



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

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

Fatma Betül DAŞGIN FAKIOĞLU

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nesrin EMEKLİ

İstanbul, 2016

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca ihtiyaç duyduğum her anımda bilgisiyle, tecrübesiyle yanıbaşımdaya olan, beni benden önce düşünen, gücünün vaktinin zerresini benden esirgemeyen canım hocam; saygıdeğer tez danışmanım Prof.Dr. Nesrin Emekli'ye,

Yüksek lisansımın başından sonuna kadar bana rehberlik eden, her daim sorularıma çözüm sağlayan saygıdeğer hocam Doç.Dr.Türkan Yiğitbaşı'na,

Çalışmam boyunca her sorumda bir telefon uzağımda olan, hasta numunelerini toplama hususunda ve laboratuvar çalışmalarımızda benden desteklerini esirgemeyen biricik arkadaşlarım Ramila Hajiyeva ve Sevilay Tarakçı Zora'ya, laboratuvar testlerindeki desteğinden dolayı Yrd.Doç.Dr.Gözde Ülfer'e, istatistik hesaplamalarındaki destekleri için Yrd.Doç.Dr.Pakize Yiğit'e, her türlü destek ve yardımından dolayı canım arkadaşım araştırma görevlisi Betül Polat'a,

Sadece bu çalışmamda değil, her anımda şükür sebebim olan, varlıklarıyla bile kendimi huzurlu güvenli hissetmemi sağlayan; benim için hertürlü fedakarlığa her an hazır olan kıymetlilerim; canımdan çok sevdiğim, annem ve babama,

İhtiyacım olan her an yardımına koşan canım teyzem ve benden çok daha büyük başarılarla imza atacaklarına inandığım canım kardeşim Elif Erçin ve canım kuzenim Hatice Çipe'ye,

O olmasa asla başaramayacağım, şansım, yol arkadaşım, kalbimin sahibi Sevgili Eşime,

Tez dönemimin tam ortasında dünyaya gelen, varlığıyla bana dünyada cenneti hissettiren minik meleğim, gözümün nuru yavrum Mustafa Eren'ime,

Ve bana tüm bu güzellikleri nasib eden Allah u teala'ya,

Sonsuz teşekkürlerimle...

## KISALTMALAR

BKI	Beden Kitle İndeksi
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
HbA <sub>1c</sub>	Hemoglobin A <sub>1c</sub>
TG	Trigliserid
TC	Total Kolesterol
LDL-C	'Low Density Lipoprotein Cholesterol', düşük dansiteli lipoprotein içindeki kolesterol
HDL-C	'High Density Lipoprotein Cholesterol', yüksek dansiteli lipoprotein içindeki kolesterol
TAS	Total Antioksidan Seviye
TOS	Total Oksidan Seviye
OSİ	Oksidan Seviye İndeksi
HOMA-IR	'Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistans'
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör
DM	Diabetes Mellitus
WHO	World Health Organization
GSH	Glutatyon
MDA	Malondialdehit
ROS	Reaktif Oksijen Türleri (Reactive Oxygen Species)
TNF $\alpha$	Tümör Nekroz Faktör Alfa
SYA	Serbest yağ asitleri
AMPK	Adenozin Monofosfat Proein Kinaz
AKT	Akut ve Kronik Stres

## TABLO LİSTESİ

- Tablo 4.13.4.a.** Apelin ve Apelin Reseptörünün Karakteristik Özellikleri, Lee ve ark(83)
- Tablo 4.13.4.b.** Apelinin Etkileri ve Fizyolojik Rollerini Gettings (87)
- Tablo 5.5.10.3.** Total Oksidan Deneyi Kontrol ve hasta kanlarının çalışma şekli
- Tablo 5.5.11.3.** Total Antioksidan Deneyi Kontrol ve hasta kanlarının çalışma şekli
- Tablo 6.1.** Olguların demografik ölçüm değerleri
- Tablo 6.2.** Kontrol ve obez grubunun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.
- Tablo 6.3.** Kontrol ve obez grubunun apelin değerleri
- Tablo 6.4.** Kontrol ve obez grubunun TOS Değerleri
- Tablo 6.5.** Kontrol ve Obez Grubunun TAS Değerleri
- Tablo 6.6.** Kontrol ve obez grubunun OSI Değerleri
- Tablo 6.7.** Kontrol ve obez grubunun glikoz değerleri
- Tablo 6.8.** Kontrol ve obez grubunun insülin değerleri
- Tablo 6.9.** Kontrol ve obez grubunun HbA1c Değerleri
- Tablo 6.10.** Kontrol ve obez grubunun insülin direnci değerleri
- Tablo 6.11.** Kontrol ve obez grubunun trigliserit değerleri
- Tablo 6.12.** Kontrol ve obez grubunun total kolesterol değerleri
- Tablo 6.13.** Kontrol ve obez grubunun HDL değerleri
- Tablo 6.14.** Kontrol ve obez grubunun LDL değerleri
- Tablo 6.15.** Kontrol ve obez grubunun CRP değerleri
- Tablo 6.16.** Ölçülen parametreler arasındaki ilişkiler

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 4.6.** Obezite ile gelişen çeşitli patolojiler
- Şekil 4.12.** Normal ve büyümüş yağ hücrelerinden salınan çeşitli sitokinler ve serbest yağ asitleri (SYA).
- Şekil 4.13.** Apelinin moleküler yapısı a) apelin-13 b) p[Glu] apelin-13 c) apelin-17 d) apelin-36
- Şekil 4.13.4.** Apelin ve APJ'nin dokulardaki dağılımı, Sorhede ve ark.(86).
- Şekil 5.5.1.3.** Apelin Absorbans Kalibrasyon Grafiği
- Şekil 5.5.10.2.** Dilüsyon şekli
- Şekil 6.3.** Kontrol ve obez grubunun apelin değerleri ( $p>0.05$ )
- Şekil 6.4.** Kontrol ve Obez grubunun TOS Değerleri ( $p>0.05$ )
- Şekil 6.5.** Kontrol ve Obez Grubunun TAS Değerleri ( $p<0.05$ )
- Şekil 6.6.** Obez Olmayan Sağlıklı ve Obez Bireylerin OSI Değerleri ( $p<0.05$ )
- Şekil 6.7.** Kontrol ve obez grubunun glikoz değerleri ( $p<0.05$ )
- Şekil 6.8.** Kontrol ve obez grubunun insülin değerleri ( $p>0.05$ )
- Şekil 6.9.** Kontrol ve obez grubun HbA1c Değerleri ( $p<0.05$ )
- Şekil 6.10.** Kontrol ve obez grubunun insülin direnci değerleri ( $p<0.05$ )
- Şekil 6.11.** Kontrol ve obez grubunun trigliserit değerleri ( $p<0.05$ )
- Şekil 6.12.** Kontrol ve obez grubunun total kolesterol değerleri ( $p>0.05$ )
- Şekil 6.13.** Kontrol ve obez grubunun HDL değerleri ( $p>0.05$ )
- Şekil 6.14.** Kontrol ve obez grubunun LDL değerleri ( $p>0.05$ )
- Şekil 6.15.** Kontrol ve obez grubunun CRP değerleri ( $p>0.05$ )

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I.	Tez Onayı.....	ii
II.	Beyan.....	iii
III.	Teşekkür.....	iv
IV.	Kısaltmalar.....	v
V.	Tablo Listesi.....	vi
VI.	Şekil Listesi.....	vii
1.	ÖZET.....	1
2.	ABSTRACT.....	2
3.	GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
4.	GENEL BİLGİLER.....	7
4.1.	Obezite.....	7
4.2.	Obezite ile İlgili Tanımlar.....	8
4.3.	Kazanılmış Obezite.....	8
4.4.	Obezitenin Genetik Nedenleri.....	9
4.5.	Obezitenin Fiziksel Patolojisi.....	10
4.6.	Obezitenin Patofizyolojisi.....	11
4.7.	İnsülin Resistansında Serbest Yağ Asidi İlişkisi.....	13
4.8.	Karaciğerde Yağ Birikimi.....	14
4.9.	İnsülin Direnci Tanısı.....	15
4.10	HOMA-IR Ölçümü.....	15
4.11.	Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistem.....	16
4.11.1.	Lipit Peroksidasyonu ve Malondialdehit.....	17
4.11.2.	Antioksidan Sistem.....	18
4.11.3.	Süperoksit Dismutaz (SOD) .....	19
4.11.4.	Glutatyon.....	20
4.12.	Adipokinler.....	20
4.13.	Apelin.....	22
4.13.1.	Apelin Moleküler Yapısı ve Özellikleri.....	22
4.13.2.	Apelin Sentezi.....	23
4.13.3.	Apelin Obezite, Diğer Molekül ve Sistemlerle İlişkisi.....	24
4.13.4.	Apelinin Etkileri ve Fizyolojik Rollerini.....	25
5.	MATERYAL ve METOD.....	29
5.1.	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	29
5.2.	Kullanılan Araç ve Gereçler.....	29

5.3.	Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri.....	29
5.4.	Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması.....	30
5.5.	Kan Örneklerinden İncelenen Parametreler ve Yöntemleri	30
5.5.1.	Elisa Yöntemi ile Serumda Apelin Ölçülmesi.....	30
5.5.1.1.	Deneyin Prensibi.....	30
5.5.1.2.	Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması.....	30
5.5.1.3.	Elisa Yöntemi ile Serumda Apelin Ölçülmesi.....	31
5.5.2.	Serum Glikozu Tayini.....	32
5.5.3.	İnsülin ve İnsülin Direnci Tayini.....	33
5.5.4.	HbA1c Tayini.....	33
5.5.5.	Kolesterol Tayini.....	34
5.5.6.	HDL Kolesterol Tayini.....	34
5.5.7.	LDL Kolesterol Tayini.....	35
5.5.8.	Trigliserit Tayini.....	36
5.5.9.	CRP Tayini.....	37
5.5.10	Serumda total oksidan ölçülmesi.....	37
5.5.10.1.	Deneyin Prensibi.....	37
5.5.10.2.	Kullanılan Çözeltiler.....	37
5.5.10.3.	Deneyin Yapılışı.....	40
5.5.11.	Serumda Total Antioksidan Ölçülmesi Erel (90).....	40
5.5.11.1.	Deneyin Prensibi.....	40
5.5.11.2.	Kullanılan Çözeltiler.....	41
5.5.11.3.	Deneyin Yapılışı.....	43
5.5.11.4.	İstatiksel Analiz.....	44
6.	BULGULAR.....	45
6.1.	Olguların Demografik Ölçüm Değerleri.....	45
6.2.	Kontrol ve Obez Gruptaki Laboratuvar Değerleri.....	46
6.3.	Kontrol ve Obez Grubunun Apelin Değerlerinin Karşılaştırılması.....	47
6.4.	Kontrol ve Obez Grubunun Total Oksidan Değerlerinin Karşılaştırılması.....	48
6.5.	Kontrol ve Obez Grubunun Total Antioksidan Değerlerinin Karşılaştırılması.....	49
6.6.	Kontrol ve Obez Grubunun Oksidatif Stres Değerlerinin Karşılaştırılması.....	50
6.7.	Kontrol ve Obez Grubunun Glikoz Değerlerinin Karşılaştırılması.....	51

6.8.	Kontrol ve Obez Grubunun İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması.....	52
6.9.	Kontrol ve Obez Grubunun HbA1c Değerlerinin Karşılaştırılması.....	53
6.10.	Kontrol ve Obez grubunun İnsülin irenci Değerlerinin Karşılaştırılması.....	54
6.11.	Kontrol ve Obez Grubunun Trigliserit Değerlerinin Karşılaştırılması.....	55
6.12.	Kontrol ve Obez Grubunun Totat Kolesterol Değerlerinin Karşılaştırılması.....	56
6.13.	Kontrol ve Obez Grubunun HDL Değerlerinin Karşılaştırılması.....	57
6.14.	Kontrol ve Obez Grubunun LDL Değerlerinin Karşılaştırılması.....	58
6.15.	Kontrol ve Obez Grubunun CRP Değerlerinin Karşılaştırılması.....	59
6.16.	Ölçülen Parametreler Arasındaki İlişkiler.....	60
7.	TARTIŞMA.....	61
8.	SONUÇ.....	69
9.	KAYNAKLAR.....	72
10.	ETİK KURUL ONAYI.....	83
11.	ÖZGEÇMİŞ.....	85



## 1. ÖZET

### SERUMDA APELİN OKSİDATİF STRES VE OBEZİTE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Obezite vücutta aşırı yağ birikimidir. Yağ dokusu çeşitli adipokinleri salgılayarak enerji dengesinde rol almaktadır. Bu çalışma yağ dokusundan salgılanan bir adipokin olan apelinin, antioksidan sistem ve enerji metabolizması ile ilgili bazı serum parametrelerinin ilişkisini obez ve obez olmayan olgularda incelemek amacıyla yapılmıştır. Çalışmamız yaşları 18-75 arasında, BKİ değerleri >24.9 olan 61 obez ve BKİ değerleri 18,5-24,9 arasında olan 24 kontrol grubunda yapıldı. Apelin ELISA yöntemi ile, total oksidan ve total antioksidan düzeyi kolorimetrik, glikoz, insülin, TG, LDL, HDL, TG düzeyleri fotometrik, HbA1c, CRP, immuno kemilüminesans yöntemle ölçüldü. İnsülin direnci HOMA-IR yöntemi ile, oksidatif stres indeksi Erel yöntemiyle hesaplandı. Apelin değerleri yönünden obez ve kontrol grubu arasında fark yoktu, ( $p>0,05$ ). Ayrıca apelinin ölçtüğümüz diğer parametrelerle de korelasyonlu olmadığı görülmüştür, ( $p>0,05$ ). Oksidatif stres, glikoz, trigliserit, HbA1c ve insülin direnci obezlerde kontrol grubuna kıyasla artmıştır, ( $p<0,05$ ). Ölçülen diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır, ( $p>0,05$ ). Sonuç olarak; yağ dokusundan salınan ve enerji metabolizmasında etkin olan apelinin metabolizmadaki etkisini tedavide kullanılacak düzeyde anlayabilmek için daha fazla çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Obezite, apelin, oksidatif stres, adipoz doku

**Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 86770134-604/101 nolu proje ile desteklenmiştir.**

## **2. ABSTRACT**

### **INVESTIGATION OF EFFECT OF APELIN, OXIDATIVE STRESS AND OBESITY IN SERUM**

Obesity is the medical condition in which body fat is accumulated excessively in the body. Body fat is the source of some adipokins and in turn plays role in energy balance of the body. In this thesis, we investigated the effect of the apelin adipokin to antioxidant system and some parameters related to energy metabolism. For this purpose, samples were acquired from clinically obese (n=61, BMI: >24.9) and non-obese (n=24, BMI:18,5-24,9) cases, obtained from volunteers with the age range of 18 to 75. Apelin amount was investigated using ELISA, total oxidant and anti-oxidant levels were measured via colorimetric testing, biochemical parameters such as glucose, insulin, LDL, HDL and TG levels were measured via photometric testing, HbA1c and CRP levels were quantified via immuno-chemiluminescence. Insulin resistance was calculated via HOMA-IR method and oxidative stress index was assigned using Erel method. Results show no significant difference between the apelin levels of obese and non obese samples ( $p>0,05$ ). Moreover apelin level show no correlation with the various biochemical parameters mentioned ( $p>0,05$ ). Oxidative stress, triglyceride values, glucose levels, insulin resistance and the HbA1c seems to have significantly higher value in samples acquired from obese cases ( $p<0,05$ ). As a conclusion to this study, we discuss that more scientific research needs to be conducted to understand the effect of apelin on obesity metabolism at a clinically significant level.

**Keywords:** Obesity, apelin, oxidative stress, adipose tissue

**This study was supported by İstanbul Medipol University Scientific Research Projects by the project no: 86770134-604/101**

### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite aşırı beslenme inaktif yaşam tarzı nedeniyle vücut yağ kitlesinin artması olarak tarif edilen kronik bir hastalıktır. Yağ kitlesinin artması yağ hücrelerinin sayısında ya da hacminde artış nedeniyle oluşur. Obezite ile birlikte insülin direnci geliştiğinden obezite çeşitli metabolik hastalıkları da beraberinde getirebilmektedir. Ülkemizde obez kişilerin sayısı giderek artış göstermektedir. Batı toplumunda % 60'lara varan ve pandemik bir halk sağlığı problemi haline gelen obezitenin ülkelere getirdiği maliyet de arttığı için obezite nedenleri son yılların en yoğun çalışılan konuları haline gelmiştir. Yapılan son çalışmalar obezite için yapılan sağlık harcamalarının sigara kullanımından kaynaklanan sağlık harcamalarından daha fazla olduğunu bildirmektedir, Yiğitbaşı ve Emekli (1), Haslam ve ark.(2).

Obezitenin patofizyolojisi büyümüş yağ hücrelerinden salgılanan çok sayıda faktörle ilişkilidir. Serbest yağ asidi salınımının artması karaciğere ve periferik dokulara yağ asidi girişini arttırır. Karaciğerde insülin yıkımı azalır ve dolaşımda insülin seviyesi artar. Karaciğerde yağ asitlerinin depolanması insülin direncinin gelişmesinde rol oynar. Bu şekilde diğer organlar da insülin metabolizması değişiminden etkilenmeye başlar ve istenmeyen metabolik değişimler görülür, İslamoğlu ve ark. (3), Knights ve ark. (4).

Geçmişte uzun yıllar yağ dokusu triaçilgliserollerin depo edildiği, ihtiyaç olduğunda yağ asitlerini kana salan inert bir enerji deposu olarak bilinmekteydi. Ancak özellikle son 20 yıldan beri yağ dokusunun aktif bir endokrin organ gibi çalıştığı, metabolik olarak önemli olduğu buradan salınan sitokinlerin (adipokinler) sinyal iletilici moleküller olduğu gösterildi, Maffei ve ark. (5), Segal ve ark. (6), Freidman (7).

Yağ dokusundan salınan adipokinler hormonlar gibi dolaşımda bulunmakta; immun sistemle ilgili dokularda, beyinde, karaciğerde ve bizzat adipoz dokuda çeşitli fonksiyonlar yapmaktadır, Flier ve ark.(8). Adipokinlerin disregülasyonunda

obezite, Tip 2 diyabet, inflamasyon ve kardiovasküler hastalıklar gibi patolojiler görülmektedir, Kumari ve Chandra (9), Sikaris (10).

Son yıllarda inflamasyonla Tip 2 diyabet ve insülin resistansı arasındaki ilişkide adipoz dokunun etkin bir fonksiyonu olduğu bilinmektedir, Li ve ark. (11), Yiğitbaşı ve ark.(12).

Adipoz doku ile birlikte diğer bazı dokulardan salınan leptin, apelin gibi çeşitli adipokinler açlık tokluk regülasyonunda ve enerji dengesinde karmaşık mekanizmalarla etkin olabilmektedir. Obezitede bu dengenin değişmesi ile birlikte bu adipokinler çeşitli metabolik hastalıklar dahil olmak üzere inflamasyonda da etkin rol oynayabilmektedir. Obez kişiler ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar proinflamatuvar adipokinlerin insülin resistansını arttırdığını bildirmektedir, Vaziri (13), Ogawa ve ark (14), Samur ve Yıldız (15).

İnsülin direnci, insüline normalde cevap veren yağ ve karaciğer dokuları, iskelet kası ile kalp kası gibi hedef dokularda insülin sinyal yolunda yetersizlik olarak tanımlanabilir. İnsülin direnci hastalarda doğal olarak gelişebildiği gibi, insülin tedavisi sırasında anti insülin antikörlerin oluşması ve insüline duyarlılığın azalması sonucu da gelişebilir, Bray (16). İnsülin reseptörlerinin sayısı ve insüline afinitesi, insülin düzeyi, egzersiz, beslenme ile değişir. İnsülin miktarında artma reseptör sayısını azaltırken, azalma reseptörlerin sayı ve ilgisini artırır ( down ve up regulation). Hücre başına düşen reseptör sayısı açlıkta artarken, şişmanlık ve akromegalide azalır. Vücut ağırlığında %35-40'lık bir artış insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olur, Reinehra ve ark. (17). İnsülin direnci terimi gerek dışarıdan uygulanan, gerekse içeriden salgılanan insüline biyolojik yanıtta bozukluğu ifade eder. İnsülin duyarlılığı yaş, ağırlık, özellikle abdominal olmak üzere vücut yağ oranı, fiziksel aktivite ve ilaç alımı gibi pek çok faktörden etkilenir, Narkiewicz (18).

Kalp damar hastalıkları için yağ dağılımı major risk faktörüdür. Vücut yağ dağılımı ile kan basıncı arasında da ilişki vardır, Abdominal yağ dokusu artışı ile

tip 2B (beyaz) kas lifleri oran› arasında korelasyon vardır. Konjenital ya da akkiz tip 2B kas lif hakimiyeti insülin direnci ile birlikte dir. Mori ve Beilin (19). Adrenerjik uyarı abdominal yağ dokusunu arttırır. İnsülin direncinde hormona özgü lipaz insülin tarafından yeterince baskılanamaz. Hiperinsülinemiye karşın lipoliz olur. SYA kompetitif bir inhibisyonla glukozun hücre içine girişini engeller. SYA'nin periferik glukoz utilizasyonunu yavaşlatması insülin direnci ve hiperinsülinemiye yol açar, Ballantyne ve ark. (20), Agapitov ve ark. (21).

Apelin insanlarda ve ratlarda adipoz dokuda ve diğ er bazı dokularda sentezlenir ve çeşitli dokularda apelin reseptörü bulunmaktadır, Laurel ve ark. (22). Adipokin ailesine 1998 yılında katılmış bir sitokin olan Apelin hormon olarak da değ erlendirilmektedir. Ç eşitli organlarda izoformları vardır. Plazmada da belli konsantrasyonda bulunmaktadır. Dolaş ımda endokrin ve nörotransmitter etkileri oldu ğ u bilinmektedir, Telegdy ve ark. (23).

Yağ hücrelerinde apelin ekspresyonu açlık ile baskılanmakta ve beslenmeyi takiben insüline benzer etkiler göstermektedir Heinonen ve ark. (24). Yağ dokusunda apelin gen ekspresyonunun insülin ve TNF- $\alpha$  tarafından uyarıldı ğ ı bildirilmiştir, Alataş ve Kökçam (25). Apelin yağ dokusunda hem sentezlenmekte hem de salgılanmaktadır. Deney hayvanlarında yapılan çalışmada apelin enjeksiyonundan sonra iskelet kasında glukoz kullanımının arttı ğ ı ve plazma glukoz seviyesinin dü ştü ğ ü gösterilmiştir. Obez kişilerde hiperinsülinemi ile birlikte apelin artışı gözlenmiştir, Cavallo ve ark.(26), Erdem ve ark.(27), Dray ve ark.(28).

Yapılan çalışmalarda obez rodent modelinde antioksidant korunma mekanizmasında bozukluk oldu ğ u saptanmıştır. Capel ve Dorrel (29) ob/ob farelerde total GSH ve glutatyon redüktaz (GSHRed) ta ve GSH-Px'nin dü şük oldu ğ unu bildirmiştir. Prohaska ve ark. (30) Ob/ob farelerin hepatik GSH-Px aktivitesinin kontrol grubu farelerin %70'i oranında ve bakır-çinko superoksit dismutaz aktivitesinin ise obez farelerde %30 daha dü şük oldu ğ unu gösterdi. Obezlerde antioksidan kapasitenin bozuldu ğ unu bildiren çalışmalar vardır, Prazny ve ark (31), Ozata ve ark (32).

**Bu çalışmanın amacı;** dünyada giderek artan ve ciddi bir sağlık problemi olarak kabul edilen obez kişilerle obez olmayan kişilerin kanlarında önemli bir adipokin olarak tanımlanan apelin; diyabet, insülin direnci, dislipidemi ve inflamasyon yönünden incelemek, bu parametrelerin total oksidan/antioksidan durumla ilişkisinin nasıl olduğunu ortaya koymaktır. Apelinin antiobez ve anti diabetik özellik göstermesi tedavi umudu olan bir adipokin olarak düşünülmektedir. Biz bu nedenle tip 2 diyabetin, dislipideminin bir bileşeni olarak kabul edilen obezlerle ilgili böyle bir çalışma ile literatüre katkı yapmak istedik.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Obezite ve Metabolizma

Obezite enerji alımı ile enerji kullanımı arasında dengenin bozulmasıdır. Kullanılmayan yağlar adipoz dokuda birikir, kullanıldığında tüketilir. Adipoz dokunun diğer dokulardan farkı hiperplazi ve hipertrofiye çok yatkın olmasıdır. Ayrıca adipoz dokunun viseral ve subkutan alt gruplarının metabolizmaya etkisi de farklıdır. Adipoz dokunun sadece depo organı değil aynı zamanda endokrin organ gibi çalıştığı öğrenildikten sonra bu doku ve obeziteyle ilgili çalışmalar artmaya başlamıştır. Adipoz dokudan salınan sitokinler (kimyasal mesaj vericiler) diğer dokularla iletişim sağlar Obezitede lipit ve glukoz metabolizması değişmiştir. Bu metabolik yollarda önemli olan insülin resistansı veya duyarsızlığının gelişmiş olmasıdır, Obezlerdeki bu metabolik değişimlerin inflamasyonu da tetiklediği dolayısıyla immun sistemi tetiklediğini bildiren çalışmalar vardır, Kwon ve ark. (33), Sikaris (10).

Obezitede ile DM arasında güçlü bir ilişki olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Hiperlipidemi de obezlerde karakteristiktir. Kolesterol, VLDL, LDL yüksekliği HDL düşüklüğü obezlerde sık rastlanan bir durumdur. Bu şekilde başlayan dislipidemi ateroskerozu da beraberinde getirdiği için obezlerde kalp damar hastalıkları insidansı artar, Bjorntorp (34), Kershaw ve Filer (35), Wynne ve ark. (36).

Metabolizmada görülen anormalliklerin kandaki leptin düzeyi ile ilgili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. İnsülinin plazma değeri leptin düzeyinin regülasyonu için gereklidir. Fazla kilolu kişilerde insülin ve leptin düzeyleri arasında ilişki vardır. Hipotalalmusta leptin aktivasyonu glukokortikoidler, TNF- $\alpha$  ve IL-1 ob geninin düzenlenmesi ile ilgilidir. Ancak leptin tedavisi obez rodentlerin bazılarında etkili olduğu halde bazılarında etkisiz olmuştur. İnsanlarda leptinin tedavi edici etkisi olduğu düşünüldüğü için bu konuda çeşitli farmakolojik yaklaşımlar vardır, Vaisse ve ark. (37), Feng ve ark. (38), Shulman (39).

## 4.2. Obezite İle İlgili Tanımlamalar

Obeziteyi vücut ağırlığına göre tanımlamak doğru değildir çünkü kısa boylu olanın vücut ağırlığı uzun boylu olana göre doğal olarak daha azdır. Bu nedenle bu durum beden kitle indeksi (BKI) olarak standardize edilmiştir. BKI kg olarak vücut ağırlığının uzunluğun karesine (m<sup>2</sup>) bölünmesi ile elde edilen değerdir. 1985 yılındaki WHO kriterlerine göre erkekler için >30, kadınlar için >28.6 kişiler obezdir, WHO(40). Ancak kadınların daha az kemik ve kas yapısına sahip olması düşüncesiyle yapılan bu değerler her zaman geçerli değildir, tersinin olduğu durumlar da vardır. Özellikle günümüzde sağlıklı olmak için yaşam tarzını değiştiren kadınlar için bu değerler rahatsız edici olmaya başladığı için tekrar üzerinde düşünölmeye başlanmıştır. Bu kriterler cinsiyetin dışında yaşa da bağılı olarak değiştiğı için WHO obezite kriterlerini revize etmiş, cinsiyet ayırımı yapmadan BMI 25 üstü fazla kilolu, 30 üstü obez kabul edilmiştir, WHO (41). Irklara göre vücut kompozisyonunun değiştiğı de bilinen bir gerçektir ancak bu obezite değerleri tüm dünya insanları için geçerlidir, WHO (42).

## 4.3. Kazanılmış Obezite

Fazla kilo ve obezite prevalansı ülkeden ülkeye de değişim göstermektedir. Fakat batı ülkeleri ve Avustralya obeziteden en fazla etkilenen ülkeler arasındadır, Thorburn (43). Çocuklarda da bu prevalans geçerlidir, Nortonab (44). Çevresel faktörler obezite prevalansının arttığı bölgelerde en büyük etkidir. Sağlığa verdiği zarar yönünden obezite sigaradan sonra gelmekte yani ikinci sırada yer almaktadır. Ancak son çalışmalar obezite nedeniyle gerçekleşen ölüm nedenlerinin sigaradan daha fazla olduğundan dolayı sigarın önüne geçmiş birinci sırayı almıştır, Yiğitbaşı ve Emekli (1). Obezite kullanılandan fazla enerji alınmasıdır. Çocuklar enerji fazlasını şeker ve yağlardan alırlar, çocukların fiziksel aktivitesi azaldığında obezite görölmeye başlar. Düşük kilolu bebeklerin daha sonra obeziteye yatkın olmasının biyokimyasal mekanizması anlaşılması zor konular arasındadır.



Cushing sendromu obeziteye sebep olabilir. Burada görülen obezite basit obeziteden farklıdır, bazen normal obeziteden ayırt etmek güç olabildiği bildirilmiştir. Cushing sendromunda görülen obeziteyi tanımlamak için az dozda deksametasone supresyon testi uygulanır, Sikaris (10).

Enerji tüketimi azalan klinik veya subklinik hipotroidilerde kilo artışı görülür. Fakat obezite kriterlerine uymayabilir, çünkü buradaki kilo artışının nedeni su retansiyonudur. Tiroit tedavisinden sonra normale döner. İnsulinoma da masif kilo artışına neden olur. Buradaki sebep hipoglisemiden kaçınmak için enerji alımını arttırmaktır. İnsulinoma nadir görülen bir patoloji olduğu için buna bağlı obezite de azdır. Normal şartlarda gut ve adipoz dokudan merkez sinir sistemine giden sinyaller iştahı etkiler ve enerji dengesi sağlanır kilo normal sınırlarda kalır. Patolojik obezitede bu denge bozulmuştur. Fakat nasıl bozulduğuna dair biyokimyasal mekanizma henüz yeterli değildir, Wynne (36).

#### **4.4. Obezitenin Genetik Nedenleri**

Bazı kişilerin obeziteye yatkın doğdukları Hipokrates'den beri bilinen bir konudur. Hipokrat "Yağlı insanlarda ani ölümler yağsızlara göre daha fazladır" demiştir. Ancak böyle genlerin varlığının nedeni de günümüzde dahi henüz bilinen bir konu değildir. Thrifty geni hipotezine göre bazı insanlarda yağ depolarını arttıran genler vardır. Modern çevrede bu gen obezite ve tip 2 diyabete neden olmaktadır. Thrifty gene sahip kişilerin tespiti ile fiziksel inaktivite nedeni bulunabilir, Bjorntorp (45).

Normalin altında kilo ile doğan çocuklar fazla kilolu çocuk ve yetişkin olarak hayatını devam ettirebilir, Burada adipoz doku insülin duyarlılığı, genetik faktörler enerji metabolizması ile düzenleniyor (Barker hipotezi) şeklinde düşünülmektedir Ong ve Dunger (46).

İkizlerde yapılan çalışmalar vücut kitle indeksi ile genetik arasında %75'e varan bir yakınlık olduğunu göstermiştir. Morbid obeziteye sebep olan mutasyon genlerin

dışında, obeziteye sebep olan mutasyon genlerin dışın obeziteye yatkın birçok genin varlığı düşünülebilir. Prader-Wili, Angelman ve Wilson-Turner sendromlarında obezite hastalığının bir parçası olarak yer almaktadır, Stungard ve ark. (47).

Obesite ile ilgili gen çalışmaları çeşitli populasyonlarda ve etkin grupların da kökenine inilerek çok geniş boyutlarda sürdürülmektedir. . Obezitede kalıtımın % 35, modifiye edici genlerin % 15, çevresel faktörler ve yaşam stiline % 50 etkisi vardır. Anne ve babası obez olan çocukların %25'i obezdır. Obez bir kişinin çocuklarının obez olma olasılığı 2-3 kat artar. Obezite ile ilişkili çok sayıda gen tanımlanmıştır ve çalışılmıştır, Proietto ve Baur (48). Bunların bazıları şunlardır; b3-AR, Apolipoprotein D, LDL reseptör, insulin gen, UCP1 (B), Acyl carrier protein-1, lipoprotein lipaz, Apo B, dopamin reseptör, UCP 2, adenosin deaminaz gen, Ip36 (DIS468 tümör nekroz faktör alfa-TNF- $\alpha$ ), 2q14 (D2S410-TG düzeyleri ile ilgili).

#### **4.5. Obezitenin Fiziksel Patolojisi**

Obezitenin en büyük maliyeti osteoartritdir. Diz ve eklemlerde meydana gelen osteoartrit fazla kilo taşıma ile ilgilidir. Kemik ve kıkırdak metabolizmasının defekti nedeni ile kiloya bağlı olmayan osteoartritler de vardır. Uyku apnesi obezitenin fiziksel patolojilerinden biridir. Uyku apnesi olan kişilerin % 70'nin obez olduğu bilinir. Buna sebep farengial bölgede yağ birikimidir. Gece uykusunda oksijen saturasyonunun düşme miktarına göre değerlendirilen uyku apnesi tüm obezlerin % 5'ini oluşturmaktadır. Yani farengial yağlanma viseral ve subkutan kadar yaygın değildir. Obstruktive uyku apnesi hipertansiyon, CAD, pulmonar hipertansiyon gibi risklere sahiptir. Ancak obstruktif uyku apnesi pulmonar hipertansiyona sebep olduğu söylenmesine rağmen bir risk faktörü olarak da değerlendirilmemektedir, Sikaris (10).

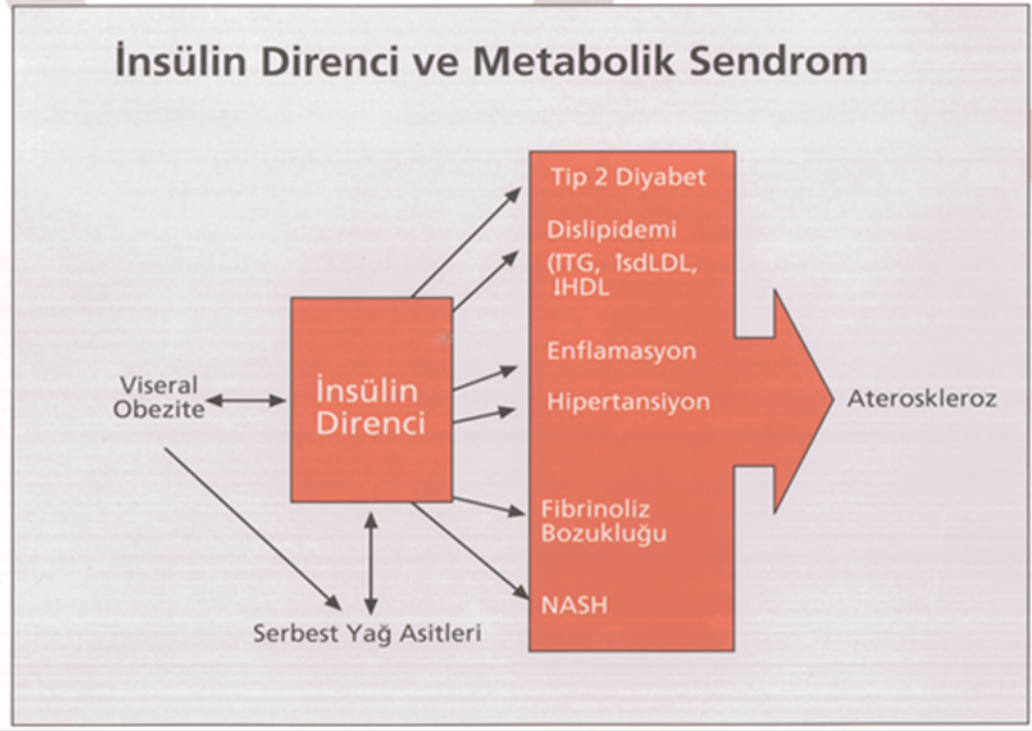
Sonuç olarak obezite her yönüyle toplumsal bir sorundur. Toplumun sağlık eğitimi, iş, gelir düzeyi, medeni durumunu kısacası tüm yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu yönüyle bakıldığında obezitenin biyokimyasal mekanizmasının anlaşılması önem taşımaktadır.

#### 4.6. Obezitenin Patofizyolojisi

Birçok araştırmacı insülin direncini obezitenin patogenezinin de sorumlu tutmaktadır. İnsülin direnci obezite ve tip 2 diyabette görülen temel patolojidir. Her iki cinste ve tüm etnik gruplarda, tip 2 diyabet ve obezite arasında güçlü ilişki vardır. Diyabetiklerin %90'ı fazla kilolu veya şişmandır. Kilo alımı ve insülin direnci genellikle diyabete öncülük ederler, Goldstein (49).

Sitokinler dolaşım ile karaciğere ve kasa giderek insülin duyarlılığını azaltırlar (endokrin etki). Aynı zamanda otokrin ve parakrin etki ile yağ dokusunda da insülin direnci oluştururlar. İnsülin yokluğunda TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6'nın enflamatuvar etkileri frenlenemez. Yağ dokusunda lipoliz artar. Kanda düzeyi artan serbest yağ asitleri kasa glukoz girişini engeller. TG'ler kasta birikir, Yağ hücrelerinden salgılanan anjiyotensinojen obezitede hipertansiyon gelişmesinde rol oynayabilir. Yağ hücreleri büyürken, bu hücrelerden salınan bir sitokin olan adiponektin miktarının azalması da insülin direncinin artması ile ilişkilidir. Bu patolojiler günümüzde genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile insülin direnci zemininde gelişen kardiyovasküler risk faktörleri demeti anlamına gelen Şekil 4.6'da görülen metabolik sendrom olarak değerlendirilmektedir, Borst (52).

İnsülin direnci; eksojen ya da endojen insüline karşı oluşan bozulmuş biyolojik yanıttır. Bu tanımlamada insüline karşı biyolojik yanıt dediğimizde, insülinin metabolik etkileri yanında (karbohidrat, protein, lipid metabolizması ile ilgili) mitojenik etkilerini (büyüme, farklılaşma, DNA sentezi, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi üzerine olan etkileri) de kapsamaktadır. Bu nedenle insülin direnci, birçok organ sistemini etkileyen ve ciddi metabolik defektlere yol açan kompleks hücresel bir bozukluktur. Kısaca insülin direnci hem endojen hem de eksojen insüline normal biyolojik yanıtın bozulması, ya da hücre, doku veya



Şekil 4.6. Obezite ile gelişen çeşitli patolojiler

organizmanın kantitatif olarak normal yanıtının ortaya çıkması için gerekli insülin miktarının normalden fazla olduğu bir durum olarak tanımlanabilir. Birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün bir arada olduğu patolojiler metabolik sendrom olarak isimlendirilmektedir. Metabolik sendromun temelinde insülin direncinin sebep olduğu hiperglisemi, dislipidemi, hiperkoagulabilite, hipertansiyon vardır. Şekil 4.6.'da obezitenin patolojisinin altında yatan nedenler özetlenmiştir, Yiğitbaşı ve Emekli (1), Ma ve ark. (53).

İnsülin direnci çeşitli fizyolojik durumlarda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite), metabolik hastalıklarda (tip 2 diyabet, obezite, esansiyel hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, ovaryal disfonksiyon, dislipidemi) ve ilaç alımlarında (kortikosteroid, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülen bir durumdur. Endojen insülin direnci, normal veya artmış kan glukoz konsantrasyonu ile ilişkili artmış insülin konsantrasyonudur. Burada insülin yapısal olarak ve biyolojik aktivite yönünden normaldir. Bu durumda oluşan insülinin bioaktivitesi bozulmuştur, ancak immünoaktivitesi normal olarak devam eder. Eksojen insülin

direnci, hastalarda hiperglisemiye düzeltmek için yüksek doz insülinin gerekli olduğu durum olarak tanımlanabilir, Hotarnisligil ve Spiegelman (51), Borst (52).

İnsülin direncine pek çok metabolik ve kardiyovasküler risk faktörü eşlik eder. Bunlar; Esansiyel hipertansiyon, endotel disfonksiyonu, HDL-C düzeyinde azalma, trigliserit düzeyinde artma, Apolipoprotein-B de artma, LDL-C partiküllerinde artış, fibrinojen seviyelerinde artma, Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) düzeyinde ve trombosit agregasyonunda artma, C-Reaktif Protein (CRP) ve diğer enflamatuvar sitokinlerde artma, mikroalbuminüri, sol ventrikül hipertrofisi, prematür ateroskleroz (KAH-inme) ve ürik asit artışıdır. Artan vücut ağırlığı ile birlikte kan basıncı da artar. Hipertansif hastaların obeziteye yatkınlığı vardır. Obezlerde kardiyak debi metabolik ihtiyacı karşılayacak şekilde düzenlenir. Vücut ağırlığındaki artış kardiyak debi artışına neden olur, Vaziri (13).

#### **4.7. İnsülin Direncinde Serbest Yağ Asidi İlişkisi**

Viseral obezite ile birlikte yükselen SYA insülin direncinin gelişmesine öncülük eder. SYA'nın portal kaynağı, karaciğere direk geçişi anlamına geldiği için, santral obezite karaciğerde oluşan insülin direncinin sebebidir. Adipoz dokuda yağ depolarının artması insülin aracılığı ile lipolizin regülasyonunu bozar ve dolaşımında SYA konsantrasyonu artar. Diğer taraftan post prandiyal plazma SYA adipoz doku tarafından alınarak plazma yağ asidi referans değerleri arasında tutulmak istenir. Hücre içinde yüksek SYA değerleri de insülin direncine neden olabilmektedir. İskelet kası, karaciğer ve pankreasın  $\beta$  hücreleri gibi hücrelerde lipotoksisite meydana gelir. Hepatositlerde SYA ve TG birikimi hepatik insülin direncinin nedenidir. Kas dokusunda insülin resistansının meydana gelişi de SYA oksidasyonunun azalmasıdır. İskelet kaslarında SYA ve TG metabolizması ilişkisinin bozulması da insülin direncinin patogenezi arasında yer alan noktalardan biridir. Özetle hücreler tarafından SYA alımı ve oksidasyonu iskelet kası insülin direnci yönünden önem taşır. SYA insülin sinyallerini bloke ederek insülin direncine neden olur Unsature yağ asidlerinin bir başka görevi de besinsel sensör olarak görev yapmaktır. Alınan yağ asidlerinin okside olması ya da depo edilmesi

yönünde karar verici olduğundan hem insülin direncini hem de kas yağlanmasını azaltır. SYA yüksekliği kronikleştiğinde devamlı insülin sekresyonu gerekeceğinden  $\beta$  hücre harabiyeti de kaçınılmaz olur. Bununla birlikte  $\beta$  hücrelerinin glukoz yükselmesini tolere etmek üzere değişim gösterdiği de bilinmektedir. SYA'lerinde bu etkinin daha az olması glukotoksisteyi desteklemek için olabilir, Fernandez ve ark (50).

#### **4.8. Karaciğerde yağ birikimi**

Karaciğerde yağ birikimi BMI, karın içi yağlanması ve genel obezite ile ilgili değildir. Fakat normal kilolu ve orta derecede kilolu kişilerde insülin direncinin çeşitli özellikleri görülebilmektedir. Hepatik VLDL üretiminin artması insülin direnci ve TG turnoverinin yüksek olması ile ilişkilidir. Yağlı karaciğer (Hepatic steatosis) küçük veya büyük intrasitoplazmik lipit damlaları içerir. Bu durum özellikle terminal hepatik venlerin bulunduğu bölgede (Zone 3) daha fazladır, Bergman (56), Seppalo ve ark (57).

TG taşınmasının bozulduğu durumlarda ve mitokondride SYA'lerin  $\beta$  oksidasyonunun yetersizliğinde hepatositlerde okside olabilen lipidlerde peroksidasyon başladığı için mitokondrial disfonksiyon ve sitokin üretimi görülmeye başlar. Non-alkolik steato hepatitide (NASH), steatosis, nekro-inflamatuar değişimlerde hepatositler genişler, apoptotik cisimler, Mallory cisimleri ve kristalleri kaybolmuş giant mitokondriler oluşmaya başlar. Hem yağlı karaciğerde hem de NASH'da periferik insülin direnci,  $\beta$  oksidasyonun artması ve hepatik oksidatif stres görülür fakat NASH tek başına mitokondride yapısal defekt oluşturmak için yeterlidir. Enflamasyon hepatositlerde veya portal bölgede nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu şeklinde görülür. Fibroz ve siroz terminal hepatik venler bölgesinde görülür, daha sonra komşu portal kanallar ile köprüler oluşur. Yağlı karaciğer ve NASH mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerini oluşturur. Morbid obezlerde karaciğer fibrosisi, siroz ve portal veni içeren inflamasyon yağlı karaciğerin getirdiği sonuçlardır, Sanyal ve ark (58).

Ferritin düzeyleri karaciğer yağlanması belirteçleri kabul edilmesine rağmen, ALT düzeyi arttığında ferritin düzeyinin arttığı dikkaten kaçmamalıdır. Yağlı karaciğerde transaminazlar normalin 2-4 katına çıkabilir. Diğer karaciğer testleri genellikle normaldir. Santral obezite, hiperleptinemi ve hiper insülinemi aşırı kilo ve ALT arasında ilişki vardır. Karaciğer yağlanmasında oral glukoz tolerans testi yapılması diyabetin erken teşhisi açısından faydalı olabilir, Gauido ve ark. (59).

Kilo artışı ile karaciğer enzimleri arasında ilişki olduğu, orta derecede kilo artışıdaki karaciğer enzimlerinde artışa neden olabileceği bildirilmiştir, Ruhl ve Evarhart (60). Safra taşlarının da kilolu kişilerde daha fazla olduğu bilinmektedir, Stampfer (61). Çünkü kolesterol üretimi vücut kitlesi ile orantılıdır. 10 kg ağırlık artışı ile kişi her gün 1 yumurta yemiş gibi kolesterol artışı görülür. Bu da kilolu kişilerde neden safra taşlarının arttığının göstergesi olarak değerlendirilebilir.

#### **4.9. İnsülin direnci tanısı**

İnsülin direncini değerlendirmede birçok yöntem kullanılabilir. Öglisemik insülin klemp testi altın standarttır. Burada İntravenoz glukoz tolerans (IVGTT), insülin tolerans testi (ITT) kullanılabilir, ancak rutin klinik uygulamada kullanımı zor testlerdir. Epidemiyolojik çalışmalarda insülin direncini değerlendirmede çoğunlukla Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) ve QUICKI (Quantitative insülin sensitivity check index) indeksleri kullanılmaktadır, Yiğitbaşı ve Emekli (1).

#### **4.10. HOMA-IR ölçümü**

Hastadan 12 saatlik açlık kanı alınır. Bu kandan açlık kan şekeri ve insülin seviyesi ölçüldükten sonra iki değer birbiriyle çarpılır. Değer mmol/L olarak hesaplanacaksa aşağıdaki formülde görüldüğü gibi çarpım değeri 22.5'a bölünür.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{açlık insülin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{AKŞ (mmol/L)}] / 22.5$$

Sonuç mg/dL olarak hesaplanacak ise çarpım sonucu 405'e bölünür. Normalde HOMA-IR değerinin 2.5 mg/dL'nin altında olması gerekmektedir. Daha yüksek değerler hastada insülin direnci olduğu anlamına gelir, Yiğitbaşı ve Emekli (1).

#### 4.11. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistem

Serbest radikaller, bir veya birden fazla ortaklanmamış elektron içeren atom, molekül veya iyonlardır. Bu yapıların negatif yüklü elektron sayısı pozitif yüklü proton sayısına eşit değildir. Bu tip maddeler, elektron düzenleri bozulduğu için kararlılıklarını kaybetmiştir ve ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. Kısa ömürlü olmalarına karşın radikal olmayan moleküllerle reaksiyona girerek onların da radikal yapmalarına ve bir dizi zincir reaksiyonunun başlamasıyla birçok radikalın oluşmasına sebep verdiklerinden dolayı tehlikelidirler. Biyomoleküllerin çoğu atomları birbirlerine kovalent bağlı ve nonradikal yapılardır. Atomlar arası kovalent bağlar, elektron çiftlerinin paylaşılmasıyla oluştuğundan serbest radikallere de yarım kalmış bağ gibi bakılabilir. Bu özellik onları kimyasal olarak reaktif yapar. Stabil bir molekülde elektronlar, dış orbitalde çift olarak bulunmakta ve böylece her bir elektronun zıt spine sahip bir eşinin olması sağlanarak kararlı bir yapı oluşturmaktadır. Eğer son yörüngedeki orbital elektron alırsa veya kaybederse yani atom veya molekül bir veya daha çok sayıda çiftlenmemiş elektron taşır hale gelirse, yapı artık bir serbest radikal halini almakta ve manyetik momentum göstermektedir, Alturfan (62).

Oksidatif stresin prooksidan tarafında yer alan reaktif oksijen türleri (ROS) fizyolojik olan ve olmayan birçok süreçte oluşmakta ve oksijenin hem süperoksit ( $O_2\bullet$ ), hidroksi ( $HO\bullet$ ), hidroperoksi ( $HO_2\bullet$ ), peroksi ( $ROO\bullet$ ), alkoksi ( $RO\bullet$ ) gibi radikal türevlerini hem de singlet oksijen ( $^1O_2$ ), ozon ( $O_3$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hipoklorik asit ( $HOCl$ ), nitrik oksit ( $NO\bullet$ ) ve peroksinitrit ( $ONOO^-$ ) gibi radikal olmayan türevlerini kapsamaktadır. ROS'nin tamamı zar lipidleri, nükleik asitler, proteinler, enzimler ve diğer küçük moleküllerle reaksiyona girmeye yatkındırlar bu da hücrel hasara neden olur. Süperoksit ve hidroksil serbest



radikalleri, hücrelerde mitokondri, nükleus ve endoplazmik retikulum zarında peroksidasyona başlar. Bu hücrelerin  $Ca^{+2}$  geçirgenliğini artırır. Kalsiyum iyonunun hücrel konsantrasyonunun artışı mitokondri için zararlıdır. Amino asitler okside olur ve indirgenirler. DNA'nın okside olması sonucu, dizi kırıkları ve diğer DNA hasarları oluşur. Serbest radikal reaksiyonları, tek elektron transfer reaksiyonlarıdır ve hücre bileşenlerine zarar verirler. ROS hücreler için öldürücü olabilir. Süperoksit radikalinin esas önemi, hidrojen perokside kaynak olması ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Uzun bir yarı ömüre sahip olup, lipofilik özellik gösterir, Alturfan (62), Nelson ve Michael (63).

Organizmaya ani ve aşırı miktarda oksijen girişinin artması; epinefrin ve diğer katekolaminlerin artışı, laktik asit, laktat dehidrogenaz, kreatinin fosfokinaz gibi litik enzim aktivitelerinin yükselmesi; egzersiz, gebelik, yaşlılık gibi fizyolojik haller; kimyasal çevre kirliliğinin yoğun olduğu ortamlarda uzun süre yaşam, yoğun stres, sigara ve alkol kullanımı, diyetle doymamış ve kolay peroksillenebilen yağların fazla miktarda bulunması, antioksidan savunma sistemi yetmezlikleri veya savunma duvarının aşılması gibi durumlarda hassas olan oksidan-antioksidan denge, oksidanlar tarafına doğru bozulabilir ki, bu da oksidatif stres oluşumuna neden olur. Bu durum serbest radikallerin oluşumunun artışında ya da antioksidan aktivitesinin yetersizliğinden ileri gelebilir, Alturfan EI (62), Nelson ve Michael (63).

#### **4.11.1. Lipit Peroksidasyonu ve Malondialdehit (MDA)**

Hücrel makromoleküller, özellikle lipitler, proteinler ve DNA, oksidasyonun temel hedefleridir. Oksidanlar, çoklu doymamış yağ asitlerinden bir allilik protonu ayırarak lipit peroksidasyonunu başlatabilirler. Hücrelerin reaktif oksijen ürünlerine karşı en hassas komponentleri lipitlerdir. Membran lipitlerindeki doymamış yağ asitlerinin reaktif oksijen ürünleri tarafından oksidasyonu lipit peroksidasyonu olarak bilinir. Araşidonik asit metabolizması sonucu oluşan serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonuna “enzimatik lipid peroksidasyonu”, diğer radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonuna ise “non

enzimatik lipid peroksidasyonu'' denir. Lipit peroksidasyonu çoklu doymamış yağ asitlerinin çift bağlarına serbest radikallerin saldırmasıyla başlar. Metilen grubundan bir hidrojen atomunun çıkarılması başlangıç hızını belirleyen temel bir adımdır. Moleküllerin yeniden düzenlenmesiyle kararlı olmayan karbon radikali daha kararlı bir yapı olan konjuge diene dönüşür. Bu konjuge dien hızla moleküler oksijenle reaksiyona girerek peroksil radikalini oluşturur. Peroksil radikalleri de diğer çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşmasını sağlar ve açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit hidroperoksitlere dönüşür. Lipit hidroperoksitler de MDA ve 4-hidroksinonenal gibi kısa zincirli aldehitlere parçalanırlar. Reaktif oksijen türlerinin ve serbest radikallerin teşvik ettiği lipit peroksidasyonunun neden olduğu doku hasarı, çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol alır. Lipit peroksidasyonu dolaylı olarak ikincil bir ürün olan MDA'nın ölçülmesiyle tayin edilir. Lipid peroksidasyonunun en önemli ürünü MDA' dir. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu MDA meydana gelir. Memelilerde bu yağ asitleri en çok araşidonik asit ve dokosaheksanoik asittir. Oleik asitin ve linoleik asitin oksidasyonlarından ise daha az MDA oluşur. Bazı dokularda MDA enzimatik reaksiyonlar sonucu da oluşabilir. Oluşan MDA, hücre zarlarından iyon geçişini etkileyip, zardaki bileşiklerin çapraz bağlar ile bağlanmasına yol açarak, iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. Serbest radikallerin direkt ölçüm yöntemlerinin zorluğu nedeniyle serbest radikal aracılı doku hasarının göstergesi olarak daha çok oksidatif hasar sonucu oluşan ürünlerin ölçülmesi yoluna gidilmektedir. Bu amaçla lipit peroksidasyonunun yıkım ürünlerinden biri olan MDA, oksidatif hasarın in vivo göstergesi olarak en sık ölçülen parametredir, Champe ve Harvey (64), Yiğitbaşı ve Büyüksü (65).

#### **4.11.2. Antioksidan Sistem**

Organizmada oksidan moleküllerinin sebep olduğu hasara karşı koruyucu mekanizmalar bulunur. Oksidan düzeyi ile antioksidan sistem arasında denge söz konusudur. Oksidanların artışı ve antioksidanların yetersizliği durumunda bu denge bozulur ve oksidan moleküller hücre bileşenlerini etkileyerek hücresel hasara sebep

olur. Organizma, ekzojen ve endojen kaynaklı çeşitli bileşiklerle etkileşim göstererek serbest radikalleri nötralize ederler.

Bu bileşikler;

- Askorbik asit (C vitamini), tokoferoller ve tokotrienoller (E vitamini), karotenoidler gibi besinle tüketilen antioksidanlar ve glutatyon, lipoik asit gibi diğer düşük moleküler ağırlıklı bileşikler,
- Serbest radikal reaksiyonlarını durduran, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz gibi antioksidan enzimler,
- Oksidatif reaksiyonları katalizleyen serbest demir iyonu ve bakır iyonlarını tutan, ferritin, laktoferrin, albümin ve serüloplazmin gibi metal bağlı proteinler,
- Bitkisel yiyeceklerde bulunan çok çeşitli diğer antioksidanlar

Antioksidan savunma sistemi, normal metabolizmanın işleyişi sırasında koruyucu rolünü gerçekleştirir. Fakat asıl etkisini hastalık veya organizmada herhangi bir sebeple oluşan serbest radikal oluşumu durumunda artırmakta ve bu durumu etkisizleştirmeye çalışmaktadır. Vücutta serbest radikallerin oluşumu ve uzaklaştırılması sırasındaki denge bu antioksidan savunma sistemi ile sürdürülmektedir. Eğer durum radikal oluşumu tarafına bozulursa vücut birçok hastalıkla karşı karşıya kalabilir, Alturfan (62).

#### **4.11.3. Süperoksit Dismutaz (SOD)**

SOD aerobik organizmaların mitokondri ve sitozolünde bulunur. Bu enzimin tek substratı süperoksit radikalidir. SOD; süperoksit radikalini dismutasyona uğratarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlayarak antioksidan savunmanın ilk basamağını oluşturur. Bu reaksiyon iki basamakta gerçekleşir. Birinci basamakta süperoksit dismutazın okside formu süperoksit anyonunu bağlar, ve daha sonra bu radikalden bir proton alarak onun moleküler oksijene dönüşmesini sağlar. Bu arada kendisi de indirgenir. İkinci basamakta ikinci bir peroksit anyonu ve protonu bağlar ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> serbestleşirken kendisi de okside olur. SOD'un yüksek ökaryotlarda 3 izoenzimi mevcuttur. Sitoplazmada bulunan ve Cu ile Zn içeren

SOD1, Cu-Zn SOD; mitokondride bulunan ve Mn içeren SOD2, Mn- SOD; hücre dışı ortamda bulunan ve Fe içeren SOD3, Fe-SOD'dır. Hayvan modellerinde superoksit dismutazın antiinflamatuar etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca SOD; fagosit edilmiş bakterilerin intrasellüler olarak öldürülmesinde de önemli rol oynar, Alfurfan (62).

#### **4.11.4. Glutasyon (GSH)**

Başta karaciğer olmak üzere birçok dokuda bulunan antioksidan bir enzimdir. Radikal ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasardan korur. Sülfhidril grupları açısından zengin glutamat, sistein ve glisinden sentezlenen bir tripeptittir.

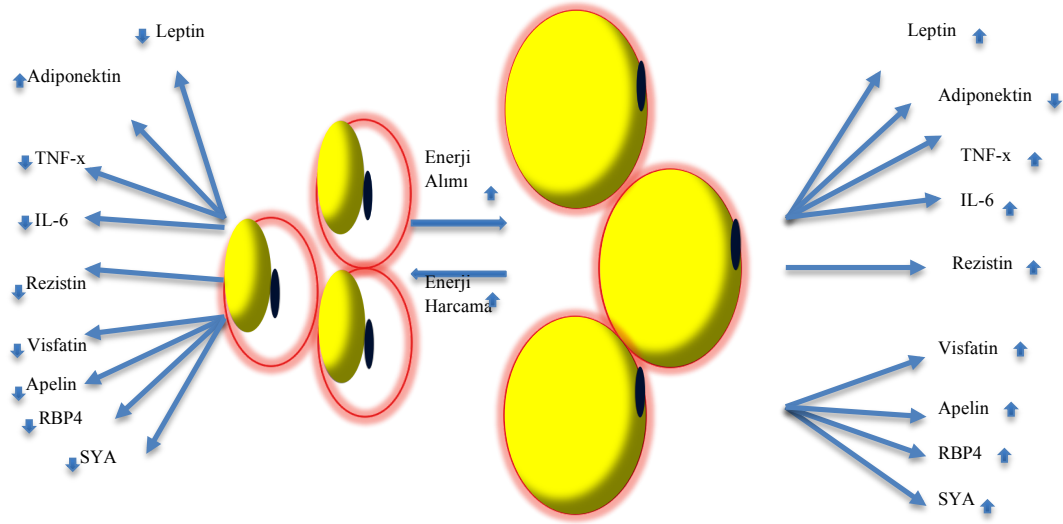
Glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz ve glutasyon S-transferaz enzimlerinin fonksiyonu için gereklidir. GSH ayrıca zehirsizleştirme reaksiyonlarında ve aminoasitlerin membrandan transportunda rol oynar.

GSH; vücutta enzimatik olmayan en önemli antioksidandır. Reaktif oksijen ürünleri ile reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Ayrıca proteinlerdeki -SH gruplarını redükte halde tutarak bu grupları oksidasyona karşı muhafaza eder. Böylece, proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna engel olur. GSH hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşmesini önler. Eritrosit zarını H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'den, lökositleri fagositozda kullanılan oksidan maddelerden ve lens proteinlerini oksidatif hasarlardan korur, Nelson ve Michael (63), Yiğitbaşı ve Büyüksü (65).

#### **4.12. Adipokinler**

Adipokinler (adipositokinler) adipoz dokuda yüksek miktarda eksprese edilir. Sitokinler yağ dokusu ve genel metabolizmanın en başta gelen düzenleyicileridir. Yağ dokusunda meydana gelen başlıca değişimler sitokinlerle ilgilidir. Adipositler başta TNF- $\alpha$  olmak üzere birçok interlökinini sentezlemektedir. İmmun sistemde etkin olan çeşitli proteinler de adipositler tarafından sentezlenir. Şekil 4.12.'de

enerji alınması ve harcanması durumunda adipoz dokudan salınan çeşitli adipokinlerin, normal yağ hücresi ve nukleusu kenara itilerek büyümüş yağ hücreleri görülmektedir.



**Şekil 4.12.** Normal ve büyümüş yağ hücrelerinden salınan çeşitli sitokinler ve serbest yağ asitleri (SYA). (Kaynak 66'dan modifiye edilmiştir.)

Şekilde görüldüğü gibi normal ve büyümüş yağ hücrelerinden salınan sitokinler ve serbest yağ asitleri (SYA) enerji alımı ve harcanması ile ilgilidir. TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeylerinin obezlerde yüksek olduğu bildirilmiştir, Emral (66). Yağ dokusunda sitokin salınmasını düzenleyen faktörler inflamasyonu uyaran lipopolisakkarid (LPS) gibi uyarınları da salgıladıkları, bu salgıların da adipositlerdeki yağ oranı ve katekolaminlerle ilgili olduğu bildirilmektedir. İnsulin ve kortizolun TNF- $\alpha$ 'yı regüle ettiğine dair çeşitli çalışmalar vardır. Sitokinlerin adipositlerde başlıca etkisi metabolizma üzerinedir. TNF- $\alpha$  ve IL-6 lipoprotein metabolizmasındaki en önemli enzim olan lipoprotein lipazı (LPL) inhibe eder. TNF- $\alpha$  insülinin uyardığı hücre içi glukoz alımını ve glukoz taşıyıcı proteinleri regüle eder. Bu sitokinlerin leptinle birlikte çalışıp çalışmadığı konusunda çeşitli çalışmalar yapılmakta ve henüz netleşmemiştir, Coppack (67).

Enerji dengesi, glukoz homeostazisi, lipid metabolizması ya da inflamasyon gibi çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahiptirler. Bu nedenle adipoz doku enerji depolamasına ek olarak aktif bir endokrin organ olarak görev yapar Emral (66). Yağ dokusunun içeriği metabolik kapasiteye bağlı olarak değişir, deri altı yağ dokusunun içeriği ile viseral yağ dokusundaki farklıdır. Ancak dolaşımdaki adipokinlerin tamamı adipoz doku kökenli değildir. Zou ve Shao (68), Trayhurn ve ark. (69). Yağ kitlesinin arttığı durumlarda adiponektinler de artar ve metabolizmayı değiştirebilir. TNF- $\alpha$ , IL-6 ve resistin gibi adipokinler obezitede görülen insülin direncinin ortaya çıkmasında önemli rol oynar. Adiponektin ve leptin gibi adipokinler iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunu uyularak insülinin daha az kullanılmasını sağlamaktadır, Chen ve ark (70).

Adipokinler üç grupta toplanır, Wisse (71).

1-İnflamasyonda rol alanlar (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ ..)

2-Akut faz reaktanları (serum amiloid A, PAI-1....)

3-İnsülin direnciyle ilişkili hormonlar (leptin, adiponektin, resistin, visfatin...)

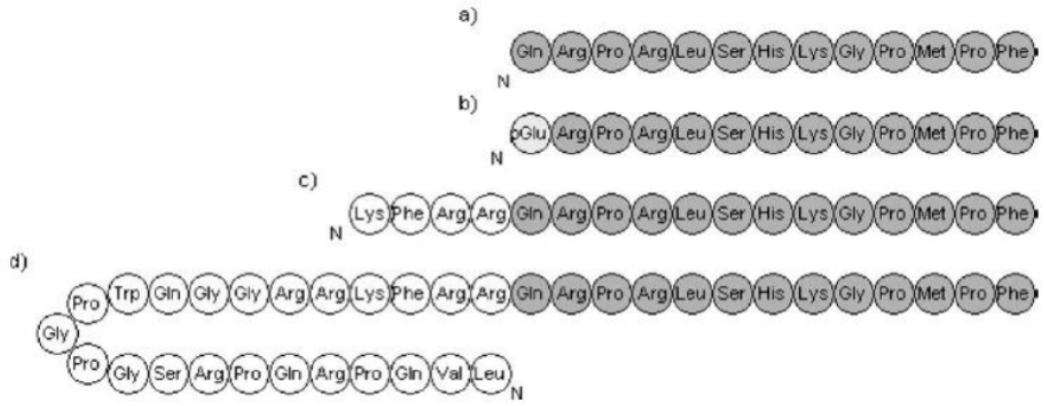
Son yıllarda yeni keşfedilmiş adipokinlerin etkisi ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Aşağıda bunlardan biri olan apelin hakkında kısa bilgi verilecektir.

#### **4.13.Apelin**

##### **4.13.1.Apelin Moleküler Yapısı Özellikleri**

Adipokinlerin yeni bir üyesi olan apelin peptid yapılı bir hormondur. 1998 senesinde apelin keşfedilene kadar bir “orfan” (endojen ligandı bilinmeyen) reseptör olarak kalan APJ;apelinin endojen ligandıdır. Apelinin fazla sayıda fizyolojik görevi bulunmaktadır. Apelin bu görevlerini APJ’ye bağlanarak yerine getirir. Apelinin, apelin-12, apelin-13, pyroglutamil apelin-13 [Pyr(1)- apelin-13], apelin-17 ve apelin-36 gibi çeşitli izoformları bulunmaktadır. Bu izoformlara , 77 amino asitlik prekürsörü olan preproapelin’den enzimatik reaksiyonla ayrışarak dönüşür. Şekil 4.13’de apelin ve bazı izoformları görülmektedir, Kleinz ve Davenport (76), O’Carrol ve ark (72). Apelin izoform düzeylerinin dokulara göre

değiştigi bildirilmiştir. Örneğin, apelin-36 akciğer, testis ve uterus içerisinde belirgin olarak bulunurken, (Pyr1) apelin-13 ise meme bezlerinde daha belirgin olarak bulunur, Kawamata ve ark(73). Apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 (apelin-13'e göre daha az oranda) formlarının plazmada bulunan asıl apelin formları olduğu düşünülmektedir, Beltowski (74). Yapılan in vitro çalışmalarda tüm apelin türevleri içerisinde biyolojik olarak en aktif olan formun apelin-13 olduğu belirlenmiştir. Apelinin plazma konsantrasyon seviyesi diğer dokulara göre oldukça azdır. Bu da apelinin dolaşımında endokrin etkisinin olmasının yanında, nörotransmitter olarak da parakrin bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir, Japp ve ark (75), Kawamata ve ark (73).



**Şekil 4.13.** Apelinin moleküler yapısı a) apelin-13 b) p[Glu] apelin-13 c) apelin-17 d) apelin-36

\*Gri renkli amino asit dizisi bütün apelin formları için ortak, beyaz renkli dizi ise apelin formlarına göre değişiklik göstermektedir. Kleinz ve Davenport (76).

#### 4.13.2. Apelin Sentezi

O'Dowd ve ark. tarafından 1993 yılında Anjiyotensin II tip I reseptör geniyle benzer dizilime sahip bir gen keşfedilmiştir. Bu gen APJ olarak adlandırılmış ve 1998 yılında Tatemato ve ark. tarafından endojen ligandı tanımlanmaya kadar orfan reseptör olarak anılmıştır. 380 aminoasitten meydana gelen APJ, yedi transmembran bölgeden oluşan G protein kenetli reseptör ailesindedir. Adipoz doku sitokini olan apelin 1998 yılında Tatemato ve ark. tarafından sığır mide öz suyundan izole edilmiştir. Sonraki yıllarda santral sinir

sistemi başta olmak üzere; akciğer, kalp, meme dokusu gibi organlarda sentezlendiği veya reseptörünün bulunduğu belirtilmiştir. İlk olarak 1993 yılında reseptörü tespit edilmiş, 1998 yılında bu reseptörün endojen ligandı olan apelin molekülü izole edilmiştir, Beltowski (74), Odowd ve ark (77), Kleinz ve Davenport (76).

#### **4.13.3. Apelinin Obezite, diğer molekül ve sistemlerle ilişkisi**

Yapılan çalışmalarda, apelinin birçok fizyolojik görevi olduğu tesbit edilmiştir. Bunların başlıcaları: kardiyovasküler fonksiyonlar, ön hipofiz fonksiyonları ve sıvı homeostazisinin düzenlenmesi, apoptozun baskılanmasıdır. Apelin ayrıca insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunda da bir koreseptör olarak görev alır. Yağ dokudaki apelin gen ekspresyonunun insülin ve TNF-alfa tarafından uyarıldığı belirtilmiştir. Yağ hücrelerinde apelin ekspresyonu öncelikle açlık baskılanmakta ve beslenmeden sonra insüline benzeyen bir şekilde artmaktadır, Sandal ve Tekin (78), Kleinz ve Davenport (76).

Deney hayvanlarında yapılan bir çalışmada akut apelin enjeksiyonu sonrasında, iskelet kasında glukoz kullanımının arttığı ve plazma glukoz seviyesinin belirgin bir şekilde düştüğü gösterilmiştir. Apelin bu yönüyle insülin direncinin yönetiminde ümit veren bir araştırma konusu olmaktadır, Dray ve ark (28). Obez bireylerde hiperinsülinemi ile birlikte apelin artışı gözlenmiştir, Baranova ve ark (79), Llorens ve Beaudet (80). Buna göre, plazma apelin seviyeleri obezitede insülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı olarak artmaktadır, Beltowski (74), Kralisch ve ark (81). Obez hastalarda hem plazma apelin hem de insülin seviyeleri oldukça yüksektir, Medhurst ve ark (82).

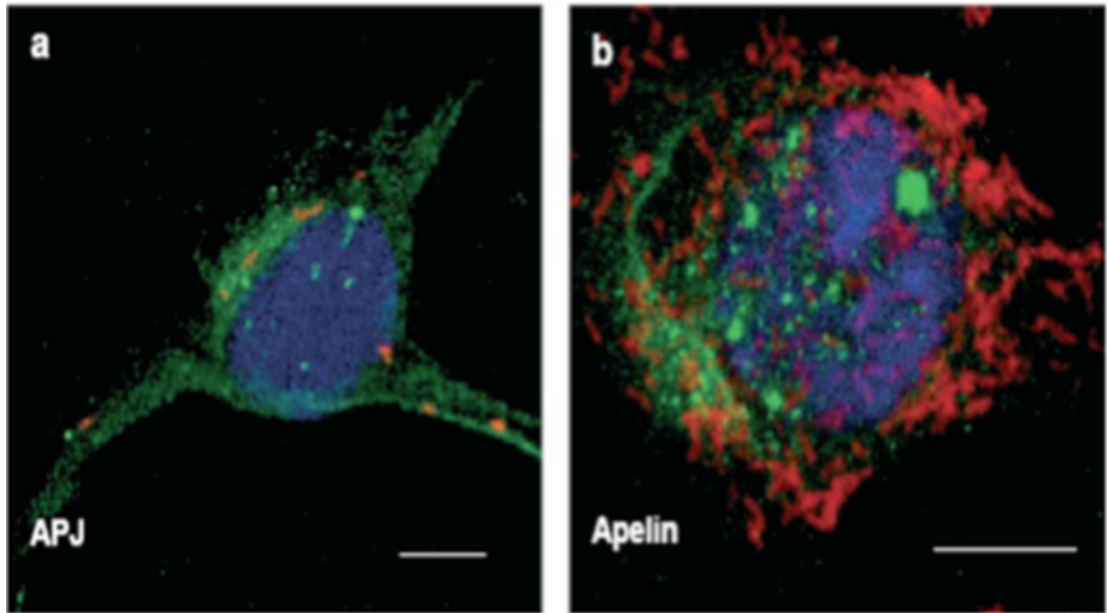
Apelin ve APJ santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine fonksiyonel etkiler göstermektedir. Moleküler tekniklerle ve immünohistokimyasal yöntemlerle, apelinin dokulardaki konumları tespit edilmiştir. Bu şekilde ratların santral sinir sistemi ve periferik dokularında apelin mRNA' sını bulunmuştur. Apelin ve reseptörünü kodlayan mRNA beyin (özellikle serebellum bölgesinde), hipotalamus, vasküler endotelyum, kalp, karaciğer, akciğer, böbrek, testis, adipoz



doku ve meme dokusunda yüksek miktarda bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda apelin peptidinin periferik lokalizasyonuna insanda en fazla mide epitel hücrelerinde ve miyokard epitelinde rastlanmıştır. Apelinin kan basıncını düşürdüğü, kalp kasılma gücünü hipertrofi yapmadan arttırdığı izlenmiştir, Lee ve ark (83), Lee ve ark (84), Ashley ve ark (85).

#### 4.13.4. Apelinin Etkileri ve Fizyolojik Roller

Apelin ve APJ m-RNA çeşitli insan ve rat dokularında sentezlenmekte ve santral sinir sistemi ile periferik dokularda birçok rolü bulunmaktadır. Apelinin kardiyovasküler fonksiyon regülasyonunda, sıvı hemostazında, damar formasyonu ve hücre proliferasyonunda rolü olduğu gösterilmiştir. Birçok metabolik ve inflamatuvar yanıtlar adipokinlere cevap olarak oluşmaktadır. Apelinin bir adipokin olduğu ve adipoz dokudaki apelin gen ekspresyonunun insülin ve TNF- $\alpha$  tarafından yükseldiği bildirilmiştir, Lee ve ark (83).



Şekil 4.13.4. Apelin ve APJ'nin dokulardaki dağılımı, Sorhede ve ark.(86).

**Tablo 4.13.4.a.** Apelin ve Apelin Reseptörünün Karakteristik Özellikleri, Lee ve ark(83)

	<b>Apelin Reseptörü (APJ)</b>	<b>Apelin</b>
Eşanlamlısı	Angiotensin reseptör-like 1	APJ endojen ligand
Moleküler Sınıf	7-transmembranöz G protein-bağlı reseptör	Peptid Ligand
Aminoasid Sayısı	380	77 (prekürsör)
Moleküler Ağırlık (Da)	42.660	8.569
mRNA Boyutu	1143	234
Kromozom Lokusu	11q12.1	X25-26.3

Apelin kan beyin bariyerini basit diffüzyonla geçebilir. Bu şekilde iştah kontrolünde işlev gören hipotalamik bölgelerde etkilidir. Hipotalamus, gastrik mukoza ve yağ hücrelerinde apelin reseptörlerinin ve apelinin bulunması apelinin iştah düzenlenmesinde ve sindirim metabolizmasında görevleri olduğunu düşündürmektedir, Sunter ve ark.(88). Streptozotosin ile insülin eksikliği yapılan ratlarda adipositlerden salgılanan apelin ekspresyonu azalmaktadır. Apelin in vivo ve in vitro çalışmada glukoza karşı hızlı insülin cevabını inhibe etmektedir, Sorhede ve ark. (86).

**Tablo 4.13.4.b.** Apelinin Etkileri ve Fizyolojik Rollerini Gettings (87)

<b>Sistem</b>	<b>Etkileri</b>
<b>Kardiyak</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kardiyomyopati hastalar ve hayvan modellerinde değişen peptid ve reseptör konsantrasyonu.</li><li>• Olası kardiyoprotektif etkiler.</li></ul>
<b>Vasküler</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kan basıncı düşüklüğü (NO bağlantılı mekanizmanın kullanımı)</li><li>• Angiotensin II' nin basınç etkisine karşıt rolü</li><li>• Anjiogeneizde mediatör</li></ul>
<b>Hipotalamik-pitüiter- adrenal aks</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Apelin reseptörünün, adrenaletomi akut ve kronik streste hipotalamik paraventricüler nükleuslardaki artışı</li><li>• Adrenokortikotropik hormon ve kortikosteronun plazma seviyelerini artırması</li></ul>
<b>Pitüiter</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipotalamik nöronlardan vazopressin salınımını inhibisyonu</li><li>• Luteinizing hormon (LH), follikül stimulating hormon (FSH) ve prolaktinin azalan plazma seviyeleri</li></ul>
<b>Hipotalamus</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Su tüketimini artırır.</li><li>• Apelin reseptörün hipertonic solüsyon tüketiminden ve su kaybından sonra hipotalamik nükleuslardaki artışı.</li><li>• Vücut sıcaklığını artırır.</li><li>• Ratların besin alımını değiştirir.</li></ul>
<b>Gastrointestinal Sistem</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gastrik hücre proliferasyonun ve kolesistokinin salınımının artışı</li></ul>
<b>Adipoinsülin aks</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Adipositlerden salınma</li><li>• Apelin konsantrasyonu obez kişilerde pozitif korelasyon gösterir ve obezite ile ilişkili hastalıklarda up-regüledir.</li><li>• Hızlı insülin cevabını inhibe eder.</li></ul>

Tip 1 diyabetli çocuklarda yapılan bir çalışmada ise diğer araştırmalardan farklı olarak insülinde bağımsız şekilde apelin seviyelerinin yükseldiği görülmüştür, Meral ve ark. (89). Hiperinsülinemi ve vücut yağ miktarının artmasına paralel şekilde adiposit içerisindeki apelin mRNA konsantrasyonunda artış belirlenmiştir. Apelin obez ve insülin rezistanslı farelerde glukoz toleransını onarmış, glukoz kullanımını artırmıştır. Apelin bu rolüyle insülin direncinin kontrolünde dikkat çeken bir faktördür, Dray ve ark (28). Plazma apelin konsantrasyonlarının insülin ile ilişkili olması nedeniyle apelin ve insülin arasında fonksiyonları ve etki mekanizmaları ile ilgili birçok hipotez ortaya konmuştur. Apelin özellikle kaslarda NOS, AMPK (Adenozin Monofosfat Protein Kinaz) ve Akt (Akut ve Kronik Stres) bağımlı yollarla glukoz alımını stimüle etmektedir. Apelinin obez ve insülin dirençli farelerde, insülin duyarlı dokulardaki glukoz alımını artırması glukoz metabolizmasında rolü olduğunu açıkça göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda AMPK'nın; NO sinyalizasyonunun artırıcı bir mediatörü olduğu ve AMPK'nın iskelet kaslarındaki yağ asidi ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol aldığı gösterilmiştir, Dray ve ark (28).

## **5. MATERYAL VE METOD**

### **5.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler**

Çalışmamızda kullandığımız kimyasal maddeler analitik saflıktadır. Kimyasal maddeler Sigma – Aldrich firmasından temin edilmiştir.

### **5.2. Kullanılan Araç ve Gereçler**

Santrifüj Nüve NF 1200

Spektrofotometre SpektraMax i3

Hassas terazi

Distile su

Nüve DF 590 Buzdolabı

PH metre

Manyetik karıştırıcı

Balon joje

Beher

96 kuyucuklu plak

Otomatik pipetler

Cobas c 501 Biyokimya modülü

### **5.3. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri**

Eylül 2015 ile Ekim 2015 tarihleri arasında Medipol Üniversitesi Mega Hastanesi Laboratuvarına başvuran 24 kontrol grubu (13 erkek, 11 kadın) ve 61 hasta grubu (37 erkek, 24 kadın) bireyler alındı. Beden kitle indeksine (BKİ)  $>18.9$ - $<24.9$  kg/m<sup>2</sup> arası olanlar normal kilolu ve  $BKİ >30$  kg/m<sup>2</sup> olanlar obez grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Beden kitle indeksi ağırlığın kilogram cinsinden ve boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölümünden elde edildi.

Çalışmada dışlama kriterleri;18 yaşından küçük,75 yaşından büyük olmak, sigara kullanıyor olmak, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalığı, osteoartroz kanser, polikistik over hastalığı, enflamatuar ve enfeksiyöz hastalıkların varlığı olarak belirlendi.

Çalışmaya Medipol Üniversitesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Tüm bireylere çalışma hakkında bilgi verildi ve onaylanmış rıza formları alındı.

#### **5.4. Kan örneklerinin alınması ve saklanması**

8 saatlik açlık sonrası sarı kapaklı düz tüplere alınan kanlar Medipol Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda 2400 rpm da 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar eppendorf tüplerine alınarak -80 °C'de çalışma gününe kadar saklandı.

#### **5.5. Kan Örneklerinden İncelenen Parametreler ve Yöntemleri**

##### **5.5.1. Elisa Yöntemi ile Serumda Apelin Ölçülmesi ( Katalog No: CED066Hu Cloud-Clone Corp.)**

Serumda Apelin tayini 'Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Apelin' ile çalışıldı.

##### **5.5.1.1. Deneyin prensibi**

Elisa yöntemindeki genel prensip antijene özgü antikor ile kaplanmış kuyucuklara uygun miktarlarda standartların ve numunelerin ilave edilmesidir. Yapılan gerekli işlemler sonucunda son olarak 30 dk inkübasyon sonunda enzim-substrat reaksiyonu uygun bir asit çözeltisi ile durdurularak oluşan rengin şiddeti 450 nm' de spektrofotometrede okundu. Hasta ve örneklerin miktarı şekil 5.5.1.3.' de elde ettiğimiz standart grafiğinden hesaplandı.

##### **5.5.1.2. Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması:**

Tüm çözeltiler ve numuneler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Standart çözeltisinin hazırlanması:Stok sölüsyondaki standartın konsantrasyonu 1,600pg/mL'dir. Her biri 0.6 mL Standart Seyreltici içeren 5 tüp hazırlandı. Stok

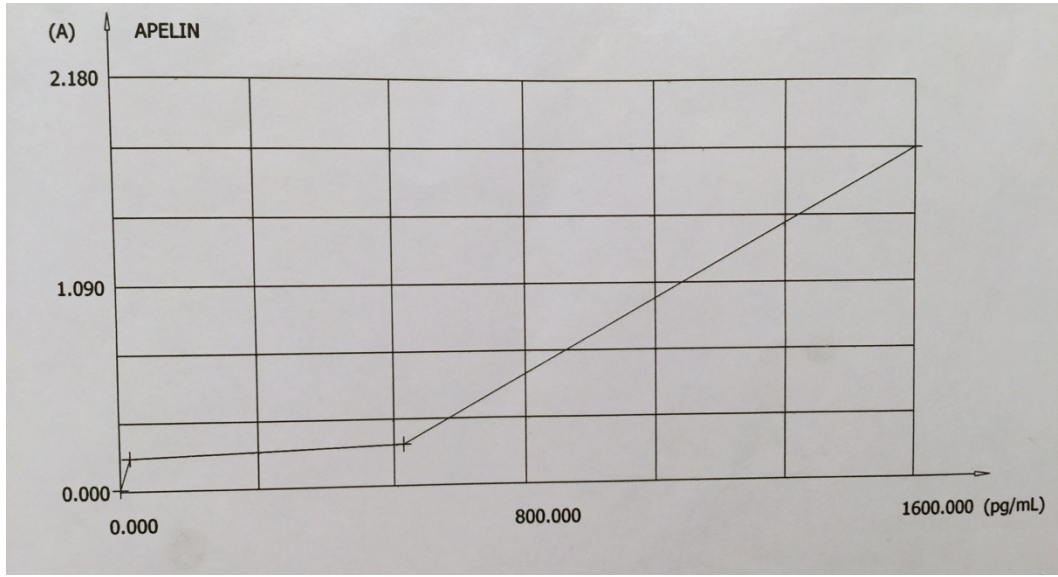
standart çözelti 1 numara kabul edildi. Stok standarttan 300 µl alınıp 2 no lu tübe kondu. 2 no lu tüpten 300 µl alınıp 3no lu tübe kondu. Aynı işlem 6 no lu tübe kadar yapıldı. Her bir tüp önceki transferden önce vortex yardımı ile çalkalandı. Standartlarımızın konsantrasyonları:

Tüp 1	1,600 pg/mL
Tüp 2	533,33 pg/mL
Tüp 3	177,78 pg/mL
Tüp 4	59,26 pg/mL
Tüp 5	19,75 pg/mL
Tüp 6	0 pg/mL

### 5.5.1.3. Elisa Yöntemi ile Serumda Apelin Ölçülmesi

1. Her bir numuneden yeni tüplere 40 µl numune alınıp, üzerine 160 µl serum fizyolojik ilave edilerek sulandırıldı. Bu şekilde numunelerimiz 100 kat dilüe edildi.
2. 5 kuyucuğa 5 farklı standarttan 50 µl ilave edildi. 1 kuyucuk kör olarak bırakıldı. Diğer kuyucuklara dilüe edilmiş sırasıyla hasta ve kontrol numunelerinden de 50 µl ilave edildi.
3. Detection Reagent A Assay Diluent A ile 1:100 oranında dilue edildi. Sonra tüm kuyucuklara 50 µl Detection Reagent çalışma soüsyonu ilave edildi, plate karıştırıcıda çalkalandı, kapağı kapatılıp, 1 saat 37°C karıştırıcıda bekletildi.
4. Plate in 1 saat sonunda oda sıcaklığına gelmesi beklendi.
5. Yıkama solüsyonu 20 ml alınıp 580 ml deyonize su ile 600 ml'ye tamamlandı. Tüm kuyucuklar 350 µl yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Son yıkamadan sonra plate ters çevrilerek süzgeç kağıdının üzerine kalan yıkama solüsyonunun çıkması sağlandı.
6. Tüm kuyucuklara 100 µl Detection Reagent B çalışma soüsyonu ilave edildi ve 30 dakika kapağı kapatılıp 37°C karıştırıcıda bekletildi.
7. Yıkama solüsyonu ile yaptığımız yıkama işlemi tüm kuyucuklara 5 kez tekrarlandı.

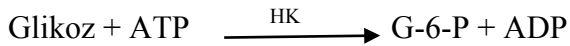
8. Tüm kuyucuklara 90 µl Substrat solüsyonu ilave edildi.20 dakika 37°C de ışıktan korunarak inkübe edildi.substrat solüsyonunun eklenmesiyle sıvılar maviye döndü.
9. Her bir kuyucuğa 50 µl Durdurma solüsyonu ilave edildi.Bu şekilde reaksiyon durduruldu.Numuneler reaksiyonun durdurulmasıyla sarı renge döndü.
10. Spektrofotometrede 450 nm oluşan rengin absorbansı okundu. Çalışılan apelin standartları ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu, örneklerin değerleri hesaplandı.



Şekil 5.5.1.3. Apelin Absorbans Kalibrasyon Grafiği

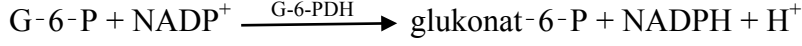
### 5.5.2. Serum Glikozu Tayini (Katalog No:4404483)

Roche / Hitachi Cobas sistemlerinden c501'de Hekzokinaz ile enzimatik referans yöntemi ile çalışıldı. Hekzokinaz glikozun ATP tarafından glikoz 6- fosfata fosforilasyonunu katalize eder.



Glikoz -6fosfat dehidrojenaz, NADP'nin varlığında glikoz-6-fosfatı glukonat-6-fosfata okside eder. Başka karbonhidrat oksitlenmez. Reaksiyon sırasında NADPH oluşum hızı glikoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak 340-700 nm'de ölçülür.





Testin normal değer aralığı 74- 106 mg/dL' dir.

### 5.5.3. İnsülin ve İnsülin Direnci Tayini (Katalog No:2017547)

İnsülin elektrokemilüminesans immünolojik testi "ECLIA" yöntemini kullanan Elecsys ile sandviç prensibiyle çalışıldı.

- 1. İnkübasyon: 20 µL numuneden insülin, biotinlenmiş monoklonal insüline özgü antikor ve rutenyum kompleksia) ile işaretlenmiş monoklonal insüline özgü antikor bir sandviç kompleksi oluşturur.
- 2. inkübasyon: 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 ana eğri (master) ile tayin edilir. Testin normal değer aralığı 0.2- 1000 µU/mL veya 1.39-6945 pmol/L' dir.

İnsülin direnci HOMA-IR yöntemiyle hesaplandı.

HOMA= Açlık İnsülin değeri (µIU/mL) x açlık glukoz değeri (mg/dL) / 405

HOMA testi değerinin 2,5 ve üstü olması insulın direnci varlığını gösterir.

### 5.5.4. HbA1c Tayini (Katalog No:4528123)

HbA1c tam kan veya hemolizat içinde Roche / Hitachi cobas sistemlerinde türbidimetrik inhibisyon immünolojik test prensibi (TINIA) ile çalışıldı.

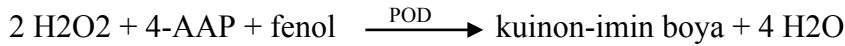
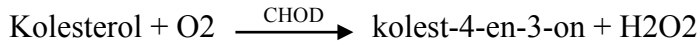
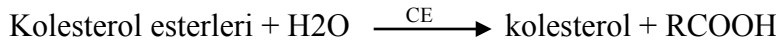
- Numune ve tampon / antikor eklenir. Numune içindeki glikohemoglobin (HbA1c), anti - HbA1c antikorunu ile reaksiyona girerek çözünebilir antijen- antikor kompleksleri oluşturur. Spesifik HbA1c antikor yeri HbA1c molekülü üzerinde sadece bir yerde bulunduğu için, çözünmez kompleks oluşumu meydana gelmez.

• Tampon / polihapten eklenmesi ve reaksiyonun başlaması polihaptenler fazla anti - HbA1c antikoru ile reaksiyona girerek, türbidimetrik olarak tayin edilebilecek çözünmez antikor- polihapten kompleksi oluşturur. Hemolize numunede serbest kalan hemoglobin immünolojik reaksiyonun inkübasyon öncesi fazı sırasında bikromatik yöntemle ölçülebilen karakteristik absorpsiyon spektrumuna sahip bir türeve dönüştürülür. Bu nedenle ayrı bir Hb reaktifine gerek yoktur. Sonuç olarak mmol/mol HbA1c veya % HbA1c cinsinden ifade edilir.  $HbA1c (mmol/mol) = (HbA1c/Hb) \times 1000$  veya  $HbA1c (\%) = (HbA1c/Hb) \times 91.5 + 2.15$  hesaplanır. Testin normal değer aralığı HbA1c: 0.186-1.61 mmol/L(0.3-2.6 g/dL)' dir. % HbA1c normal aralığı: %4.8-5.9' dur.

#### 5.5.5. Kolesterol Tayini (Katalog No:3039773)

Kolesterol Roche / Hitachi cobas sistemlerinden c501 de enzimatik , kolorimetrik yöntem ile çalışıldı.

Kolesterol esterleri kolesterol esterazın etkisi ile bölünür ve serbest kolesterol ile yağ asitleri ortaya çıkar. Kolesterol oksidaz daha sonra kolesterolün kolest-4-en-3-on ve hidrojen peroksida yükseltgenmesini katalize eder. Peroksidaz bulunan ortamda , oluşan hidrojen peroksit fenol ve 4-aminofenazonun oksidatif bağlanmasını etkileyerek kırmızı bir kuinon-imin boya oluşturur. Oluşan boyanın renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Absorbanstaki artış spektrofotometrik olarak 505 – 700 nm' de ölçülerek tayin edilir.

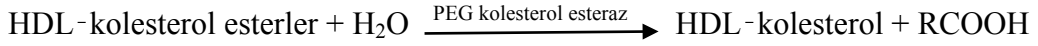


Testin normal değer aralığı 0,1-20,7 mmol/L (3,86-800 mg/dL)' dir.

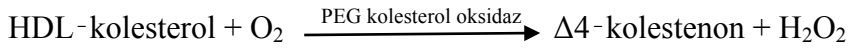
#### 5.5.6. HDL Kolesterol Tayini (Katalog No:4399803)

HDL Kolesterol Roche / Hitachi cobas sistemlerinden c501 de homojen kolorimetrik enzim test prensibiyle çalışıldı.

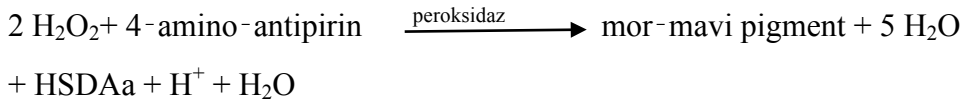
Magnezyum iyonlarının varlığında dekstran sülfat , PEG ile modifiye edilmiş enzimlere karşı dirençli LDL, VLDL ve şilomikronlar ile seçici olarak suda çözünür kompleksler oluşturur. HDL kolesteroldaki kolesterol konsantrasyonu, amino gruplara PEG ile bağlanmış kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz ile enzimatik olarak tayin edilir.



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



Oksijen varlığında kolesterol, kolesterol oksidaz tarafından oksitlenerek  $\Delta 4$ -kolestenon ve hidrojen peroksiti oluşturur.



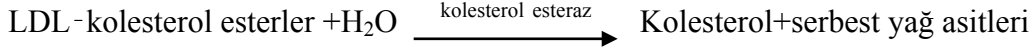
Peroksidaz varlığında, oluşan hidrojen peroksit 4-amino-antipirin ve HSDA ile reaksiyona girerek mor-mavi bir boya oluşturur. Bu boyanın renk şiddeti kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak 600- 700 nm' de ölçülür. Testin normal değer aralığı 0.08-3.10 mmol/L (3-120 mg/dL)' dir.

#### 5.5.7. LDL Kolesterol Tayini (Katalog No:3038866)

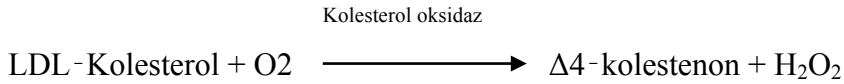
LDL Kolesterol Roche / Hitachi cobas sistemlerinden c501 de homojen enzimatik kolorimetrik test prensibiyle çalışıldı.

LDL kolesterolün iyonik olmayan bir deterjan ile seçici misel çözülebilirliğinden ve bir şeker bileşiği ile lipoproteinlerin (VLDL ve şilomikronlar) etkileşiminden faydalanmaktadır. Kolesterol tayini için enzimatik yöntemde bir deterjan eklendiğinde ( kolesterol esteraz, oksidaz) kolesterolün liporpottein fonksiyonlarındaki bağlı reaktiviteleri şu sırayla artar: HDL < şilomikronlar < VLDL < LDL. Mg++ varlığında, bir şeker bileşiği VLDL ve

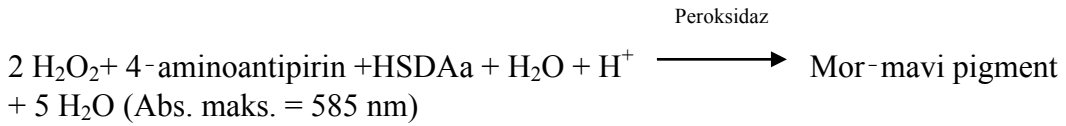
şilomikronlarda kolesterol ölçümünün enzimatik reaksiyonunu belirgin şekilde azaltır. Bir şeker bileşiminin deterjan ile kombinasyonu, serumdaki LDL kolesterolün seçici tayinine izin verir.



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



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

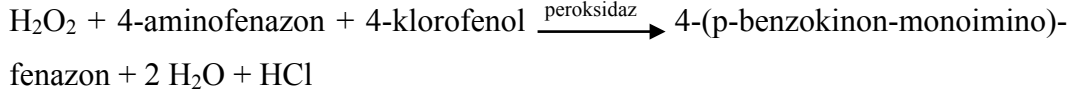
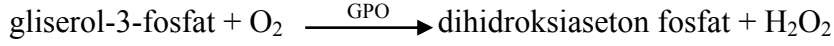
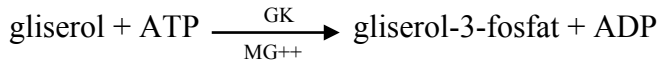
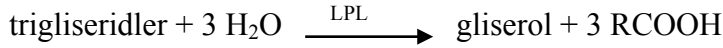


Peroksidaz varlığında, oluşan hidrojen peroksit 4-aminoantipirin ve HSDA (Sodyum N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksianilin) ile reaksiyona girerek mor-mavi bir boya oluşturur. Bu boyanın renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak 600-700 nm' de ölçülür. Testin normal değer aralığı 0.10-14.2 mmol/L (3.86-548 mg/dL)' dir.

#### 5.5.8. Trigliserit Tayini (Katalog No:0767107)

Trigliserit cobas integra sistemlerinde enzimatik kolorimetrik test prensibiyle çalışıldı.

Lipoprotein lipaz kullanılarak trigliseridlerin gliserole hızlı ve tam hidrolizi ve ardından dihidroksiaseton fosfata ve hidrojen perokside oksidasyonu kullanılarak yapılan çalışmaya dayanır. Üretilen hidrojen peroksit bundan sonra peroksidazın katalitik etkisi altında 4-aminofenazon ve 4-klorofenol ile reaksiyona girerek kırmızı boyar madde oluşturur (Trinder sonlanım noktası reaksiyonu). Oluşan kırmızı boyar maddenin renk yoğunluğu fotometrik olarak 512- 659 nm' de ölçüldü. Trigliserid konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.



Testin normal değer aralığı 0.1 -10 mmol/L (8.85-885 mg/dL)' dir.

### 5.5.9. CRP Tayini (Katalog No:0764930)

CRP ( C- reaktif protein ) Roche / Hitachi cobas sistemlerinden c501 de partikül yüzeyi genişletilmiş immünotürbidimetrik yöntemle çalışıldı.

İnsan kaynaklı CRP, monoklonal anti-CRP antikorları ile kaplı lateks partikülleri ile aglütinasyon gösterir. Çökelti türbidimetrik olarak tayin edildi.

Testin normal değer aralığı 1.00-250 mg/L (9.52-2380 nmol/L, 0.1-25 mg/dL)' dir.

### 5.5.10. Serumda Total Oksidan Ölçülmesi, Erel (91)

#### 5.5.10.1. Deneyin prensibi

$\text{Fe}_2\text{SO}_4$  suda çözünür ve  $\text{Fe}^{2+}$  açığa çıkar. Serumda bulunan oksidanlar  $\text{Fe}^{2+}$  nın  $\text{Fe}^{3+}$  ya yükseltgenmesini sağlar. Kullanılan X-orange reaktifi  $\text{Fe}^{3+}$  ile renkli bir kompleks verir. Oluşan rengin şiddeti; total oksidan miktarı ile orantılıdır.658 nm de absorbans ölçüldü. Standart olarak kullandığımız çözeltinin absorbans-molarite verileri kullanılarak ; numunenin total oksidan molaritesi hesaplandı.

#### 5.5.10.2. Kullanılan çözeltiler

R1: Fox solüsyonu

- 140 m M NaCl
- 25 m M Sülfirik asit

Fox solüsyonu içerisine 150 m M D-Sorbitol + 250  $\mu\text{M}$  X-orange

250 ml Fox solüsyonu

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

$$0,25*0,14*58,44 = 2,05 \text{ gr}$$

• 250 ml' lik balon jojeye bir miktar deionize su alındı ve üzerine 2,05 gr NaCl tartılarak ilave edildi ve çözünmesi sağlandı.

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

$$M1 * V1 = M2 * V2$$

$$18* V1 = 0,025*250 = V1 = 0,374 \text{ ml}$$

• İçerisinde NaCl ve deionize su bulunan balon jojeye 0,374 ml sülfirik asit eklenildi. Toplam hacim deionize su ile 250 ml' ye tamamlandı.

• R1 için 250 ml' lik Fox solüsyonunun 225 ml' si , R2 için ise 25 ml' si kullanıldı.

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

$0,225*0,15*182,12 = 6,15 \text{ gr}$  D sorbitol 225 ml fox solüsyonunun içerisine ilave edildi.

250  $\mu$ M X-orange ( X orange molekül ağırlığı 760,6 g / mol )

$$V_{\text{toplam}} * M_{\text{x-orange}} * m_{\text{x orange}} = m_{\text{x orange}}$$

$0,225*0,00025*760,6 = 0,043 \text{ g}$  X orange 225 ml fox solüsyonunun içerisine ilave edildi.

R2: Fox solüsyonu içerisine 10 m M 4-Hidroksibenzoik asit + 5 m M Amonyum Fe<sub>2</sub>+SO<sub>4</sub>

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

$$V_{\text{toplam}} * M_{\text{4-Hidroksibenzoik asit}} * m_{\text{4-Hidroksibenzoik asit}} = m_{\text{4-Hidroksibenzoik asit}}$$

$0,025*0,01*138,12 = 0,035 \text{ gr}$  25 ml fox solüsyonu içerisine ilave edildi.

5 mM Amonyum Fe<sub>2</sub>+SO<sub>4</sub> (Amonyum Fe<sub>2</sub>+SO<sub>4</sub> molekül ağırlığı 392,14 g/mol )

$0,025 \times 0,005 \times 392,14 = 0,049$  gr 25 ml fox solüsyonu içerisine ilave edildi.

Standart: 50 ml 20 µM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( Kullanılan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yoğunluğu 1,11 g / ml

$$D = m / V$$

$$1,11 = 1110 \text{ g} / 1\text{L}$$

$$M = n / V$$

$$N = 1110 / 34,02 = 32,63 \text{ g} / \text{mol}$$

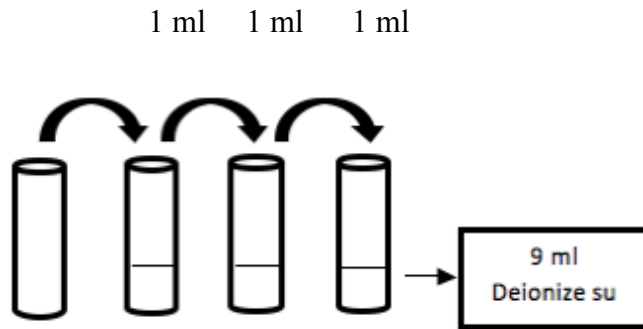
%30' luk için  $32,63 \times 0,3 = 9,79$  M ( Bu değeri 10 olarak aldık )

$10 \times V_2 = 0,00002,5 \text{ ml} = V_2 = 0,000102 \text{ ml}$  burada V<sub>2</sub> değeri çok düşük olduğundan dolayı dilüsyon yapıldı. Çözelti 4 kere 10 kat dilue edildi ve 10<sup>4</sup> 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 ise % 30' luk 2 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> alındı. İlk tüpten 1 ml alınarak 2. Tüpe aktarıldı ve seri dilüe şeklinde 4. Tüpe kadar aktarıldı. Böylece V<sub>2</sub> değerimiz 1 oldu ( Şekil 5.6.2.1).

$$0,001 \times V_2 = 0,00002,50 = V_2 = 1 \text{ ml}$$

• Stok H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> den 1 ml alınıp deionize su ile 50 ml' ye tamamlandı.



Şekil 5.5.10.2. Dilüsyon şekli

### 5.5.10.3. Deneyin yapılışı

2400 rpm 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrılan kontrol ve hasta kanları tablo 5.5.10.3'e göre çalışıldı. 96'lık plate'lere yüklenen çözelti ve örnekler 658 nm dalga boyuna göre spektrometre de köre karşı absorbanları okundu.

**Tablo 5.5.10.3.** Total Oksidan Deneyi Kontrol ve hasta kanlarının çalışma şekli

	<b>R1</b>	<b>R2</b>	<b>Standart</b>	<b>Serum</b>
<b>Numune</b>	112,5 µl	5 µl		17,5 µl
<b>Standart</b>	112,5 µl	5 µl	17,5 µl	
<b>Kör</b>	112,5 µl	5 µl		

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

Numunenin Total Oksidan Molaritesi = Numunenin absorbanı / Standartın absorbanı \* Standartın Molaritesi

### 5.5.11.Serumda Total Antioksidan Ölçülmesi Erel (90)

#### 5.5.11.1.Deneyin prensibi

ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid)) reaktifi; tampon çözelti varlığında ortamın pH sı sabit tutularak; hidrojen peroksit ile radikal hale getirilir. Oluşan çözelti kendine özgü koyu yeşil-lacivert arası bir renge sahiptir. Serum ilave edildiğinde serumun içerisindeki antioksidanlar mevcut ABTS radikallerini nötralize eder. Nötralizasyon gerçekleştiği ölçüde çözeltinin rengi açılır. Dolayısıyla serumda bulunan total antioksidan miktarı ile çözeltinin renk şiddeti orantılıdır.658 nm'de çözeltinin absorbanı ölçüldü. Standart olarak kullandığımız çözeltinin absorban -molarite verileri kullanılarak; numunenin total antioksidan molaritesi hesaplandı.



### 5.5.11.2. Kullanılan çözeltiler

**R1:** 0,4 M Asetat Tamponu (p H:5.8) : Na Asetat ve CH<sub>3</sub>COOH içerir.

**0,4 M 100 ml CH<sub>3</sub>COOH çözeltisi** ( Kullanılan CH<sub>3</sub>COOH Molaritesi 17,5 mol/L)

$$M_1 * V_1 = M_2 * V_2 \text{ den}$$

$$17,5 * V_1 = 0,4 * 100 \quad V_1 = 2,28 \text{ ml}$$

- 100 ml' lik balon jöjeye bir miktar deionize su alındı. Üzerine 2,28 ml CH<sub>3</sub>COOH ilave edilerek deionize su ile 100 ml' ye tamamlandı.

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

$$M = n / V$$

$$0,4 = n / 0,1 \quad n = 0,04 = m / m_a = 0,04 = m / 136,08 \text{ den } m = 5,44 \text{ gr}$$

- 100 ml' lik balon jöjeye bir miktar deionize su alındı. Hassas terazide 5,44 gr Na asetat tartılarak balon jöje içerisine ilave edildi ve çözündürüldü. Deionize su ile 100 ml' ye tamamlandı.
- İçerisinde manyetik prob ve p H metre bulunan bir beher manyetik karıştırıcı üzerine yerleştirildi. Hazırlanan Na asetat ve CH<sub>3</sub>COOH çözeltileri p H : 5,8 olacak şekilde azar azar ve dikkatli bir şekilde ilave edildi.

**R2:** 30 m M Asetat tamponu ( p H: 3,6) , 10 m M ABTS reagent , 1000 ml için 278 µl H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> , % 10 Etilen glikol

**30 m M Asetat tamponu ( p H: 3,6)** Na Asetat ve CH<sub>3</sub>COOH içerir.

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

$$0,03 = n / 0,05 \quad n = 0,0015 = m / m_a = 0,0015 = m / 136,08 \text{ den } m = 0,204 \text{ gr}$$

- 50 ml' lik balon jöjeye bir miktar deionize su alındı. Hassas terazide 0,204 gr Na Asetat tartılarak balon jöje içerisine ilave edildi ve çözünmesi sağlandı. Deionize su ile 50 ml' ye tamamlandı.

**30 m M 100 ml CH<sub>3</sub>COOH çözeltisi**

R1 için hazırlanan 0,4 M CH<sub>3</sub>COOH çözeltisi kullanılarak hazırlanıldı.

$$M_1 * V_1 = M_2 * V_2$$

$$0,03 * 100 = 0,4 * V_2$$

$$V_2 = 7,5 \text{ ml}$$

- 100 ml' lik balon jøjeye bir miktar deionize su alındı. Üzerine dikkatlice 7,5 ml 0,4 M CH<sub>3</sub>COOH çözeltisi ilave edildi. Deionize su ile 100 ml' ye tamamlanıldı.
- Hazırlanan Na Asetat ve CH<sub>3</sub>COOH çözeltileri R1 de hazırlanan asetat tamponu ile aynı prosedürde p H: 3,6 olacak şekilde birleştirildi.
- Hazırlanan asetat tamponu 100 ml' lik balon jøjeye alındı. Diğer reaktiflerde ilave edileceği için balon jöjenin bir kısmı boş bırakıldı.

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

$$0,01 = n / 0,1 \quad n = 0,001 \quad m / m_a = 0,001 = m / 548 \quad \text{den } m = 0,548 \text{ gr}$$

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

**1000 ml için 278 µl H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

- Toplam çözelti hacmimiz 100 ml olduğu için 27,8 µl H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30 m M Asetat tamponu ve ABTS reagent içeren çözelti içerisine ilave edildi.

**%10 Etilen glikol**

- 100 ml için 10 ml Etilen glikol 30 m M asetat tamponu , ABTS reagent ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> içeren çözelti üzerine ilave edildi.
- Toplam hacim 30 m M asetat tamponu ile 100 ml' ye tamamlanıldı.
- Hazırlanan çözelti 24 saat bekletildi. Öncelikle su yeşili olan çözelti bekledikçe koyu yeşil – lacivert rengini alır.

**Standart çözelti** : 0,1 M ( p H: 8) Tris tamponu içinde 1m M potasyum heksosiyanoferat ( C<sub>6</sub>Fe<sub>3</sub>N<sub>6</sub> ) hazırlanıldı.

**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 )

$$m = 0,1 * 0,1 * 157,60 = 1,576 \text{ gr}$$

- 100 ml' lik balon jøjeye bir miktar deionize su alındı. Üzerine 1,576 gr Trizma HCl ilave edilerek çözüldürüldü ve deionize su ile 100 ml' ye tamamlanıldı.

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

$$m = 0,1 * 0,1 * 121,14 = 1,211 \text{ gr}$$

- 100 ml' lik balon jøjeye bir miktar deionize su alındı. Üzerine 1,211 gr Trizma Base ilave edilerek çözündürüldü ve deionize su ile 100 ml' ye tamamlanıldı.
- İçerisinde manyetik prob ve p H metre bulunan bir beher manyetik karıştırıcı üzerine yerleştirildi. Hazırlanan Trizma HCl ve Trizma Base çözeltileri p H :8 olacak şekilde azar azar ve dikkatli bir şekilde ilave edildi.

**1 m M Potasyum Hekzosiyanoferat ( C<sub>6</sub>Fe<sub>3</sub>N<sub>6</sub> )** (potasyum hekzosiyanoferat molekül ağırlığı 329,24 g / mol )

$$m = 0,001 * 0,1 * 329,24 = 0,0329 \text{ gr}$$

- 100 ml' lik balon jøjeye bir miktar Trizma tamponu alındı.. Üzerine 0,0329 gr C<sub>6</sub>Fe<sub>3</sub>N<sub>6</sub> ilave edilerek çözündürüldü ve Trizma tamponu ile 100 ml' ye tamamlanıldı.

### 5.5.11.3. Deneyin yapılışı

2400 rpm 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrılan kontrol ve hasta kanları tablo 5.5.11.3.' e göre çalışıldı. 96' lık plate' lere yüklenen çözeltiler ve örnekler 658 nm dalga boyuna göre spektrometre de köre karşı absorbansları alındı.

**Tablo 5.5.11.3.** Total Antioksidan Deneyi Kontrol ve hasta kanlarının çalışma şekli

	<b>R1</b>	<b>R2</b>	<b>Standart</b>	<b>Serum</b>
<b>Numune</b>	100 µl	15 µl		6 µl
<b>Standart</b>	100 µl	15 µl	6 µl	
<b>Kör</b>	100 µl	15 µl		

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

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

Oksidatif Stres İndeksi = TOS / (TAS \* 10)

OSİ referans aralığı = 0-3

#### **5.5.11.4. İstatistiksel Analiz**

TAS (Total Antioksidatif Seviye) ve TOS (Total Oksidatif Seviye), Erel tarafından geliştirilen tam otomatik yöntemle ölçüldü, Erel (90),(91).

Çalışmanın biyoistatistiksel çözümlemesinde SPSS programı kullanılmıştır. Değişkenler ortalama, standart sapma ile tanımlanmıştır. Normal dağılıma uygun ölçümsel değişken ortalamaların karşılaştırılması için, iki grup kıyaslanmasında t testi, yine aynı tip verilerin bağımlı örneklerinin kıyaslanmasında eşli t testi(paired t) kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen ortalamaların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla grup ortalamasının karşılaştırılmasında ve fark bulunan değişkenlerde alt grupların arasındaki farkların yorumlanması için Tek yönlü Varyans analizi (One –Way ANOVA) veya normal dağılım koşulu sağlanmıyorsa Kruskal Wallis, Post-hoc Dunn testleri kullanılmıştır.

## 6. BULGULAR

### 6.1. Olguların Demografik Ölçüm Değerleri

Bu çalışma da 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 kitle indeksi (BKİ)'leri  $\text{kg/m}^2$  (kilogram olarak ağırlığın, metre olarak boyun karesine bölünmesi) formülü ile hesaplandı. Çalışmaya katılan 85 kişi BKİ değerlerine göre BKİ değeri 18.5-24.9  $\text{kg/m}^2$  arasında olan bireyler kontrol grubunu, BKİ > 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, diyabet mellitus, böbrek fonksiyon bozuklukları, hipertansiyon, kalp hastalığı, osteoartroz kanser, polikistikover hastalığı, enflamatuar ve enfeksiyöz hastalıkların varlığı olarak belirlendi.  $P < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

**Tablo 6.1.** Olguların demografik ölçüm değerleri

	Kontrol Grubu (ort±SD)	Hasta Grubu (ort±SD)
Boy	1,70±0,05	1,70±0,07
Yaş (yıl)	37,6±11,22	48,74±12,5
Vücut ağırlığı(kg)	69,5±6,98	96,88±16,6
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	23,52±0,89	33,76±6,15

## 6.2. Kontrol ve obez gruptaki laboratuvar değerleri

Çalışmamıza dahil olan 24 kontrol ve 61 obez olgu grubunda yapılan laboratuvar parametrelerinin ortalama, standart deviasyon (ort±SD) ve P değerleri Tablo 6.2. de topluca gösterilmiştir.

**Tablo 6.2.** Kontrol ve obez grubunun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (ort±SD)	Hasta Grubu (ort±SD)	P
Apelin (pg/mL)	916,29±139,07	902±132	0,676
TAS (M)	0,92±0,11	0,81±0,13	<0,001
TOS (M)	26,96±5,49	28,26±6,31	0,386
OSI	2,922±0,625	3,562±0,867	<0,001
Glikoz(mg/dL)	103,44±15,87	151,96±69,05	<0,001
İnsülin(uU/ml)	10,83±3,86	17,21±20,4	0,072
İnsülin direnci	2,76±1,00	6,40±7,46	0,003
HbA1c (%)	5,41±8,45	6,86±1,68	<0,001
HDL(mg/dL)	53,22±17,82	47,65±13,52	0,149
LDL(mg/dL)	119,35±34,45	121,98±37,88	0,768
TG(mg/dL)	126,14±82,92	158,13±85,36	0,033
T.Kol(mg/dL)	195,46±41,36	198,35±40,99	0,771
CRP (mg/L)	4,95±8,5	26,63±136,80	0,062

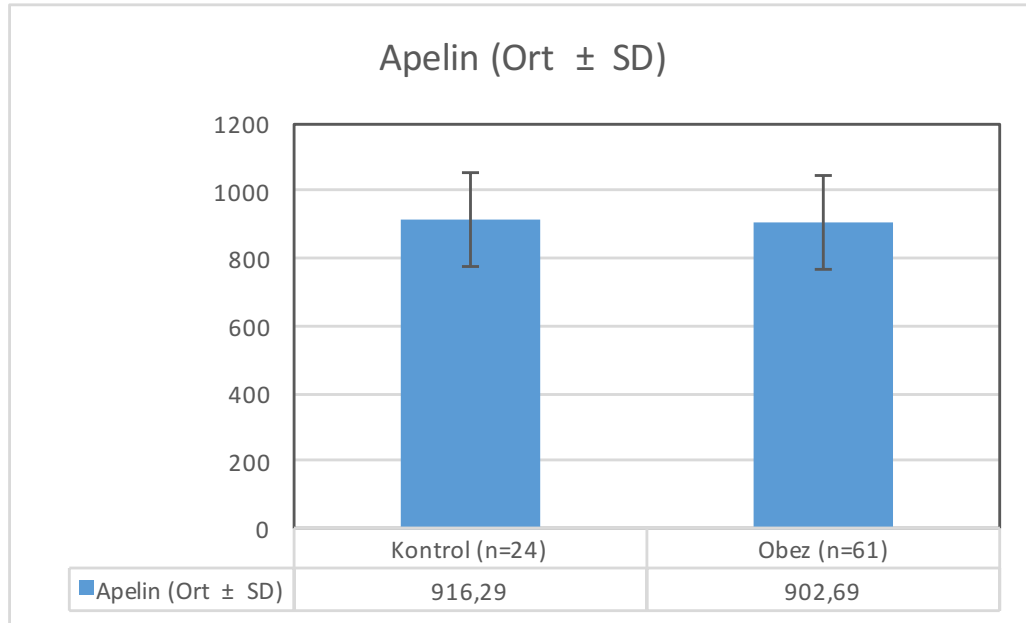
P<0,05 anlamlı kabul edildi.

### 6.3. Kontrol ve Obez grubunun apelin değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 24 kontrol ve 61 obez olgu grubunda yapılan apelin değerleri şekil 6.3 ve tablo 6.3 de görülmektedir.

**Tablo 6.3.** Kontrol ve obez grubunun apelin değerleri

	<b>Apelin (Ort <math>\pm</math> SD) (pg/mL)</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol (n=24)</b>	916,29 $\pm$ 139	0,676
<b>Obez (n=61)</b>	902,69 $\pm$ 132,88	



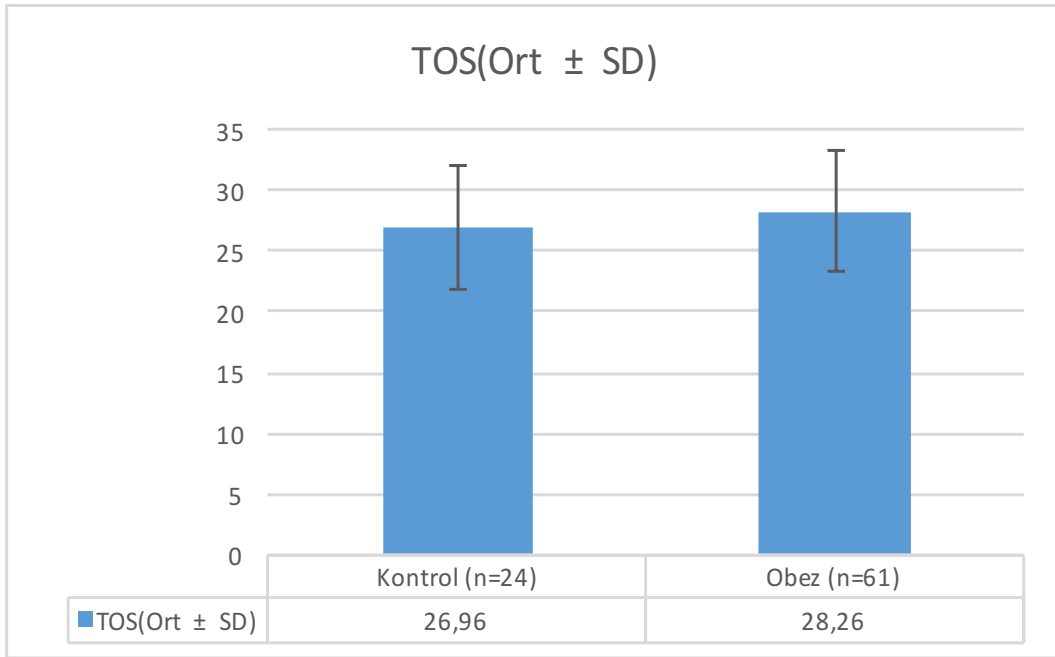
**şekil 6.3.** Kontrol ve obez grubunun apelin değerleri ( $p>0.05$ )

#### 6.4. Kontrol ve obez grubunun Total Oksidan Değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 24 kontrol ve 61 obez olgu grubunda yapılan total oksidan değerleri şekil 6.4 ve tablo 6.4 de görülmektedir.

**Tablo 6.4.** Kontrol ve obez grubunun TOS Değerleri

	TOS (Ort $\pm$ SD) (M)	P
<b>Kontrol (n=24)</b>	26,96 $\pm$ 5,49	0,386
<b>Obez (n=61)</b>	28,26 $\pm$ 6,31	



**Şekil 6.4.** Kontrol ve Obez grubunun TOS Değerleri ( $p>0.05$ )

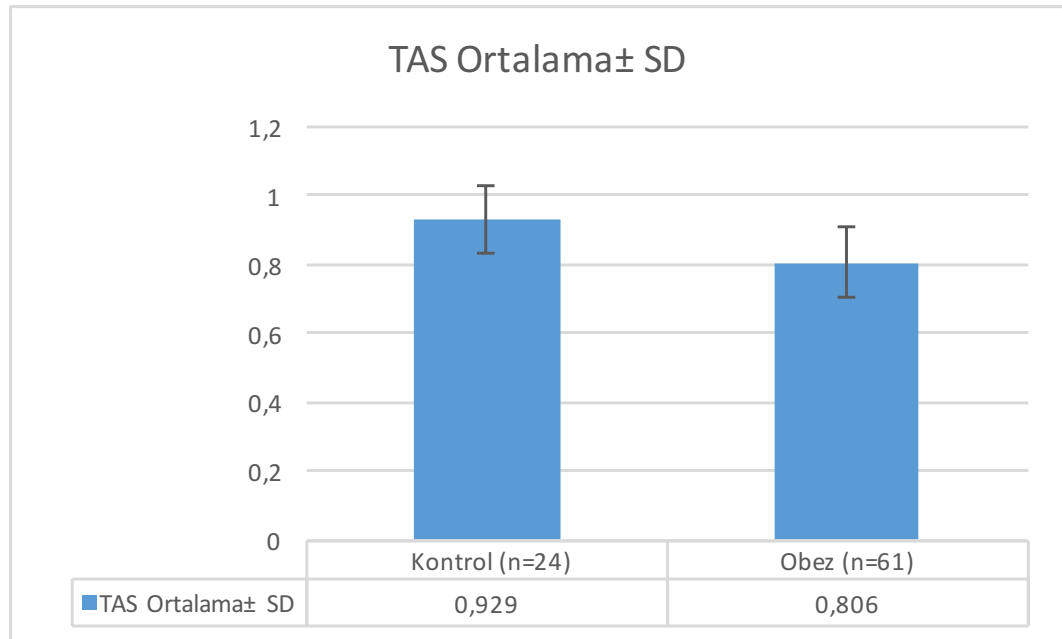


### 6.5. Kontrol ve obez grubunun total antioksidan değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 24 kontrol ve 61 obez olgu grubunda yapılan total antioksidan değerleri şekil 6.5 ve tablo 6.5 de görülmektedir.

**Tablo 6.5.** Kontrol ve Obez Grubunun TAS Değerleri

	<b>TAS (Ortalama± SD) (M)</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol (n=24)</b>	0,929 ± 0,106	<0,001
<b>Obez (n=61)</b>	0,806 ± 0,132	



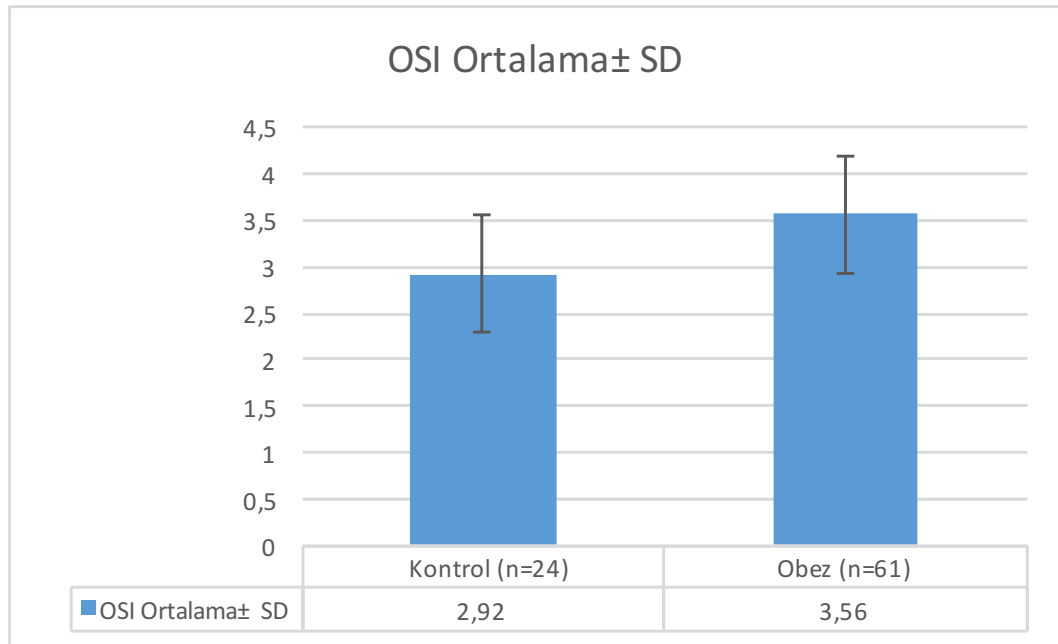
**şekil 6.5.** Kontrol ve Obez Grubunun TAS Değerleri (p<0.05)

## 6.6 Kontrol ve obez grubunun oksidatif stres değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 24 kontrol ve 61 obez olgu grubunda yapılan oksidatif stres değerleri şekil 6.6 ve tablo 6.6 da görülmektedir.

**Tablo 6.6.** Kontrol ve obez grubunun OSI Değerleri

	OSI (Ortalama± SD)	P
<b>Kontrol (n=24)</b>	2,92 ± 0,625	<0,001
<b>Obez Birey (n=61)</b>	3,56 ± 0,867	



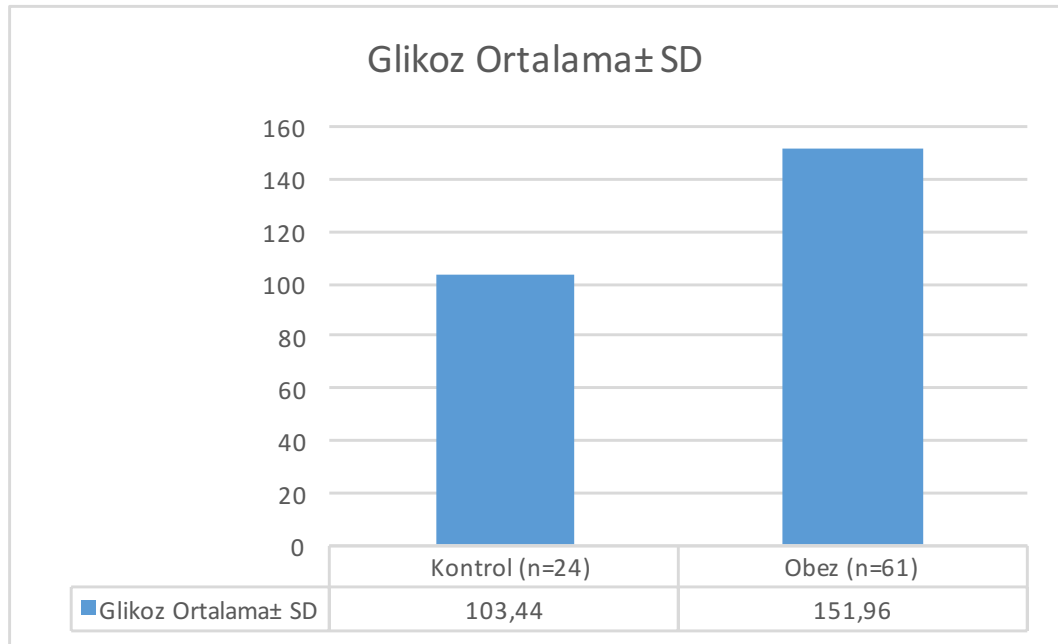
**şekil 6.6.** Obez Olmayan Sağlıklı ve Obez Bireylerin OSI Değerleri (p<0.05)

### 6.7.Kontrol ve obez grubunun glikoz değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 24 kontrol ve 61 obez olgu grubunda yapılan glikoz değerleri şekil 6.7 ve tablo 6.7 de görülmektedir

**Tablo 6.7.** Kontrol ve obez grubunun glikoz değerleri

	<b>Glikoz (mg/dL) (Ortalama± SD)</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol (n=24)</b>	103,44 ± 15,87	<0,001
<b>Obez Birey (n=61)</b>	151,96 ± 69,05	



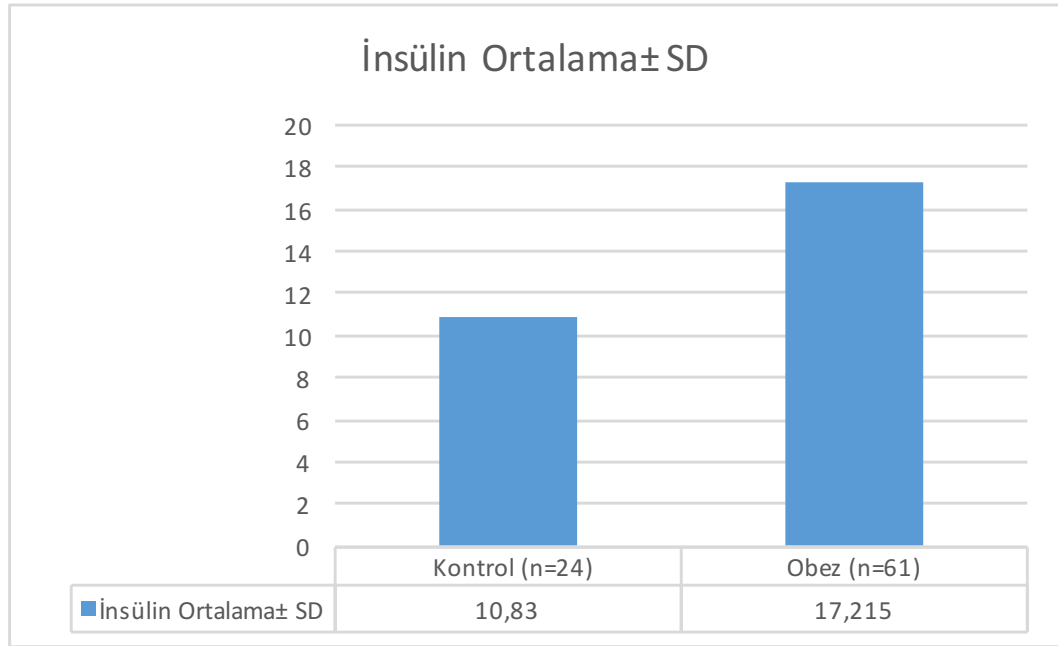
**şekil 6.7.** Kontrol ve obez grubunun glikoz değerleri (p<0.05)

## 6.8. Kontrol ve obez grubunun insülin değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 24 kontrol ve 61 obez olgu grubunda yapılan insülin değerleri şekil 6.8 ve tablo 6.8’de görülmektedir.

**Tablo 6.8.** Kontrol ve obez grubunun insülin değerleri

	<b>İnsülin(uU/ml) (Ortalama± SD)</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol (n=24)</b>	10,83 ± 3,87	0,072
<b>Obez (n=61)</b>	17,215 ± 20,37	



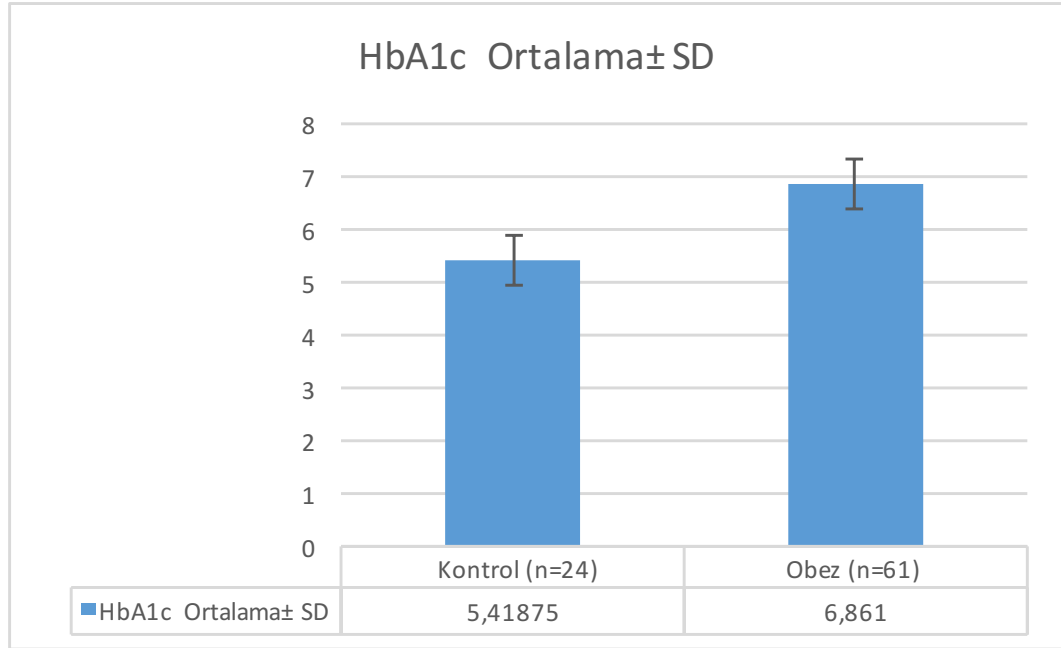
**Şekil 6.8.** Kontrol ve obez grubunun insülin değerleri (p>0.05)

### 6.9. Kontrol ve obez grubunun HbA1c Değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 24 kontrol ve 61 obez olgu grubunda yapılan HbA1c değerleri şekil 6.9 ve tablo 6.9'da görülmektedir.

**Tablo 6.9.** Kontrol ve obez grubunun HbA1c Değerleri

	<b>HbA1c (%) (Ortalama± SD)</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol (n=24)</b>	5,41875 ± 0,474	<0,001
<b>Obez (n=61)</b>	6,861 ± 1,683	



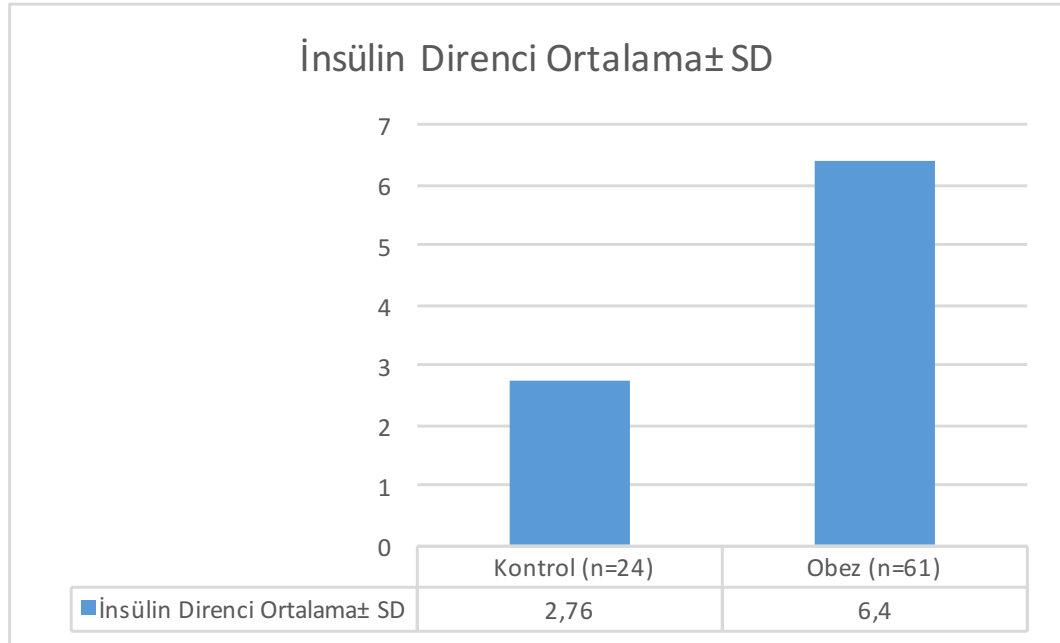
**Şekil 6.9.** Kontrol ve obez grubun HbA1c Değerleri (p<0.05)

### 6.10.Kontrol ve obez grubunun insulin direnci değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 24 kontrol ve 61 obez olgu grubunda yapılan insulin direnci değerleri şekil 6.10 ve tablo 6.10’da görülmektedir.

**Tablo 6.10.** Kontrol ve obez grubunun insulin direnci değerleri

	<b>İnsülin direnci(mg/dL) (Ortalama± SD)</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol (n=24)</b>	2,76 ± 1,00	<0,001
<b>Obez (n=61)</b>	6,861 ± 1,683	



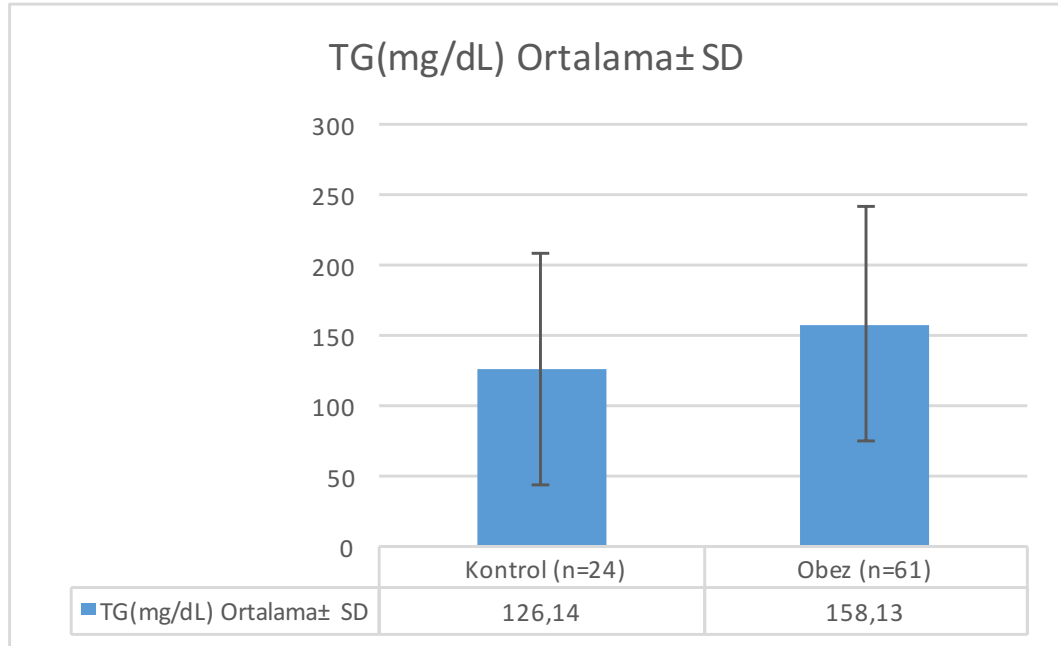
**şekil 6.10.** Kontrol ve obez grubunun insulin direnci değerleri (p<0.05)

### 6.11. Kontrol ve obez grubunun trigliserit değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 24 kontrol ve 61 obez olgu grubunda yapılan trigliserit değerleri şekil 6.11 ve tablo 6.11’de görülmektedir.

**Tablo 6.11.** Kontrol ve obez grubunun trigliserit değerleri

	Trigliserit(mg/dL) (Ortalama± SD)	P
<b>Kontrol (n=24)</b>	126,141 ± 82,922	0,033
<b>Obez (n=61)</b>	158,127 ± 85,367	



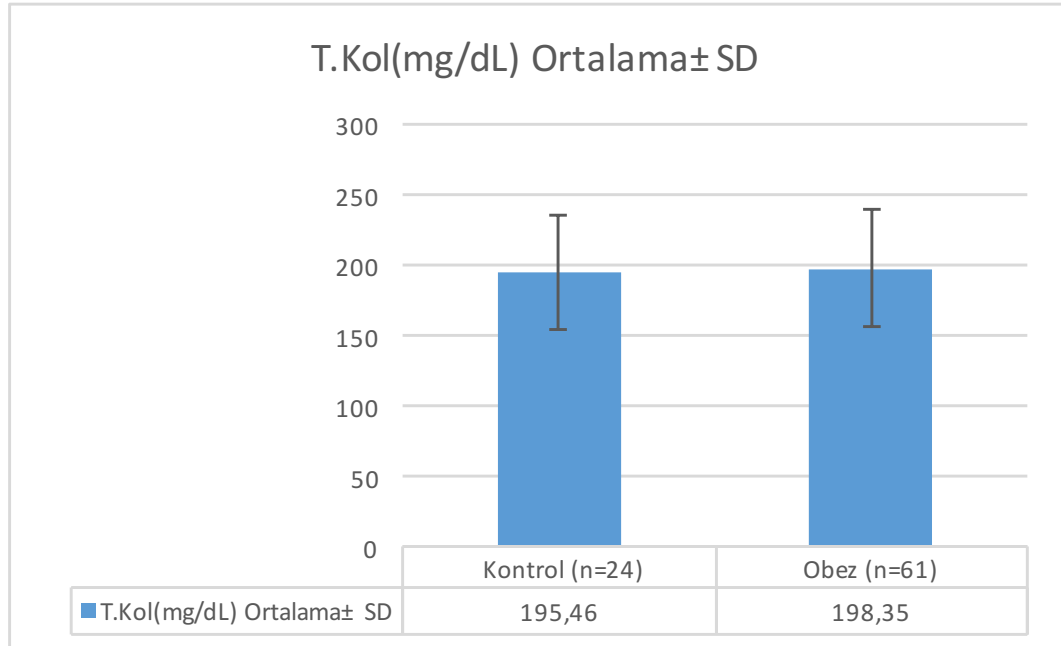
**şekil 6.11.** Kontrol ve obez grubunun trigliserit değerleri (p<0.05)

## 6.12. Kontrol ve obez grubunun total kolesterol değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 24 kontrol ve 61 obez olgu grubunda yapılan total kolesterol değerleri şekil 6.12 ve tablo 6.12’de görülmektedir.

**Tablo 6.12.** Kontrol ve obez grubunun total kolesterol değerleri

	<b>Total kolesterol(mg/dL) (Ortalama± SD)</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol (n=24)</b>	195,46 ± 41,634	0,771
<b>Obez (n=61)</b>	198,35 ± 40,994	



**şekil 6.12.** Kontrol ve obez grubunun total kolesterol değerleri (p>0.05)

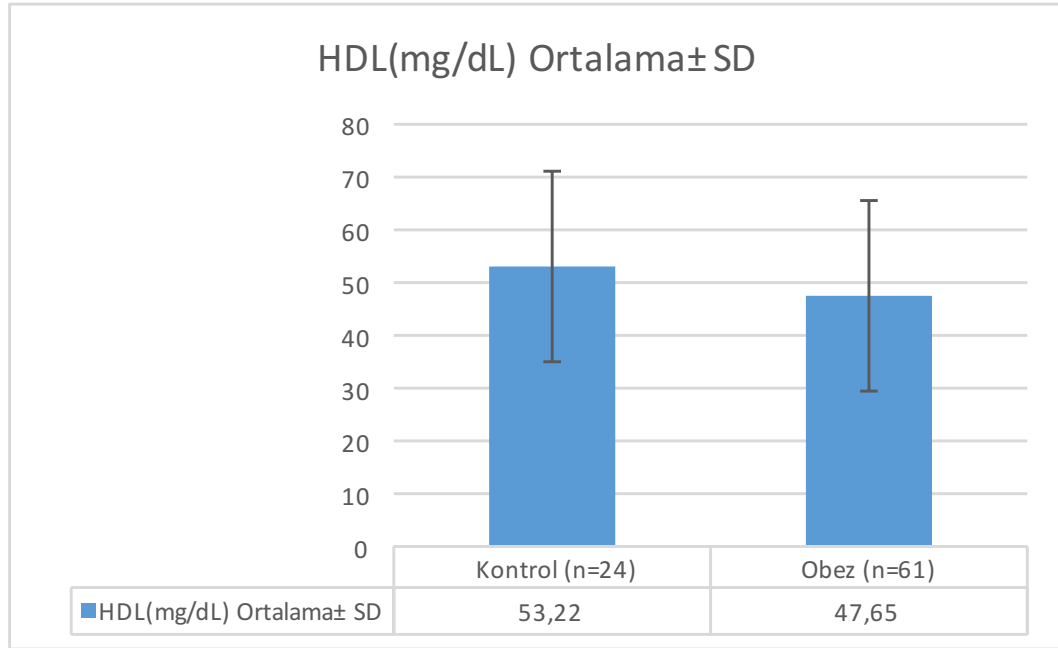


### 6.13. Kontrol ve obez grubunun HDL değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 24 kontrol ve 61 obez olgu grubunda yapılan HDL değerleri şekil 6.13 ve tablo 6.13’de görülmektedir.

**Tablo 6.13.** Kontrol ve obez grubunun HDL değerleri

	<b>HDL(mg/dL) (Ortalama± SD)</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol (n=24)</b>	53,220 ± 17,818	0,149
<b>Obez (n=61)</b>	47,652 ± 13,523	



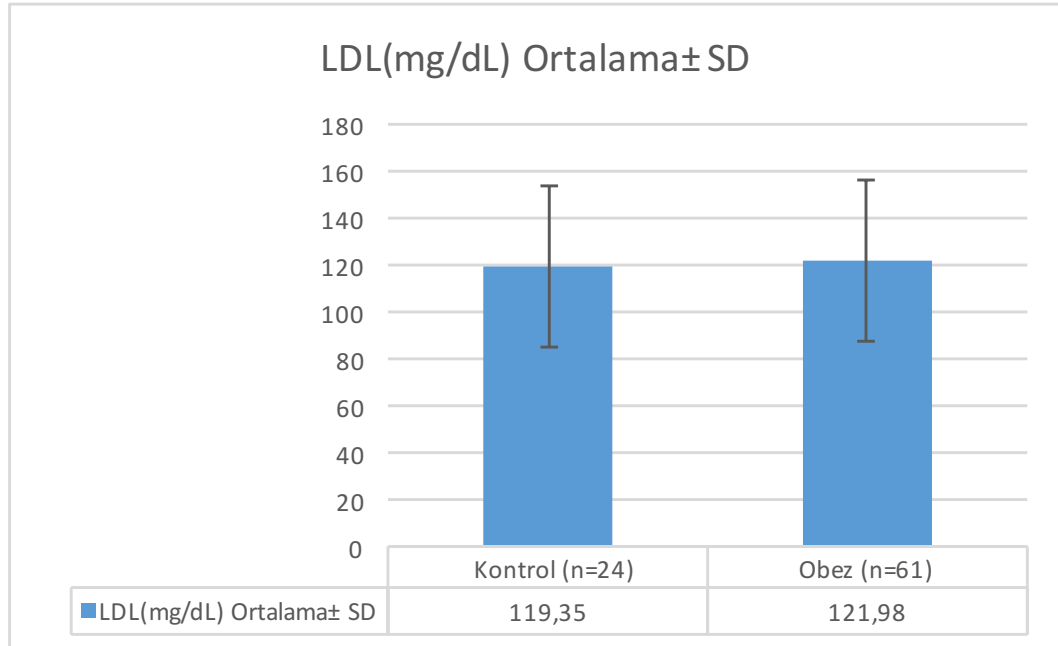
**şekil 6.13.** Kontrol ve obez grubunun HDL değerleri (p>0.05)

#### 6.14. Kontrol ve obez grubunun LDL değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 24 kontrol ve 61 obez olgu grubunda yapılan LDL değerleri şekil 6.14 ve tablo 6.14 de görülmektedir

**Tablo 6.14.** Kontrol ve obez grubunun LDL değerleri

	<b>LDL(mg/dL) (Ortalama± SD)</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol (n=24)</b>	119,35 ± 34,45	0,768
<b>Obez (n=61)</b>	121,98 ± 37,89	



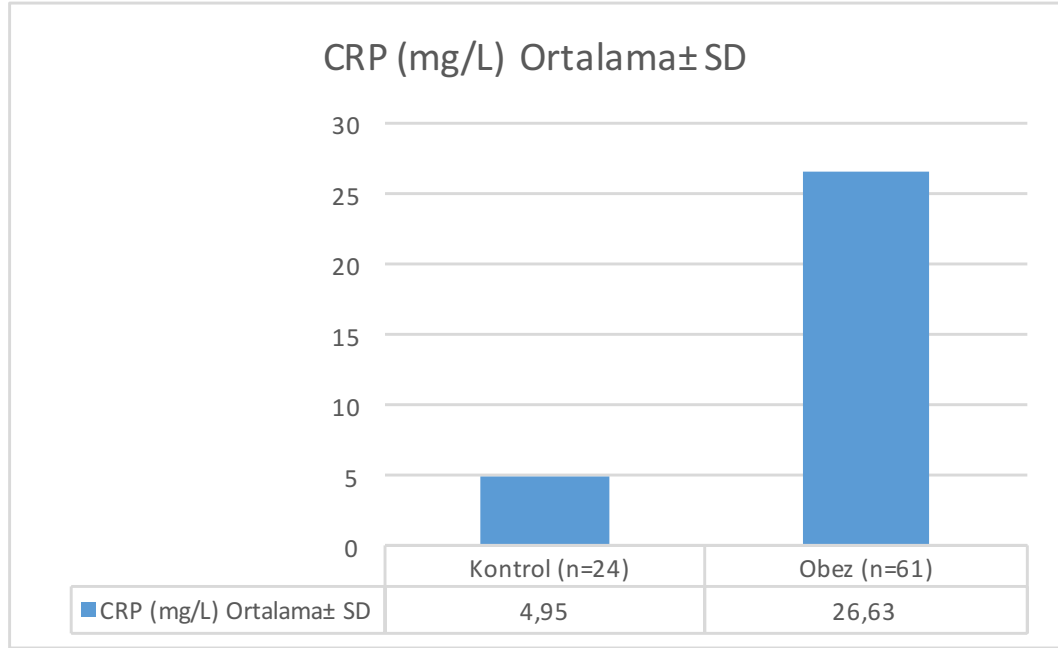
**şekil 6.14.** Kontrol ve obez grubunun LDL değerleri (p>0.05)

### 6.15. Kontrol ve obez grubunun CRP değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 24 kontrol ve 61 obez olgu grubunda yapılan CRP değerleri şekil 6.15 ve tablo 6.15 de görülmektedir

**Tablo 6.15.** Kontrol ve obez grubunun CRP değerleri

	<b>CRP(mg/dL) (Ortalama± SD)</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol (n=24)</b>	4,94 ± 8,45	0,062
<b>Obez (n=61)</b>	26,63 ± 136,80	



**şekil 6.15.** Kontrol ve obez grubunun CRP değerleri (p>0.05)

## 6.16. Ölçülen parametreler arasındaki ilişkiler

Ölçülen parametreler ve BKİ arasındaki ilişkiler Tablo 6.16’da gösterilmiştir.

**Tablo.6.16.** Ölçülen parametreler arasındaki ilişkiler

	BKİ	TAS	TOS	OSİ	Glukoz	HDL	LDL	TG	TKol	İnsülin	CRP	HbA1c
BKİ	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
Apelin	-,023	,207	,033	-,088	,014	-,136	,100	-,019	,004	-,154	,027	,088

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

## 7.TARTIŞMA

Obezite vücutta yağ kitlesinin artmasıdır. Yağ dokusu endokrin organ olarak çeşitli adipokinleri salarak insülin duyarlılığı ve enerji dengesinde etkin olmaktadır. Adipoz doku olarak da ifade edilen yağ dokusunun fazlası adipokinlerde modifikasyonlara sebep olduğu için obeziteye bağlı patolojiler görülmektedir. Hall ve ark. (92), Claussnitzer ve ark (93). Obezlerde görülen dislipidemi kalp damar hastalıkları ve ateroskleroza da beraberinde getirdiği için günümüzde üzerinde önemle durulan konulardan biridir, Stamatakis ve ark (94). Obezite trigliseritlerin adipozitede birikimi yani kullanılan enerjiden fazla kalori alınmasının getirdiği sonuçtur. Bazen ciddi boyutlara varan hastalıklara neden olan obezitenin genetik temelli olduğu bilinmesine rağmen poligenik olması ihtimalinin yüksek olduğu da kabul edilen bilgiler arasındadır, Sikaris (10). Kalp damar hastalıkları için yağ dağılımı en önemli risk faktörüdür. Bel çevresinin ve bel/ kalça oranının referans değerlerin üstünde olması android obeziteye bu da adipokin dengesinin bozulmasına neden olur, Kaya (95), Yapılan çalışmalar obezitede ayrıca trombusa meylin arttığını gösterdiği için dünya ve ülkemizin geleceği düşünülerek obezite her yönüyle incelenmektedir.

Vücuttaki kilo artışının nedeni depo yağı yani TG'lerin ihtiyacın üzerinde olmasıdır. Anabolik steroidlerin yaptığı kilo artışı farklı bir patolojidir. Şeker, glikojen veya proteinlerin karaciğer ve kasda depolanması ihtiyaca göre sınırlıdır dolayısıyla depo yağları gibi sınırsız olmadığı için kilo artışına neden olmaz. Ancak ihtiyacın dışındaki şekerlerin de TCA siklüsünde Asetil CoA'ya dönüştüğü bilinenler arasındadır. Adipoz doku insülin duyarlılığını etkileyen ve mehtemelen regüle eden çeşitli adipokinleri sentezleyen ve dolaşıma salgılayan bir endokrin organ gibi görev yapmaktadır. Bu adipokinler insüline etkileri nedeniyle potansiyel olarak obezite ve insülin resistansı ile de ilişkili olabilmektedir, Yiğitbaşı ve Emekli (1), Haslam (2), İslamoğlu (3).

Apelin yağ dokusundan olduğu gibi diğer bazı dokularda da sentezlenip salgılanmaktadır. Obez ve hiper insülinemik insan ve farelerde apelin upregülasyonu görülmüştür. Ancak bu bilgilere rağmen henüz bilinmeyenler de çok fazladır. Acaba apelin tüm vücut hücrelerinde mi? Yoksa belirli organlarda mı

regülasyonda etkili olabilmektedir? Bu nokta apelin hakkında bilinmeyenlerden biridir, Castan-Laurell ve ark. (96), Attane ve ark (97), Attene ve ark.(98).

Obezitenin artrit gibi fiziksel sonuçlarının yanında insülin direnci, diyabet, yağlı karaciğer, koroner arter hastalıkları, hipertansiyon, polikistik over sendromu gibi metabolik sonuçları da vardır. Obeziteyle ilişki kurulan bu hastalıkların patogenezi serbest yağ asitleri ve çeşitli adipokinlerin toksik etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Biz bu bilgilerden hareketle çalışma grubumuza dahil ettiğimiz obezlerde apelin düzeylerini ölçtük. Ayrıca hem karbonhidrat metabolizması hem de lipit metabolizması yönünden değerlendirmek için AKŞ, HbA1c, insülin düzeyi, insülin direnci, TG, TC, HDL-C, LDL-C düzeylerini ölçtük. Obezite ile ilgili olduğu düşünülen inflamasyonu değerlendirmek için CRP düzeylerini, çalışma grubuna aldığımız olguların antioksidan ve oksidan düzeyini anlamak için TAS, TOS ve OSİ düzeylerini ölçtük.

Cavallo ve ark (26) 119 Tip 2 diyabet, 113 Tip 1 diyabet ve 137 diyabetik olmayan grupta Elisa yöntemi ile serum Apelin düzeyini ölçmüşler, apelin düzeylerini Tip 1 diyabetde değil de, Tip 2 diyabetiklerde yüksek bulmuşlardır. Araştırmacılar aynı çalışma grubu içine Tip 2 diyabeti olan obezlerde bariatrik cerrahi sonrası serum apelin düzeylerinde anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir. Araştırmacılar apelin yüksekliğinin obezite ve diğer metabolik hastalıklardan bağımsız olduğu, apelin yüksekliğinin insülin resistansı ve insülin sekresyonu ve diyabetin statüsü ile ilişkili olduğu görülmüştür. Araştırmacılar bariatrik cerrahiden 3 gün sonra apelin miktarındaki düşüşün kilo kaybı ile ilişkili olmadığını obezitenin patofizyolojisini anlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.

Bizim çalışma grubumuza dahil olan 61 obez olgu ve 24 kontrol grubununun AKŞ, HbA1c değerleri obezlerde anlamlı olarak arttığı halde apelin değerleri anlamlı bir fark göstermemiştir. Obez bireylerde insülin değeri yüksek olduğu halde istatistiksel olarak yeterli anlamlılık göstermemiştir.

Obezite ve obezite ile birlikte gelişebilen Tip 2 diyabetin en karakteristik özelliği insülin direncinin gelişmesi ve insülin direncinin vücut kitle indeksine

paralel artış göstermesidir. Yağ dokusundan salınan apelin gibi adipokinlerin enerji dengesi ve glukoz metabolizmasında etkin olması yağ kitlesi ile birlikte artan adipokinlere dikkat çekmektedir. Knights ve ark (4), Segal ve ark (6), Yiğitbaşı ve ark (12). İnsan ve fare beyaz yağ dokusundan salgılanan apelin, aynı zamanda APJ reseptör ligand olarak da bilinen bir adipokindir. Apelin geni en çok adipoz dokudan sentez edilmekle beraber, kalp, mide, plasenta meme dokusu ve beyinin çeşitli bölgelerinden de sentezlenebilmektedir, Apelin prepoapelin olarak 77 amino asitlik bir dimer olarak salındıktan sonra, apelin-36, apelin 17, apelin 13 ve apelin 12 formları halinde C terminalleri aktif peptidler halinde bulunmaktadır. Post translasyonel modifikasyonda meydana gelen en küçük apelin izoformu apelin-12'nin C terminali hedef hücredeki apelin reseptörünü aktive eder, Reinehra ve ark (17). Bizim çalışmamızda total apelin değerlerinde obez ve kontrol grubunda anlamlı bir fark görülmedi.

Çeşitli çalışmalar apelin tedavisinin hücreye glukoz girişi ve enerji tüketimi üzerinde olumlu etkisinin olduğunu bildirmektedir. Kas dokusunda görülen insülin resistansından hücreye glukoz girişi bozulduğu için glukojen sentezi azalmakta bu durum doğal olarak yağ metabolizmasını da etkilemektedir. Apelinin in vitro ve in vivo hayvan deneylerinde insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir, Castan-Laurell ve ark. (96). Apelin geni susturulmuş farelere yapılan apelin infüzyonu sonunda serumda serbest yağ asitleri ve gliserolun artışının görülmesi apelinin lipolizde etkili olduğunu düşündürmektedir, Attane ve ark. (97). Ancak insan adipositlerinde böyle bir etki görülmemiştir, Attane ve ark. (98).

Guo ve ark. (99) apelinin P13-kinaz fosfodiesterazı aktive ederek pankreasın  $\beta$  hücrelerinde azatlığını bildirirken, Soriguer ve ark. (100), Tip 2 diyabeti olan morbid obezlerde apelin düzeylerin arttığını, Erdem ve ark. (27) yeni diyabet teşhisi konmuş kişilerin serum apelin düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Çin toplumunda Tip 2 diyabetde serum apelin düzeylerinde azalma saptanmıştır Zhang ve ark. (101). Diğer taraftan Tip 1 diyabetli çocukların serum apelin düzeyleri yüksek bulunmuştur, Meral ve ark. (89).

Yue ve ark (102) insülin duyarlılığı apelinin gerekli bir adipokin olduğunu fakat bozulmuş glukoz metabolizmasında apelinin etkisi hakkında yapılan

çalışmalar arasında birbiri ile çelişkili olanların varlığını bildirmişlerdir. Boucher ve ark. (103). Hiper insülinemisi olan farelerde apelinin yüksek bulunmuşlar insülini normal olanlarda ise apelin düzeylerini normal bulmuşlardır. Araştırmacılar diyabeti olmayan obez kişilerin plazma apelin düzeylerinin, obez olmayanlara göre yüksek olması insülinin kandaki apelin konsantrasyonunu etkilediğini düşünmüşler, fakat apelin ve insülin değerleri arasında anlamlı bir korelasyon da bulamamışlardır. Buradaki olguların % 15'i tedavi olmayan geri kalan % 85'i metformid ve sulfonil üre veya insülin tedavisi görmekteydi. Apelin ve insülin değerleri arasında ilişki olmamasının grubun içeriğinin farklılığından kaynaklandığı düşünülebilir.

Cavello ve ark (26)' e göre Tip 2 diyabet ile apelin arasındaki ilişkinin glukoz dengesi ile ilgili fakat obezite ve diğer metabolik anomalilerle ilgili olmadığı yönündedir. Araştırmacılar serumdaki apelin-12 miktarı ile HOMA-IR arasında bir ilişki bulamamışlardır. Bu çalışmada Tip 2 diyabetde yüksek olan apelin HOMA-IR ile ölçülen insülin direncinde etkili olmamış iken bazal disposition indeksi ile apelinin ilişkili bulunmuşlardır. Bu bulgulara göre HOMA-IR tek başına değil de basal disposition indeksiyle birlikte daha anlamlı olabilmektedir.

Bizim çalışmamızda obez ve kontrol gruplarının HOMA-IR ile yöntemi ile hesapladığımız insülin direnci değerleri obezlerde yüksekti. Ancak kontrol bireylerimizin insülin direnç ortalaması referans değerlerin biraz üzerinde idi. Buna rağmen obez ve kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı.

Obezite aslında insülin direnci sendromunun bir bileşeni olarak kabul edilir. Çalışmalar sadece alınan kilonun değil, fazla alınan NaCl'ün de insülin direncini arttırdığını bildirmektedir. Yapılan bir çalışmada diyetle ilave edilen tuzun insülin reseptör sayısının ve mRNA düzeylerinin azaldığını gösterilmiştir. İnsülin reseptör sayısında azalma obezlerde olduğu gibi insülin direncine neden olur. Öte yandan normal sağlıklı bireylerin en azından % 25'inde insülin direncinin görülebileceği bildirilmiştir, Kaya (95). Bu bilgiler bizim çalışmamızdaki kontrol grubunun referans sınırını biraz aşmasına açıklık getirmektedir. Apelinle insülin direnci, insülin seviyesi, vücut kitle indeksi arasında bir korelasyon yoktu.



Enerji metabolizmasının regülasyonu kompleks bir mekanizmadır. Bu mekanizmadaki dengesizlikler obezitenin neden olduğu hastalıklara sebep olmaktadır. Apelin enerji metabolizmasını regüle eden peptidlerden biridir. Heinnonen ve ark.(104) apelin düzeylerinin BMI ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda BMI normal ve kontrol grubunda anlamlı olarak farklı idi, fakat apelin düzeyleri ile BMI indeksi arasında bir korelasyon yoktu.

Higuchi ve ark. (105) periferik enerji kullanımı için belirteç kabul edilen uncoupling proteinlerin (UCPs) ekspresyonuna apelinin etkisini C57BL/6 farelerde incelemişlerdir. Araştırmacılar 14 gün boyunca kg başına 0.1 µmol apelinin intraperitoneal olarak vermişler, 14 gün sonunda beyaz yağ dokusunda azalma serum insulin ve trigliserid düzeylerinde azalma görmüşlerdir. Deney süresince kontrol grubu ve deneklerde besin kısıtlaması yapılmamış, ayrıca apelin uygulaması yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerde de denenmiş, (UCP1)'in mRNA ekspresyonunu arttırdığı görülmüştür. Apelinin ayrıca vücut ısısını arttırdığı, oksijen tüketimini arttırdığı görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; apelinin obezlerde ve obez olmayanlarda yağ dokusu ve lipid metabolizmasını regüle ettiği düşünülmektedir.

Dray ve ark (28) Farelere apelin injeksiyonunun güçlü bir glukoz düşürücü etkisi olduğu ve iskelet kaslarında ve adipoz dokuda glukoz kullanımını arttırdığını göstermişlerdir. Özetle araştırmacılar obez ve insülin direnci olan farelerde apelinin glukoz toleransını düzelttiğini, glukoz kullanımını arttırdığını görmüşlerdir. Apelin bu yönüyle insülin resistansının düzeltilmesinde ümit verici bir adipokin gibi görünmektedir.

Capel ve Dorrel (29) ob/ob farelerde total GSH ve glutatyon redüktaz'ın düşük olduğunu bildirmişlerdir. Prohaska ve ark (30) ob/ob farelerin hepatik GSH aktivitesinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu bildirmişlerdir. Prazny ve ark (31) obezite ile oksidatif arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir.

Özata ve ark (32) 76 obez erkek ve 24 kontrol grubunun eritrositlerinde glutatyon peroksidaz düzeylerini kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır.

Araştırcılar bu olgularda mevcut olan dislipidemi ve insülin direnci ile oksidatif stresin bir arada gittiğini bildirmişlerdir. Araştırcılar alışmalarında MDA ve glukoz arasında pozitif ilişki , eritrosit GSH ve CuZn-SOD aktiviteleri ile glukoz miktarı arasında ters ilişki olduğunu vurgulamışlar bu bulguların obezite ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir.

Toplumların geleceği açısından önem taşıyan çocuklardaki obezite prevalansının giderek artması araştırcıları obez çocuklarla çalışmaya yönlendirmektedir. Obez çocuklardaki oksidatif stres, erişkin dönemde koroner kalp hastalıkları veya tip 2 diyabet gibi ciddi durumlara öncülük edebilir. Çocukluktaki oksidatif stres ve insülin direnci gelecekte ileri düzeyde obezitenin gelişimi ile ilgili olabileceği bildirilmektedir.

Demir ve ark (106) İnsülin direnci olmayan 38 obez ocuk ve kontrol 51 normal ağırlıklı çocukta oksidatif stres durumunu değerlendirmişler obez çocukların normal ağırlıklı çocuklardan daha düşük total antioksidan kapasiteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.

Aerobik egzersizin oksidatif strese neden oldukları bilinmektedir. Lipid peroksidasyonu (LP) biyolojik membranlardaki poliansature yağ asitlerinin oksidasyonu olup artan oksidatif stresin göstergelerinden birisidir. LP membranlarda hücre hasarı oluşturur. Malondialdehid (MDA) LP'nun son ürünlerinden biridir.

Özçelik ve ark (107) hem aerobik hemde anaerobik egzersiz protokolü içeren kısa süreli iş gücünü düzenli olarak arttığı egzersiz testi sırasında obezlerde anti oksidan A-E-C vitaminleri ile MDA arasındaki ilişkiyi 37 obez olguda araştırmışlar obez olguların MDA düzeylerinde anlamlı artış görmüşlerdir.

Söylemez ve ark (108) kardiyoloji polikliniğine başvuran olgular arasında seçilen 87 birey vücut kütle indeksine göre 19-25 kg/m<sup>2</sup> arası olanlar normal kilolu (grup 1, n=29), 25-30 kg/m<sup>2</sup> arası olanlar fazla kilolu (grup 2, n=29) ve 30 kg/m<sup>2</sup> üzeri olanlar obez (grup 3, n=29) olmak üzere üç gruba ayırmışlar, plazma leptin düzeyleri TAS, TOS ve OSİ değerleri ile ilişki gösterirken, adiponektin

düzeylerinde ilişki bulamamışlardır. Araştırmacılar bu sonuçlardan leptinin TOS ve OSI üzerinde oksidatif stresi arttırabileceğini düşünmüşlerdir.

Çalışmamızda apelin değerleri ile TAS, TOS ve OSI değerleri arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Obezite vücutta yağ birikimi ile karakterize multifaktöryel kronik bir hastalıktır. Yağ dokusu sadece TG lerin depo organı değil adipokin adı verilen çeşitli biyoaktif moleküllerin salgılandığı beyaz yağ dokusudur. Bu adipokinler arasında inflamatuvar fonksiyonu olanlar, gıda alımını regüle edici olanlar vardır, Fernandez ve ark (109). Biz apelin ve diğer ölçtüğümüz parametrelerin inflamasyonla ilgisi olup olmadığını değerlendirmek amacıyla obez ve kontrol grubumuzda CRP değerlerini ölçtük.

Çalışmamızda CRP değerlerinin kontrol ve obez olgu grubunda hiçbir parametre ile arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Gıda alımını regüle eden adipokinler obezite ile direkt kilo kontrolü ile ilgili olmaktadır. Ancak bu adipokinler reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini de arttırabilmektedir. Bu ürünlerin artımının sonucu da oksidatif stres (OS) olarak yansımaktadır. Obezlerden üretilen OS'un çeşitli nedenleri ve mekanizmaları vardır. Burada öncelik yağ asitlerinin mitokondrial oksidasyonu ile ilgilidir ROS'ların başlıca meydana geldiği yer burasıdır fakat nedeni çok iyi anlaşılmamıştır. Buradaki önemli bir sebep oksijen tüketiminin fazla olmasıdır. Fazla yağ asidi fazla oksijen demektir. Bu nedenle lipitten zengin diyet fazla oksijen kullanımını gerektirdiği için ROS artışı için bir neden olabilir Fernandez ve ark (109). Yağ dokusunda artış, superoksid dismutaz (SOD), katalaz (CAT) aktivitesinde artış sağlarken, glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesinde azalma sağlamaktadır. Sonuç olarak yüksek ROS ve azalmış antioksidan kapasite endotel disfonksiyonu gibi önemli bir anomaliye sebep olmaktadır. Endotel disfonksiyonu ise başta kalp damar hastalıkları ve aterosklerozun başlıca tetikleyicisidir.

Bizim çalışmamızda obez olgu grubunda apelin düzeyleri kontrol grubundan farklı değildi. Son cümle obezite ve de özellikle morbid obezite çeşitli peptidlerin, transmitterlerin, ilgili reseptörlerin içinde yer aldığı kompleks bir hastalıktır. Enerji

metabolizmasının homeostazisi bozulmuştur. Obezite ve morbid obezitenin nedenlerini araştıran pek çok çalışma yapılmaktadır. Fakat henüz açıklanmayı bekleyen pek çok konu vardır. Bu nedenle bugünkü bilgilerimizle obezitenin tedavisi sadece diyetle yapılan kısıtlamadır. Günümüzde bariatrik cerrahi morbid obez için en iyi tedavi şekli kabul edilmektedir. Bariatrik cerrahi ile gerçekleştirilen mekanik diyet günümüzde en etkin tedavi olarak kabul edilmektedir. Mekanik diyet kısıtlaması ile hızlı bir kilo kaybı olmaktadır. Apelinin santral sinir sistemi etkisi nedeniyle obezitenin önlenmesinde ümit verici bir adipokin olarak düşünülmektedir. Bütün bu bulgular apelinle ilgili umut verici olmakla birlikte tedavi alanında kullanılması için açıklanması gereken noktaların olduğunu düşündürmektedir.

## 8. SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen değerler aşağıda kısaca özetlenmiştir:

Kontrol ve obez olgu grubunda,apelin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.Apelinin diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde;kontrol ve obez olgu grubunda hiçbir parametre ile arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Kontrol ve obez olgu grubunda total oksidan değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.TOS değerlerinin diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde; Kontrol grubunda TOS değerlerinin OSI değerleri ile arasında pozitif,HDL değerleri ile arasında negatif bir korelasyon görülmüştür.Obez olgu grubunda ise TOS değerlerinin OSI değerleri ile arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür.

Kontrol ve obez olgu grubunda total antioksidan değerleri arasında  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. TAS değerlerinin diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde; Kontrol ve obez olgu grubunda hiçbir parametre ile arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Kontrol ve obez olgu grubunda oksidatif stres değerleri arasında  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. OSI değerlerinin diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde;hem kontrol hem de obez olgu grubunda OSI değerleri ve TOS değerleri arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür.

Kontrol ve obez olgu grubunda glikoz değerleri arasında  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.Glikoz değerlerinin diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde; Kontrol grubunda Glikoz değerleri ile BKİ ve HbA1c değerleri arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür.Obez olgu grubunda ise Glikoz değerleri ile HbA1c değerleri arasında pozitif korelasyon görülmüştür.

Kontrol ve obez olgu grubunda insülin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. İnsülin değerlerinin diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde;hem kontrol hem de obez olgu grubunda insülin değerleri ve insülin direnci değerleri arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür.

Kontrol ve obez olgu grubunda HbA1c değerleri arasında  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. HbA1c değerlerinin diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde; hem kontrol hem de obez olgu grubunda HbA1c değerleri ve glikoz değerleri arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür.

Kontrol ve obez olgu grubunda insulin direnci değerleri arasında  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. İnsülin direnci değerlerinin diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde; Kontrol ve obez olgu grubunda hiçbir parametre ile arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Kontrol ve obez olgu grubunda trigliserit değerleri arasında  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Trigliserit değerlerinin diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde; Kontrol grubunda Trigliserit değerleri ile total kolesterol değerleri arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür. Obez olgu grubunda ise Trigliserit değerlerinin hiçbir parametre ile arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Kontrol ve obez olgu grubunda total kolesterol değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Total kolesterol değerlerinin diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde; Kontrol grubunda Total kolesterol değerleri ile LDL ve trigliserit değerleri arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür. Obez olgu grubunda ise Total kolesterol değerlerinin hiçbir parametre ile arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Kontrol ve obez olgu grubunda HDL değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. HDL değerlerinin diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde; Kontrol grubunda HDL değerleri ile TOS değerleri arasında negatif bir korelasyon görülmüştür. Obez olgu grubunda ise HDL değerlerinin hiçbir parametre ile arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Kontrol ve obez olgu grubunda LDL değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. LDL değerlerinin diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde; Kontrol grubunda LDL değerlerinin hiçbir parametre ile arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir. Obez olgu grubunda ise LDL değerlerinin total kolesterol değerleri ile arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür.

Kontrol ve obez olgu grubunda CRP değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. CRP değerlerinin diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde; Kontrol ve obez olgu grubunda hiçbir parametre ile arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

## 9. KAYNAKLAR

- 1-Yiğitbaşı T, Emekli N.Obezite biyokimyası. İçinde: Klinik Biyokimya, Editörler: Emekli & Yiğitbaşı, Akademi Basım Yayın, Yayımcı Nobel Tıp Kitabevleri Tic.Ltd.Şti. s 311-322, 2015.
- 2-Haslam D, Sattar N, Lean M. ABC of obesity: obesity time to wake up. British Medical Journal 333(7569):640-642, 2014.
- 3-İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Açıkel M. Obezite ve metabolik sendrom. Tıp Araştırmaları Dergisi, 6(3):168-174, 2008.
- 4-Knights AJ, Funnell AP, Pearson RC, Crossley , Bell-Anderson KS. Adipokines and insülin action: A sensitive issue.Adipocyte 3 (2): 88-9, 2014.
- 5-Maffei M, Fei H, Lee GW. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutation at the db locus. Proc Natl Acad Sci USA 92:6957-60, 1995.
- 6-Segal KR, Landl M, Klein S. Relationship between insülin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. Diabetes 45:1988-91, 1996.
- 7-Friedman JM. Leptin, leptin receptors and the control of body weight. Nutr Rev. 56:38-46, 1998.
- 8-Flier JS, Lowell B, Napolitano A. Adipsin:regulation and dysregulation in obesity and other metabolic states. Rec Prog Hormone Res. 45:1483-87, 1989.
- 9-Kumari BS, Chandra RK. Overnutrition and immun responses. Nutr Res. 13:S3-S18, 1993.
- 10-Sikaris KA. The clinical biochemistry of obesity. Clin Biochem Rev 25:165-173, 2004.
- 11- Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, Li K. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects.Exp Clin Endocrinol Diabetes. 114(10):544-8, 2006.



- 12-Yiğitbaşı T, Baskın Y, Afacan G, Harmande A. Obez hastalarda büyüme hormonu, leptin, amilin, glukagon benzeri peptid 1 seviyeleri ile insülin direnci arasındaki ilişki. *Türk Biyokimya Dergisi*, 35:177-182, 2010.
- 13- Vaziri ND. Pathogenesis of lead-induced hypertension: role of oxidative stress. *J Hypertens* 20 (Suppl. 3): S15- 20, 2002.
- 14-Ogawa Y, Masuzaki H, Ebihara K, Shintani M, Aizawabe M, Miyanago F, NakaoK. Pathophysiological role of leptin in lifestyle related diseases. Studies with transgenic skinny mice over expressing leptin. *Journal of Diabetes and its Complications*. 16:119-22,2002.
- 15-Samur G, Yıldız E. Obezite ve kardiovasküler hastalıklar/hipertansiyon. Sağlık Bakanlığı Yayın No.729, 2012.
- 16-Bray GA. Contemporary Diagnosis and Management of Obesity. Handbooks in Health Care Co, Newtown, Pennsylvania, 68-103, 1998.
- 17-Reinehra T, Woelfleb J, Rothic CL, Lack of association between apelin, insülin resistance , cardiovascular risk factors and obesity in children. . *Metabolism* 60 (9):1349-54, 2011.
- 18-Narkiewicz K. Obesity related hypertension:relevance of vascular responses to mental stress. *J Hypertens* 20 (7): 1277-78, 2002.
- 19-Mori TA, Beilin LJ. Long-chain omega 3 fatty acids, blood lipids and cardiovascular risk reduction. *Current Opinion in Lipidology* 12(1):11-17, 2001.
- 20-Ballantyne BC, Arrol B, Shepherd J. Lipids and CVD management: Towards a global consensus. *European Heart Journal* 26(21):2224-2231, 2005.
- 21- Agapitov AV, Corraei MLG, Sikey A, Dopp JM, Haynes WG. Impaired skeletal muscle and skin microcirculatory function in human obesity. *J Hypertens* 20(7): 1401-1405, 2002.
- 22-Laurel CI, Dray C, Attone C, Dubarc T, Knauf C, Valet P, Apelin diabetes and obesity, *Endocrin* 40:1-9, 2011.

- 23-Telegdy G, Adamik A, Jaszberenyi M. Involvement of neurotransmitters in the action of apelin 13 on passive avoidance learning in mice. *Peptides* 39:171-74, 2013.
- 24-Heinonen MV, Purhomen AK, Miettinen P, Pakkönen M, Pirinen E, Alhava E, Akeman K, Herzig KH. Apelin orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regulatory Peptides* 130 (1-2), 7-13, 2005.
- 25-Alataş ET, Kökçam İ. Psoriasis vulgarisli hastalarda adiponektin leptin ve apelin düzeylerinin araştırılması, *Dicle Tıp Dergisi*, 41 (1): 144-150. 2014.
- 26-Cavello MG, Sentinelli F, Barchetta I, Costantino C, Incani M, Perra L et al. Altered glucose homeostasis is associated with increased serum apelin levels in type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE* 7(12):e51236. 2012.
- 27-Erdem G, Doğru T, Taşcı, I, Sönmez A, Tapan S. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 116:289-92, 2008.
- 28-Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buleon M et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin resistant mice. *Cell Metabolism* 8(5):437-45, 2008.
- 29-Capel ID, Dorrel HM. Abnormal antioxidant defense in some tissues of congenitally obese mice. *Biochem J* 219:41-9, 1994.
- 30-Prohaska JR, Wittmers LE, Haller EW. Influence of obesity, food intake and adrenalectomy in mice on selected trace element-dependent protective enzymes. *J Nutr* 118:739-746, 1988.
- 31-Prazny M, Skrha J, Hilgertova J. Plasma malondialdehyde and obesity: Is there a relationship? *Clin Chem Lab Med* 37:1129-33, 1999.
- 32-Özata M, Yılmaz İ, Merge M, Öktenli Ç, Aydın A. Erkek obezitesinde bozulmuş antioksidan kapasite ve hipoçinkonemi. *Türk J Endocrinol Metab* 7: 21-6, 2003.

- 33-Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 4(71): 1-19, 2013.
- 34- Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 14:1132-43, 1991.
- 35-Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2548-56, 2004.
- 36-Wynne K, Stanley S, Bloo S. The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2576-82, 2004.
- 37-Vaisse C, Halaas JL, Horvath CM, Darnell JE, Stoffel M, Friedman JM. Leptin activation of Stat 3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nat. Genet* 14:95-97, 1996.
- 38- Feng OZ, Karkanias G, Rossetti BL. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nat. Neurosci.* 5:566-572, 2002.
- 39-Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance, *J Clin Invest.* 106:171-176, 2000.
- 40-World Health Organisation. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, WHO Technical Report Series 724, 1985.
- 41-World Health Organisation. The global epidemic of obesity. Geneva, Switzerland:World Health Organisation 1997.
- 42-WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 363: 157-63, 2004.
- 43-Thorburn AW. Prevalence of obesity in Australia. *Obesity reviews* 6:187-189, 2005.

- 44- Nortonab K, Dollmanb J, Martinb M, Hartenb N. Descriptive epidemiology of childhood overweight and obesity in Australia: 1901–2003. *Int J Pediatric Obesity* 1 (4): 232-38, 2006
- 45-Bjorntorp P. Thrifty genes and human obesity. Are we chasing ghosts? *Lancet* 358:1006-8, 2001.
- 46-Ong KK, Dunger DB. Perinatal growth failure: the road to obesity, insulin resistance and cardiovascular disease in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16:191-207, 2002.
- 47-Stungard AJ, Harris JR, Pedersen NL, Mc Clearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 322:1483-7, 1990.
- 48-Proietto J, Baur LA. Management of obesity. *Med J* 180:474-80, 2004.
- 49-Goldstein BY. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 90:3-10, 2002.
- 50-Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Insulin resistance, inflammation, and serum Uua composition. *Diabetes Care* 26:1362-8, 2003.
- 51-Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity diabetes link. *Diabetes* 43:1271-8, 1994.
- 52-Borst SE. The role of TNF-alpha in insulin resistance. *Endocrine* 23:177-82, 2004.
- 53-Ma LJ, Mao SL, Taylor KL. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor I. *Diabetes* 53:336-46, 2004.
- 54-Lee CH, Olson P, Evans RM. Lipid metabolism, metabolic diseases and peroxisome proliferator activated receptors. *Endocrinology* 144:2201-7, 2003.
- 55-Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol* 14:281-7, 2003.

56-Bergman RN. Non esterified FFA and the liver: why is insulin secreted into the portal vein? *Diabetologia* 43:946-52, 2000.

57-Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, Goto T, Westerback J, Sovijarvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum FFA independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3023-8, 2002.

58-Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 120:1183-2, 2001.

59-Del Gaudio A, Boschi L, Del Gaudio GA, Mastrangelo L, Munari D. Liver damage in obese patients. *Obes Surg* 12:802-4, 2002.

60-Ruhl CE, Evarhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 124:71-9, 2003.

61-Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 55:652-8, 1992.

62- Alturfan EI. Tükürüğün antioksidan kapasitesi. S.309-22. İçinde: Tükürük: Histolojisi, Mikrobiyolojisi, Biyokimyası. Ed: Prof. Dr. Nesrin Emekli, Prof. Dr. Ayşen Yarat. Nobel Kitapevi. İstanbul, 2008.

63- Nelson DL, Michael MC. Lehninger Biyokimyanın İlkeleri. 3.Baskı s.842-43, Çeviri Ed. Kılıç N. Palme Yayıncılık, 2005.

64-Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Lippincott's Biyokimya 3. Baskı s.146-7, Çeviri Ed. Ulukaya E. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti. 2007.

65-Yiğitbaşı T, Büyüksulu N. Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres. *Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(3):197-203, 2015.

66-Emral R. Adiponektin ve Diğer Sitokinler. Türkiye Klinikleri J Med Sci 26:409-420, 2006.

67-Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. Proc Nutr Soc. 60(3):349-56, 2001.

68-Zou C, Shao J. Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. Journal of Nutritional Biochemistry 19 277–286, 2008.

69-Trayhurn P, Bing C, Wood IS. Adipose tissue and adipokines--energy regulation from the human perspective. J Nutr 136:1935-9, 2006.

70-Chen XD, Lei T, Xia T, Gan L, Yang ZQ. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor-alpha in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway. Diabetes Obes Metab, 6:271-79, 2004.

71-Wisse BE, Ogimoto K, Morton GJ. Physiological Regulation of Hypothalamic Interleukin-1beta (IL-1{beta}) Expression by Leptin and Glucocorticoids: Implications for Energy Homeostasis. Am J Physiol Endocrinol Metab, 287:1107-13, 2004.

72-O'Carroll AM, Lolait SJ, Harris LE, Pope GR. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. J Endocrinol 219 (1): 13- 35, 2013.

73-Kawamata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, Nishizawa N, et al. M. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research 1538(2-3): 162-171, 2001.

74-Beltowski J. Apelin and visfatin: Unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity; Medical Science Monitor 12(6): Ra112-Ra119, 2006.

75-Japp AG, Cruden NL, Amer DAB, Li VKY, Goudie EB, Johnston NR, et al. Vascular effects of apelin in vivo in man. *Journal of the American College of Cardiology* 52(11): 908-913, 2008.

76-Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 107: 198-211, 2005.

77-Odowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HHQ, Tsui LC, Kennedy JL, et al. A Human Gene That Shows Identity with the Gene Encoding the Angiotensin Receptor Is Located on Chromosome-11. *Gene* 136(1-2): 355-360, 1993.

78-Sandal S, Tekin S. Adipoz Dokudan Salgılanan Bir Hormon: Apelin. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 1 s: 55-62, 2013.

79-Baranova, A, Randhawa M, Jarrar M, Younossi ZM. Adipokines and Melanocortins in the Hepatic Manifestation of Metabolic Syndrome: Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Expert Rev. Mol. Diagn* 7(2): 195–205, 2007.

80-Llorens-Cortes C, Beaudet A. Apelin, a neuropeptide that counteracts vasopressin secretion. *Med Sci* 21(8-9): 741-6, 2005.

81-Kralisch S, Klein J, Bluher M. Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin Pharmacother* 6(6): 863-72, 2005.

82-Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY, et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem* 308: 480-85, 2003.

83-Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 74: 34-41, 2000.

84-Lee DK, George SR, O'Dowd BF. Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. *Trends Pharmacol Sci* 27: 190-94, 2006.

85-Ashley EA, Powers J, Chen M, Kundu R, Finsterbach T, Caffarelli A, et al. The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc Res* 65:73-82, 2005.

86-Sorhede WM, Magnusson C, Ahren B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept* 131: 12-17, 2005.

87-Gettings PG: Serpin structure, mechanism and function. *Chem Rev*;102:4751-544, 2002

88-Sunter D, Hewson AK, Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett* 353: 1-4, 2003.

89-Meral C, Tascilar E, Karademir F, Tanju IA, Cekmez F, Ipcioglu OM, et al. Elevated plasma levels of apelin in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 23: 497-502, 2010.

90- Erel Ö. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation, *Clinical Biochemistry* Volume 37, Issue 4, Pages 277–85, 2004

91-Erel Ö. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry* Volume 38, Issue 12, Pages 1103–11, 2005

92-Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 14: (Suppl)103- 15, 2001.



- 93-Claussnitzer M, Dankel SN, Han Kim K, Quon G, Meuleman W, Haugen C et al. FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. *N Engl J Med* 373:895-907, 2015.
- 94-Stamatakis E, Zaninotto P, Falaschetti E, Mindell J, Head J. Time trends in childhood and adolescent obesity in England from 1995 to 2007 and projections of prevalence to 2015 *J Epidemiol Community Health* . 64:167-74, 2010.
- 95-Kaya A. Obezite ve hipertansiyon. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism (Suppl.2)*: 13-21, 2003.
- 96-Castan-Laurell J, Dray C, Knauf C, Kunduzova O, Valet P. Apelin a promising target for type 2 diabetes treatment? *Trends Endocrinol Metab* 23:234-41, 2012.
- 97-Attane C, Foussal C, Le Gonidec S, Benani A, Daviaud D, Wanecq E., et al. Apelin treatment increases complete fatty acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin resistant mice. *Diabetes* 61:310-320, 2012.
- 98-Attene C, Daviaud D, Dray C, Dusaulcy R. Masseboeuf M. Prevot D, et al . Apelin stimulates glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue ex vivo. *J. Mol Endocrinol* 46:21-8, 2011.
- 99-Guo L, Li Q, Wang W, Yu P, Pan H, Li P., et al . Apelin inhibits insulin secretion in pancreatic beta cells by activation of P13 kinase-phosphodiesterase 3B. *Endocr Res* 34:142-154, 2009.
- 100-Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, Garcia-Almeida JM, Garcia-Ames J. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg* 19:1574-80, 2009.
- 101-Zhang Y, Shen C, Li X, Ren G, Fan X, et al. Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people. *Diabetes Care* 32: e150, 2009.
- 102-Yue P, Jin H, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Asagami T et al. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298 (1): e59-67, 2010.

103-Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A, et al. Apelin a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity, *Endocrinology* 146: 1764-71, 2005.

104-Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Pakkönen M, Pirinen E, Alhava E, Akeman K, Herzig KH. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regulatory Peptides* 130(1-2), 7-13, 2005.

105-Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, Chiba S, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T and Yoshimatsu H. Apelin an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the Messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology* 148(6):1210-15. 2013.

106-Demir AD, Erenberk U, Özgen İT, Özkaya E, , Türkmen AV, Dündaröz MR, Erel Ö. İnsülin direnci olmayan obez çocuklarda total antioksidan ve oksidanların durumu *Dicle Tıp Dergisi* 41(2) 383-91, 2014.

107-Özçelik O, Karataş F. Şiddeti Düzenli Olarak Artan İşe Karşı Yapılan Egzersizin Obezlerde Serum Malondialdehid ve Vitamin A, E, C Düzeyleri Üzerine Olan Etkisi *Fırat Üniv. Sağ. Bil. Dergisi*: 22 (6): 337 - 41 , 2008.

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- Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Mirandeli Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity . *Int. J. Mol. Sci.* 12(5), 3117-32, 2011.

## 10. ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Serumda Apelin, Oksidatif Stres ve Obezite İlişkisinin Araştırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Nesrin EMEKLİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	03.04.2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	03.04.2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
Karar Bilgileri	<b>Karar No: 202</b>	<b>Tarih: 16.04.2015</b>				
	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 GİRİŞİMSEL 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 <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Tangül MÜDOK	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Emir YÜZBAŞIOĞLU	Protetik Diş Tedavisi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Muhammed Fatih EVCİMİK	Kulak-Burun Boğaz	Özel Nisa Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma

## 11. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Fatma Betül	<b>Soyadı</b>	Daşgın Fakiöğlü
<b>Doğum Yeri</b>	İstanbul	<b>Doğum Tarihi</b>	30.10.1986
<b>Uyruğu</b>	T.C	<b>TC Kimlik No</b>	34858724696
<b>E-mail</b>	betuldasgin@gmail.com	<b>Tel</b>	5336351375

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Lisans</b>	Marmara Üniversitesi / Fen Edebiyat Fakültesi / Kimya	2010
<b>Lise</b>	Özel Maltepe Coşkun Lisesi	2004

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (Yıl – Yıl)</b>
Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı/Araştırma görevlisi (Burslu)	İstanbul Medipol Üniversitesi	2012-2013
Fen-Edebiyat Fakültesi/Enstrümental Kimya Laboratuvarı (Kısmi zamanlı Öğrenci Asistanlığı)	Marmara Üniversitesi	2007-2008
Atıksu Laboratuvarı/ Stajyer	İSKİ	06.2007 – 07.2007
Kalite Kontrol Laboratuvarı / Stajyer	Besler Gıda	06.2006- 07.2006

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Okuduğunu Anlama</b>	<b>Konuşma</b>	<b>Yazma</b>
İngilizce	İyi	iyi	iyi
	<b>Sayısal</b>	<b>Eşit ağırlık</b>	<b>Sözel</b>
<b>ALES Puanı</b>	75	76	69

### **Bilgisayar Bilgisi**

<b>Program</b>	<b>Kullanma Becerisi</b>
Microsoft Office Programları	İyi

### **Sertifikalar**

Marmara Üniversitesi	Pedagojik Formasyon	2010
----------------------	---------------------	------