirençten (resistance) dolayı bu şekilde

adlandırılmıştır. Resistinin vücut yağ kitlesini düzenleyici etkisinin olduğu ve plazma düzeyinin obezite ve insülin direnci gelişiminde yükseldiği düşünülmektedir. İnsülinin uyardığı glukozun hücre içine alınımını bozar. Karaciğerde glukoz üretimini artırır ve glukoz toleransında bozulmaya neden olarak insülin direnci gelişmesine yol açabilir, Emekli(7).

Bir çok çalışmada, resistin ile obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet arasında, hiperglisemi ve hiperinsülineminin resistin salgısını arttırıcı etkisi nedeniyle, orantılı bir ilişki mevcuttur. Bunun dışında infeksiyonlarda, yoğun bakım hastalarında yararlı bir biomarker olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur, Altaş (3).

Resistinin inflamatuvar yolaklar ve düz kas hücre proliferasyonunu stimüle eden etkisi ile endotelial hücrelerin aktivasyonu yeni keşfedilmiş ve bu etkilerinin vasküler hastalıklarda etyolojik bir faktör olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada obez hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda serum TAS/TOS düzeylerinin resistin düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Obezite

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Obezite başta kardiovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Obezite Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilmiştir, Altunkaynak (8). Vücut yağ oranının, kilolu erkeklerde % 12-18, kadınlarda ise % 20-30 olması gerekirken, bu oran erkeklerde % 22-25 ve kadınlarda ise % 32- 35'den fazla olduğunda obeziteden söz edilir, Cabioğlu (9). Obezite 20.yüzyılda erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da büyük bir sağlık sorunu olmuş dahası çocukluk döneminde başlayan obezitenin sağlık üzerindeki zararlı etkilerinin, erişkin dönemde başlayan obeziteden daha fazla olacağı bildirilmiştir, Çetin (10).

Obezite tanısı için çeşitli ölçümler geliştirilmiştir. Günümüzde obezitenin tayininde boy ve vücut ağırlığını kullanarak kişinin obez olup olmadığını tayin etmek, pratik ve oldukça doğru sonuç veren objektif bir ölçümdür. Kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edilen Vücut Kitle İndeksi (VKİ) en sık kullanılan obezite tanı yöntemidir, Kocaöz (11).

4.2. Obezitenin tanımı

Obezite vücudun aşırı yağlanması olarak ifade edilir. Vücut yağı miktarını doğrudan ölçmek zordur. Bu nedenle vücut yağı ile uyumlu olduğu gösterilen VKİ kullanılarak değerlendirme yapılır, Baltacı (12), Harvey (13).

$$\text{Vücut Kitle İndeksi (VKİ)} = \frac{\text{Kilo (kg)}}{\text{Boy m} \times \text{Boy m}}$$

VKİ 24,9 kg/m² küçük olan kişiler normal kilolu, 25-29,9 kg/m² arasında olan kişiler fazla kilolu, 30-39,9 kg/ m² olan kişiler ise obez olarak sınıflandırılmaktadır, Becer (14).

Tablo 4.2.1: Obezite Sınıflaması

	VKİ (kg/m ²)
Normal Altı (Zayıf)	≤18,5
Normal	18,5-24,9
Fazla Kilolu	25,0-29,9
Obez	≥30,0-39,9
Aşırı Obez	≥40

VKİ >30 kg/m² olan erişkinlerde ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir. Fazla kilolu veya obez olan genç ve orta yaşlı erkekler ve kadınlar kalp hastalığına yakalanma riski daha zayıf olan akrabalarına göre daha fazladır. VKİ >33 kg/m² olan erkeklerde ise 3 yıllık takipler boyunca 3 kat daha fazla koroner kalp hastalığı gözlenmiştir, İslamoğlu (15).

Yetişkinlerde bel çevresi ve bel/kalça oranı kronik hastalıklar için risk değerlendirmesi amacıyla kullanılır.

Tablo 4.2.2: Cinsiyete Göre Bel Çevresi Değerleri

	Risk	Yüksek risk
Erkek	≥94 cm	≥102 cm
Kadın	≥80 cm	≥88 cm

Son zamanlarda bel/kalça oranı yağ dağılımını göstermede en iyi yol olarak kabul edilmekte ve kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede diğer ölçümlerden daha değerli görülmektedir. Bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle elde edilen değerin erkeklerde 1'i kadınlarda ise 0.8'i geçmemesi gerekir. VKİ sabit kalsa bile, bel/kalça oranındaki olumlu bir değişiklik riskin azalmasına neden olabilir. Çünkü bölgesel dağılım şişmanlığın derecesinden bağımsız gözükmemektedir. Bel/kalça oranı yüksek, üst kısmı şişman olanlarda Tip II diyabet, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı daha fazla görülmektedir, Çöl (16). Metabolik komplikasyonların riski,

örneğin android tip obezite gelişimine eğilim, bel çevresi ile ilişkilidir ve genellikle hafif veya ağır olarak sınıflandırılır, Aygün (17).

Obezitenin primer sınıflaması VKİ nin ölçümü temel alınarak yapılmaktadır. VKİ skalasında normal veya fazla kilolu kişilerde bel çevresinin ölçümü yararlıdır. Bel çevresi ise abdominal yağ içeriğinin ölçümünde kullanılan basit ve pratik bir antropometrik ölçüm metodudur. Erkeklerde 102 cm ve kadınlarda 88 cm üzeri artmış risk ile beraberdir, İslamoğlu (15).

4.3. Obezitenin Prevalansı

Vücutta aşırı yağ birikmesi olan şişmanlık ya da diğer adıyla obezite; eski çağlardan yakın zamanlara kadar, bir güç sağlık ve zenginlik simgesi iken, günümüzde tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak kabul edilmektedir, Tüfekçi (1), Kutlutürk (18).

Obezite prevalansı, ülkeden ülkeye ve bölgeden bölgeye değişmektedir. Erişkin popülasyonda obezite prevalansı %15-60 olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerin %65'i, Hollanda'da %34'ü obezdir, Çayır (19).

Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre 30 yaş ve üzerindeki erkeklerde obezite prevalansı %25.2, kadınlarda %44.2'dir. Elli yaşından sonra kadınlardaki prevalansın anlamlı ölçüde arttığı (%50.2) belirlenmiştir. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP II) sonuçlarına göre obezite prevalansı, kadınlarda ortalama %38; erkeklerde %22'dir . Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması (TOHTA) çalışması sonuçlarına göre toplam prevalans %44.4; erkeklerde %40.0; kadınlarda %50.0'dır. Türkiye Obezite Profili çalışmasına göre ise toplam prevalans %34.3; erkeklerde %16.9; kadınlarda %48.4'tür, Çayır (19).

Yaklaşık 25.000 kişinin tarandığı TOHTA çalışmasında 20 yaş ve üzeri obezite insidansı, kadınlarda %35,4 oranında saptanmış ve erkeklere göre 1,8 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010 ön çalışma raporuna göre , Türkiyede obezite sıklığı erkeklerde %20,5, kadınlarda ise %41,0;

toplamda %30,3 olarak bulunmuştur. Toplamda fazla kilolu olanlar %34,6, fazla kilolu ve obez olanlar %64,9, aşırı obez olanların oranı %2,9 olarak bulunmuştur, Tüfekçi (1).

Cins olarak kadınlarda daha fazla görülen obezite oranı ileri yaşlarda artmaktadır. Çünkü yaş ilerledikçe fizik aktivite azalmakta, ancak yemek yeme alışkanlığı pek değişmemektedir. Yapılan araştırmalarda obezitenin özellikle 30-60 yaş arasında pik yaptığı dikkati çekmektedir. Obezite daha çok gelişmiş ülkelerde ve bu ülke toplumlarının sosyo-ekonomik düzeyi düşük kesimlerinde yüksek prevalans göstermektedir. Obezite kısa ve orta boylularda, uzun boylulara göre daha çok gözlenmektedir, Çöl (16).

WHO verilerine göre dünyada 400 milyonun üzerinde obez ve yaklaşık 1,6 milyar fazla kilolu birey bulunmaktadır. 2015 yılında bu rakamlarda sırasıyla 700 milyon ve 2,3 milyara ulaşılacağı düşünülmektedir, Güler (20).

Ülkemizde yapılan küçük araştırmalarda da %20 ile %50 arasında değişen obezite sıklığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda verilerin tamamında VKİ’de artma eğilimi olduğu ortak sonucuna varılabilir. Bölgesel farklılıklarla beraber yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, sigara kullanım durumu gibi faktörlerle obezite arasındaki ilişki araştırmalarla desteklenmektedir, Tüfekçi (1).

4.4. Obezitenin Etyolojisi

Obezite etyolojisinde birçok faktör rol oynamakla birlikte enerji alımını arttıran ve fiziksel aktiviteyi azaltan sosyal ve çevresel faktörler en önemlileridir. Toplumlar modernleştikçe daha mekanize hale gelmekte ve enerji harcamayı gerektiren işler azalmaktadır. Fizik aktivitenin azalmasına karşın damağa hitap eden yüksek enerjili besinlerin tüketimi de artmaktadır, Çöl (16).

Obezitenin oluşumu, birçok etyolojik faktöre bağlı olarak ortaya çıkabilir. Obezitenin nedenlere göre sınıflaması iki ana başlık altında ele alınabilir, Güler (20).

1. Basit obezite (Ekzojen obezite)

2.Endojen obezite (Sekonder obezite)

Basit obezite (Ekzojen obezite), bu tip obezite de, altta yatan bir organik bir problem yoktur.Dengesiz beslenmeye bağılı olarak gelişir, Gürel (21). Bu tip obezitenin oluşumunda genetik faktörler, yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, sosyo-ekonomik, kültürel düzey ve psikolojik durum etkilidir, Güler (20).

Obezitenin gelişmesindeki bir başka etkenin de bebeklik dönemindeki beslenme şekli olduğu ve obezite görülme sıklığının, anne sütü ile beslenen çocuklarda anne sütü ile beslenmeyen çocuklara göre daha düşük oranda olduğu, anne sütü verme süresi, tamamlayıcı besinlerin türü, miktarı ve başlama zamanının da obezite gelişimini etkilediği bildirilmektedir, Kayar (22). Çocukluk obezitesinin gelişiminde de infant dönemdeki beslenme etkili olmaktadır. Bu dönemdeki diyetin yağ hücrelerini etkilediği ve gelecekteki obezite olasılığını arttırdığı şeklinde hipotezler vardır ve erken dönemdeki obezitenin solid gıdalara erken geçme ve az emzirmeye de ilişkisine dikkat çekilmektedir, Çöl (16).

Obezite veya aşırı kilo ile ilgili yapılan genetik çalışmalarda vücudun enerji kullanımı, iştah, yağın bedenin belirli bölümlerine dağılımı, yağ hücre sayısı ve büyüklüğünün genlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir, Kayar (22). Obez anne ve babaların çocukları obez olmayanlara göre daha fazla risk altındadır. Ebeveynler incelendiğinde: anne-babası şişman olan çocuğun obez olma riski %80, anne ya da babadan biri şişman ise %40, anne-babası şişman olmayanlarda ise risk %2 olarak belirtilmiştir, Baltacı (12), Güler (20).

Endojen obezite (Sekonder obezite) hormonal veya genetik bir bozukluğa bağılı olarak gelişen obeziteye denir, Güler (20). Endokrin hastalıkların obezite etyolojisinde yaygın olduğu düşünülmektedir. Tiroid hastalıkları, özellikle adolesanlarda obezitenin en yaygın nedenidir. Ekzojen glukokortikotteroidlerin tedavisi ile ortaya çıkan Cushing sendromu, endojen obezitenin en temel sebeplerindendir, Tüfekçi (1).

Çeşitli ilaçlar da obezite etyolojisinde rol alabilirler. Bu ilaçlar arasında; glikokortikosteroidler, insülin, sülfonilüre, antidepresanlar, valproik asit ve metiserjit

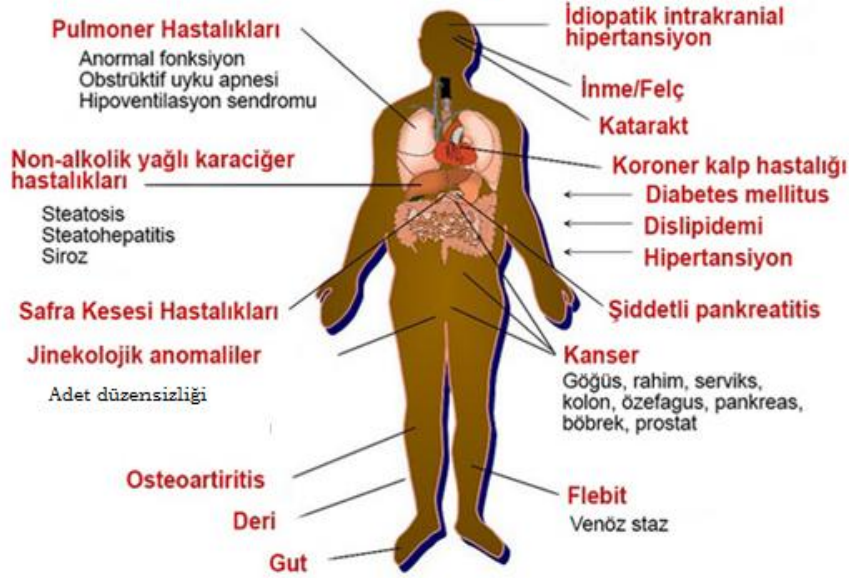
gibi merkezi sinir sistemi ilaçları, antihipertansifler, progesteron, fenotiazin, siproheptadin ve lityum sayılabilir, Eker (23).

Sonuç olarak enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizliğin bir sonucu olan obezite, genetik, metabolik, hormonal, hipotalamik, psikolojik, fiziksel aktivite yetersizliği ve sosyo-ekonomik düzey gibi birçok etmenin neden olduğu kompleks bir etyolojiye sahiptir, Eker (23), Kayar (22).

4.5. Obezitenin Yol Açtığı Hastalıklar

Obezite, morbidite ve mortalitede ciddi bir artışa neden olmaktadır. Obezite prevelansının artması obeziteye bağlı hastalıkların da sıklığının artmasına neden olmaktadır, Kalan (24). Obezite; kalp hastalığı, tip 2 D.M, hipertansiyon, inme, belirli tipte kanserler (endometriyal, meme, prostat, kolon,vb), dislipidemi, safra kesesi hastalıkları, uyku apnesi, enflamasyon, fibrinoliz bozukluğu, Karaciğer yağlanması (NASH) ve diğer respiratuar problemler, osteoartrit gibi hastalıklar ile tüm sebeblere bağlı mortalitede artış,fertilitede azalma, duygusal gerginlik ve toplum tarafından dışlanma gibi çeşitli fiziksel ve psikolojik komplikasyonlara yol açmaktadır, Baltacı (12).

Obezitenin Komplikasyonları



Şekil 4.5.1: Obezitenin yol açtığı hastalıklar

Obezitenin trombo-embolik stroklerle yakından ilişkili olduğu uzun süreli takip çalışmaları sonucunda gösterilmiştir. Obezlerde Tip 2 D.M. riski de artmaktadır. Framingham çalışmasında %0,7 olan diabet insidansı %20 fazla ağırlıklı olanlarda %2, %50 fazla ağırlıklı olanlarda %10 çıkmıştır. Obezite ayrıca safra taşı, post-menopozal dönemde meme-kanseri cerrahi ve anestezi risklerini, deri enfeksiyonlarını artırmakta, obezlerde psikolojik bozukluklar, osteoporoz, solunum sistemi problemleri, jinekolojik problemler, kazalar daha yüksek oranda ortaya çıkmaktadır, Çöl (16).

Polikistik over sendromunda (PKOS) androjen fazlalığı, tüylenme artışı, ovulatuvar bozukluk (düzensiz menstrüel siklus, menstrüel siklusun olmaması ve anovulatuvar siklus) ve overlerde polikist varlığı görülmektedir. PKOS'u olan kadınların %30-70'inde obezite mevcuttur.

Ciddi obez olan kişilerde uyku apne sendromu sıklıkla görülmektedir. Nedeni üst havayolundaki yumuşak dokunun artması ve uyku sırasında üst havayolunda kollaps olmasıdır.

Obezite bazı kanser türleri ile ilişkili bulunmuştur. Obezite ile erkeklerde kolon, rektum, prostat kanseri artarken kadınlarda ise rahim, safra yolları, meme ve yumurtalık kanseri sıklığı artmaktadır. Yapılan çalışmalarda obez kişilerde inme riskinin arttığı gösterilmiştir. Obez kişilerde alt ekstremitte dejeneratif eklem hastalığı sıklığı artmakta ve erken yaşta osteoartrit gelişmektedir. Reflü hastalığı, safra taşı sıklığı, yağlı karaciğer ve NASH sıklığı obezite ile artmaktadır. NASH siroza yol açmakta ölümcül seyredebilir. Kilo verilmesi ve insülin direncinin azaltılması ile ilerleme engellenebilir. Bu durumların dışında obezitede üriner taş, tromboemboli sıklığı artmakta, bazı cilt değişiklikleri (stria, acantosis nigricans vs.) görülebilmektedir. Psiko-sosyal bozukluklarda (anksiyete, depresyon, kendinden memnuniyetsizlik vs) artış olmaktadır. Ek olarak cerrahi komplikasyon (enfeksiyon, insizyonel herni, anestezi ve yara komplikasyonları) sıklığı artmaktadır, Kalan (24).

Tablo 4.5.1: Obezitenin yol açtığı hastalıklar

1. Metabolik-hormonal komplikasyonlar • Metabolik sendrom • Tıp 2 Diyabet • İnsülin direnci, hiperinsülinemi • Dislipidemi • HHT 2. Kardiyovasküler system hastalıkları • Serebrovasküler hastalık • Konjestif kalp yetersizliği • Koroner kalp hastalığı • HHT • Tromboembolik hastalık 3. Solunum sistemi hastalıkları • Obezite-hipoventilasyon sendromu • Uyku apne 4. Sindirim Sistemi Hastalıkları • Safra kesesi hastalığı • Karaciğer Hastalığı • Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı	5. Polikistik Over Sendromu 6. İmmün sistem disfonksiyonu 7. Cilt hastalıkları 8. Cerrahi komplikasyonlar 9. Kanser • Meme • Kolon • Dişi üreme: serviks, endometrium, over • Safra kesesi • Prostat 10. Obezitenin mekanik komplikasyonları • Osteoartrit • Artmış karın içi basıncı, herni 11. Psiko-sosyal komplikasyonlar
--	--

4.5.1. Obezite ve Hipertansiyon

Hipertansiyon, dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içerisinde önde gelen risk faktörlerindendir. İki bin yılı itibarıyla 972 milyon insanda hipertansiyon vardır ve bu sayı dünyadaki erişkin nüfusunun % 26.4'üne denk gelmektedir. Türkiye'de yaklaşık 15-16 milyon hipertansiyon hastasının olduğu öngörülmektedir. Ulusal çapta yapılmış üç büyük çalışmaya göre genel hipertansiyon prevalansı %33.7

(TEKHARF çalışması), %31.8 (Türkiye Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent çalışması)) ve %41.7 (METSAR çalışması) olarak bulunmuştur. Cinsiyet ayırımı yapılmaksızın bakıldığında, obeziteden sonra en sık rastlanan risk faktörü olan hipertansiyona D.M ya da koroner arter hastalığının da eşlik etmesi, benzer düzeyde kalp damar hastalığı riskini artırmaktadır. Ulusal Hastalık Yüğü-Maliyet Etkililik Çalışması'na göre hipertansif kalp hastalığının bütün ölümlerin %3'ünü oluşturduğu ve ulusal düzeyde ölüme neden olan hastalıklar içerisinde 6. sırada olduğu görölmektedir, Göçgeldi (25).

Hipertansiyona neden olan en önemli risk faktörlerinden birisi obezitedir. Diğer risk faktörleri alkol, besinlerle alınan sodyum ve hareketsiz yaşam sayılabilir. Obezite ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda VKİ ≥ 27 kg/m² olan aşırı kilolu bireylerin hipertansiyon risklerinin, aşırı kilolu olmayan bireylerden üç kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir, Paydaş (26). Beden ağırlığı olması gerekenin %20 üzerinde olanlarda hipertansiyon sıklığı normal ağırlıktakilerin 2 katıdır. Özellikle bel/kalça oranı kan basıncı ile önemli korelasyon göstermektedir, Eroğlu (27).

VKİ arttıkça hipertansiyon gözlenme olasılığı artar. Kan basıncı, deri kıvrım kalınlığı ölçümü ile koreledir. NHANES 2 (The Second National Health and Nutrition Examination Survey) 20-75 yaşları arasında VKİ > 27 kg/cm² olan Amerikalılarda hipertansiyon 3 kat, 20-45 yaş arasında ise 6 kat fazla bulunmuştur, Eroğlu (27).

Obezite hipertansiyon birlikteliği 1900' lü yıllardan bu yana iyi bilinmesine karşın, kompleks ve multifaktöryel olan mekanizmalar net olarak ortaya konamamıştır. Çok sayıda insan ve hayvan çalışması obezitede hipertansiyonun sıvı retansiyonu ile ilgili olduğunu göstermektedir. Sıvı retansiyonunun insülin direnci, böbrekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyondaki değişimler, sempatik sinir sistemi, renin-angiotensin (RAS) aktivasyonu ve hipotalamo-hipofize-adrenal (HHA) akstaki değişimlerle ilgili olduğu belirtilmiştir, Kaya (28).

4.5.2. Obezite ve Metabolik Sendrom

WHO 1998 yılında metabolik sendromu, diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnci ile birlikte, hipertansiyon (>160/90mmHg), hiperlipidemi, santral obezite (bel çevresi) ve mikroalbuminüriden en az ikisinin birlikte görülmesi olarak tanımlanmıştır, Gülcü (29).

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir.

Metabolik sendrom ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır, Eraslan (30), Arslan (31). Bu sendroma sahip kişilerde D.M. ve kardiyovasküler bozukluk gelişme riski anlamlı olarak artmıştır, Harvey (13).

Çağımızın hastalığı haline gelen metabolik sendromun hızla yaygınlaşmasında, sanayileşmiş modern toplum üyelerinin hareketsiz yaşam tarzını benimsemeleri ve beslenme alışkanlıklarını değiştirmeleri sonucu oluşan çevresel etkenlerin yanı sıra, kalıtımla gelen bazı özellikler de rol oynamaktadır. Metabolik sendrom, patogenezinde en önemli neden insülin direncidir, Gülcü (29).

Metabolik sendromun yaygınlığı gün geçtikçe artmaktadır ve bazı araştırmalara göre son 5 yılda %100 oranında artmıştır. Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bilinmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş grubunda %6.7, 60-69 yaş grubunda ise %43.5 oranında görülmektedir. Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) çalışmasına göre, 2000 yılı itibarıyla Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH gelişen bireylerin %53' ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır. Türkiyede metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde 40-49 yaş grubunda %44, kadınlarda ise 60-69 yaş grubunda %56 gibi oldukça yüksek değerlere ulaşır, Gülcü (29). Metabolik sendrom daha çok erişkinlerin sorunu olarak bilinirken son yıllarda çocukluk, özellikle de adolesan döneminde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocuklarda da metabolik sendrom sıklığındaki artış obezite sıklığındaki artışa paraleldir, Hatun (32).

Son olarak 2005 yılının Nisan ayında Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından Berlin’de düzenlenen “1. Uluslararası Metabolik Sendrom Kongresinde”, Metabolik Sendrom tanı kriterlerine son şekli verildi. Buna göre; Bel çevresinin erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm’den fazla bulunmasına ek olarak aşağıda belirtilen 4 faktörden ikisinin varlığı tanı koymak için yeterli kabul edildi.

1. Trigliserid düzeyinin 150 mg/dl’den fazla oluşu veya bunu sağlamak için bir ilaç kullanılıyor olması.
2. Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler (HDL-K) düzeyinin erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL oluşu veya bunu sağlamak için bir ilaç kullanılıyor olması.
3. Tansiyon $\geq 130/80$ mmHg olan veya daha önce hipertansiyon tanısı konulup ilaç kullanılıyor olması.
4. Açlık kan şekerinin 100 mg/dl üzerinde bulunması veya daha önce tip 2 diyabet tanısı konulmuş olması.

Metabolik sendromun gelişiminde visceral obezite merkezi bir rol oynamaktadır. Visceral obezite; kan basıncı, açlık kan glukozu ve insülin değerleri ile pozitif, HDL-K düzeyleri ile negatif ilişki göstermektedir. Serbest yağ asitleri (SYA) düzeyleri ile insülin direncinin doğru orantılı olduğu gösterilmiştir, Gülcü (29).

Metabolik sendromlu kişilerde abdominal obezite, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet ve hipertansiyon sıklıkla bulunur ve laboratuvar testlerinde hipertrigliseridemi ve düşük HDL-K ile karakterize dislipidemi gözlenir. Metabolik sendromun patogenezinde bir çok takım faktörler sorumlu tutulmuştur. İnsulin rezitansı, genetik faktörler, yaşam tarzı, intra-uterin gelişme geriliği, psikososyal stress, obezite, vucut yağ dağılım bozukluğu ve insulin rezistansı en önemli üç faktördür. Patogenezden sorumlu faktörler arasında yaş, proinflamatuvar durum ve hormonal değişikliklerden de bahsedilmiştir. Bir çok araştırmacı insulin direncini obezitenin patogenezinde de sorumlu tutmaktadır. Obezite ve insulin direnci ile beraber fiziksel inaktivite metabolik sendrom görülme sıklığının artmasının önemli nedenlerindendir, İslamoğlu (15).

4.5.3. Obezite ve Kalp Hastalıkları

Ülkemizde ölüm nedenleri arasında koroner kalp hastalığına bağlı ölümler birinci sırada gelmektedir, Abacı (33). Erişkinlerde en sık görülen kardiyovasküler hastalık koroner kalp hastalıkları (KKH)'dır. WHÖ 2008 yılı "Dünyada İlk 10 Ölüm Nedeni Raporu"na göre ölüme neden olan hastalıklar arasında KKH, gelir düzeyi yüksek ve orta düzeyde yüksek ülkelerde ilk sırada, düşük gelirli ülkelerde ise çeşitli enfeksiyon hastalıklarından sonra dördüncü sırada yer almaktadır. Ülkemizde, 1990 yılında başlatılan ve 18 yıllık sonuçlarının ele alındığı Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) 2009 raporuna göre, hem erkeklerde hem de kadınlarda ölüm nedeni olarak KKH ilk sıradadır ve KKH'a bağlı ölümler tüm Avrupa ülkelerine göre daha yüksektir, Türkmen (34).

Obezite, günümüzde kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hem kilo fazlalığı, hem de obezite kardiyovasküler hastalıktan ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir. Obezite, kardiyovasküler sistemi çeşitli mekanizmalarla etkiler ve morbidite, mortaliteye yol açan kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına neden olur, Helvacı (35). Türk toplumunda, kardiyovasküler risk bakımından kritik olan visseral adipositeyi yansıtan abdominal obezite, yetişkin erkeklerinin %37sinde, kadınların %61inde saptanmıştır. Visseral obezitenin en iyi göstergesi bel çevresi olup bunun kadınlarda ≥ 88 cm , erkeklerde ≥ 96 cm olması KKH riskini öngörebilir. Bel çevresinin 12 cm artması KKH riskini %34 oranında yükseltmektedir, Onat (36).

Obez kişilerde, adipositlerin ürettiği leptin, atriyal natriüretik peptit, renin substrat anjiyotensin gibi hormonların etkisi, hiperinsülineminin uyardığı sempatik sinir sisteminin yol açtığı sodyum retansiyonu vücudun sıvı dengesini bozar, Dursun (37). Sol ventrikülün atım hacmi, kardiyak debi artar. Damarlardaki hacim yükü artışları ve kompensasyon mekanizmalarında değişiklikler sonucu kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları bozulur, Helvacı (35).

Obezlerde venöz yetersizlik normal kilolulara göre daha fazla görülmektedir. Obez hastalarda venöz yetersizliğe ilaveten, venöz tromboemboli ve pulmoner emboli riski özellikle kadınlarda olmak üzere sıktır.

Ayrıca obezitede insülin direnci nedeniyle glukozun kullanılamamasının sonucu yağ asidi oksidasyonu artışı, miyokard oksijen tüketiminde artış, adipoz

dokunun miyokarta basısı nedeniyle atrofiye yol açması, kalbin ileti yollarını etkilemesi, salınan adipokinler, artan trigliseritlerin miyositlerde doğrudan lipotoksisite ve hasara yol açması kalbin sistolik fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir . Sol ventrikül hipertrofisi ve fonksiyon bozukluğu da HT ile ilişkili olarak ya da HT olmasa da obezlerde görülür ve bu durum obezite derecesi ile ilişkilidir . Obezite ile birlikte görülen KKH da sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının bozulmasında etken olabilir. Artan sempatik aktivite de kalp yetersizliği gelişimine katkıda bulunur. Obezite kardiyomiyopatisi de kalp yetersizliğinin önemli nedenleri arasındadır, Helvacı (35).

4.5.4. Obezite ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci; endojen ya da eksojen insülinin periferik dokularda yeterli glukoz alımını ve kullanımını sağlayamamasıdır. Matthews ve arkadaşları tarafından 1985’de tanımlanan Homeostasis Model Assessment (HOMA) testi, hem insülin direnci, hem de β -hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay bir testtir. Bu yöntemde açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak insülin direnci saptanır, Koçak (38). Obezite ile Tip 2 diyabetin arasındaki ilişkide anahtar mekanizma insülin direncidir, Sarı (39).

Vücut yağ dağılımı, insülin direnci için önemli bir risk faktörüdür. Konuyla ilgili ilk sistematik değerlendirme 1956 yılında Vague ve arkadaşları tarafından yapıldı, Işıldak (40). Obezitenin “android” ve “jinoid” tip olarak sınıflandırıldığı bu çalışmada, android obezitenin diyabet ve koroner arter hastalığı ile jinoid tip obeziteye kıyasla daha fazla ilişkili olduğu saptandı, Işıldak (40), Uluçam (41). Yaşları 5 ila 16 arasında değişen obez kız çocuklarının alındığı bir çalışmada, bel çevresi ile plazma insülini ve insülin direnci arasında anlamlı korelasyon saptandı . Viseral obezitenin insülin direnci ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır, Işıldak (40).

İnsülin direnci obezite ilişkisinin anlaşılması; adipoz dokunun bir enerji deposu olmak dışında, dolaşıma birçok peptid kompleman faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organ görevi gördüğünün keşfiyle mümkün olmuştur., Işıldak (40).

4.5.5. Obezite ve Diyabet

Diabetes mellitus, hiperglisemi, dislipidemi, glukozüri ve bunlara eşlik eden birçok klinik ve biyokimyasal bulgu ile seyreden sistemik kronik bir metabolizma hastalığıdır. Diabetes mellitus akut metabolik komplikasyonlarının yanısıra, uzun dönemde vasküler, renal, retinal ya da nöropatik bozukluklara yol açan, morbidite ve erken mortalite riski yüksek, yaygın bir hastalıktır. Tüm diabet vakalarının %80'ini oluşturan Tip II diabet (insüline bağımlı olmayan diabet NIDDM)'in toplumumuzdaki sıklığının %2-5 civarında olduğu tahmin edilmektedir, Bağrıaçık (42).

Obezite tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür. Özellikle abdominal obezite bu riskin artışı ile ilişkilidir, Keskin(43). Obezite ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki aslında obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkiye dayanır. Hiperinsülinemi yani insülin hormonunun yükselmesi veya insülin direnci yağlanmanın oluşmasında ve obezitenin gelişmesinde etkilidir. Glisemik indeksi düşük bir beslenme programına uymak ve fiziksel aktivite kandaki insülin seviyesinin düşmesine ve insülin direncinin azalmasına neden olur. Sağlıklı ve dengeli bir beslenme programında kaybedilecek % 5-10'luk bir kilo kaybı tip 2 diyabet riskinin azalmasında önemlidir. Tip 2 DM hastalarının % 90'ı kilolu veya obezdir. Framingham çalışması % 10 ağırlık artışı ile sistolik kan basıncının 7 mmHg arttığını, 1 kg verme ile de 0.3-0.4 mmHg azaldığını göstermiştir. Aynı zamanda abdominal obezite hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörüdür, Mert (44).

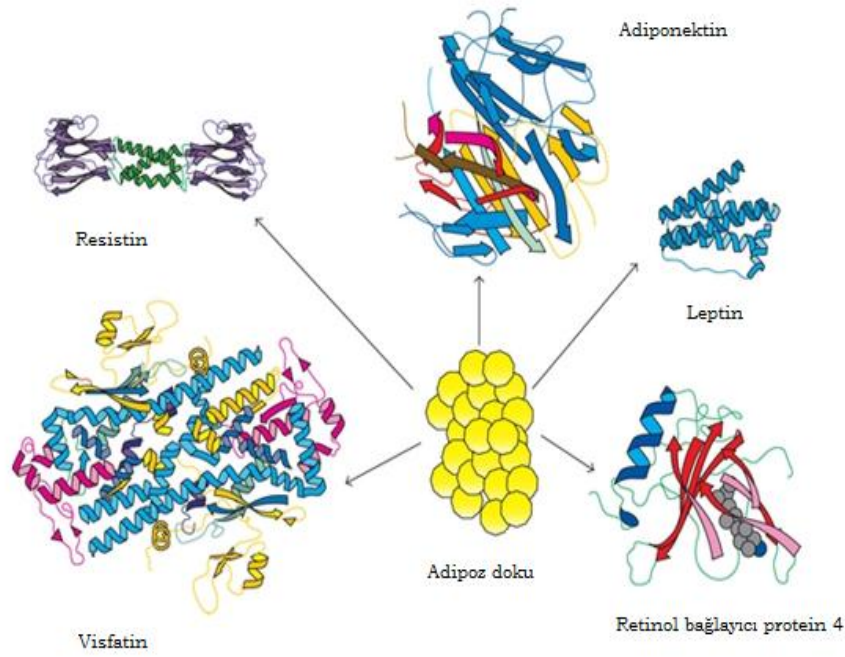
4.6. Obezitede Yağ Dokusu Adipokinler

Son yıllarda özellikle yeme alışkanlığındaki bozulmalardan dolayı obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların insidansında hızlı bir artış gözlenmektedir. Obezitenin en karakteristik özelliği ise yağ dokusundaki aşırı artıştır. Normal insan vücudunda total yağ hücresi sayısı yaklaşık 5×10^{10} kadardır. Özellikle çocukluk çağı obezitetlerinde bu sayı 2-3 kat artış göstermektedir Obezite ile beraber gözlenen pek çok hastalığın da artan yağ dokusu fonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle artan yağ kütlesi ile Tip 2 diyabet,metabolik sendrom, hipertansiyon ve astım gibi pek çok metabolik ve immünolojik hastalığın ortaya çıkması da bu

durumu ispatlamaktadır., Berköz (6).

Vücutta beyaz yağ dokusu (BYD) ve kahverengi yağ dokusu (KYD) olmak üzere iki tip yağ dokusu mevcuttur. Kahverengi yağ hücreleri içerdiği çok sayıda mitokondrileri, erişkinde çok az sayıda bulunması ve termogülasyonda görev alması ile beyaz yağ hücrelerinden farklıdır. Yenidoğanın ağırlığının %2-3 KYD dur, ancak sonradan ısı düzenleme mekanizmasının devreye girmesiyle beraber KYD, BYD' na dönüşür. Beyaz yağ dokusu ise cilt altı ve intraperitoneal alanda bulunur. Vücut ağırlığının %10-20 sini oluşturur. BYD'nun görevi ise trigliserid, yani enerji depolamaktır. Bunun yanı sıra adipokin adı verilen peptid ve hormonları sentezler. BYD, obezite ile birlikte artış gösterirken lipoatrofik durumda ise azalır. Yağ dokusunun arttığı durumlar hiperlipidemi, insülin direnci, tip 2 diyabet ve KVK gibi pek çok metabolik hastalık ile doğrudan ilişkilidir. Yağ dokusunun, salgıladığı adipokinlerin miktarındaki değişiklikler sonucunda bu hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir, Berköz (6), Cesur (45), Ergün (46).

Yağ dokusu pasif enerji deposu ve aktif metabolik bir endokrin organ olarak görev yapar. Yağ hücresinde hormonlar ve sitokinler aracılığı ile endokrin, parakrin ve otokrin sinyaller gelir. Yağ hücresi membranında bulunan reseptörler: hormon sitokin reseptörler (leptin, insülin, Tiroid Stimulan Hormon (TSH), Anjiyotensin 2 gibi) adrenerjik reseptörler (β 1 ve β 2, α 1, α 2 reseptör gibi), lipoprotein reseptörler (örneğin Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), Düşük dansiteli lipoprotein (LDL), Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) reseptörleri stoplazmada bulunan nükleer reseptörler olmak üzere sınıflandırılabilir. Yağ hücresi membranında, diğer hücrelere göre daha fazla miktarda bulunan lipoprotein lipaz (LPL), Apolipoprotein-E ve Kolesterol ester transfer protein enzimleri sayesinde dolaşımdan şilomikronlar ve VLDL den yağ asitlerini kopararak hücre içine girmesini kolaylaştırırlar, Ergün (47).



Şekil 4.6.1: Yağ dokusundan salınan adipokinlere örnek

Yağ hücresinin 3 ana görevi vardır:

1. Metabolizma fazlası enerjiyi, trigliseritlere çevirerek depolamak.
2. İhtiyaç durumunda depo trigliseritleri yağ asidine dönüştürerek kana vermek.
3. Sinirsel ve hormonal yolla metabolik kontrolü sağlamak.

Yağ dokusu vücutta en büyük enerji kaynağıdır ve bu enerji, açlıkta ve ihtiyaç duyulduğunda hızla dolaşıma yağ asitleri şeklinde geçebilecek trigliserit halinde depolanmıştır. Yağ hücrelerinden enerjinin (yağ asitlerinin) ve salgıladığı hormon ve sitokinlerin dolaşıma geçişi hormonal sinyallerle kontrol edilir. Yağ hücresine insülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizol gibi maddeler etki ederek onun fonksiyonunu düzenlerler, Ergün (47).

Adipokinleri aşağıdaki şekilde grublayabiliriz:

- İnsülin duyarlılığıyla ilişkili adipokinler: Leptin, adiponektin
- İnsülin direnciyle ilişkili adipokinler: Resistin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), visfatin, apelin

- Adiposit proteinleri ve lipid metabolizması ile ilişkili adipokinler: Adipsin, asilasyon stimulating protein
- Adipokinler ve homeostazis: Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), adiposit renin anjiyotensin sistem
- Diğer Adiposit Proteinler: Metalotionin, fasting induced adipoz faktör, Cesur (45).

Yağ dokusu ve salgıladığı maddeler ile ilgili bazı genel bilgiler:

- Yağ dokusu bir endokrin organ gibi sitokin üretimi ile sempatik sistem stimulanı gibi çalışır.
- Yağ dokusunda leptin, TNF- α ve IL-6 üretimi noradrenalin ve adrenalin tarafından düzenlenir.
- Yağ dokusundan salgılanan sitokin ve hormonların çoğu kan glukoz homeostazisinde görev alırlar.
- Leptin, adiponektin ve resistin sadece yağ dokusundan salgılanır.
- Yağ hücresinden salgılanan TNF- α ve IL-6 lenfositler ve makrofajlardanda salgılanır.
- Yağ hücresinden salgılanan TNF- α , IL-6 ve leptin fonksiyonel ve yapısal benzerlik gösterirler:

1. Büyüme faktörü özelliğindedir.

2. Plazmada belirli kan seviyesi oluştururlar.

- Obezlerde leptin, resistin, TNF- α ve IL-6 plazma düzeyleri artarken adiponektin azalmaktadır.
- Resistin , TNF- α hücrelerde glukozu karşı toleransı bozarken leptin ve adiponektin hipoglisemi oluşturmaktadır.
- Leptin, TNF- α , IL-6, ASP, IGF-1, PG, Aguti protein gibi yağ hücresinden salgılanan maddelerin yağ hücresi membranında da reseptörleri vardır.

4.7. Resistin

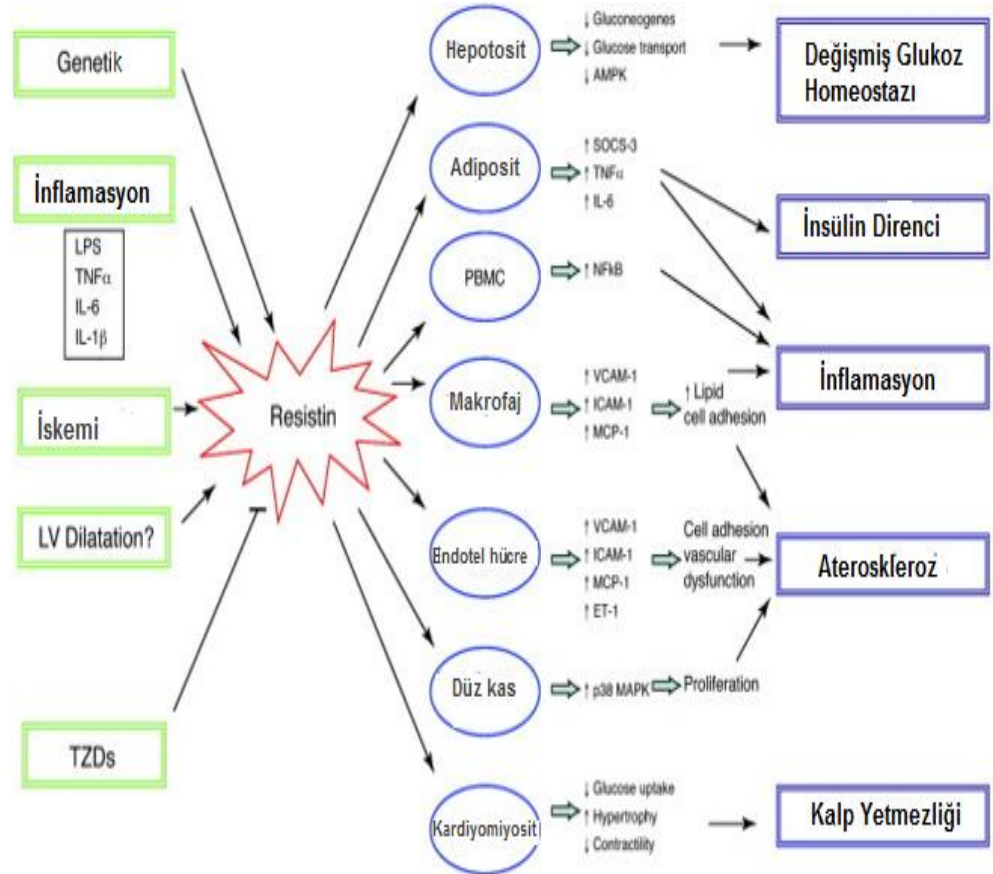
4.7.1. Resistinin sentezi ve salgılanması

Resistin, antidiabetik ilaç thazolidinedione (TZD) lerin mekanizması araştırılırken saptanmıştır, Ergün (47). TZD özellikle yağ hücresinde belirgin olarak farklılaşma sağlayan, hücre içine yağ asidi alımını artıran, plazma serbest yağ asidi

miktarını azaltan ve insüline duyarlılığı artırarak antidiabetik etkili bir ilaçtır. TZD'nin fonksiyonel özellikleri:

- 1.Yağ hücresinde nükleer reseptörlerle birleşir,
- 2.Peroksisom proliferatör aktive reseptör (PPARd) affinitesini artırır,
- 3.İnsüline hassasiyeti düzenler.

TZD ile resistin antidiabetik etkiyi birlikte gen ekspresyonu azaltarak yaparlar. PPARd yağ hücresinde bulunan en iyi adipojenik determinasyon sağlayan faktördür. TZD'nin antidiabetik etkisi PPAR γ üzerinde olup, TZD tedavisi insülin direncine bağlı 3T3-L1 yağ hücresinde, invitro koşullarda, mRNA farklılaşması ve genin azalmasına ve resistin azalmasına yol açtığı görülmüştür. 3T3-L1 yağ hücresi, insülin ile stimüle edildiğinde, glukoz alımı (transportu), belirlenebilen ve ölçülebilen model hücre olarak kullanılmaktadır,bu hücreler ile otokrin ve parakrin mekanizmaları açıklayan kültür çalışmaları, resistinin keşfine neden olmuştur, Ergün (47), Steppan (48).



Şekil 4.7.1.1: İnflamasyon, glukoz homeostazı ve kalp damar hastalıklarında Resistinin rolü

Resistin iki bağımsız grubun aynı zamanda çalışmaları sonucu elde edilmiştir.

1. Stepan ve gurubu, 1998de, FIZZ1 olarak resistin benzer proteinin ayırımını yapmıştır.

2. 2000 yılında Holcomb ve arkadaşları resistini FIZZ3 olarak akciğer inflamasyonu ile ilgili bir protein olarak saptamışlardır. Uluslararası komite tarafından resistin adı: resistin, FIZZ3, ADSF, RELM-, FIZZ1, Retn1, adipofilin adları arasından, insülin direncindeki rolü nedeniyle seçilmiştir, Ergün (47), Stepan(48), Mohammadzadeh (49).

Resistin, yağ doku tarafından salınan, 12kDa ağırlığında, 108 aminoasitten oluşan, sisteinden zengin bir proteindir, Cesur (45), Yamauchi (50). mRNAya, 20 aminoasitli bir sinyalle kodlanarak sentezlenir, 11.cys artığı içeren 94 amino asitli polipeptid olarak sekrete edilir ve tek bir sistein içeren, disulfid köprüleri ile homodimerizasyona sahip polipeptididir, Ergün(47), Gholizadeh (51). İnsanda resistin

geninin 19. kromozomda olduğu tespit edilmişdir. Resistin olgun adipositlerden ziyade preadipositlerde eksprese edilip salgılanır, Emral (4), Steppan (52).

4.7.2.Resistinin Etki Mekanizması

Resistin adiposit diferansiyasyonunu engelleyici etkisi vardır. İnsülinin uyardığı glukozun hücre içine alınımını bozar, hepatik glukoz üretimini artırır, glukoz toleransında bozulmaya ve insülin direnci gelişmesine yol açar. Bazı çalışmalarda serum resistin düzeyleri obezitede yükseldiğı belirtilmiştir ve bu yükseklik, VKİ'den ziyade bel çevresi artışı ile ifade edilen visseral obeziteyle ilişkili bulunmuştur. Kadınlarda resistin düzeyleri erkeklere göre daha yüksektir, Emral (4), Iqbal (53), Youn (54).

Resistinin akut olarak uygulanması glukoz toleransını ve insülin etkisini bozar. Resistinin kronik olarak yüksek olması glukoz homeostazını bozmakta ve açlık hiperglisemi, glukoz intoleransı ve hepatik glukoz çıkışında artışa yol açmaktadır, Lee (55). Çeşitli çalışmalarda oral hipoglisemik ajan olan glitazonların resistini artırdığı ve bazı hayvan modellerinde obezitede resistinin düşük bulunduğu şeklinde çelişkili sonuçlar olmakla birlikte genel olarak resistinin obezitede arttığı ve glitazonların resistin üretimini baskıladığı kabul edilmektedir. Nitekim çeşitli PPAR γ aktivatörlerinin hem in vitro deneylerde hem de db/db sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda resistin ekspresyonunu belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. İki ayrı çalışmada da TNF- α nın resistin ekspresyonu üzerine güçlü negative etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte insanlar üzerinde yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda yağ dokusunda resistin ekspresyonu veya resistin düzeyleriyle adipozite ya da insülin direnci arasında belirgin bir ilişkinin ortaya konması mümkün olmamıştır, Emral (4), Steppan (52).

Resistinin insan makrofajlarında da eksprese edildiğinin gösterilmiş olması nedeniyle inflamatuvar durumlarla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Resistin damar duvarlarında Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), Hücrelerarası adezyon molekülü(ICAM-1), monosit kemoatraktan protein 1(MCP-1) ve endotelin-1 gibi adezyon moleküllerinin üretimini artırdığından dolayı vasküler endotel hücrelerinde direkt proinflamatuvar etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir, Emral (4).

4.7.3.Resistin ve Obezite

Genetik ve diyetle bağılı obezitede resistin sekresyonlarının arttığı ve değişmediği yönünde çalışmalar vardır, Yılmaz (57). Yamauchi ve ark'nın çalışmasında Resistin enjeksiyonlarının glukoz toleransı ve insülinin etkisini bozduğu görülmüştür. Yine ob/ob ve db/db farede TZD tedavisinden sonra resistin düzeyinin azaldığı görülmüştür, Yamauchi (50).

Diyete bağılı obez fare modelinde resistin antikorları verilmesi insülin direncini ve hiperglisemiye düzelttiği ve eksojen insülin hassasiyeti artırdığı görülmüştür. Bu bilgiler dolaşımdaki resistin artışının insülin direnci ve hiperglisemi ilişkide olduğunu göstermektedir, Yamauchi (50).

16,5 mg kadar resistin (Rekombinant resistin) İP enjeksiyonundan 15 dk sonra plazma seviyesinde artış olduğu, 30-60 dk sonra resistin seviyesi en üst düzeye yükseldiği, sonra azalmaya başladığı, 4 saat sonra hala yüksek düzeyde bulunduğu ve bu sırada glukoz toleransında bozulma olduğu görülmüştür, Yamauchi (50).

Sonuç olarak, Resistin periferik sinyal molekülü olarak glukoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glukoz alımını ve insülin duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olur ve obezitede adipogenezi inhibe eder, Mohammadzadeh (49), Yamauchi (50).

4.8. Leptin

Yapısal olarak sitokinlere benzeyen, 167 aminoasitlik 16 kDa ağırlığında bir polipeptid olan ve ilk defa 1994 yılında Zhang ve arkadaşlarının bulmasıyla yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesi sürecini başlatan leptin, başlıca adipozitlerden salgılanmakta olup hem dolaşımda hem de serebrospinal sıvıda bulunur, Emral (4), Aslan(58). İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geni'nde kodlanmıştır. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir. Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptin'in, bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir. Kanda iki formda bulunur; serbest ve proteine bağılı. Leptin'in aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşü nlmektedir. Yapılan

çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptin'in büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir, Aslan (58). Leptin, etkilerini leptin reseptörü adı verilen bir transmembran reseptörüne bağlanarak gösterir, Aktaş (59).

Leptinin başlıca üretim yeri yağ hücreleridir , ayrıca iskelet kasları, beyin, meme epiteli, mide ve plasentadan da salgılanır, Dilsiz (60), Üçok (61). Leptin'in dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatile olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner. Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo kaybı ile tekrar azalır, Aslan (58). Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve ciltaltı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır, Aslan (58), Hekimoğlu (62). Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve VKİ olsa da, bir çok faktör leptinin regülasyonunda rol almaktadır. İnsülin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken, tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler, Aslan (58). Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif “feedback” etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir, Aslan(58), Dilsiz (60). Ayrıca, metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu , anjiyogenez ve osteogenezis’de de çok önemli rolleri olduğu bilinmektedir, Aslan (58). Leptinin ritmik salınımı yeme zamanlarına göre de değışir. Leptinin vücutta başlıca işlevi, hipotalamusta oroksijenik sinyal iletimini baskılayarak anoreksijenik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olmaktadır. Leptin fizyolojik olarak sempatik aktiviteyi artırır ve insülin direncini azaltır. Leptin kilo azaltıcı etkisinden bağımsız olarak hipoglisemik etkiye de sahiptir ve hepaotositlerde insülin etkisine antagonist etki gösterir. Leptin eksikliği veya insülin direnci durumları insanlarda obezite, diyabet ve kısırlıkla sonuçlanmaktadır, Cesur (45).

Özetle leptin, vücut yağ depoları ile santral sinir sistemi arasında bir koordinatör gibi davranarak obezite gelişimini önlemesinin yanısıra, yara iyileşmesi, hematopoez, üreme, termogenez, immün sistem, gastrointestinal fonksiyonların ve

glukoz metabolizmasının düzenlenmesi gibi pek çok alanda rolü olan multifonksiyonel bir hormondur, Aslan (58).

4.8.1. Adiponektin

1995 yılında farklı deneysel uygulamalar kullanılarak dört bağımsız araştırma grubu tarafından tanımlanan adiposit kökenli bir antiinflamatuar bir adipokindir , Atalay (63), Berköz (6). 248 aminoasit oluşur ve 30 kDa ağırlığı büyüklüğünde dir. Dolaşımda en yüksek düzeyde bulunan adipokin olarak bilinir, Cesur (45), Altunkaynak (64). Ahbab (65). AdipoR1, ve adipoR2 adında 2 adiponektin reseptörü tanımlanmıştır, Emral (4). Plazmada 5-30 mg/ml kadar bulunan adiponektin enerji dengesini sağlayan, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen ve insülinin etkisi ile salgılanan bir hormondur. Plazma adiponektin seviyesi:VKİ, plazma trigliserit seviyesi, açlık insülin konsantrasyonu,leptin seviyesi ve visseral yağ dokusu miktarı ile negative yönde bir ilişki gösterirken,plazma HDL-K ve glukoz seviyesi ile pozitif yönde ilişkilidir. Tip 2 diyabet, hiperinsülinemi, insülin direnci, dislipidemi, obezite ve koroner arter hastalıklarında adiponektin düzeyi düşük bulunmuştur. Adiponektin seviyesinin obezlerde düşük olmasının nedeni olarak artmış TNF- α düzeyleri ve insülin direnci göstermekle birlikte adiponektin seviyesinin kilo kaybı, kalori kısıtlaması ve soğukta arttığı bildirilmiştir. Adiponektin düzeyini etkileyen diğer faktörler arasında testosteron, österojen, açlık plazma insülin düzeyi ve diyet ile ilgili faktörler bulunmaktadır, Cesur (45). Adiponektin:IL-6, TNF- α ve NF-kByi (nükleer factor kB) inhibe ederken IL-10 ve IL-1 reseptör agonistlerinin indüksiyonunusağlar. ICAM-1 ve VCAM-1 in indüksiyonunu azaltarak ateroskleroza karşı korur. Düşük adiponektin seviye ile birlikte damar düz kas hücrelerinin poliferasyonu artar, Berköz(6). Adiponektin vasküler düz kaslarda depolanır ve damar duvarını koroner arter hastalığı riskine karşı korur, Altunkaynak(64).

4.8.2. Apelin

Apelin'in ilk olarak 1993 yılında reseptörü tespit edilmiş, ardından 1998 yılında bu reseptörün endojen ligandı olarak apelin molekülü izole edilmiştir. 1998 yılında Tatemato ve ark. tarafından sığır mide öz suyundan izole edilen apelin, 77 aminoasitten oluşmaktadır, Sandal (66). Apelinin, santral sinir sistemi başta olmak

üzere kalp, akciğer, meme dokusu gibi birçok periferik organda sentezlendiği veya reseptörünün bulunduğu belirtilmiştir, Cesur (45).

Yağ hücrelerinde apelin ekspresyonu açlık ile kuvvetli bir şekilde baskılanmakta ve tekrar beslenmeden sonra insüline benzer şekilde artmaktadır. Apelinin yağ dokudaki apelin gen ekspresyonunun insülin ve TNF- α tarafından uyarıldığı belirtilmiştir, Cesur(45). Buna göre plazma apelin seviyeleri obezitede , insülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı olarak artmaktadır, Berköz (6), Cesur (45), Ahbab (65).

Apelin yağ doku hormonu olarak muhtemel rollerinden biri de gıda alımını düzenlemesidir. Apelin yağ hücreleri, tarafından salgılanan, obezitede devreye giren ve yararlı özellikler gösteren yeni bir adipositokindir. Obez hastalarda hem plazma apelin hem de insülin seviyeleri oldukça yüksektir ve apelinin insülinle düzenlenmesi apelinin kan konsantrasyonlarını etkileyebilir, Cesur (45). Tip 2 diyabeti olan bireylerin, plazma apelin seviyesinin düşük olduğu gözlenmiştir . Apelinin açlık kan şekeri, insülin direnci ve HbA1c düzeyleri ile negatif korelasyon, insülin duyarlılığı ile pozitif korelasyon gösterdiği bilinmektedir, Sandal (66).

4.8.3. Visfatin

Visfatin ilk olarak 1994 yılında lenfositlerden salınan, sitokin benzeri yeni moleküller aranırken bulunmuştur, Uzun (67). Visfatin 491 aminoasitden oluşan, 52 kDa ağırlığında, protein yapısında yeni bir adipokindir, Cesur (45). Visseral yağ dokusundan sentezlenen visfatin insülin reseptörüne bağlanarak aktive olur. İn vivo ve in vitro olarak insülinomimetik etki gösterir, Berköz (6). Bununla birlikte visfatin için tek kaynak viseral yağ dokusu değildir. Visfatin aynı zamanda lenfosit, monosit, nötrofil, hepatosit, iskelet kası ve pnömositlerde sentezlenmektedir. Vücutta viseral ve subkutan olmak üzere iki tip adipoz doku bulunmaktadır. Viseral yağ dokusu obezite ile ilişkili patolojik durumlarla daha güçlü bir korelasyon göstermektedir. Bu nedenle patolojik durumlar açısından toplam yağ kitlesinden çok, vücut yağ dağılımı daha önemli olabilmektedir. Visfatinin temel olarak viseral yağ dokusunda sentezlendiği düşünüldüğünde VKİ ile ilişkisinin olup olmadığı sorusu akla gelmektedir. Normal kilolu kişilerde visfatinin subkutan yağ dokusundaki gen ekspresyonu obez kişilerden daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca viseral adipoz dokuda

visfatin mRNA ekspresyonunun VKİ ile pozitif, subkutan yağ dokudakinin ise negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Diğer taraftan diğer bir çalışmada plazma visfatin seviyeleri ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış ve bu durum subkutan ve visceral adipoz dokularda visfatin mRNA ekspresyon regülasyonunun farklı olabileceği hipotezi ile açıklanmıştır, Pekçan (68). VKİ ile ilişkili olarak obezitede de, plazma visfatin seviyeleri ile ilgili de çelişkili veriler bulunmaktadır. Obezite/kilo alımı ile visfatin seviyelerinin hem yükseldiğini, hem de düşük seyrettiğini bildiren insan ve deneysel hayvan çalışmaları bulunmaktadır, Uzun (67).

4.8.4. İnterlökin-6 (IL-6)

İlk olarak 1986 yılında klonlanan ancak son yıllarda önemi giderek daha fazla anlaşılan bir sitokindir, Dalkılıç (69). İnterlökin-6 (IL-6), yağ doku tarafından salgılanan ve 26 kDa ağırlığında olan proinflatuvar sitokinlerdendir, Cesur (45). Visceral yağ dokusundaki yoğunluğu, subkutan yağ dokusuna göre 2-3 misli fazladır, Emral (4). IL-6 bir çok immun hücre (fibroblast, endotel hücre, lökositler, miyosit ve endokrin hücreler) tarafından üretilir. IL-6 yağ hücre fonksiyonlarını otokrin ve parakrin olarak düzenler, Ergün (46). IL-6 portal yolla karaciğere ulaşarak hepatik trigliserit oluşumunu ve sekresyonunu, prokoagulan madde sentezini artırır, ve hipertrigliseridemiye neden olur, Berköz (6), Ergün (46). Adipoz dokuda üretimi ve dolaşımdaki miktarı obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir, kilo kaybıyla ise düşer. IL-6 hepatik C-reaktif protein üretiminin önemli düzenleyicisi ve uyarandır. Plazma IL-6 düzeyleri Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından prediktiv özelliğe sahiptir, Emral (4). IL-6 artmış plazma yağ aside ve yağ oksidasyonu ile yağ dokusu lipoprotein lipaz faaliyetinin azalmasına yol açarak enerji depolanmasını azaltır, Cesur (45). Obezitede IL-6 plazma seviyesi artar. IL-6'nın fonksiyonları: Yağ dokusunun LPL aktivitesini arttırarak, enerji depolanmasını azaltır, akut faz protein sentezini stimüle eder, hipotalamo-hipofizer aksın aktivitesini artırır, termogenezde kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) etkisi ile görev alır, kortizol, CRH ve ACTH salımını artırır, Ergün (46).

4.8.5. Adipsin

(ADIPOsyte-trypSIN) 24 kDa ağırlığında yağ hücrelerinden salınan bir proteazdır ve insan faktör D ile yaklaşık aynı birleşenlere sahiptir. Bu proteaz acylation stimulating protein (ASP) sentezi için gereklidir. ASP lipogenez için uyarıcı bir faktördür, Altunkaynak (64). ASP, 14 kDa molekül ağırlığında, arginin içeren serum proteinidir, obezlerde plazma miktarı artar. ASP yağ hücre metabolizmasında yağ asitlerinin esterleşmesini, trigliserit sentezini stimüle eder ve sentez hızını artırır. Adipsin ve ASP birlikte yağ hücre büyüklüğünü düzenler. Bu proteinin olmaması vücut yağının azalmasına, insülin direncinin gelişmesine neden olur, Ergün (46). Adipsin başlıca yağ dokusu metabolizmasında işlev görür. Yağ dokusu metabolizması ve kompleman yolları arasında olası ilişkiyi sağlar. Adipsin yağ doku, insülin direnci, dislipidemi, ve kardiyovasküler hastalıklarla pozitif bir ilişki gösterir. Obez hastalarda plazmada yüksek düzeyleri tespit edilmiştir. Kilo kaybı ve uzamış açlıkta ise plazma düzeylerinde düşme olur. Anoreksia nervosa hastalarda adipsin düzeyi düşüktür ancak besin alımına başlanmasıyla tekrar yükselmektedir. Sempatomimetik ajanlar, insülin ve glukokortikoidler dolaşımdaki adipsin seviyesini artırabilmektedir, Cesur (45).

4.8.6. Ghrelin

İlk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından farelerin midesinde tanımlanmıştır. Ghrelin midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretilmekte ve 28 amino asit içermektedir, Yiş (70), İlhan (71), Dabak (72). Daha az miktarda bağırsak, böbrek, hipofiz bezi, plasenta ve hipotalamus tarafından da üretilip dolaşıma verilmektedir, Yiş (70). Ghrelin güçlü bir büyüme hormonu endojen salıcısıdır, Bilgin (73). Yarılanma ömrü 15-20 dakika olan ghrelin; vücut sıvılarında ve dokularda iki formda bulunmaktadı, İlhan (71). Ghrelin düzeyleri insanlarda her öğün öncesi yükselip, öğünden 90 dakika sonra en düşük düzeylerine inmektedir. Ghrelin hiperglisemiye uyarırken, insülin düzeylerini azaltmakta, hiperglisemi ve insülin ise ghrelin düzeylerini azaltmaktadır. Açlık ghrelin düzeyleri ise anoreksia nervosada artmış olup, obezitede azalmıştır. Ghrelinin bu hastalıklardaki düzeyleri adaptif olarak gelişmiş cevaplardır. Ghrelin ve glukoz konsantrasyonları arasında negatif ilişki

saptanırken, ghrelin ve insülin düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir. Maternal hipertansiyon ghrelin düzeylerini belirgin olarak etkilerken, prenatal steroid kullanımı ve maternal diyabet arasında ilişki bulunmamıştır, Yiş (70). Obez kişiler, zayıf kişilere oranla daha düşük ghrelin seviyelerine sahiptir. Diyetle bağlı kilo kaybı ise dolaşımdaki ghrelin seviyelerini artırır. Leptin eksikliği olan insanlarda ghrelin seviyelerinin düşük olduğu belirlenmiştir, Dabak (72).

4.8.7. Tümör Nekroz Faktörü (TNF- α)

İlk defa makrofajlardan salgılandığı tespit edilmiş ancak daha sonra yağ dokusundan da salındığı saptanan 26 kDa ağırlığında çok yönlü bir sitokindir, Cesur (45). Dolaşımdaki TNF- α nın en büyük kaynağı yağ dokusudur. Visseral yağ dokusunda üretimi deri altı yağ dokusuna göre 67 kez daha azdır, Ergün (46). Yağ dokusundaki makrofajlardan TNF- α nın salgılanmasındaki artış ile birlikte PAI-1 (Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1) indüklenir. TNF' nin TNF- α ve TNF- β olmak üzere iki tipi vardır, Berköz (6), Güner (74). TNF- α 'nın obezite ve insülin direnci patogeneğinde, dolayısıyla da Tip 2 diyabet gelişiminde rolü vardır. Yağ dokusu kitlesi ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir. Dolayısıyla obez bireylerde düzeyleri artmıştır. Obez bireyler kilo verdiklerinde ise TNF- α düzeylerinde düşme olur. Bununla birlikte anoreksia nervozada da hem TNF- α hem de reseptörünün plazma seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. TNF- α nın fonksiyonları: Yağ hücre sayısı ve volümünü düzenler, İnsülin reseptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumuna sebep olur, böylece hücrelerin glukoz alımını azaltır, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozar. Lipolizi stimüle eder, lipogenezi baskılar, yağ hücrelerinde leptin üretimini artırır, Ergün (46).

4.8.8. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1)

Karaciğer ve yağ dokusunda sentez edilen Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) ekspresyonu ve salgısı visseral yağ dokusunda subkutan yağ dokusundan daha fazladır, Cesur (45), Altunkaynak (64). PAI-1, 54000 molekül ağırlığında serin proteaz inhibitor ailesinin üyesidir, Kadaifçi (75), Saraç (76). Serum PAI-1 konsantrasyonu visseral yağ hücre miktarına bağlı olarak artar. Obezlerde yağ dokusunun artması ile birlikte PAI-1 salınımı artar. Yağ hücrelerinde PAI-1 sentezi

ve insülin aktivitesi TGF- β tarafından bloklanır. PAI-1 düzeyleri obezitede ve insülin direncinde artmıştır, metabolik sendrom bulgularıyla pozitif bir ilişki gösterir, Cesur (45). TNF- α 'da obezite ve insülin direncindeki yüksek PAI-1 düzeyleriyle ilişkilidir, Emral (4). Vasküler ve trombojenik kontrolü sağlamada rol alan PAI-1, plazminojenin aktivasyonunu baskılayarak endojen fibrinolitik sistemi düzenler. PAI-1 seviyeleri koroner arter hastalarında ve miyokardiyal infarktüste artmaktadır, Cesur (45). Serum PAI-1 düzeyleri diyet, kilo kaybı ve metformin tedavisi ile düşer, Emral (4), Cesur (45), Sandal (66).

4.8.9. Asilasyon Stimüle edici Protein (ASP)

14 kDa molekül ağırlığında, 76 aminosit içeren bir proteindir. Adipsin yağ hücrelerinden sentez edildikten sonra stromaya salgılanır ve burada ASPye çevrilir, Cesur (45), Altunkaynak (64). Adipsin ASP sentezi için gereklidir. İnsülin ve retinoik asit yağ dokusunda ASP üretimini artırmaktadır. ASP, glukoz taşıyıcılarının hücre membranlarından (yağ ve kas hücreleri) geçişini sağlar ve yağ asidi trigliserit sentezinde kullanılan gliserol-3-fosfat sentezi için gerekli olan glukozu sağlar. Böylece lipolizi azaltıp adipositlerden non-esterifiye yağ asitlerinin salınımını azaltır. ASP eksikliği, dolaşımdaki yağ asitlerinin ve trigliserit sentezinin artmasına neden olurken trigliseritlerin depolanmasında ve yağ dokusu kitlesinde azalma görülür. ASP, vücutta yağ hücre büyüklüğünü düzenler ve ayrıca glukoz taşıyıcılarının yağ hücrelerine glukoz girişini artırırken pankreas β hücrelerinden glukozun uyardığı insülin salınımında artışa neden olur. Dolaşımdaki ASP düzeyleriyle plazma İnsülin, glukohemoglobin, trigliserid, nonesterifiye yağ asitleri ve apoB arasında pozitif bir ilişki görülürken glukoz harcanma hızıyla ise negatif bir ilişki bulunmaktadır, Cesur (45).

4.8.10. Adiposit Renin Anjiyotensin Sistemi proteinleri (RAS)

Anjiyotensinojen büyük oranda karaciğerde sentez edilmekle birlikte RAS a ait birçok protein yağ dokusunda üretilmektedir, Cesur (45). RAS, yağ dokusu ve otokrin yollarla yağ hücre büyüklüğüne enerji depolanmasını düzenlemektedir, Cesur (45), Altunkaynak (64). Yağ dokusunda anjiyotensinojen ekspresyonu açlıkta azalırken besin alınmasıyla artar. Anjiyotensin 2 yağ asiti sentaz ve gliserol-3 fosfat

dehidrojenaz enzim faaliyetlerini uyararak yağ hücrelerinin trigliserit içeriğini artırırken, lipolizi baskılar, lipogenezi uyarır, insülin bağımlı glukoz alımını azaltır ve karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi artırır. Obez hastalarda hipertansiyon sıklığındaki artmanın da nedeninin artmış RAS proteinlerinin üretimi olduğu söylenebilir, Cesur (45).

4.8.11. Fasting Induced Adipose Factor (FIAF)

Yağ hücrelerinden sentezlenen bir proteindir ve açlıkta yükselir, Cesur (45), Altunkaynak (64). FIAF sentezi adından da anlaşıldığı üzere açlığa cevap olarak artar ve fibrinojen, anjiyopoetin benzeri protein ailesine dahildir. FIAF kodlayan gen ekspresyonu kahverengi yağ dokusunda da meydana gelmesine rağmen güçlü bir şekilde beyaz yağ dokusunda eksprese edilir. Bu protein plazmada bulunur ve açlıkta konsantrasyonu artar ancak yüksek yağlı yemekten sonra seviyeleri düşer. FIAF ın endokrin bir rol oynayarak karşılıklı olarak leptini etkileyen bir sinyal molekülü olabileceği öne sürülmektedir Cesur (45).

4.9. Kan Örneklerinde İncelenen ve Difer Biyokimyasal Parametreler

4.9.1. Glukoz

Glukoz periferik kanda bulunan başlıca karbonhidrattır. Glukoz vücutta başlıca hücrel enerji kaynağıdır. Beslenme kaynaklarından elde edilen glukoz karaciğerde depolanması için glukojene veya yağ dokusunda depolanması için yağ asitlerine dönüştürülür. Kanda glukoz konsantrasyonu en önemlisi pankreas tarafından üretilenler olmak üzere bir çok hormon tarafından dar sınırlar içerisinde kontrol edilir. En sık görülen hiperglisemi nedeni insülin salgılanması veya etkisinde bir eksiklikten meydana çıkan diabetes mellitustur. Bir takım ikincil faktörler de kanda glukoz seviyelerinin yükselmesine neden olur. Bunların arasında pankreatit, tiroid fonksiyon bozukluğu, böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalığı bulunur, Sacks (77).

4.9.2. İnsülin

İnsülin, molekül ağırlığı yaklaşık 6000 dalton olan bir peptid hormonudur.

Pankreasın β hücreleri tarafından salgılanır ve portal damar ve karaciğer aracılığıyla dolaşıma girer. İnsülin genel olarak pulsasyon halinde salgılanır ve normalde paralel glukoz döngüsü, insülin döngüsünün yaklaşık 2 dakika önündedir, Lang (78).

İnsülin molekülü, iki polipeptid zincirinden oluşur: 21 amino asitli α -zinciri ve 30 amino asitli β -zinciri. Hormonun biyosentezi, Langerhans adacıklarının β -hücrelerinde tek zincirli preproinsülin formunda gerçekleşir ve preproinsülin hemen bölünerek proinsülin oluşturur. Spesifik proteazlar, proinsülini insüline ve C-peptide böler ve bunlar eşzamanlı olarak kan dolaşımına girer. İnsülinin yaklaşık olarak yarısı karaciğerde tutulur, ancak C-peptid neredeyse hiç tutulmaz. Dolaşımdaki insülin, 3-5 dakikalık bir yarı ömre sahiptir ve tercihen karaciğerde yıkılır; proinsülin ve C-peptidin inaktivasyonu veya atılımı ise esasen böbreklerde gerçekleşir. İnsülinin amino asit dizisi, evrim sırasında şaşırtıcı bir şekilde sabit kalmıştır ve bunun sonucunda genetik olarak değiştirilmiş insan insülininin geliştirilmesinden önce diabetes mellitus tedavisinde domuz veya sığır insülini başarılı şekilde kullanılabilmektedir, Fiedler (79).

4.9.3. CRP

Enfeksiyonlar, enflamatuvar hastalıklar ve malign neoplazmalar gibi dokuya hasar veren süreçlerin çoğu CRP majör akut faz yanıtı ve diğer akut faz reaktantları ile ilişkilidir. CRP yanıtı sıklıkla ateş dahil olmak üzere klinik semptomlardan önce meydana gelir. Normal sağlıklı bireylerde CRP 5 mg/L'ye kadar bir aralıkta eser miktarda bir proteindir. Bir akut faz yanıtın başlangıcından sonra serumda CRP konsantrasyonu hızlı ve kapsamlı bir şekilde yükselir. 6 ila 8 saat içerisinde değişimler saptanabilir ve 24 ila 48 saat içerisinde tepe değerine ulaşır. Normal değer bin katına kadar yüksek olan seviyeler miyokardiyal enfarktüs, majör travma, cerrahi işlem veya malign neoplazma gibi şiddetli uyarıcılar ile ilişkilidir. CRP konsantrasyonlarındaki değişimin ölçülmesi bir hastalığın ne kadar akut ve ne kadar ciddi olduğu konusunda tanıya ilgili faydalı bilgiler sağlar. Aynı zamanda hastalık sırasında komplikasyonlar ile ilgili değerlendirmeler yapılması ve hastalığın başlangıcı hakkında kararlar verilmesini mümkün kılar. Serumda yüksek CRP konsantrasyonunun devam etmesi genellikle ciddi bir prognostik işarettir ve bu durum sıklıkla kontrol edilemeyen bir enfeksiyonun varlığını belirtir. CRP tayini,

hastalık aktivitesindeki değişikliklere verdiği hızlı yanıt ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR)'yle iyi korelasyonundan dolayı, klasik ESR tayininin yerini alabilir, Pepys (80), Bowman (81).

4.9.4. HDL Kolesterol (HDL-K)

HDL-K'ün % 50'si protein, % 30'u fosfolipid ve % 20'si kolesteroldür. HDL-K'ün katabolize edildiği başlıca yer karaciğerdir. HDL-K'ün başlıca fonksiyonu dokulardan karaciğere kolesterol taşımaktır. Buna 'ters (revers) kolesterol transportu' denir. Böylece kolesterol karaciğere taşınarak safra asitlerini sentezi sağlanır. HDL-K'ün artması organizmanın lehine azalması ise aleyhinedir. HDL partikülü HDL1, HDL2, HDL3 olmak üzere üç şekilde bulunur. Bunlardan asıl koruyucu olan fraksiyon HDL2'dir. Alkol içenlerde HDL3 arttığından dolayı total HDL-K de artar. Fakat bu artış koroner kalp hastalığı bakımından bir artış sağlamaz, Mehmetoğlu (82). Düşük plazma HDL-K seviyeleri; yüksek plazma trigliserid düzeyleri, santral obezite, insülin direnci ve böbrek hastalıklarıyla ilişkili bulunmuştur. Tüm bu durumlar HDL-K plazma düzeyi ile KAH arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir, Kızırlansanoğlu (83).

4.9.5. LDL Kolesterol

LDL-K, VLDL artığı olarak damar içinde sentezlenir. Kolesterolce en zengin lipoprotein partikülüdür. Ekstrahepatik dokularda ve karaciğerde reseptörleri bulunur. Bu reseptörlere, yapısında bulunan Apo B-100 vasıtası ile bağlanarak katabolize edilir. LDL-K katabolizmasında reseptörler dışında da bazı yollar bulunmaktadır. Bunların başında LDL-K partiküllerinin makrofajlar tarafından endositozla alınarak katabolize edilmeleri gelir. Özellikle okside LDL tercihen alınır. Bu yüzden plazmada LDL-K'ün arttığı durumlarda makrofajlar fazla miktarda kolesterol olarak yağla dolmuş bir kesecik halini alırlar. Bu hücrelere 'köpük hücreleri (Foam cells) adı veilir. Köpük hücre oluşumu da ateroskleroza sebep olur. Dolayısı ile LDL-K'ün artması organizmanın aleyhinedir, Mehmetoğlu (82).

4.9.6. Trigliserid

Trigiserit üç yağ asidinin bir gliserolle birleşmesi ile meydana gelir.

Kendisinden bir yağ asidi uzaklaşınca digliserit, iki yağ asidi uzaklaşınca monogliserit adını alır. Trigliseritler depo yağlarıdır. Trigliseritler bağırsak hücreleri tarafından emilemeyecek kadar büyüktür. Bu yüzden pankreatik lipaz tarafından iki yağ asidi uzaklaştırılarak monogliseride dönüştürülür. Bu arada iki adet serbest yağ asidi açığa çıkar. Gıdalarla alınan trigliseritlerin yaklaşık % 78'i monogliserit ve iki yağ asidine parçalanır. Kalan %22'lik kısmı ise diğer yağ asidini kaybederek gliserol ve üç yağ asidine parçalanır, Gürbilek (84).

4.9.7. Total Kolesterol

İlk defa 1775 yılında Conradi tarafından insan safra taşından elde edilmiş olan kolesterol sterollerin en önemlisidir, Gürel (21). Kolesterol, steroid yapıda katı bir alkol olup 17. karbon atomuna bağlı hidrokarbon yan zincirinden dolayı lipid özelliği gösterir. Kolesterol dışardan alındığı gibi vücutta asetil-KoA'dan da kolayca sentezlenir. Kolesterol safra asitleri D vitamini ve steroid hormonların sentezinde kullanılır. Ayrıca hücre zarının yapısına dahil olur. Normal plazma kolesterol'ünün %70 yağ asitleri ile esterleşmiş (ester kolesterol) %30'u da serbest haldedir.

Kan kolesterol seviyesi kolesterolemi tabiri ile ifade edilir. Kolesterolün artmasına hiperkolesterolemi azalmasına ise hipokolesterolemi adı verilir. Kolesterolün arttığı durumlar: ateroskleroz, böbrek hastalıkları, Diabetes mellitus, hipotiroidi, lösemi, eklampsidir. Azaldığı durumlar ise; hipertroidizm, karaciğer hastalıkları, anemiler, hemofililer, infeksiyonlar, terminal üremidir, Mehmetoğlu (82), İslamzade (86).

4.9.8. HbA1C

Hemoglobin; kırmızı kan hücrelerinde bulunan ve oksijenin taşınmasından sorumlu proteindir. Hemoglobinin sentezinden sonra posttranslasyonel modifikasyonlara uğraması ile modifiye hemoglobinler oluşur ve bunların içinde en sık hemoglobin A1c (HbA1C) karşımıza çıkar. 1988 yılında ADA (American Diabetes Association) HbA1C'nin diyabetin takibinde kullanımını önermiştir, Tekçe (85). Hemoglobin, eritrositlerin ortalama 120 günlük yaşamı boyunca dolaşımdaki glukoz ile bağlanır ve normalde dolaşımda bulunan hemoglobinin küçük bir yüzdesi glikozillenir.

Dolaşımdaki HbA1C miktarı; son üç aydaki ortalama plazma glukoz düzeyi ile orantılıdır. Bu nedenle, diyabetes mellitusta, uzun süreli tedavi izlemi ve kan glukoz düzeyi kontrolü için açlık kan glukoz ölçümlerinden daha iyi bir izleme yoludur. Normalde %3.5- 6.5 arası olan oranın artması, glisemik kontrolün bozulduğunu gösterir. HbA1C eritrosit ortalama yaşam ömründen de etkilendiğinden, eritrosit yaşam ömrünü artıran nedenler (splenektomi gibi) hatalı yüksek, azaltan nedenler (hemolitik anemi gibi) ise hatalı düşük sonuçlara neden olacaktır, Duman (87).

4.10. İnsülin Direnci

İnsülin direnci terimi 1922’de insülinin tedaviye girmesi ile bazı hastalarda hiperglisemiye düzeltmek için aşırı doz insülinin gerektiği durumda kullanılmaya başlanmıştır, Altunoğlu (88). İnsülin direnci kavramını ilk kez 1936’da Himsworth insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan iki diyabetik hastanın bulunduğunu ileri sürerek gündeme getirmiştir. Reaven 1988’de obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür, Ulu (89).

Bir hormona direnç oluşması 4 şekilde olabilir:

- 1-Reseptör duyarlılığının azalması
- 2-Reseptör yapımında genetik bozukluk
- 3-Antireseptör antikor oluşumu,
- 4-G protein yapımında bir bozukluk olması

İNSÜLİN DİRENCİNİN ANA NEDENLERİ VE KLİNİK SONUÇLARI



Şekil 4.10.1: İnsülin direncinin ana nedenleri

İnsülin direnci, hastalarda doğal olarak gelişebildiği gibi insülin tedavisi sırasında anti-insülin antikorlarının oluşması ve insüline duyarlılığının azalması sonucunda gelişebilir. Gerçekte, insülin reseptör sayısı azalmıştır ve plazma insülin düzeyi normal veya yüksektir. Günlük insülin gereksinimi 100 Ü üzerine çıkmış ise kullanılan insüline karşı klinik direnç söz konusu olabilir. İnsülin direnci tip-2 diyabet patogenezinde anahtar faktördür ve dislipidemi, hipertansiyon, ateroskleroz gelişimi de bu hastalarda kofaktördür. İnsülin direnci gelişiminden genetik nedenler, obezite ve fiziksel inaktivite gibi faktörler sorumludur. Daha çok visseral ve deri altı yağ dokusu gibi hedef hücrelerde insülin reseptör defekti oluşması sonucu insülin direnciyle karşılaşılır. Obezlerde insülin direnci orta derecededir ve glukoz hassasiyet azalmıştır. Düşük kalorili bir diyet ve egzersizle insülin düzeyi düşer, reseptör sayısı artar ve insüline direnç azalır. Orta derece bir insülin direnci oluşumu tip-2 diyabet, akromegali, aşırı steroid kullanımı ile birlikte de olabilir. Obezite ve insülin direnci arasında yüksek bir korelasyon vardır. Obezde insülin direnci gelişmişse kesinlikle çok faktörlü, çok geni ilgilendiren bir hastalık söz konusudur, Yamauchi (49).

4.11. Total Oksidan Seviye

Hücre yaralanması ve hücreyi ölüme kadar götüren olaylardan sorumlu mekanizmalar çok komplekstir ve fiziksel, kimyasal, enfeksiyöz, immunolojik,

nutrisyonel nedenlerle oluşabilir. Oksidatif stres, hücreyi ölüme götüren faktörlerden biridir. Oksidan maddeler, hücrede lipidler, proteinler ve DNA üzerindeki toksik etkileri ile hücre hasarlanmasına ve ölümüne yol açarlar. Hücrede bulunan başlıca oksidan maddeler ve öncülleri: moleküler oksijen, singlet oksijen, süperoksit radikali, hidroksil radikali, alkoksi radikali, alkil peroksit radikali, hidrojen peroksit, hidroperoksi radikali, nitrik oksit, hiperklorit gibi maddelerdir, Yerer (90).

Serbest radikallerin proteinlerde yaptığı hasarın büyüklüğü aminoasit kompozisyonlarına, aminoasitlerin lokalizasyonuna ve hasar gören proteinin tamir kabiliyetine bağlıdır. Proteinin hücresel lokalizasyonuna ve radikalın toksisite gücüne göre protein harabiyetinin boyutları değişebilir. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Hücre membranları poliansatüre yağ asitlerinden (PUFA) ve kolesterolden zengindir bu nedenle kolaylıkla oksidan radikallerden etkilenirler. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar, Emecen (91).

Fizyolojik şartlarda gerçekleşen pek çok hücresel aktivite oksidan oluşumuna yol açar. Bu oksidan moleküller, organizmanın canlılığı devam ettiği sürece, normal biyolojik işlemler sırasında oluşmalarının yanısıra, patolojik durumlarda da oluşur. İskemi, hemoraji, travma, entoksikasyonlar, radyoaktivite veya allerjik durumlarda mitokondrilerdeki aerobik solunum reaksiyon dengesi etkileneceği için, Elektron Transport Sisteminden (ETS) elektron kaçakları daha fazla olacak ve oksidan maddelerin miktarı da artacaktır. Sigara dumanı, kirli hava, ozon, nitrojen dioksit, benzen, kükürt dioksit gibi inhale edilebilen ksenobiyotikler de oksidan madde miktarını artırır. Alkol, uyuşturucu ve benzeri alışkanlık yapıcı maddeler de oksidan oluşumunu artırmaktadır. Oksidan madde oluşumunun engellemesinde ilk aşama oksidatif stres yaratıcı etkenlerin ortadan kaldırılmasıdır. Ayrıca doku hasarı ile oksidan oluşumuna neden olan biyokimyasal reaksiyonların inhibe edilmesi ve oksidan madde salgılayan hücrelerin inaktive edilmesi de etkili bir yöntemdir, Yerer (90).

4.12. Total Antioksidan Seviye

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidan, bu olaya da antioksidan savunma denir. Antioksidanlar, oluşan serbest radikalleri toplayıp, kararlı hale getirerek, zincir kırıcı etki ile serbest radikal üreten kimyasal reaksiyonları durdurarak, baskılayıcı etki ile reaksiyon hızını azaltarak, onarıcı etki ile biyolojik molekülerdeki hasarı onararak, organizmadaki antioksidan enzimler ile enzimatik olmayan antioksidanların sentezini arttırarak etki gösterirler, Kasapçopur (92), Kusano (93).

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler:

- 1) Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme toplayıcı etkidir. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.
- 2) Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya aktif olmayan şekle dönüştürme bastırıcı etkidir. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.
- 3) Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki zincir kırıcı etkidir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.
- 4) Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması onarıcı etkidir, Emecen (91).

Antioksidanlar, enzimatik ve non enzimatik olarak incelenir: Superoksit dismutaz (SOD) katalaz (CAT) glutatyon peroksidaz (GSH-Px) birinci derece enzimatlere glutatyon redüktaz (GR) ve glukoz 6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) ikinci derece enzimatlere örnek gösterilmektedir. Non-enzimatik olanlar ise: Mineral (Se, Zn), vitamin (A, C, K ve E) karotenoidler (β -karoten, likopen, lutein, zeaksantin), organosülfür bileşikleri (allium, alil sulfit indoller), düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar(GSH-Px, ürik asit), antioksidan kofaktörler (koenzim Q10) ve polifenoller şeklinde incelenmektedir. Ayrıca antioksidanlar eksojen (karoten C, A ve E vitamini) endojen (melatonin, SOD, GSH-Px, CAT) protein (melatonin), vitamin (C vitamini), iz element (Mg, Se), kompleks bileşik (kateşinler, epigallaktikateşin), hidrofilik (askorbik asit, ürat, flavonoidler), hidrofobik (β -karoten, α -tokoferol), direkt etkili (SOD, CAT), indirekt etkili (Vitamin E) olanlar

şeklinde gruplanabildiği gibi, membran (Vitamin A ve E, β -karoten) dolaşım (Vitamin C, aminoasitler ve polifenoller), sitosol (koenzim Q10), ve sistem (Se, Zn) antioksidanları şeklinde de sınıflandırılmaktadır, Yılmaz (94).

4.13. Oksidatif Stres İndeksi

Oksidatif stres serbest radikallerin ve reaktif oksijen ürünlerinin artması ile oluşur ve biyolojik makromoleküllerde şiddetli hasar oluşturarak metabolik bozukluklar meydana getirir, Özata (95). Vücudumuzda oksidatif stresi önleyen, enzimler ve endojen maddeler bulunur. Fakat bazen oksidanlar belirli bir düzeyin üzerine çıkar veya antioksidanlar yetersiz kalır. Denge bozulduğunda söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar. Bu zararlı etkilerin bütünü oksidatif stres olarak adlandırılır. Kasapçopur (92). Günümüzde oksidatif stresin; ateroskleroz, diyabet, kanser ve yaşlanma gibi birçok hastalığın etiyopatogenezinde rolü olduğu bilinmektedir, Büyüksu ve Yiğitbaşı(96), Çakatay (97).

5. MATERYAL VE METOD

5.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Santrifüj

Spektrofotometre

Hassas terazi

Distile su

Buzdolabı

PH metre

Manyetik karıştırıcı

Balon joje

Beher

96 kuyucuklu plak

Otomatik pipetler

Roche Cobas 6000 Biyokimya analizörü

5.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

Bu çalışma Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarına başvuran hastaların bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındıktan sonra rutin tetkik olarak alınan kanlarından elde edilen serumlar kullanıldı. Dışlama kriterleri gözönüne alınarak seçilen hastaların boy, kilo değerleri kaydedildi ve tansiyonları ölçüldü. Kilo ve boy oranları kullanılarak beden VKİ'leri kg/m^2 (kilogram olarak ağırlığın, metre olarak boyun karesine bölünmesi) formülü ile hesaplandı. Çalışmaya katılan 85 kişi VKİ değerlerine göre VKİ değeri 18.5-24.9 kg/m^2 arasında olan bireyler kontrol grubunu, VKİ > 24.9 olan kişiler olgu grubunu oluşturdu. Elde edilen serumlar Medipol Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalında aşağıda belirtilen yöntemlerle incelendi.

Çalışmada dışlama kriterleri; 18 yaşından küçük, 75 yaşından büyük olmak, sigara kullanıyor olmak, böbrek fonksiyon bozuklukları, hipertansiyon, kalp

hastalığı, osteoartroz, kanser, polikistik over hastalığı, enflamatuar ve enfeksiyöz hastalıkların varlığı olarak belirlendi.

5.3. Kan örneklerinin alınması ve saklanması

8 saatlik açlık sonrası sarı kapaklı düz tüplere alınan kanlar 4000 rpm da 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar -80 °C’de çalışma gününe kadar saklandı.

5.4. Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri

Çalışmaya alınan bireylerin serumlarından rutin analizler yapıldı. Glukoz, insülin, total kolesterol, HDL-K, LDL-K , trigliserid , CRP, HbA1C testleri İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Hastaneler kompleksinde Roche Cobas 6000 biyokimya analizöründe çalışıldı (Tablo 5.4.1.)

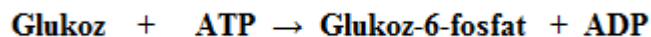
Tablo 5.4.1: Ölçülen rutin analizlerin ölçüm yöntemleri ve ölçümde kullanılan cihazlar

Analit	Analiz Örneği	Ölçüm Yöntemi	Kullanılan Cihaz
Glukoz	Serum	Fotometrik	Roche Cobas 6000
İnsülin	Serum	Elektrokemilüminesans	Roche Cobas 6000
Total Kolesterol	Serum	Fotometrik	Roche Cobas 6000
HDL Kolesterol	Serum	Fotometrik	Roche Cobas 6000
LDL Kolesterol	Serum	Fotometrik	Roche Cobas 6000
Trigliserid	Serum	Fotometrik	Roche Cobas 6000
CRP	Serum	İmmunokemilüminesans	Roche Cobas 6000
HbA1C	Serum	İmmunokemilüminesans	Roche Cobas 6000

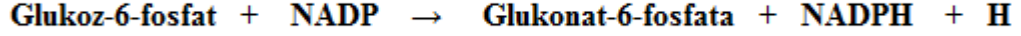
5.4.1. Glukoz

Glukoz ölçümü kat no: 04404483 kit kullanılarak yapıldı.

Hekzokinaz glukozun glukoz-6-fosfata ATP ile fosfarilasyonunu katalize eder.



Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz ortamda NADP bulunduğunda Glukoz-6-fosfatı glukonat-6-fosfata yükseltir. Reaksiyon sırasında NADPH oluşum oranı glukoz konsatrasyonu ile doğrudan orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.



Referans aralığı: 74-106 mg/dl (4.11-5.89 mmol/L)

5.4.2. İnsülin

İnsülin ölçümü kat no: 12017547 kit kullanılarak sandviç prensibi ile yapıldı.

1. İnkübasyon: 20 µL numuneden insülin, biotinlenmiş monoklonal insüline özgü antikor ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş monoklonal insüline özgü antikor bir sandviç kompleksi oluşturur.

2. İnkübasyon: Streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale gelir.

Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Bundan sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonunu indükler, bu da bir fotoçoğaltıcı ile ölçülür.

Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir kalibrasyon eğrisi ile tayin edilir.

Referans aralığı: 3-25 µIU/ml

5.4.3. CRP

CRP kat no:20764930 olan kit kullanılarak ölçüldü.

Partikül yüzeyi genişletilmiş immünotürbidimetrik testte, İnsan kaynaklı CRP, monoklonal anti-CRP antikorları ile kaplı lateks partikülleri ile aglütinasyon gösterir. Çökelti türbidimetrik olarak tayin edilir.

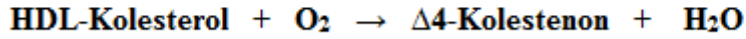
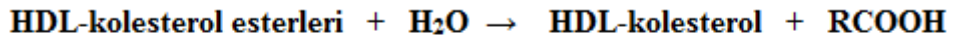
Referans Aralığı; 5 mg/L (< 0.5 mg/dL)

5.4.4. HDL Kolesterol

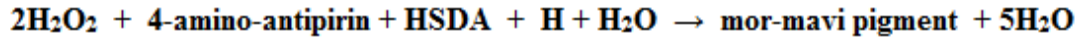
HDL-K kat no:04713109 kit kullanılarak ölçüldü.

Tets, homojen kolorimetrik enzim testidir. Magnezyum iyonları bulunduğu, dekstran sülfat PEG ile modifiye edilmiş enzimlere karşı direnç gösteren LDL-K, VLDL ve şilomikronlar ile seçici olarak suda çözünür kompleksler meydana getirir .HDL-K'deki kolesterol konsantrasyonu, amino gruplarına PEG bağlanmış kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz ile enzimatik olarak tayin edilir (yaklaşık %40).

Kolesterol esterleri kolesterol esteraz aracılığıyla serbest kolesterol ve yağ asitlerine kantitatif olarak parçalanır.



Peroksidaz bulunan ortamda oluşturulmuş hidrojen peroksit 4-amino antipirin ve HSDA (Sodyum (2-hidroksi-3-sülfopropil)-3.5-dimetoksianilin) ile reaksiyona girerek mor-mavi renk oluşturur. Bu rengin yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.

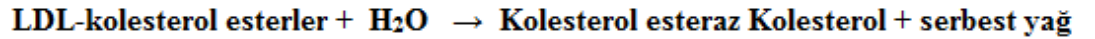


Referans aralığı: < 40 ≥ 60 mg/gL (1.04-1.56 mmol/L)

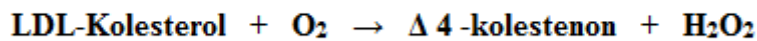
5.4.5. LDL Kolesterol

LDL-K Kolesterol kat no:o3038866 kit kullanılarak ölçüldü.

Homojen enzimatik kolorimetrik test.



Kolesterol esterleri, kolesterol esteraz aracılığıyla serbest kolesterol ve yağ asitlerine kantitatif olarak parçalanır.



Oksijen varlığında kolesterol, kolesterol oksidaz tarafından oksidize olarak Δ^4 -kolestenon ve hidrojen peroksiti oluşturur.

a) HSDA = Sodyum N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksianilin

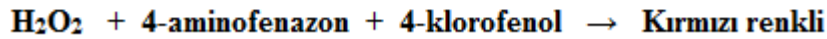
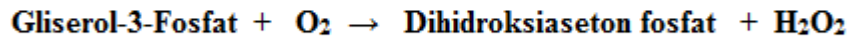
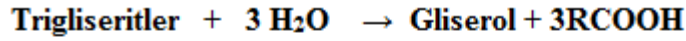
Peroksidaz varlığında, oluşan hidrojen peroksit 4-aminoantipirin ve HSDA ile reaksiyona girerek mor-mavi bir renk oluşturur. Renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.

Referans aralığı: 65-175 mg/dL (1,68-4,50 mmol/L)

5.4.6. Trigliserid

Trigliserid kat no:20767107 kit kullanılarak ölçüldü.

Bu yöntem, Wahlefeld tarafından yapılan ve trigliseridlerin gliserole hızlı ve



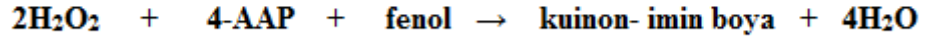
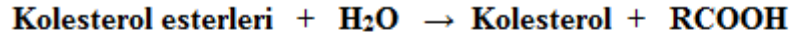
tam hidrolizi, ardından dihidroksiaseton fosfat ve hidrojen peroksit yükseltgenmesi için mikroorganizmalardan elde edilen lipoprotein lipazın kullanılması prensibine dayanmaktadır. Oluşan hidrojen peroksit, peroksidazın katalitik etkisi altında 4-aminofenazon ve 4-klorofenol ile reaksiyona girip kırmızı renk oluşturur (Trinder bitim noktalı reaksiyon). Oluşan rengin yoğunluğu trigliserid ile doğru orantılıdır.

Referans aralığı: < 150 mg/dL (1,70 mmol/L).

5.4.7. Total Kolesterol

Total-K kat no:03039773 kit kullanılarak ölçüldü.

Kolesterol esterleri kolesterol esterazın etkisi ile bölünür ve serbest kolesterol ile yağ asitleri ortaya çıkar. Kolesterol oksidaz daha sonra kolesterolün kolest-4en-3-on ve hidrojen peroksit yükseltgenmesini katalize eder. Peroksidaz bulunan ortamda oluşan hidrojen peroksit fenol ve 4-aminofenazonun oksidatif bağlanmasını etkileyerek kırmızı renk oluşturur.



Oluşan renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Absorbansdaki artış ölçülerek tayin edilir.

Referans aralığı: 0,1- 20,7 mmol/ L (3,86- 800 mg/dL).

5.4.8. HbA1C

HbA1C kat no:05336163 kit kullanılarak ölçüldü.

Bu yöntemde, lökositlerin neden olabileceği etkileşimi ortadan kaldırmak için hemoliz reaktifi içinde deterjan olarak Tetradesiltrimetilamonyum bromür (TTAB) kullanılır (TTAB lökositleri parçalamaz). Kararsız HbA1C' nin uzaklaştırılması için numunede ön işlem gerekli değildir. β -zinciri N-terminal kısmında glikozillenmiş olan ve HbA1C'ninkine özdeş antikor tarafından tanınabilir bölgeleri olan tüm hemoglobin varyantları bu test çalışmasında tayin edilir.

Referans aralığı: 0.186-1.61 mmol/L (0.3-2.6 g/dL)

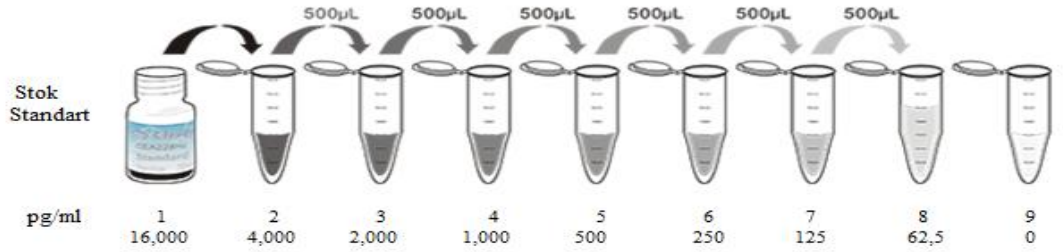
5.5. Elisa Yöntemi ile Serumda Resistin Ölçülmesi

Çalışma Prensipleri: Resistin, Elisa yöntemiyle çalışan Cloud-Clone Corp Elisa marka kit kullanılarak (Kat no:SEA847Hu) ölçüldü. Bu yöntemde serum örnekleri standartlar ve örnekler monoklonal anti-human resistin antikoruna ile kaplı kuyucuklara konulur. Üzerine biyotinlenmiş ikinci monoklonal anti-human antikor eklenir. Bunu takiben kuyucuklara HRP enzim konjugatı eklenerek biyotinlenmiş antikorlarla bağlanması sağlanır. İkinci inkübasyondan sonra kuyucuklardaki bağlı olmayan antikor enzim konjugatı yıkanarak uzaklaştırılır. Kuyucuklara kromojen bir substrat olan tetrametilbenzidin (TMB) eklenir. Daha sonra asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durdurulur. Meydana gelen sarı renk 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Oluşan rengin şiddeti örnekteki mevcut resistin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Standart resistin konsantrasyonlarına karşılık

gelen absorbans değerleri ile standart grafik çizilir Bu standart grafik kullanılarak numunelerin resistin konsantrasyonların pg/ml cinsinden hesaplanır.

Deney Prosedürü

1. Tüm çözeltiler ve numuneler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi.
2. Birinci kuyucuğa 100 µl kör, diğer 5 kuyucuğa hazırladığımız standartları ilave edildi.



Şekil 5.5.1: Standart çalışma dilüsyonlarının hazırlanması

3. Serum numunelerimizi 50 kat dilue edildi. 10 µl numune + 490 µl serum fizyolojik ile sulandırıldı.
4. Numuneler sulandırıldıktan sonra her bir kuyucuğa 100 µl ilave edildi.
5. Mikrokuyucukların üzeri özek kapatıcısı ile kapatıldı ve Elisa karıştırıcısında 200 rpm'de, 2 saat 37°C ısıda karıştırılarak bekletildi.
6. 2 saat inkubasyon sonunda mikrokuyucuklar boşaltıldı ancak yıkanmadı.
7. Detection Reagent A Assay Diluent A ile 1:100 oranında dilue edildi. Sonra tüm kuyucuklara 100 µl Detection Reagent çalışma soösyonu ilave edildi ve 1 saat 37°C karıştırıcıda bekletildi.
8. Yıkama soösyonu 20 ml alınıp 580 ml deyonize su ile 600 ml'ye tamamlandı. 350 µl yıkama solösyonu ile 1 defa yıkadıktan sonra 1-2 dakika bekleyip, işlem 3 defa tekrarlandı.
9. Detection Reagent B Assay Diluent B ile 1:100 oranında dilue edildi. Sonra tüm kuyucuklara 100 µl detection Reagent çalışma soösyonu ilave edildi ve 30

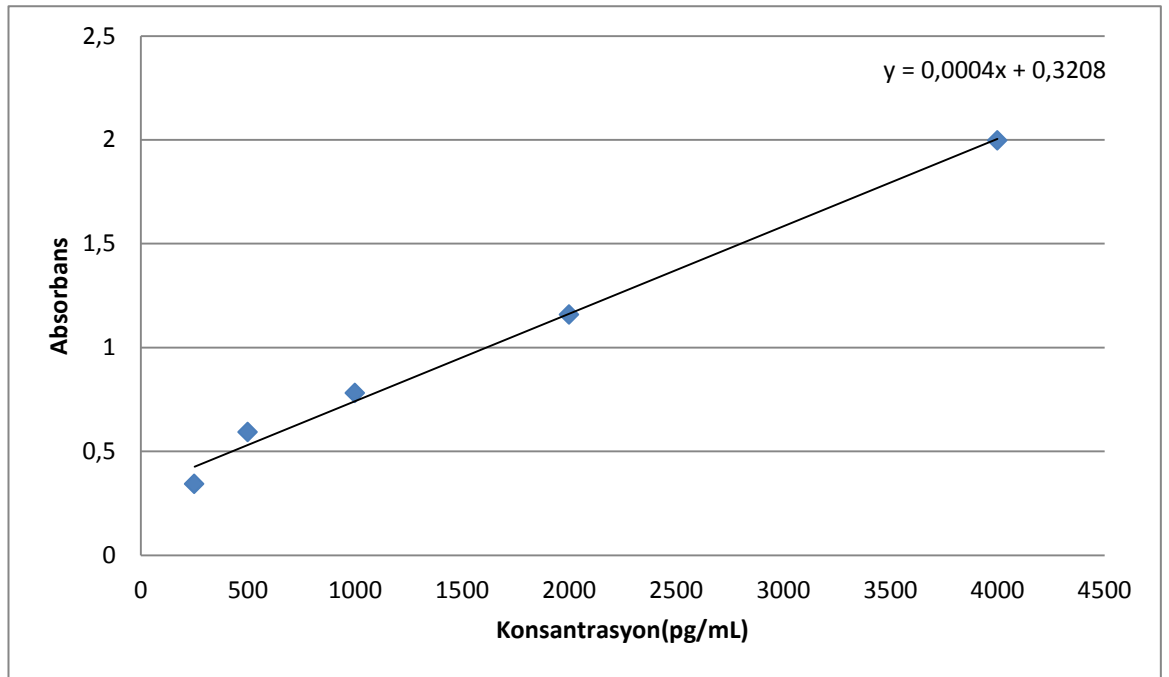
dakika 37°C karıştırıcıda bekletildi.

10. Kuyucuklar yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkanır.

11. Kuyucuklara 90 µl Substrate solusyonu ilave edildi ve 15-25 dakika 37°C ısıda, karanlıkta bekletildi.

12. Tüm kuyucuklara 50 µl durdurma solüsyonundan eklendi .

13. Spektrofotometrede 450 nm oluşan rengin absorbansı okundu. Çalışılan resistin standartları ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu, örneklerin değerleri hesaplandı.



Şekil 5.5.2:Resistin Kalibrasyon eğrisi

Gün içi ve günler arası varyasyon katsayısı sırasıyla %8 ve %10'dur.

5.6. Total Antioksidan Seviye Tayini

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur, Erel (98).

R1: 0,4 M Asetat Tamponu (p H:5.8) : Na Asetat ve CH₃COOH içerir.

0,4 M 100 ml CH₃COOH çözeltisi (Kullanılan CH₃COOH Molaritesi 17,5 mol / L)

- 100 ml' lik balon jøjeye bir miktar deiyonize su alınır. Üzerine 2,28 ml

CH₃COOH ilave edilerek deiyonize su ile 100 ml' ye tamamlanır.

0,4 M 100 ml Na Asetat çözeltisi (Na asetat molekül ağırlığı 136,08 g / mol)

- 100 ml' lik balon jojeye bir miktar deiyonize su alınır. Hassas terazide 5,44 gr Na asetat tartılarak balon joje içerisine ilave edilir ve çözülür. Deiyonize su ile 100 ml' ye tamamlanır.
- İçerisinde manyetik prob ve pH metre bulunan bir beher manyetik karıştırıcı üzerine yerleştirilir. Hazırlanan Na asetat ve CH₃COOH çözeltileri p H:5,8 olacak şekilde azar azar ve dikkatli bir şekilde ilave edilir.

R2: 30 m M Asetat tamponu (p H: 3,6) , 10 m M ABTS reagent , 1000 ml için 278 µl H₂O₂ , % 10 Etilen glikol

30 m M Asetat tamponu (p H: 3,6) Na Asetat ve CH₃COOH içerir.

30 m M 50 ml Na Asetat (Na Asetat molekül ağırlığı = 136,08 g / mol

- 50 ml' lik balon jojeye bir miktar deiyonize su alınır. Hassas terazide 0,204 gr Na Asetat tartılarak balon joje içerisine ilave edilir ve çözünmesi sağlanır. Deionize su ile 50 ml' ye tamamlanır.

30 m M 100 ml CH₃COOH çözeltisi

R1 için hazırlanan 0,4 M CH₃COOH çözeltisi kullanılarak hazırlanır.

- 100 ml' lik balon jojeye bir miktar deiyonize su alınır. Üzerine dikkatlice 7,5 ml 0,4 M CH₃COOH çözeltisi ilave edilir. Deiyonize su ile 100 ml' ye tamamlanır
- Hazırlanan Na Asetat ve CH₃COOH çözeltileri R1 de hazırlanan asetat tamponu ile aynı prosedürde p H: 3,6 olacak şekilde birleştirilir.
- Hazırlanan asetat tamponu 100 ml' lik balon jojeye alınır. Diğer reaktiflerde ilave edileceği için balon jojenin bir kısmı boş bırakılır.

100 m M ABTS reagent (Kullanılan ABTS reagent Molaritesi 0,01 ve molekül ağırlığı 548 g / mol)

- 0,548 gr ABTS reagent tartılır ve daha önceden hazırlanmış olan 30 m M asetat tamponu içerisine ilave edilerek çözülür.

1000 ml için 278 µl H₂O₂

- Toplam çözelti hacmimiz 100 ml olduğu için 27,8 µl H₂O₂ 30 m M Asetat tamponu ve ABTS reagent içeren çözelti içerisine ilave edilir.

%10 Etilen glikol

- 100 ml için 10 ml Etilen glikol 30 m M asetat tamponu , ABTS reagent ve H_2O_2 içeren çözelti üzerine ilave edilir.
- Toplam hacim 30 m M asetat tamponu ile 100 ml' ye tamamlanır.
- Hazırlanan çözelti 24 saat bekletilir. Başlangıçta su yeşili olan çözelti bekledikçe koyu yeşil – lacivert renk alır.

Standart çözelti : 0,1 M (p H: 8) Tris tamponu içinde 1m M potasyum heksosiyanoferat ($C_6Fe_3N_6$) hazırlanır.

0,1 M (p H: 8) Tris tamponu: Trizma HCl ve Trizma Base içerir.

0,1 M 100 ml Trizma HCl (Trizma HCl molekül ağırlığı 157,60 g / mol)

- 100 ml' lik balon jöjeye bir miktar deiyonize su alınır. Üzerine 1,576 gr Trizma HCl ilave edilerek çözülür ve deiyonize su ile 100 ml' ye tamamlanır.

0,1 M 100 ml Trizma Base (Trizma Base molekül ağırlığı 121,14 g / mol)

- 100 ml' lik balon jöjeye bir miktar deiyonize su alınır. Üzerine 1,211 gr Trizma Base ilave edilerek çözülür ve deiyonize su ile 100 ml' ye tamamlanır.
- İçerisinde manyetik prob ve p H metre bulunan bir beher manyetik karıştırıcı üzerine yerleştirilir. Hazırlanan Trizma HCl ve Trizma Base çözeltileri p H:8 olacak şekilde azar azar ve dikkatli bir şekilde ilave edilir.

1 m M Potasyum Heksosiyanoferat ($C_6Fe_3N_6$) (potasyum heksosiyanoferat molekül ağırlığı 329,24 g / mol)

- 100 ml' lik balon jöjeye bir miktar Trizma tamponu alınır. Üzerine 0,0329 gr $C_6Fe_3N_6$ ilave edilerek çözülür ve Trizma tamponu ile 100 ml' ye tamamlanır.

Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksi H_2O_2 ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu arttırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu azaltırlar. Metod, numunede bulunan antioksidanların, kullanılan ayraçlardaki koyu yeşil renkli ABTS⁺ (2,2" -azinobis-3-

etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) radikal katyonunu indirgeyerek ABTS molekülüne dönüştürmesi esasına dayanmaktadır. Numunede bulunan antioksidan miktarına bağlı olarak değişebilen, ABTS+ radikalinin ABTS" ye indirgenme oranı attıkça, koyu yeşil olan renk açılmaya başlar Erel (99). Spektrofotometrede 658 nm’de reaksiyonun absorbansı ölçülür, Erel (98), Bulut (100), Süner (101).

Deneyin yapılışı

2400 rpm 10 dk santrifüj edilerek ayrılan serumlar tablo 5.6.1’ e göre çalışıldı. 96’ lık plate’ lere pipetlenen çözelti ve örneklerin 658 nm dalga boyunda spektrometre absorbansları ölçüldü.

Tablo 5.6.1: Total Antioksidan Ölçümü Çalışma Prosedürü

	R1	R2	Standart	Serum
Numune	100 µl	15 µl		6 µl
Standart	100 µl	15 µl	6 µl	
Kör	100 µl	15 µl		

Kontrol ve hasta gruplarımızın Total Antioksidan Molariteleri (TAS) numunenin absorbansı , standartın absorbansı ve standartın molaritesi kullanılarak aşağıdaki gibi hesaplanıldı.

Numunenin Total Antioksidan Molaritesi = Numunenin absorbansı / Standartın absorbansı * Standartın Molaritesi

5.7. Total Oksidan Seviye Tayini

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir, Erel (5).

R1: Fox solüsyonu 140 m M NaCl

25 m M Sülfirik asit

Fox solüsyonu içerisine 150 m M D-Sorbitol + 250 µM X-orange

250 ml Fox solüsyonu

140 m M NaCl (NaCl molekül ağırlığı 58,44 g / mol)

- 250 ml’ lik balon jojeye bir miktar deiyonize su alınır ve üzerine 2,05 gr NaCl tartılarak ilave edilir ve çözünmesi sağlanır.

250 m M Sülfirik asit (Molaritesi 18 g / mol)

- İçerisinde NaCl ve deiyonize su bulunan balon jojeye 0,374 ml sülfirik asit eklenir. Toplam hacim deiyonize su ile 250 ml' ye tamamlanır.
- R1 için 250 ml' lik Fox solüsyonunun 225 ml' si , R2 için ise 25 ml' si kullanılır.

150 m M D-sorbitol (D Sorbitol molekül ağırlığı 182,12 g/ mol)

6,15 g D sorbitol 225 ml fox solüsyonunun içerisine ilave edilir.

250 µM X-orange (X orange molekül ağırlığı 760,6 g / mol)

0,043 g X orange 225 ml fox solüsyonunun içerisine ilave edilir.

R2: Fox solüsyonu içerisine 10 m M 4-Hidroksibenzoik asit + 5 m M Amonyum Fe₂+SO₄

10 m M 4-Hidroksibenzoik asit (molekül ağırlığı 138,12 g / mol)

0,035 g 25 ml fox solüsyonu içerisine ilave edilir.

5 m M Amonyum Fe₂+SO₄ (Amonyum Fe₂+SO₄ molekül ağırlığı 392,14 g / mol)

0,049 g 25 ml fox solüsyonu içerisine ilave edilir.

Standart: 50 ml 20 µM H₂O₂ (Kullanılan H₂O₂ yoğunluğu 1,11 g / ml

0,000102 ml burada V₂ değeri çok düşük olduğundan dolayı dilüsyon yapıldı. Çözelti 4 kere 10 kat dilue edildi ve 10⁴ kat dilüsyon gerçekleşti. Bunun için 4 adet deney tüpü alındı. 1. tüp boş bırakılarak diğer deney tüplerine 9 ml deionize su konuldu. İlk deney tüpüne % 30' luk 2 ml H₂O₂ alındı. İlk tüpten 1 ml alınarak 2. tüpe aktarıldı ve seri dilüsyon yapıldı.

- Stok H₂O₂ den 1 ml alınıp deionize su ile 50 ml' ye tamamlanır.

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bileşik oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrede 658 nm'de ölçülmektedir. TOS analizi H₂O₂ ile kalibre edilir ve sonuçlar H₂O₂ equivalent litre (µmol H₂O₂ Equiv./L) olarak ifade edilmektedir, Erel (5).

Tablo 5.7.1: Total Oksidan Ölçümü Çalışma Prosedürü

	R1	R2	Standart	Serum
Numune	112,5 µl	5 µl		17,5 µl
Standart	112,5 µl	5 µl	17,5 µl	
Kör	112,5 µl	5 µl		

Kontrol ve hasta gruplarımızın Total Oksidan Molaritesi (TOS) numunenin absorbansı , standartın absorbansı ve standartın molaritesi kullanılarak aşağıdaki gibi hesaplandı.

Numunenin Total Oksidan Molaritesi = Numunenin absorbansı / Standartın absorbansı * Standartın Molaritesi

5.8.Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması

TAS ve TOS ölçümleri yapıldıktan sonra, oksidan ve antioksidan dengeye ilişkin daha net yorum yapılmasına olanak veren oksidatif stres indeksi aşağıdaki formüle göre hesaplandı, Erel (5).

Oksidatif Stres İndeksi = TOS / (TAS * 100)

OSİ referans aralığı = 0-3

5.9. İstatistiksel Analiz

Çalışmada 61 obez ve 24 sağlıklı kişinin verileri için İstatistiksel analizler Windows işletimi sistemi SPSS (versiyon 17, Chicago, IL, USA) programı ile değerlendirildi. Çalışmamızda obez hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında TAS, TOS, Resistin, Glukoz, HDL, LDL, TG, T.Kolesterol, İnsülin, CRP, HbA1C için grup dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Grup dağılımlarında normal dağılım gösteren parametreler için Student t testi, İnsülin, CRP gibi normal dağılıma uymayan parametreler için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Yapılacak diğer bir istatistiksel analiz için VKİ düzeylerine göre, fazla kilolu ve obez olarak 2 grup (BKİ düzeyleri, sırasıyla, 25-29,99 ve ≥ 30) ve VKİ düzeyleri $< 24,99$ olan bireylerden de kontrol grubu oluşturuldu. Grupların Kolmogorov-Smirnov testi

ile grup dağılımları değerlendirildi. TAS, TOS, OSİ, Resistin, Glukoz, HDL, LDL, TG, T.Kolesterol, HbA1C grup dağılımları arasındaki karđılařtırmalar one way Anova Testi kullanılarak değerlendirildi. İnsülin, CRP normal dağılıma uymadığı için kontrol düzeylerine göre gruplar arası istatistiksel değerlendirme için Kruskall-Wallis nonparametrik test kullanıldı. Gruplar arasında korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analizi testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p \leq 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

6.BULGULAR

Bu çalışma 61 obez hasta ve 24 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 85 birey üzerinde yapıldı. Çalışma grubunu oluşturan tüm bireylerin yaşları 18 ile 75 arasında değişmekteydi. Ortalama yaş $45,58 \pm 13,27$ idi. Çalışmaya alınan sağlıklı kontrol grubunun 13'ü erkek, 11'i kadın, obez hastaların 37'i erkek, 24'ü kadın olmak üzere, toplam çalışma grubunun 35'i (% 42) kadın, 50'i (% 58) erkek idi. Kontrol grubunda VKİ (kg/m^2) $23,52 \pm 0,89$ iken hasta grubunda VKİ $33,76 \pm 6,15$ olarak bulundu. Hasta grubunun VKİ değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Tablo 6.1: Obez Olmayan Sağlıklı ve Obez Olan Bireylerin Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırması

	Hasta Grubu (ort $\pm$ SD) N:61	Kontrol Grubu (ort $\pm$ SD) N:24	P
TAS (Trolox Eqv./L)	$0,81 \pm 0,13$	$0,93 \pm 0,11$	<0,001
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv. / L)	$28,26 \pm 6,31$	$26,96 \pm 5,49$	0,458
OSİ (AU)	$35,63 \pm 8,67$	$29,23 \pm 6,25$	<0,001
Resistin (pg/ml)	$217,93 \pm 106,4$	$218 \pm 112,16$	,912
Glukoz (mg/dL)	$151,96 \pm 69,05$	$103,44 \pm 15,87$	<0,001
HDL-K(mg/dL)	$47,65 \pm 13,52$	$53,22 \pm 17,82$	0,305
LDL-K(mg/dL)	$121,98 \pm 37,88$	$119,35 \pm 34,45$	0,758
TG (mg/dL)	$158,13 \pm 85,36$	$126,14 \pm 82,92$	0,035
T. Kol (mg/dL)	$198,35 \pm 40,9$	$195,46 \pm 41,36$	0,657
İnsülin (uU/ml)	$17,21 \pm 20,4$	$10,83 \pm 3,86$	0,072
CRP (mg/L)	$26,63 \pm 136,80$	$4,95 \pm 8,5$	0,062
HbA1C (%)	$6,86 \pm 1,68$	$5,42 \pm 0,47$	<0,001

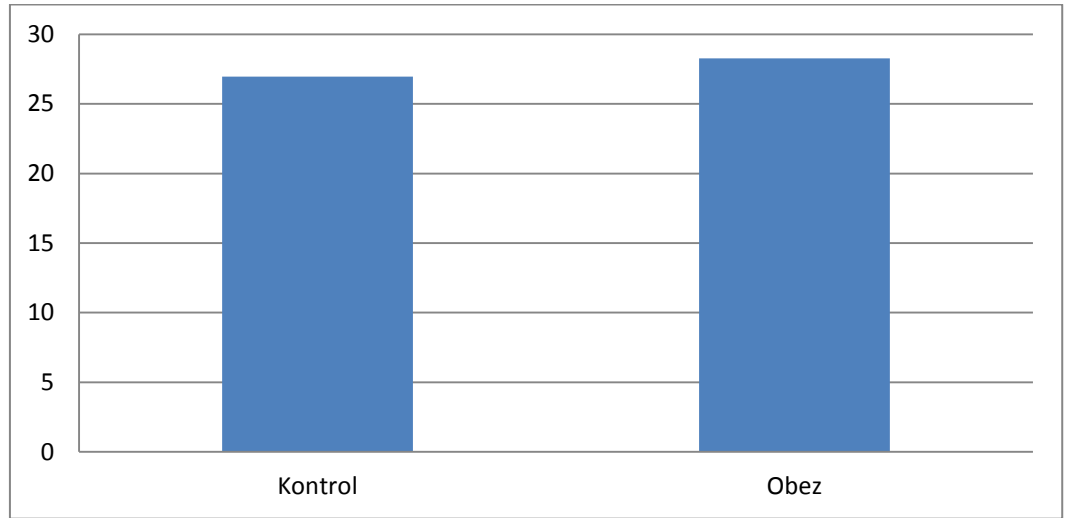
$p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Total.Kolesterol (T.Kol), HDL Kolesterol (HDL-K), LDL-Kolesterol(LDL-K),
Trigliserit (TG)

Obez ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

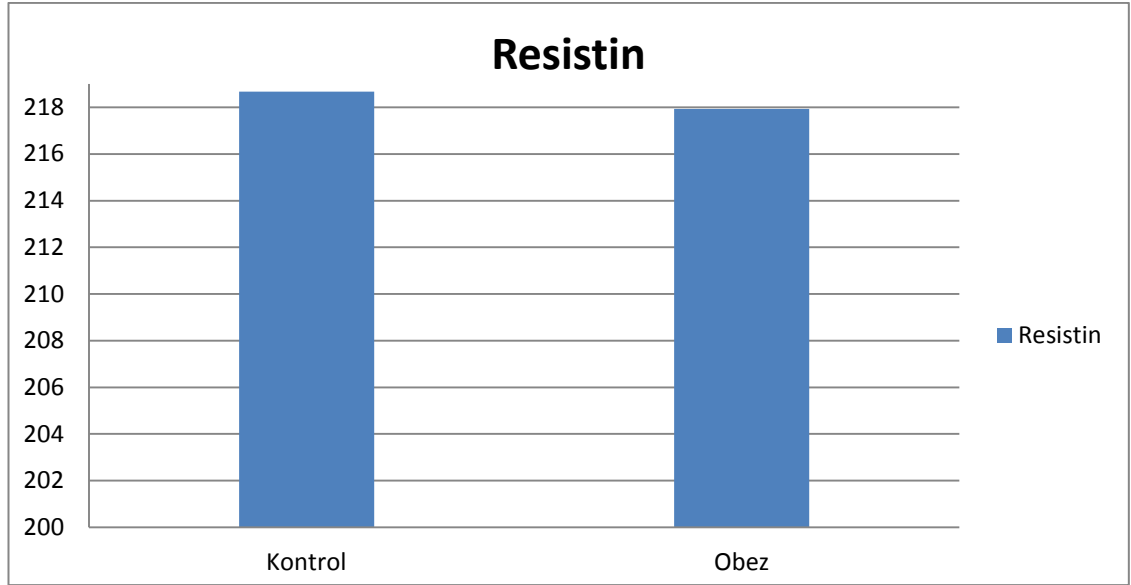
Tablo 6.1 'de Kontrol ve obez hasta grupları TAS, TOS, OSİ ortalamaları açısından karşılaştırılarak değerlendirildi. Obez hastaların TAS değerleri ortalaması $0,81 \pm 0,13$ kontrol grubu TAS değerleri ortalaması $0,93 \pm 0,11$ idi. Serum TAS seviyeleri açısından hasta grubunda TAS değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p<0,001$) (Şekil 6.3).

Serum TOS seviyelerine bakıldığında hasta grubunda ($28,26 \pm 6,31$) kontrol grubuna ($26,96 \pm 5,49$) göre rakamsal olarak yükseklik gözlemlendiği halde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 6.1).

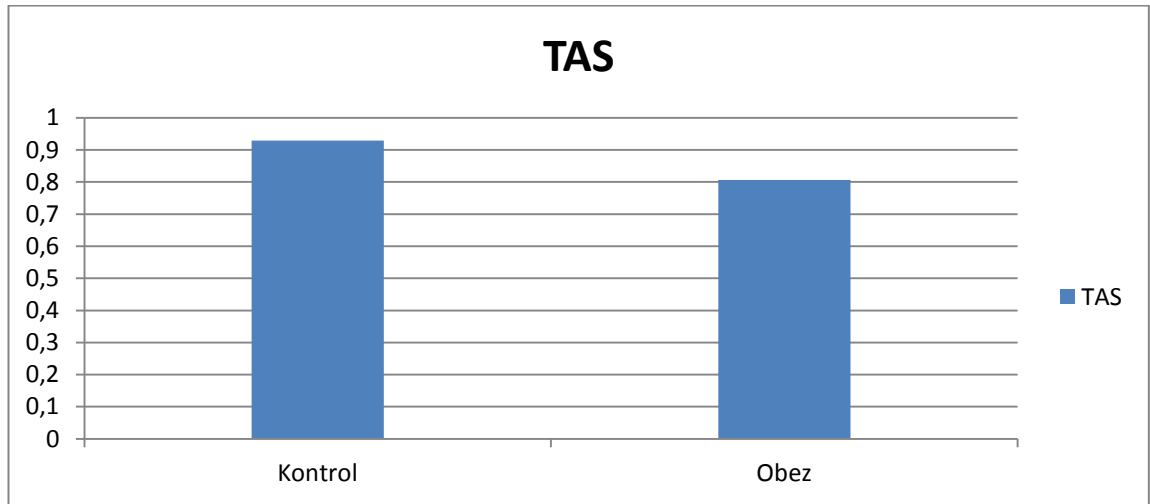


Şekil 6.1: Obez Olmayan Kontrol Grubu ve Obez Bireylerin TOS Değerleri

Resistin değerleri kontrol ve hasta grubunda istatistiksel olarak farklılık göstermedi ($p>0,05$). (Tablo 6.1) (Şekil 6.2).

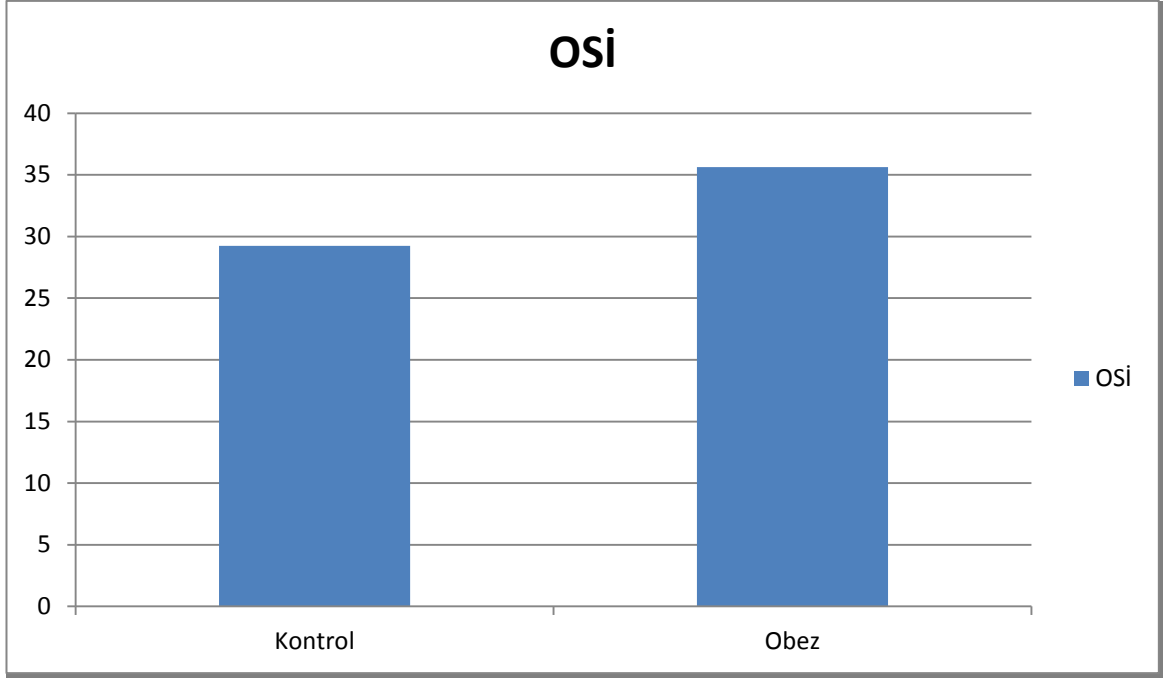


Şekil 6.2: Obez Olmayan Kontrol Grubu ve Obez Bireylerin Resistin Değerleri

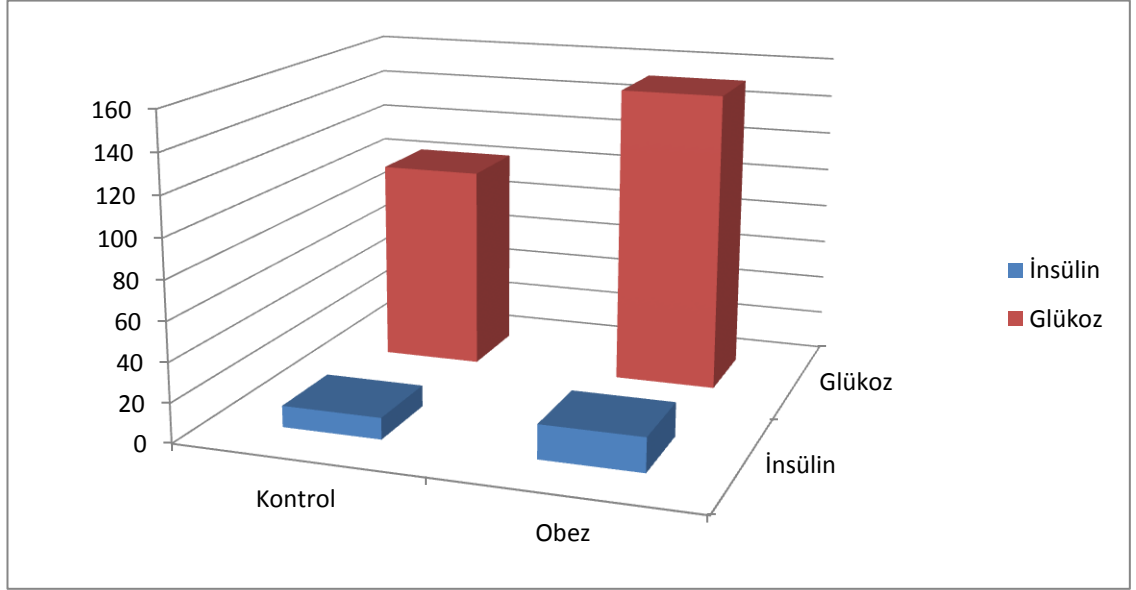


Şekil 6.3: Obez Olmayan Kontrol Grubu ve Obez Bireylerin TAS Değerleri

OSİ değerleri ortalamasında ise kontrol grubu ile obez hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$) (Şekil 6.4). Obez hasta grubunda daha yüksek değerler bulundu.

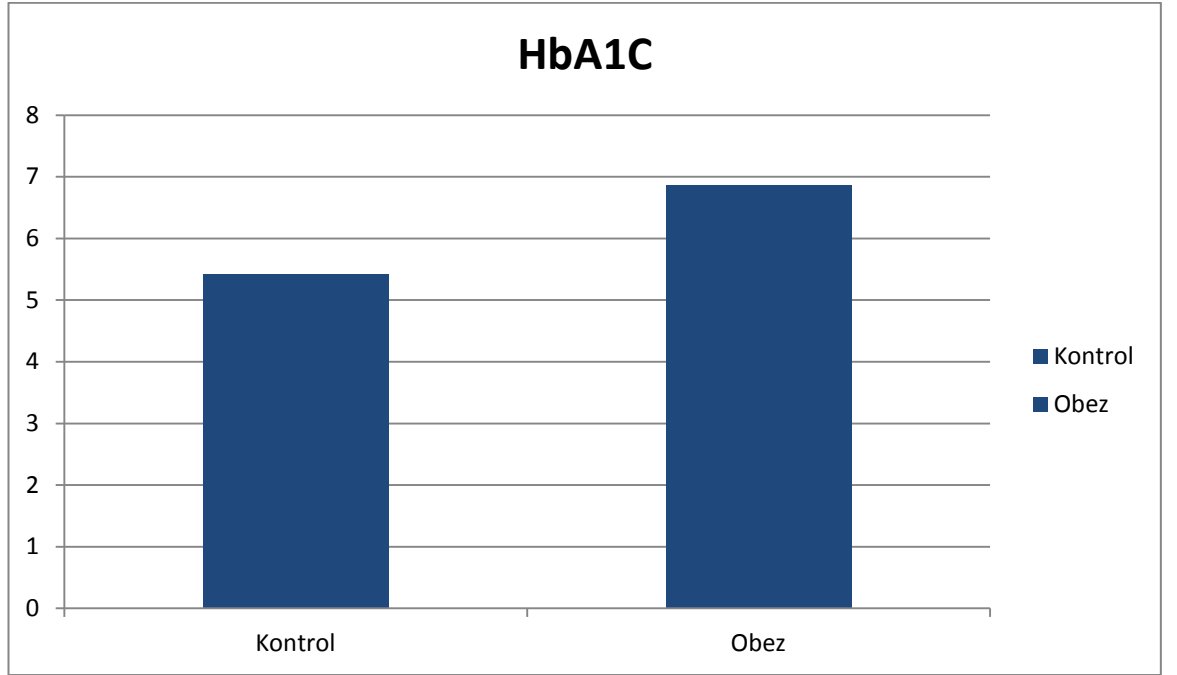


Şekil 6.4: Obez Olmayan Kontrol Grubu ve Obez Bireylerin OSİ Değerleri



Şekil 6.5: Obez Olmayan Kontrol Grubu ve Obez Bireylerin Glukoz ve İnsülin Değerleri

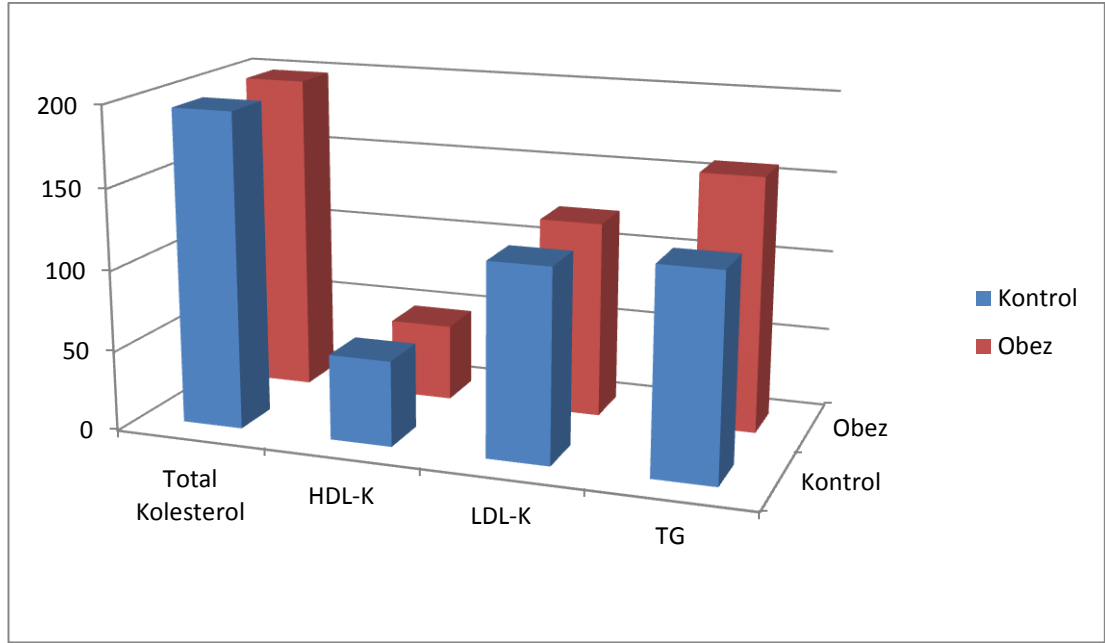
HbA1C ve glukoz değerleri obez hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).



Şekil 6.6: Obez Olmayan Kontrol Grubu ve Obez Bireylerin HbA1C değerleri

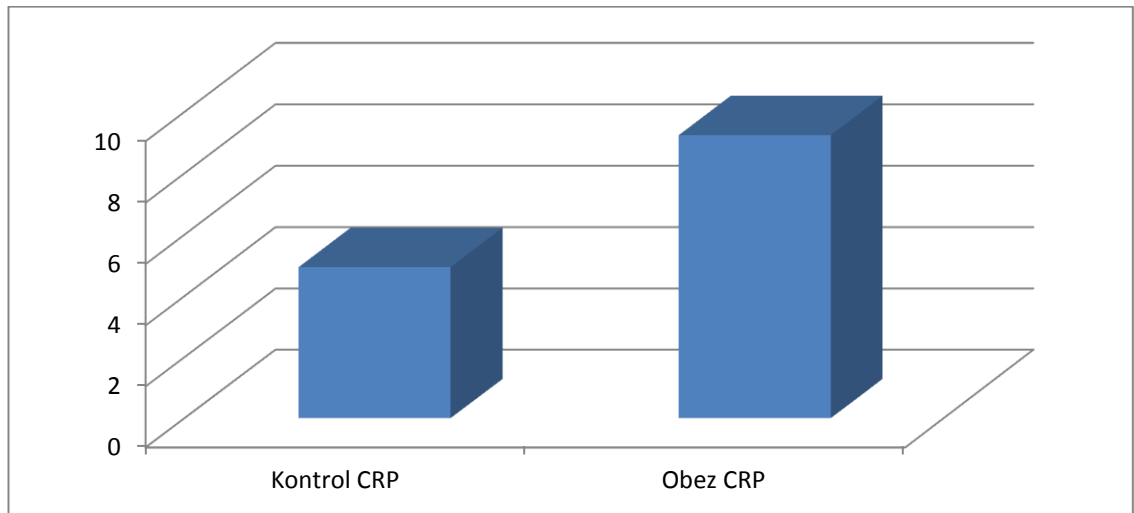
Gruplar arasında HDL-K rakamsal olarak hasta grubunda daha düşük, LDL-K ve Total Kolesterol daha yüksek olmasına karşın istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.1’de).

TG değerleri obez hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).



Şekil 6.7: Obez Olmayan Kontrol Grubu ve Obez Bireylerin Total Kolesterol , HDL-K, LDL-K ve Trigliserit Değerleri

Hasta grubunun CRP değerine ($26,63 \pm 136,80$) bakıldığında rakamsal olarak kontrol grubuna ($4,95 \pm 8,5$) göre 5 kat daha fazla CRP değeri bulunmuştur. Ancak bu fark istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).



Şekil 6.8: Obez Olmayan Kontrol Grubu ve Obez Bireylerin CRP Değerleri

Tablo 6.2: Klinik laboratuvar parametreler ile ve VKİ arasındaki korelasyon ilişkisi

	VKİ	TAS	TOS	OSİ	Glukoz	HDL	LDL	TG	TKol	İnsülin	CRP	HbA1C
VKİ	1											
TAS	-,450*	1										
TOS	,182	,177	1									
OSİ	,440*	-,471*	,774**	1								
Glukoz	,376**	,095	,209	,127	1							
HDL	-,131	,219*	-,342**	-,160	-,230*	1						
LDL	,097	,027	,055	,056	-,231*	,112	1					
TG	,132	,196	,523**	,337**	,310**	-,461**	,057	1				
TKol	,078	,068	,115	,053	-,084	,213	,832**	,197	1			
İnsülin	,145	,068	,340**	,372**	,040	-,127	,021	,100	,041	1		
CRP	,216*	,102	-,006	-,066	,098	,019	,046	,018	,067	-,067	1	
HbA1C	,365**	,109	,237*	,128	,754**	,297**	-,077	,299**	,054	,007	,164	1
Resistin	,223	,014	,086	,096	-,021	,002	,094	-,172	,021	-,053	,076	,022

*p<0,05 , **p<0,01 , ***p<0,001 anlamlılık düzeyini göstermektedir.

Klinik laboratuvar parametreler ile VKİ arasındaki ilişkiler Tablo 6'da korelasyon katsayıları ile birlikte yer almaktadır. Tabloya göre:

TAS ile VKİ arasında negatif yönde korelasyon görüldü ($p<0.05$).

OSİ ile VKİ, TOS arasında pozitif ve TAS ile negatif yönde korelasyon görüldü ($p<0.05$).

Glukoz ile VKİ arasında pozitif yönde korelasyon görüldü ($p<0.05$).

HDL ile TOS ve glukoz arasında negatif yönde, TAS arasında pozitif yönde korelasyon görüldü ($p<0.05$).

TG ile TOS, OSİ, glukoz ile pozitif, HDL-K ile negatif yönde korelasyon görüldü ($p<0.05$).

T Kol ile LDL-K arasında pozitif yönde korelasyon görüldü ($p<0.05$).

İnsülin ile TOS ve OSİ arasında pozitif yönde korelasyon görüldü ($p<0.05$).

CRP ile VKİ arasında pozitif yönde korelasyon görüldü ($p<0.05$).

HbA1C ile VKİ, TOS, Glukoz, Triglisericid pozitif, HDL-K ile negatif yönde korelasyon görüldü ($p<0.05$).

Ölçtüğümüz sitokinlerden Resistin ile VKİ, glukoz, TAS, TOS, OSİ, T.kolesterol, triglisericid, HDL-K, LDL-K, CRP, HbA1c arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. ($P>0.05$)

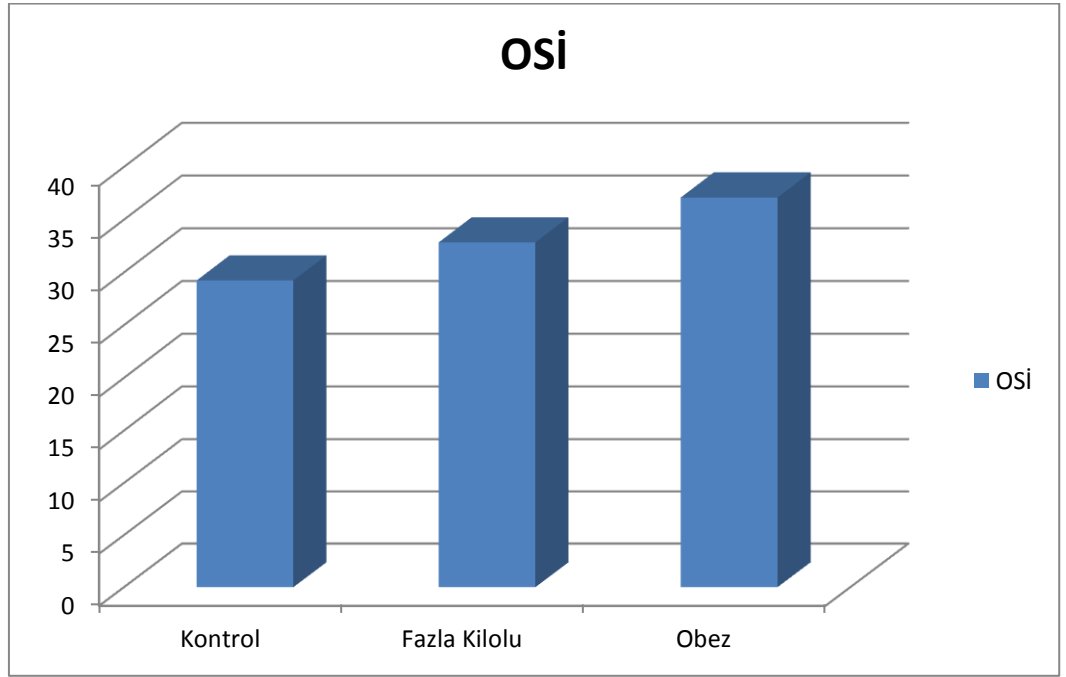
Çalışmanın ikinci aşamasında VKİ 'ne göre normal ($VKİ <24.9$), fazla kilolu ($VKİ:25-29.9$) obez ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) olarak ayrılan 3 grubun TAS, TOS, OSİ, Resistin, Glukoz, HDL-K, LDL-K, TG, T Kol., İnsülin, CRP değerleri karşılaştırılmıştır. (Tablo 6.3.).

Tablo 6.3: Normal, Fazla Kilolu, Obez Grupların Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırması

.		N	Ortalama	Std. Sapma	P
TAS (Trolox Eqv./L)	Normal	24	0,93	0,11	<0,001
	fazla kilolu	21	0,88	0,16	
	Obez	40	0,77	0,10	
TOS (μ mol H ₂ O ₂ Eqv. / L)	Normal	24	26,97	5,49	0,688
	fazla kilolu	21	28,15	4,95	
	Obez	40	28,33	6,99	
OSİ (AU)	Normal	24	29,23	6,25	<0,001
	fazla kilolu	21	32,84	6,80	
	Obez	40	37,09	9,26	
Resistin (pg/ml)	Normal	24	218,67	2,24	0,896
	fazla kilolu	21	185,38	2,70	
	Obez	40	235,03	2,25	
Glukoz (mg/dl)	Normal	24	103,44	15,88	<0,001
	fazla kilolu	21	137,12	39,16	
	Obez	40	159,76	79,80	
HDL (mg/dl)	Normal	24	53,22	17,82	0,350
	fazla kilolu	21	48,30	15,46	
	Obez	40	47,32	12,59	
LDL-K (mg/dl)	Normal	24	119,35	34,45	0,567
	fazla kilolu	21	115,28	30,18	
	Obez	40	125,50	41,28	
Trigliserid (mg/dl)	Normal	24	126,14	82,92	0,068
	fazla kilolu	21	169,20	83,44	
	Obez	40	152,32	86,84	
T.Kolesterol (mg/dl)	Normal	24	195,46	41,36	0,958
	fazla kilolu	21	197,42	35,81	
	Obez	40	198,84	43,90	
İnsülin (uU/ml)	Normal	24	10,83	3,86	0,198
	fazla kilolu	21	14,28	7,16	
	Obez	40	18,76	24,61	
CRP (mg/L)	Normal	24	4,95	8,46	0,081
	fazla kilolu	21	6,71	9,88	
	Obez	40	37,09	168,57	
HbA1C(%)	Normal	24	5,42	0,47	<0,001
	fazla kilolu	21	6,69	1,36	
	Obez	40	6,95	1,84	

Tablo 6.3'e bakıldığında, gruplar arasında TAS değerleri arasında anlamlı farklılık görüldü ($p<0,001$). Farklılık obez hasta grubunun düşük TAS değerlerinden kaynaklanıyordu.

OSI değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Bu farklılık obez hasta grubunun değişmeyen TOS düzeylerine rağmen anlamlı şekilde düşen TAS düzeylerinden kaynaklandı.

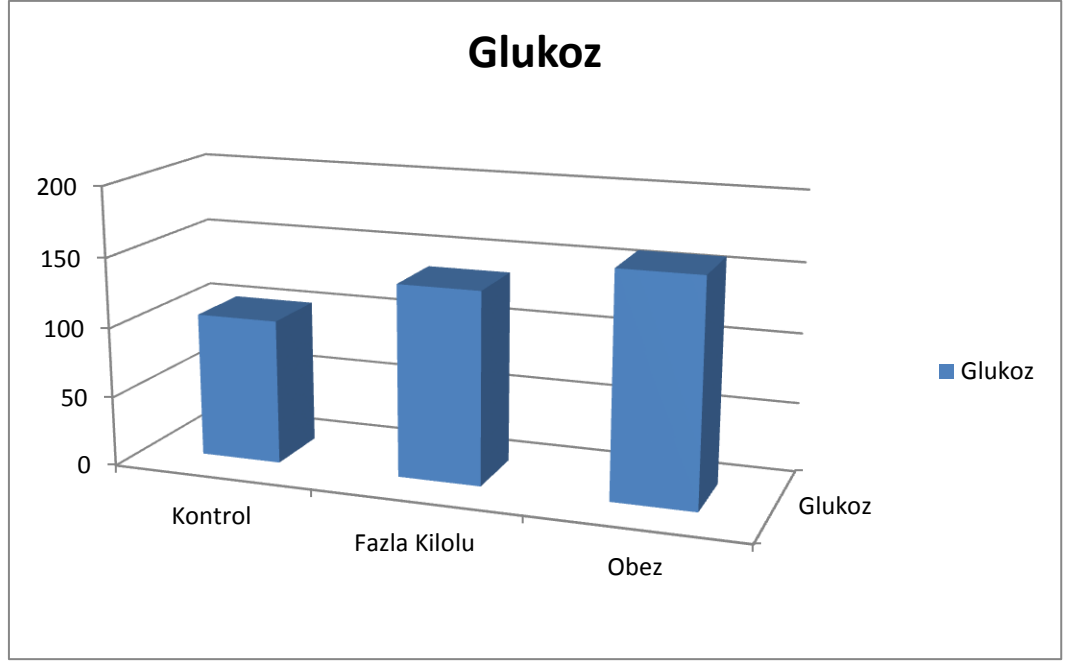


Şekil 6.9: Gruplar arasındaki OSI değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arasında HDL-K, LDL-K, TG, Total Kolesterol açısından anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 6.3)

Glukoz düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Gruplar arasındaki farklılık sağlıklı normal bireylerin glukoz düzeylerinden ($103,44 \pm 15,88$) kaynaklanmaktadır.

HbA1C düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Gruplar arasındaki bu farklılık sağlıklı normal grubun sahip olduğu % 6,5'dan küçük HbA1C düzeyinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 6.10: Gruplar arasındaki Glukoz değerlerinin karşılaştırılması

CRP düzeyleri normal grupta 4,95 mg/L, fazla kilolu grupta 6,71 mg/L ve obez grupta 37,09 mg/L bulundu. Rakamsal olarak dikkat çeken bu farklılığa rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.3).

Gruplar arasında Resistin açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.3).

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır, Altunkaynak (8). Obezitede, mekanik yük ve miyokardiyal metabolizma arttığından, oksijen tüketimi de artar. Dolayısıyla mitokondriyal solunum kaynaklı süperoksit radikali, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit oluşumunda artış görülür, Yerer(90), Büyüksu ve Yiğitbaşı(96).

Obeziteye neden olan faktörlerden biri olarak kabul edilen oksidatif stres, oksidan ve antioksidan system arasındaki denge bozukluğu sonucunda ortaya çıkmaktadır. Obezitede artış gösteren ROS'ler hipotalamik nöronlar üzerinde etkili olarak, açlık ve tokluğun kontrolünde ve buna bağlı olarak da vücut ağırlığının kontrolünde etkili olurlar. ROS artığında, DNA, protein ve lipidlerin oksidasyonu yoluyla hücre zedelenmesi, nekroz ve apoptoz oluşur. Bu durum obezite ile beraber görülen tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir, Büyüksu ve Yiğitbaşı (96).

Obezitede yağ dokusu artışına paralel olarak ROS miktarı da artar. Bu artış miktarıyla orantılı olarak yağ dokusundan salınan sitokinlerin miktarının da arttığı bildirilmektedir, Berköz (6). Sitokinler dokularda lipid peroksidasyonunu artırarak ROS üretimini gerçekleştirirler. Dolayısıyla sitokin derişimindeki artış, oksidatif stres artışından sorumlu olabilir, Avignon ve ark (102).

Resistin, yağ doku tarafından salınan, 12kDa ağırlığında, 108 aminoasitten oluşan, sisteinden zengin bir proteindir, Cesur (45), Yamauchi (50).

Resistinin vücut yağ kitlesini düzenleyici etkisinin olduğu ve plazma düzeyinin obezite ve insülin direnci gelişiminde yükseldiği düşünülmektedir. İnsülinin uyardığı glukozun hücre içine alınımını bozar. Karaciğerde glukoz üretimini artırır ve glukoz toleransında bozulmaya neden olarak insülin direnci gelişmesine yol açabilir, Emekli (7), Berköz(6).

Literatin obezitede Resistin düzeyleri ile ilgili olarak farklı sonuçlar gözlenmektedir. Obezitede oksidatif stress durumunda Resistin düzeyleri ile ilgili bir

çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda, obezitede Resistin' in oksidatif stresteki muhtemel rolünü araştırmayı hedefledik.

Bu amaçla VKİ >18.9 - <24.9 arasında olan 24 kişiden oluşan kontrol grubu ve VKİ > 24.9 olan 61 kişiden oluşan olgu grubu çalışmaya alındı. Çalışmada 18 yaşından küçük, 75 yaşından büyük olmak, sigara kullanıyor olmak, hipertansiyon, kalp hastalığı, osteoartroz kanser, polikistik over hastalığı, enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların varlığı dışlama kriterleri olarak belirlendi. Çalışmaya alınan bireylerin serumlarında, glukoz, insülin, total kolesterol, HDL-K, LDL-K , trigliserid , CRP, HbA1C testlerine bakıldı. ELİSA yöntemiyle serumda resistin ölçüldü. Erel tarafından geliştirilen tam otomatik yöntemle TAS ve TOS düzeyleri ölçüldü. Oksidatif Stres İndeksi hesaplandı.

Çalışmamızda obez hastaların 37'si erkek, 24'ü kadınlardan oluşmaktadır. Cinsiyetler arası anlamlı farklılık bulunmamaktaydı. Çalışmada olduğu gibi bizim yaptığımız çalışmada da VKİ ile CRP arasında pozitif yönde korelasyon görülmüştür. Trigliserit ile HDL-K arasında negatif yönde, Total kolesterol ve LDL-K arasında pozitif yönde korelasyon görüldü ($p<0,05$).

Bizim yaptığımız çalışmada gruplar arasında HDL-K, LDL-K, TG, Total Kolesterol açısından anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir ($p>0.05$) ancak glukoz düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Gruplar arasındaki farklılık sağlıklı normal bireylerin glukoz düzeylerinden kaynaklandığı anlaşılmıştır.

Çetin'in 51 obez çocuk ve 40 kişiden oluşan kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, lipid profilleri açısından karşılaştırılmış ve obez çocuklarda Trigliserit, Total Kolesterol ve LDL-K değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek, HDL-K değerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur, Çetin (103).

Bizim çalışmamızdaki lipid değerleri istatistiksel olarak olmasa da rakamsal olarak obezitede gözlenen dislipidemi tablosunu doğrulamaktadır.

Obezitede oksidatif durumu ortaya koymaya çalışan ve Oksidatif MDA, glutatyon Peroksidaz, okside LDL, glutatyon redüktaz; TAS, TOS, OSI gibi Oksidatif

stress ile ilişkili parametreleri içeren çok sayıda çalışma yapılmıştır,Özata (95), (Erdeve (104), Capel (105), Couillard (106), Demir (107). Söylemez (108), Oliver (109).

Özata ve arkadaşları 76 obez erkek ve kontrol grubunda ,eritrositlerde antioksidan enzimlerden biri olan glutatyon peroksidaz düzeylerini çalışmışlar ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulmuşlardır ($p=0.0023$). Araştırmacılar bu hastalarda mevcut olan dislipidemi ve insulin değişkenliğinde obezite ile birlikte oksidatif stresin de önemini vurgulamışlardır, Özata (95).

Erdeve ve arkadaşlarının çocuklarda yaptıkları çalışmada obez olan ($n=32$) çocuk ve aynı yaş grubunda obez olmayan ($n=20$) çocuk değerlendirilmiştir. Serum MDA düzeyi kontrol grubuyla ($5.43\pm1.096 \mu\text{mol/L}$) karşılaştırıldığında, obez grupta ($9.856\pm3.705 \mu\text{mol/L}$) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.001$), Erdeve (105).

Yapılan çalışmalarda ayrıca obez rodent modelinde antioksidan korunma mekanizmasında bozukluk olduğu saptanmıştır. Capel ve Dorrel ob/ob farelerde total GSH ve glutatyon redüktaz ve GSH-Px'in düşük olduğunu göstermişlerdir, Capel (106).

Couillard ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, oksidatif stres göstergesi olarak ölçülen okside LDL düzeylerinin abdominal obezite ve inflamasyon ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir, Couillard (106).

Bundan başka Demir ve arkadaşlarının çalışmasında 38 insülin direnci olmayan obez, 51 normal çocuk incelenmiştir. Obez ve kontrol gruplarda serum TOS değerleri arasında bir farklılık bulunmamıştır. Fakat, sağlıklı çocuklara kıyasla obezlerde TAS daha düşükken OSI daha yüksek bulunmuştur. TAS ve VKİ ters orantılı bulunmuştur ($p<0,001$), Demir (107).

Söylemez ve arkadaşlarının fazla kilolu ($n=29$) ve obez ($n=29$) ve kontrol grubunda ($n=29$) yaptıkları çalışmada ; VKİ $>30 \text{ kg/m}^2$ olan grupta diğer gruplara göre HDL-K düzeylerini düşük, total kolesterol, LDL-K ve CRP düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır ($p<0.05$). VKİ artışı ile birlikte, TAS azalmakta, TOS ve OSI değerleri ise arttığını bulmuşlardır, Söylemez (108).

Oliver ve arkadaşlarının çalışmasında, obez çocuklarda oksidatif stres parametreleri VKİ değerleri yüksek olanlarda daha da yüksek bulunmuştur, Oliver (109).

Savini ve arkadaşları deneysel çalışmalarında, obezlerde antioksidan enzimlerin dışında A, E, C vitaminleri, beta-karoten ve glutatyon gibi antioksidan düzeylerinin de düştüğünü göstermişlerdir. Savini (110).

Çalışmamızda yukarıdaki çalışmalarla paralel olarak, hasta grubunda serum TAS ve OSI değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p < 0,001$). Serum TOS seviyelerine bakıldığında hasta grubunda ($28,26 \pm 6,31$) kontrol grubuna ($26,96 \pm 5,49$) göre rakamsal olarak yükseklik gözleendiği halde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Demir ve ark'larının çalışmasında da görüldüğü gibi OSI ,TOS'a göre Oksidatif stresi belirlemede daha etkin bir parametre olarak değerlendirildi, Demir (107).

Bize ait bazı çalışmalarda serum resistin düzeyleri obezitede yükseldiği belirtilmiştir ve bu yükseklik , VKİ'den ziyade bel çevresi artışı ile ifade edilen visseral obeziteyle ilişkili bulunmuştur. Kadınlarda resistin düzeyleri erkeklere göre daha yüksektir, Emral (4), Iqbal (53), Youn (54).

Resistinin akut olarak uygulanması glukoz toleransını ve insülin etkisini bozar. Resistinin kronik olarak yüksek olması glukoz homeostazını bozmakta ve açlık hiperglisemi, glukoz intoleransı ve hepatik glukoz çıkışında artışa yol açmaktadır, Lee (55). Çeşitli çalışmalarda oral hipoglisemik ajan olan glitazonların resistini artırdığı ve bazı hayvan modellerinde obezitede resistinin düşük bulunduğu şeklinde çelişkili sonuçlar olmakla birlikte genel olarak resistinin obezitede arttığı ve glitazonların resistin üretimini baskıladığı kabul edilmektedir. Nitekim çeşitli PPAR γ aktivatörlerinin hem in vitro deneylerde hem de db/db sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda resistin ekspresyonunu belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. İki ayrı çalışmada da TNF- α nın resistin ekspresyonu üzerine güçlü negative etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte insanlar üzerinde yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda yağ dokusunda resistin ekspresyonu veya resistin düzeyleriyle adipozite ya da insülin direnci arasında belirgin bir ilişkinin ortaya konması mümkün

olmamıştır, Emral (4), Steppan (52).

Sonuç olarak, resistin periferik sinyal molekülü olarak glukoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glukoz alımını ve insülin duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olur ve obezitede adipogenezi inhibe eder, Mohammadzadeh (49), Yamauchi (50).

Araştırmacıların yaptıkları bazı çalışmalarda sağlıklı olan bireyler ve obez hastalar arasında serum resistin düzeylerine bakmışlar ve obez hastalarda serum resistin düzeyinde artma görmüşler.

İqbal ve arkadaşları 71 obez hastada yaptıkları çalışmada; kilo kaybının serum Resistin düzeylerine etkisini araştırmışlar ve obezite derecesi ile Resistin düzeyleri arasında ilişki bulamamışlardır, İqbal (53).

Vendrell ve arkadaşlarının gastrik baypas cerrahisi sonrası obez hastalarda yaptıkları çalışmada; resistin, adiponektin, ghrelin ve leptin ve proinflatamatuvar sitokinlerin obezite ile ilişkisine bakmışlardır. Resistin düzeyini morbid obezlerde non-morbid obezlere göre daha yüksek bulmuşlardır ve by-pass sonrası kilo kaybının belirteci olarak değerlendirmişlerdir. Resistin ile VKİ ($p=0.005$) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuş, Vendrell (111).

Mohammadzadeh ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, tip 2 diyabeti olan 35 hasta (16 kadın ve 19 erkek) ve 35 diyabet olmayan obez hasta (19 kadın ve 16 erkek) çalışma kapsamına alınmıştır. Diyabeti olan ve diyabeti olmayan obez hastalar karşılaştırıldıklarında resistin düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır. Kadınlarda resistin ile herhangi bir parametre arasında korelasyon bulamamışlar ancak diyabetik erkeklerde serum resistin düzeyleri ile VKİ ($p=0.041$) ve kalça çevresi ($p=0.017$) arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptamışlardır. İlave olarak diyabetik olmayan obez erkeklerde serum Resistin düzeyleri ile bel kalça oranı ($p = 0.044$) ve HbA1C ($p = 0.008$) arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptamışlardır. Mohammadzadeh (49).

Algemi ve arkadaşları 72 hastada yaptıkları çalışmada, Obez ve obez olmayan gruplar serum resistin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; obez olanlarda obez olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$), Algemi (112).

Becerin ve ark'larının yaptığı çalışmada, obez kişilerde Q223R polimorfizminin leptin, adiponektin, resistin ve insülin direnci arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlamıştır. Çalışma grubunda serum açlık glukoz, total kolesterol, LDL-K ve trigliserit düzeylerinin de obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır ($p < 0.001$). Obez olgularda resistin seviyelerinde anlamlı derecede artış bulmuşlardır ($p < 0.001$), Becer (14).

Oweçki ve arkadaşları, 136 obez olan hasta ve 45 obez olmayan kişiyi dahil ettikleri çalışmalarında, Obez olan grupta resistin düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuş ve VKİ ile bir ilişkili olduğunu söylemişlerdir, Oweçki (113).

Başka bir çalışmada; Davoud ve ark. diyabetik olmayan fazla kilolu ve obez 149 hastada resistin düzeylerine bakmışlar ve fazla kilolu grupla karşılaştırıldığında obez grupta resistin düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır ($P < 0.05$), Gholizadeh (51).

Youn ve arkadaşları 60-75 yaş arası 199 tip 2 diyabetli hasta ve 185 diyabetik olmayan kontrol grubunda yaptıkları çalışmada. Resistin ile total kolesterol, TG, HDL-K VKİ arasında ilişki bulmuşlardır ($P=0.011$), Youn (54).

Mikako ve arkadaşları Obez(50) ve obez olmayan(27) gruplar arasında serum resistin düzeylerini karşılaştırıldığında; obez olanlarda obez olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P= 0.11$), Yamouchi (50).

Steppan ve arkadaşları resistin obezite ile bağlantılı bir hormon olduğunu ve obezitenin derecesi ile yağ hücresi resistin mRNA miktarı arasında korelasyon saptandığını söylemişlerdir, Steppan (52), Burnett (114).

Degava ve Savage yaptıkları araştırmalar sonucu vücut yağ depolanması ile ilişkili olarak obez kadınlarda resistin konsantrasyonunun artabileceğini söylemişlerdir, (Yamouchi (50). Savage (115).

Bizim yaptığımız çalışmada Resistin düzeyleri obez olgu grubu ile kontrol grubunda farklılık göstermemiştir. Resistin ile VKİ, Trigliserit, Total Kolesterol, HDL-K, LDL-K, glukoz, insülin, CRP, HbA1C anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p < 0,05$).

Bizim bulduğumuz sonucu doğrulayan diğer bir çalışma Jennifer ve ark. tarafından yapılmıştır. Obez olan ve obez olmayan kadınlarda iki grup arasında Resistin açısından anlamlı bir fark bulunmadığı ayrıca Resistin ile VKİ ve lipid profile gibi adipozite belirteçleri arasında korelasyon olmadığını belirtmişlerdir, Lee (55).

Yine çalışmamızla uyumlu şekilde Mc Ternan ve ark. plazma glukoz ve CRP düzeylerinin resistin ile ilişkili olmadığını söylemişlerdir, Mc Ternan (116).

Sonuç olarak:

Çalışmamızda obez olmayan kontrol grubu ve obez kişilerden oluşan olgu grubunda oksidan antioksidan denge ve resistin ilişkisi incelenmiştir.

Obez olmayan kontrol grubu ve obez olgu grubunda, Resistin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Resistinin diğer adipozite parametreleri ile olan ilişkisi incelendiğinde; anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Obez olmayan sağlıklı kontrol grubu ve obez olgu grubu kıyaslandığında, obez olgu grubunda TAS ve OSI değerleri yüksek($p<0,001$) bulunurken TOS değerlerinde farklılık bulunmamıştır.

TAS ile OSI arasında negative korelasyon , TOS ile OSI arasında pozitif HDL-K ile negative korelasyon bulunmuştur.

obez olgu grubunda glukoz ($p<0,001$), HbA1C($p<0,001$), TG değerleri ($p<0,05$) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Obez olmayan sağlıklı ve obez olgu grubunda İnsülin, Total Kolesterol, HDL-K, LDL-K, CRP değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak; bizim verilerimiz, obezitede resistinin merkezi bir rol oynamadığını göstermektedir. Ancak resistin diğer endokrin ve parakrin fonksiyonları etkileyebilir. Bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Tüfekçi EA. Hastalıklarda beslenme tedavisi. Ankara.s:137-276, 2013.
2. Ergün A. Yağ dokusu ve yağ hücresi. J Med Sci, 25 s:412-420, 2005.
3. Altaş S, Gürsu MF, Bulmuş FG, Adipoz dokudan salınan yeni adipokinler. Fırat Sağlık Hizmet Derg. 6 (17) s:83-97, 2011.
4. Emral R. Adinopektin ve diğer sitokinler. Türkiye Klinikleri J Med Sci, 26.s:409-420, 2006.
5. Erel Ö. A new autamated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clinical Biochemistry 38 s:1103-1111, 2005.
6. Berköz M, Yalın S. Yağ dokusunun İmmünolojik ve İnflamatuvar Fonksiyonları. Mersin Univ Sağlık Bilim Derg, 1(1).s:1-9, 2008.
7. Emekli N, Yiğitbaşı T. Obezite biyokimyası, Klinik Biyokimya, Akademi Basın Yayın AŞ, İstanbul, s:532-543, 2015.
8. Altunkaynak BZ, Özbek E. Obezite nedenleri ve tedavi seçenekleri. Van Tıp dergisi.13(4) s:138-149, 2006.
9. Cabioğlu MT, Ergene N. Şişmanlıkta akapunktur tedavisi. Genel Tıp Derg ;13(3) s:135-140, 2003.
10. Çetin İ, Muhtaroglu S, Ketü DB, Hatipoğlu N, Kurtoğlu S. Obez çocuklarda malondialdehit seviyyesive paraoksonaz 1 aktivitesinin değerlendirilmesi. J Health Sci. 22(1) s:64-69, 2013.
11. Kocaöz Y. Obez ve nonobez tip 2 diyabetlilerde adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması ve metabolik parametrlere ilişkisi. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi İstanbul s:16-37, 2009.
12. Baltacı G. Obezite ve egzersiz. Hacettepe Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Fakültesi . Ankara s:5-20, 2008.
13. Harvey RA, Champe PC. Biyokimya. İstanbul, s:347-352, 2007.
14. Becer E. Obez kişilerde Q223R polimorfizmi ile leptin,adiponektin, resistin ve insülin direnci arasındaki ilişkinin incelenmesi. Doktora tezi, Lefkoşa, 2012.
15. İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Açikel M. Obezite ve metabolik sendrom.Tıp Araştırmaları Dergisi: 6(3) s:168-174, 2008.
16. Çöl M. Halk sağlığı yönünden obezite. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

- mecmuası Cilt 51, Sayı 3, s:173-176, 1998.
17. Aygün N. Obezite Tanımı Komplikasyonları Endokrin Kontrolü ve Beslenme Tedavisi. Okmeydanı Tıp Dergisi, 30(Ek sayı 1) s:45-49, 2014.
 18. Kutlutürk F, Öztürk B, Yıldırım B, Özügrulu F, Çetin İ, Etikan İ et al. Obezite prevalansı ve metabolik risk faktörleri ile ilişkisi: Tokat İli Prevalans Çalışması. J Med Sci ;31(1) s:156-63, 2011.
 19. Çayır A, Atak N, Köse SK. Beslenme ve diyet kliniğine başvuranlarda obezite durumu ve etkili faktörlerin belirlenmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası , 64(1).s:13-119, 2011.
 20. Güler Y, Gönener HD, Altay B, Gönener A. Adölesanlarda obezite ve hemşirelik bakımı.Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi.Cilt 4, Sayı 10, s:165-181, 2009.
 21. Gürel FS, İnan G. Çocukluk Çağı Obezitesi Tanı yöntemleri ,prevalansı ve etyolojisi. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi ; 2(3). s:39–46, 2001.
 22. Kayar H, Utku S. Çağımızın hastalığı obezite ve tedavisi.Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg, 6(2).s:1-8, 2013.
 23. Eker E, Şahin M. Birinci basamakta obeziteye yaklaşım. 11(7) s:246-249, 2002.
 24. Kalan I, Yeşil Y. Obezite ile ilişkili kronik hastalıklar. 23-24.s:78-81, 2010.
 25. Göçgeldi E, Babayiğit MA, Hassoy H, Açikel CH, Taşçı İ, Ceylan S. Hipertansiyon tanısı almış hastaların algıladıkları yaşam kalitesi düzeyinin ve etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Dergisi, 50 s:172-179, 2008.
 26. Paydaş S. Obezite ve hipertansiyon . Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi.2-6 Haziran.Antalya, 2004.
 27. Eroğlu GS, Akal EY. Obezite ve kardiyovasküler hastalıklar/ hipertansiyon. s:1-15, Ankara 2012.
 28. Kaya A. Obezite ve hipertansiyon.Turkish J of Endocrinology and Metabolism, 2 s:13-21, 2002.
 29. Gülcü F, Parmaksız A, Kıdır M, Gürsu MF. Metabolik sendrom. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi. 1(3) ,s:23-32, 2006.
 30. Erarslan E, Yüksel İ, Haznedaroğlu S. Kolorektal karsinogenez ve metabolik

- sendrom ilişkisi. Cumhuriyet Med J, 34 s:380-385, 2012.
31. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E. Metabolik sendrom kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.s:7-14, 2009.
32. Hatun Ş, Çizmecioğlu F. Çocuklar için yakın bir tehlike: metabolik sendrom. 14(6), s:140-142, 2006.
33. Abacı A. Kardiyovasküler risk faktörlerinin ülkemizdeki durumu. Türk Kardiyol Dern Arş.39.4.s:1-5, 2011.
34. Türkmen E, Badır A, Ergün A. Koroner arter hastalıkları risk faktörleri: primer ve sekonder korunmada hemşirelerin rolü. ACU Sağlık Bil Derg (3) s:223-231, 2013.
35. Helvacı A, Tipi FF, Belen E. Obeziteye bağlı kardiyovasküler hastalıklar. Okmeydanı Tıp Dergisi 30(1) s:5-14, 2014.
36. Onat A. Türkiyede Obezitenin kardiyovasküler hastalıklara etkisi. Türk Kardiyol Dern Arş.31.s:278-289, 2003.
37. Dursun N. Leptinin kardiyovasküler etkileri. Erciyes Tıp Dergisi . 27(4) s:167-176, 2005.
38. Koçak A, Kutlu R, Çivi S, Kılınç İ. Obezitede insülin direnci ile leptin, interlökin-6, hs-CRP ve fibrinojen ilişkisi. Türk Biyokimya Dergisi, 39(3) s:373–382, 2014.
39. Sarı E, Yıldız MF, İnalhan M, Sarı İ, Sezer RG. Fazla kilolu ve obez çocuklarda insülin direnci ve metabolik sendrom prevalansı. Zeynep Kamil Tıp Bülteni, 43(3), 2012.
40. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. Hacettepe Tıp Dergisi, 35 s:96-99, 2004.
41. Uluçam M. Çengel A. Çakır N. Metin M. Dörtlemmez Ö. Dörtlemmez H. Obez ve diyabetik olmayan hipertansiflerde glukoz toleransı ve insülin direnci. Türk Kardiyol Dern Arş.23 s:15-20, 1995.
42. Bağrıaçık N. Diabetes Mellitus: tanımı, tarihçesi, sınıflaması ve sıklığı. 18-19 Aralık, İstanbul, 1997.
43. Keskin MK, Tatar BT, Ayar K, Çolpan G, Bilgili G, Ersoy C et al. Diyabetik ve non–diyabetik kadınlarda dislipidemi için beden kitle indeksi ve bel

- çevresi ne kadar belirleyicidir? Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 35 (2) s:69-72, 2009.
44. Mert M, Adaş M. Obezitenin endokrin ve metabolik komplikasyonları. Okmeydanı Tıp Dergisi 30(1) s:1-4, 2014.
45. Cesur G, Gökçimen A. Yağ dokusunun işlevsel sırları. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi:13(2).s:47-53, 2012.
46. Ergün A. Yağ hücresi ve salgı ürünlerinin fonksiyonları. Ankara Üniv Tıp Fakültesi Mecmuası:56(3).s:179-188, 2003.
47. Ergün A. Yağ hücresinden salgılanan maddeler, resistin ve insülin direnci. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 56(1).s:25-30, 2003.
48. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insülin resistance. Trends in Endocrinology & Metabolism 13(1) s: 18-23, 2002.
49. Mohammadzadeh G, Zarghami N, Mobaseri M. Serum resistin concentration in obese diabetic patients: any possible relation to insulin resistance indices? Int J Endocrinol Metab; 4: 183-193, 2008.
50. Yamauchi MD, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. The Journal Of Clinical Endocrinology Metabolism. 88(11).s:5452-5455, 2003.
51. Gholizadeh D, Rahmati-yamchi M, Zonouzi AP, Maleksabet A, Moghaddam MP, Ghorbian S et al. Variations of serum leptin and resistin levels in healthy non-diabetic women with different degrees of obesity. GMP Review; V16, 2015.
52. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature ; 409 s;307-12, 2001.
53. Iqbal N, Seshadri P, Stern L, Loh J, Kundu S, Jafar T, Samaha FF. Serum resistin is not associated with obesity or insulin resistance in humans.. European Review for Medical and Pharmacological Sciences; 9: 161-165, 2005.
54. Youn BS, Yu KY, Park HJ, Lee NS, Min SS, Youn MY et al. Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with 2 Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab, January, 89(1):150–156, 2004.

55. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88(10):4848–4856, 2003.
56. Çınar Y. Hemodiyaliz hastalarında resistin inflamasyon ve ateroskleroz. BÜ. Tıp Fakulesi Nefroloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2008.
57. Yılmaz G, Fentoğlu Ö, Özdem M, Kırzioğlu FY. Obezite ve periodontal hastalık ilişkisi, S.D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 1(2), 2010.
58. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: leptin. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 30 (2):s:113-118, 2004.
59. Aktaş G, Şit M, Tekçe H. Yeni adipokinler: leptin, adiponektin ve omentin. Abant Med J 2, s:56-62, 2013.
60. Dilsiz A, Zihni M, Aydın T. Leptin ve peridontal hastalıklar. Cumhuriyet Üniv Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 12(2):s:162-167, 2009.
61. Üçok K, Gökbel H. Egzersizin leptin düzeylerine etkileri. Genel Tıp Derg ;14(3):s:121-124, 2004.
62. Hekimoğlu A. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. Dicle Tıp Dergisi, 33(4), s:259-267, 2006.
63. Atalay B, Keskin E. Son yıllarda belirlenen bazı endojen peptidler ve fizyolojik etkileri. Dicle Üniv Vet Fak Derg :1 (1) s:1-9, 2011.
64. Altunkaynak BZB, Özbek E. Yağ dokusu endokrin bir organ mıdır?. Dicle Tıp Dergisi. 32(4):s:211-217, 2005.
65. Ahbab S, Yenigün M. Yağ dokusu hormonları genel bir bakış. Haseki Tıp Bülteni. s:96-98, 2011.
66. Sandal S, Tekin S. Adipoz dokudan salgılanan bir hormon: apelin. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi; 1 s:55-62, 2013.
67. Uzun G, Özdem S. Visfatin ve etkileri. Türk Klinik Biyokimya Derg, 11(3) s:119-130, 2013.
68. Pekçan G. Beslenme durumunun saptanması. s: 5-33, Ankara, 2008.
69. Dalkılıç E, Gül CB, Alkış N. Interlökin-6: Inflamasyonda başrol

- oyuncularından. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 38 (2) s:157-160, 2012.
70. Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi; 48 s:196-201, 2005.
71. İlhan T, Erdost H. Ghrelin. Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med. 28(1) s:67-74, 2009.
72. Dabak DÖ, Kuloğlu T. Ghrelin ve metabolik etkileri. Doğu anadolu Bölgesi Araştırmaları. s:105-115, 2008.
73. Bilgin HM. Ghrelin; gündemdeki hormon. Dicle Tıp Dergisi, 33(4), s:268-272, 2006.
74. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. T Klin J Med Sci , 17.s:65-74, 1997.
75. Kadaifci OD, Vural Ö, Kaymak K. Plazminojen aktivatörleri ve plazminojen aktivator inhibitörleri. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 8,9,10.s:435-442, 1991-1993.
76. Saraç F, Saydam G, Tüzün M, Kabalak T, Yılmaz C. Obezitede trombosit fonksiyonları. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism (2) s: 69-72, 2003.
77. Sacks DB. Carbohydrates. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry. s:351-374, 1996.
78. Lang DA, Matthews DR, Phil D, Peto J, M.SC, Turner RC et al. Cyclic oscillations of basal plasma glucose and insulin concentrations in human beings. N Engl J Med ;301 s:1023-1027, 1979.
79. Fiedler H. Basiswissen Labordiagnostik: Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom. Broschüre Roche Diagnostics 1999.
80. Pepys MB, Baltz MC. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. Adv Immunol ;34 s:141-212, 1983.
81. Bowman BH. In: Hepatic Plasma Proteins. San Diego: Academic Press s:47-95, 1993.
82. Mehmetoğlu İ. Klinik Biyokimya El kitabı, 2013.

83. Kızılsırlanoğlu MC, Güven GS. Düşük HDL-Kdüzeyine yaklaşım nasıl olmalıdır. Hacettepe Tıp Dergisi; 42:196-20, 2011.
84. Gürbilek M. Yağlar ve gıda katkı maddeleri. Selçuk Üniversitesi, 2011.
85. Tekçe BK, Tekçe H, Aktaş G, Tosun M. HbA1c Ölçümünde architect c 8000 ile mq-2000pt sonuçlarının karşılaştırılması. JAREM, 5 s: 52-5, 2015.
86. İslamzade FQ, İslamzade Fİ, Efendiyev AM. İnsan biyokimyasının esasları.2.cild, 2008.
87. Duman C, Erden BF. Birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik biyokimyasal laboratuvar verilerinin kısa yorumu. 13(7), s:256, 2004.
88. Altunoğlu EG. İnsülin direnci. İstanbul Tıp Derg - Istanbul Med J,13(3)s:137-140, 2012.
89. Ulu MS, Yüksel Ş. İnsülin direnci. Kocatepe Medical Journal 16 s:238-243, 2015.
90. Yerer MB, Aydoğan S. Oksidatif stres ve antioksidanlar. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 9(1) s:49-53, 2000.
91. Emecen Ö. Astımlı hastalarda serum total oksidan / antioksidan status ve ecp düzeylerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009.
92. Kasapçopur GS, Birdane YO. Antioksidanlar. Kocatepe Vet J, 7(2) s:41-52, 2014.
93. Kusano C, Ferrari B. Total Antioxidant Capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. Journal of Celland Molecular Biology 7(1) s:1-15, 2008.
94. Yılmaz İ. Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres.Derleme.17(2) s:143-153, 2010.
95. Özata M, Yılmaz Mİ, Mergen M, Öktenli Ç, Aydın A, Erkek obezitesinde bozulmuş antioksidan kapasite ve hipoçinkonemi, Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, s:47-51, 2003.
96. Büyüksulu N, Yiğitbaşı T, Reaktif Oksijen Türleri ve Obezitede Oksidatif Stres, MÜSBED, 5(3) s:197-203, 2015.
97. Çakatay U, Kayalı R. Serbest radikal biyokimyasının tarihsel süreçteki gelişimi, Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 37 s:162-167, 2006.
98. Erel Ö. A novel automated method to measure total antioxidant response

- against potent free radical reactions. Clin Biochem. ;37 s:112-9, 2004.
99. Erel Ö. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clin Biochem.;37 s:277-85, 2004.
100. Bulut M, Altındağ A, Deveci Z, Kaya MC, Bülbül F, Taşkın A, Kocamer Ş, Savaş HA. Elektrokonvulzif tedavi ve farmakoterapi ile tedavi edilen iki uçlu bozukluk hastalarında oksidatif parametreler. Journal of Mood Disorders, 3(3), 2013.
101. Süner A, Polat M, Sezen H, Şavik E, Kaya H, Köroğlu S. Uzun süreli sigara kullanımının oksidatif stres üzerine etkisi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 11(2), 2014.
102. Avignon Hokayem, Bisbal C, Lambert K. Dietary antioxidants: do they have a role to play in the on going fight against abnormal glucose metabolism? Nutrition.;28(7-8):715-721, 2012.
103. Çetin İ. Obez Çocuk ve ebeveynlerindeki small dense LDL, lipokalin-2, insülin direnci ve oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi. Erciyes Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi, 2012.
104. Erdeve ŞS, Dallar Y, Yılmaz FM, Topkaya Ç. Increased oxidative stress in obese children. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası; 60(1), 2007.
105. Capel ID, Dorrell HM. Abnormal antioxidant defense in some tissues of congenitally obese mice. Biochem J 219:41- 49, 1994.
106. Couillard C, Ruel G, Archer WR, Pomerleau, Bergeron J, Couture P, et al. Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. J. Clin. Endocrinol. Metab; 90: 6454–9, 2005.
107. Demir AD, Erenberk U, Özgen İT, Özkaya E, Türkmen AV, Dündaröz MR, Erel Ö. Total antioxidant and oxidant status in obese children without insulin resistance. Dicle Medical Journal. 2014; 41 (2): 257-261, 2014.
108. Söylemez N, Demirbağ R, Sezen Y, Yıldız A, Akpınar O. Vücut kütle indeksine göre leptin ve adiponektin seviyeleri ve bunların oksidatif parametrelerle ilişkisi. Anadolu Kardiyol Derg 392; 10: 391-6, 2010.

- 109.Oliver SR, Rosa JS, Milne GL, et al. Increased oxidative stress and altered substrate metabolism in obese children. *Int J Pediatr Obes*;5:436-444, 2010.
- 110.Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L. Obesityassociated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *Int J Mol Sci*. 2013;14(5):10497-10538, 2013.
- 111.Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutie´rrez C et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin and proinflammatory cytokines:relationships in obesity. *Obesity research* Vol. 12 No. 6 June 2004.
- 112.Algemi M, Ertuğ EY, Serin NÖ, Güvenen G, Çelebi A. Bozulmuş glukoz toleransı olan ve yeni tanı almış tip 2 diyabetli hastalarda serum resistin düzeyleri ile obezite ve insülin direnci arasındaki ilişki. XI. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, 28 Nisan - 1 Mayıs. Antalya, 2011.
- 113.Owecki M , Miczke A, Nikisch E, Pupek-Musialik D, Sowiński J. Serum resistin concentrations are higher in human obesity but independent from insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 119(2): 117-121, 2011.
- 114.Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ, Lindsay R, Howard BV. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance. *The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(1):64-68, 2006.
- 115.Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV et al. Resistin/FIZZ3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 50:2199–2202, 2001.
- 116.McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, Harte A, McTernan CL, et al. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab*; 88: 6098-106, 2003.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Serumda Rezistin, Oksidatif Stres ve Obezite İlişkisinin Araştırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Türkan YİĞİTBAŞI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	03.04. 2015		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	03.04.2015		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 200	Tarih: 16.04.2015		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Tangül MÜDOK	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Emir YÜZBAŞIOĞLU	Protetik Diş Tedavisi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Muhammed Fatih EVCİMİK	Kulak-Burun Boğaz	Özel Nisa Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	

* :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ramila	Soyadı	Hajiyeva
Doğum Yeri	Bakü	Doğum Tarihi	09.05.1991
Uyruğu	Azerbaycan	TC Kimlik No	99286486462
E-mail	ramila.hajiyeva@gmail.com	Tel	537-962-83-07

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Bakü Devlet Üniversitesi / Fen Edebiyat Fakültesi / Biyoloji	2013
Lise	Bakü 178 nolu okul	2007

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl – Yıl)
Biyoloji Öğretmenliği/Stajyer	Bakü 20 nolu okul	04.2012-05.2012
Biyokimya Laboratuvarı / Stajyer	İstanbul Medipol Mega Hastaneler Kompleksi	03.2014-07.2014
Biyokimya Laboratuvarı / Asistan	İstanbul Medipol Üniversitesi	2014-2015

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	zayıf	iyi

	Sayısal	Eşit ağırlık	Sözel
ALES Puanı	65	59	50

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office Programları	Çok iyi

Sertifikalar

Bakü Devlet Üniversitesi	TÖMER sertifikası	2013
--------------------------	-------------------	------