



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OBEZİTEDE; SPERMİDİN VE SPERMİN DÜZEYLERİ VE
OKSİDATİF STRES İLE İLİŞKİSİ**

NURCAN GÖKTÜRK

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. TÜRKAN YİĞİTBAŞI

İSTANBUL-2016

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesi ile rehberlik eden, her daim örneğimiz olacak olan saygıdeğer Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nesrin Emekli'ye,

Yüksek Lisans Tezimi ilgili araştırmanın planlanmasından, tezin basımına kadar her aşamada bana rehberlik eden, sorunlarımıza pozitif yaklaşımlarla hızlı çözümler üreten saygıdeğer Hocam Doç. Dr. Türkan Yiğitbaşı'na,

Mega Medipol Hastanesi laboratuvar sorumlusu Yrd.Doç.Dr. Gözde Ülfer ve kan alma birimi ekibine,

İstatistik hesaplamalarında desteğini esirgemeyen Yrd.Doç.Dr. Pakize Yiğit'e,

Laboratuvar çalışmalarında yanımda olan, her türlü destek ve yardımı sağlayan her daim minnetle ve sevgiyle anacağım çalışma arkadaşlarım Hicret Şahin, Feyza Bayramoğlu, Çağrı Çakıcı ve Orhan Çakan'a,

Eğitim hayatımın devam etmesinde etkili olan ve üzerime büyük emeği geçen ilkokul öğretmenim Azize Avcı'ya,

Sadece Yüksek Lisans çalışmamda değil hayatımın her anında kendimi huzurlu ve güvende hissetmemi sağlayan benim hayatımı kendi hayatlarının önünde tutan canım annem, babam, abim ve kardeşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

KISALTMALAR

ABTS	: 2,2'-Azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat)
ADA	: AmericanDiabetesAssociation
AKŞ	: Açlık Kan Glukozu
ATP	: Adenozin Trifosfat
APAO	: Asetilpoliamin Oksidaz
BMI	: BodyMassİndex
BKI	: Beden Kitle İndeksi
BENSpm	: bis (etil)norspermin
BUN	: Kan Üre Azotu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAT	: Katalaz Enzimi
CRP	: C-Reaktif Protein
c-AMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
HPLC	:Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
dcSAME	: Dekarboksile S-adenosil-L-metiyonin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü, WHO
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DMFO	:DL-a-difluoro-metilornitin
DEXA	: Dual Enerji-X-Ray absorbsiyometresi
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSSG	: Okside Glutasyon
GSH	: Redükte Glutasyon
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
LDLs	: Düşük Dansiteli Lipoproteinler
MCV	: Ortalama Eritrosit Volümü

MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MAT	: Metiyoninadenosil Transferaz
MTA	: Metiltiyoadenosin
MRI	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NCEP ATPIII	: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat Hidrojen
O ₂ ⁻	: Süperoksit Radikali
OH	: Hidroksil Radikali
ONOO	: Peroksinitrit
ODC	: Ornitin Dekarboksilaz
ODC	: Ornitin Dekarboksilaz
PKC	: Protein kinaz C
Put	: Putresin
RNA	: Ribonükleik asit
Rtc	: Retikülosit
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SAMe	: S-Adenosilmetiyonin
SAMDC	: S-Adenosil-L-metiyonin dekarboksilaz
Spd	: Spermidin
Spm	: Spermin
SMO	: Spermin Oksidaz
SSAT	: Spermidin/Spermin Asetiltransferaz
TOS	: Total Oksidan Seviye
TAK	: Total Antioksidan Kapasite

TTAB	: Tetradesiltrimetilamonyum Bromür
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalansı
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
VLDLs	: Çok Küçük Dansiteli Lipoproteinler



TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.3.1. Erkek ve kadınlarda optimal vücut bileşenleri	6
Tablo 4.3.2. DSÖ'nün BKİ değerlerine göre yaptığı sınıflama	7
Tablo 4.13.1.1. Radikal ve radikal olmayan reaktif oksijen türleri	23
Tablo 4.14.2.1 Endojen ve Diyetle Alınan Antioksidanlar	26
Tablo 5.3.1.1. Kullanılan ekipman	36
Tablo 5.3.1.2. Kullanılan Kimyasallar	37
Tablo 5.3.1.3. Kromatografik Şartlar	38
Tablo 5.3.1.4. Gradient Programı	38
Tablo 5.3.1.6. Spermin Standart Grafik Çizme	43
Tablo 5.3.2.1. TAK deney prosödürü	45
Tablo 5.3.3.1. TOS deney prosödürü	46
Tablo 6.1. Kontrol ve Olgu Grubunun biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması* .	52
Tablo 6.2. Kontrol ve Olgu Grubunun biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması**	55
Tablo 6.3. Kontrol, Diyabetik Olmayan Obez ve Diyabetik Obez Gruplarının Biyokimyasal Bulgularının Karşılaştırılması*	61
Tablo 6.4. Kontrol, Diyabetik Olmayan Obez ve Diyabetik Obez Grublarının Biyokimyasal Bulgularının Karşılaştırılması(*)	68
Tablo 6.5. Parametrelerin birbirleri ile olan korelasyon ilişkisi.....	78

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.7.1: Üre Döngüsü	12
Şekil 4.9.1: Poliamin Metabolizması.MAT: Metiyoninadenosil Transferaz,SAMe: S-Adenosilmetiyonin,SAMDC: S-Adenosil-L-metiyonin dekarboksilaz,dcSAMe: dekarboksile S-adenosil-L-metiyonin, MTA: Metiltiyoadenosin,Put: Putresin,Spd: Spermidin, Spm: Spermin,SMO: Spermin Oksidaz,ODC: Ornitin Dekarboksilaz, SSAT: Spermidin/Spermin Asetiltransferaz, APAO: Asetilpoliamin Oksidaz, Liu (19).	16
Şekil 4.13.1.1. Reaktif oksijen radikalleri ve oksijenden radikal oluşumu.....	22
Şekil 4.14.1.Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu, Şanlıdağ (49).	23
Şekil 5.3.1.1.Spermidin Standart Grafiği	41
Şekil 5.3.1.2.Spermin Standart Grafiği	44

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR	iv
TABLOLAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4.GENEL BİLGİLER	5
4.1.Obezite ve Tanımı	5
4.2.Obezitenin Epidemiyolojisi.....	5
4.3.Obezitenin Tanısı	6
4.4.Obezitenin Nedenleri	7
4.4.1.Beslenme	8
4.4.2.Psikojenik Faktörler	8
4.4.3. Nörojenik Bozukluklar.....	8
4.4.4. Genetik Faktörler	9
4.5.Obezitenin Komplikasyonları	9
4.6.İnsülin Direnci ve Obezite	9
4.7.Poliaminler Genel Bilgi	10
4.8.Poliaminler ve Beslenme.....	13
4.9.Spermidin ve Spermin.....	15
4.10.Obezitede Spermidin ve Spermin.....	18
4.11.Oksidatif Stres.....	19

4.12.Obezite ve Oksidatif Stres.....	19
4.13.Serbest Radikaller	20
4.13.1.Reaktif Oksijen Türleri	21
4.14.1.Enzimatik antioksidanlar.....	24
4.14.3.ROT oluşumunu önleyen ve oluşanın yayılmasını engelleyen sistemler.....	27
4.14.4.Metal Bağlayan Proteinler	27
4.15.Total Oksidan Seviye(TOS).....	28
4.16.Total Antioksidan Kapasite (TAK).....	29
4.17.Glukoz.....	29
4.18.Hemogram.....	30
4.19.HbA1c (Glikolize hemoglobin).....	31
4.20.Üre.....	32
4.21.Ürik asit.....	33
4.22.C-Reaktif Protein(CRP)	33
5.METOD VE MATERYAL.....	35
5.1.Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri	35
5.2.Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması.....	35
5.3.Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri.....	35
5.3.1.HPLC ile Spermidin ve Spermin Ölçümü.....	36
5.3.2.TAK Ölçümü.....	44
5.3.3. TOS Ölçümü	45
5.3.4.Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması.....	47
5.3.5.Glukoz Ölçümü	47
5.3.6.Hemogram Ölçülmesi	48
5.3.7.HbA1c Ölçülmesi.....	48
5.3.8.Üre Ölçülmesi	49

5.3.9.Ürik Asit Ölçülmesi	49
5.3.10.C-Reaktif Protein (CRP) Ölçülmesi.....	50
5.3.2.İstatistiksel Analiz.....	50
6.BULGULAR.....	51
7.TARTIŞMA	80
8.SONUÇ	87
9.KAYNAKLAR	90
10.ETİK KURUL ONAYI.....	98
11.ÖZGEÇMİŞ	101

1. ÖZET

OBEZİTEDE; SPERMİDİN VE SPERMİN DÜZEYLERİ VE OKSİDATİF STRES İLE İLİŞKİSİ

Bu çalışmada obezitede spermidin ve spermin düzeylerini ve bunların oksidatif stres ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmada, Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarına başvuran hastaların rutin tetkik olarak alınan kanlarından elde edilen serumlar kullanıldı. 85'i obez, 29 kontrol olmak üzere, toplam 114 birey çalışmaya katıldı. Elde edilen serumlardan glukoz, HbA1c, CRP, üre, ürik asit, CobasRoche 6000 otoanalizöründe immunokemüliminesans yöntemiyle kantitatif olarak; hemogram ise Symex 2000i cihazında flowsitometrik yöntemle çalışıldı. TOS, TAK düzeyleri Erel tarafından geliştirilen metodla spektrofotometrik olarak, spermidin ve spermin düzeyleri ise HPLC metodu ile çalışıldı. Spermidin düzeyleri olgu ($1,80\pm 0,68$) grubunda, kontrol ($2,29\pm 0,79$) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,05$). Subgrup analizinde; diyabetik obezlerde, diyabetik olmayan obez gruba göre spermidin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği ($p<0,05$) ancak kontrol grubundan farklı olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). Spermin düzeylerinde olgu ($6,73$) grubu ile kontrol ($6,59$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Subgrup analizinde; diyabetik olmayan obez grupta spermin düzeyleri kontrol ve diyabetik obez grubuna göre rakamsal olarak düşük bulunmakla beraber, gruplar arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Olgu grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında, TAK değerlerinde istatistiksel fark yok iken, TOS değerleri olgu grubunda istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Sonuç olarak; çalışmamız obez erişkinlerde spermidin ve spermin düzeyini ölçen literatürdeki ilk çalışmadır. Obezitede spermidin ve spermin değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuş, ancak diyabetik obezlerde artan oksidatif stresle beraber spermin ve spermidin düzeylerinin de yükseldiği gözlenmiştir. BKI ile spermidin arasındaki negatif yönlü korelasyon spermidin düzeyinin düşüklüğünün obeziteyi arttırdığını düşündürmektedir. Spermidin ve spermin düzeyindeki farklılığın nedenini araştırmak amacıyla poliamin yapım ve yıkımında rol alan enzim düzeylerinin ölçüldüğü yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: obezite, oksidatif stres, spermidin, spermin, , TAK, TOS, OSI

2. ABSTRACT

SPERMIDINE AND SPERMINE LEVELS AND THEIR RELATIONSHIP WITH OXIDATIVE STRESS IN OBESITY

In this study, we aimed to investigate spermidine and spermine levels and their relationship with oxidative stress in obesity. A total of 114 individuals participated in the study. 85 of these were obese, while 29 were normal. In the sera, glucose, HbA1c, CRP, urea and uric acid were examined using the immunochemiluminescence method, and hemogram was performed using the Flowcytometric method. TOS and TAK values were examined spectrophotometrically using the method developed by Ere1, while spermidine and spermine levels were examined using the HPLC method. Spermidine levels were found to be lower in the case group (1.80 ± 0.68) at a statistically significant level, compared to the control group (2.29 ± 0.79) ($p < 0.05$). In subgroup analysis, spermidine levels were found to increase in a statistically significant trend ($p < 0.05$) compared to the non-diabetic obese group, but not differently from control group ($p > 0.05$) in diabetic obese individuals. No statistically significant difference was found between the spermine levels in the case (6.73) and the control groups (6.59) ($p > 0.05$). In the subgroup analysis, spermine levels in the non-diabetic obese group were found numerally lower compared to those of the control and diabetic obese groups. However, no statistical difference was observed among the groups ($p > 0.05$). When the control group was compared with the case, there was no statistical difference in TAK values, whereas TOS values were found statistically higher in the case group ($p < 0.05$). As a result, our study is the first in the literature to measure spermidine and spermine levels in obese adults. Spermidine and spermine values were found to be lower in the case group than in the control group, but it was also observed that spermine and spermidine levels also increased with increasing oxidative stress in diabetic obese. The negative correlation between the BMI and spermidine suggests that low spermidine levels increase obesity. In order to investigate the cause of the differences in spermidine and spermine levels, new studies should be carried out in which enzymes involved in the production and degradation of polyamines are examined.

Key Words: obesity, oxidative stress, spermidine, spermine, TAK, TOS, OSI

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Poliaminlerden (putresin, spermidin ve spermin) tüm canlılarda bulunan alifatik biyolojik aminlerdir. Bazik yapılarından dolayı nükleik asitler, proteinler, lipitler gibi anyonik yapılarla etkileşme eğilimindedirler. Hücre farklılaşması, büyümesi, DNA, RNA ve protein sentezinden sorumludurlar. Hızlı büyüyen dokularda metabolik poliaminlerin gereksinimi yüksektir. Poliaminler 3 şekilde elde edilir. Dışarıdan besinlerle alınabilirler, organizma tarafından ve barsak bakterileri tarafından üretilirler, Büyükuslu ve Erdoğan Eröz (1), Yıldırım (2).

Obezite, vücuda alınan enerjinin tüketilen enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin artması ile karakterize kronik bir hastalıktır. Başta kardiovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezite, DSÖ 1997 (3) dünyada 300 milyon insanı etkilemektedir, DSÖ 2008 (4).

Obezite beden kitle indeksi (BKİ) ile tanımlanmaktadır. BKİ kişinin vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle elde edilen değerdir, DSÖ 1997 (3). Buna göre 18.5-24.9 kg/m² arası değerler normal, 25-29.9 kg/m² arasındaki değerler fazla kilolu ≥ 30 kg/m² olan değerler ise obez olarak tanımlanmaktadır, DSÖ 2016 (5).

Obeziteye neden olan etkenlerden biri olan oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROT) ile hücrenin antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlikten ortaya çıkar. Obezitede, mekanik yük ve miyokardiyal metabolizma arttığından, oksijen tüketimine bağlı olarak mitokondriyal solunum kaynaklı superoksit, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi serbest radikal üretiminde artış gözlenir. Obezitede artış gösteren ROT'lar hipotalamik nöronlar üzerinde etkili olarak, açlık ve tokluğun kontrolünde ve buna bağlı olarak vücut ağırlığının kontrolünde etkili olmakla beraber; DNA, protein ve lipitlerin oksidasyonu yoluyla hücre zedelenmesi, nekroz ve apoptoza da neden olurlar, Büyükuslu ve Yiğitbaşı (6).

Oksidatif strese cevapta veya stres toleransında poliaminler kritik role sahiptir. Stres varlığında, poliamin biyosentetik genlerinin transkript seviyeleri ve ilgili enzimlerin aktiviteleri artmaktadır. Bununla birlikte poliamin seviyesindeki azalmaya stres toleransındaki azalmanın da eşlik ettiği tespit edilmiştir. Birçok çalışma ile poliaminlerin büyük ölçüde reaktif oksijen türlerinin homeostazisini modüle ederek (hafifleterek) stres toleransında fonksiyonel olduğu gösterilmiştir. Bu işlevini direkt ya da indirekt bir şekilde antioksidant sistemleri düzenleyerek veya reaktif oksijen türlerinin üretimini baskılayarak yapmaktadır, Liu ve ark. (7).

Literatürde erişkinlerde; obezitede spermidin ve spermin düzeyleri ve bunların oksidatif stres ile ilişkisini araştıran ve poliaminlerin obezitedeki etkinliğini ortaya koyan bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu nedenle çalışmamızda, obezitede, spermidin ve spermin düzeylerini ve oksidatif stres ile ilişkilerini araştırmayı hedefledik.

4.GENEL BİLGİLER

4.1.Obezite ve Tanımı

Obezite; alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan, anormal derecede yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Tüm dünyada prevalansı endişe verici derecede artan, sağlığı bozan, kronik bir hastalıktır. Beden yağ kütlesinin yağsız kütleye oranının aşırı artması sonucu, boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının arzu edilen düzeyin üstüne çıkması, obezite için belirleyici bir özelliktir. Obezite ve kilo fazlalığı karıştırılabilmektedir, ancak bu iki kelime birbirinden farklıdır. Kilo fazlalığı kişinin boyuna göre fazla kiloyu belirtirken, obezite patolojik, aşırı yağ dokusunu ifade etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilmektedir, DSÖ 1997 (3), Büyüksu ve Yiğitbaşı (6), Akın ve ark. (8) ve dünyada 300 milyon insan obeziteden etkilenmektedir DSÖ 2008 (4).

4.2.Obezitenin Epidemiyolojisi

Dünya çapında, 1980-2014 yılları arasında, obeziteprevalansı iki katından daha fazla artmıştır. DSÖ'ye göre 2014 yılında 18 yaş ve üzeri 1,9 milyardan daha fazla yetişkin fazla kiloluydu. Bunların 600 milyondan fazlası obezdi. Yani 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin %39'u fazla kilolu, %13'ü de obezdi, DSÖ 2016 (5).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin 1997-98 yıllarında 540 merkezde gerçekleştirdiği, 20 yaş ve üzeri 24.788 kişinin incelendiği TURDEP-I (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I) çalışması ile kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22,3 düzeylerinde obeziteprevalansı olduğu bildirilmiştir. TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra, aynı merkezlerde 26.500 erişkinin katılımı ile yapılan TURDEP-II çalışmasında, Türk erişkin toplumunda standardize obeziteprevalansının 1998'de %22,3'ten %40 oranında bir artış göstererek 2010'da %31,2'ye ulaştığı tespit edilmiştir. Buna göre son 12 yılda kadınlarda obezitenin %34, erkeklerde ise %17 oranında artmış olduğu anlaşılmaktadır, TEMD. 2014 (9).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre ise obezite oranı 2008 yılında %15,2 iken 2014 yılında %31,1 oranında artış göstererek %19,9'a ulaşmıştır.

Artış oranı, erkeklerde %24, kadınlarda ise %32,3 olarak tespit edilmiştir, TÜİK. 2015 (10).

4.3.Obezitenin Tanısı

Vücut kompozisyonu genel olarak yağ, kemik, kas hücreleri, diğer organik maddeler ve hücre dışı sıvıların orantılı şekilde bir araya gelmesinden oluşmaktadır. Esas olarak vücut, yağsız vücut kitlesi (kas, kemik, su, sinir, damarlar ve diğer organik maddeler) ve yağ kitlesinden (deri altı depo yağlar ve sınırsız yağlar) oluşmaktadır. Erkek ve kadınlarda optimal vücut bileşimi Tablo 4.3.1.'de belirtilmiştir, Akbulut ve ark. (11).

Tablo 4.3.1. Erkek ve kadınlarda optimal vücut bileşenleri

Vücut Bileşeni	Kadın(%)	Erkek(%)
Toplam Yağ	25	15
Depo Yağ	13	12
Zorunlu Yağ	12	3
Kas	38	48
Kemik	12	14,9

DSÖ obeziteyi tanımlamaya yönelik bir indeks formüle etmiştir. Body Mass Index, yani Beden Kitle İndeksi (BKİ) olarak adlandırılan bu indeks, hastaların (kilogram cinsinden) ağırlıklarının (metre) cinsinden boylarının karesine bölünmesiyle ($BKİ = \frac{kg}{m^2}$) hesaplanmakta olup, aşağıda formüle edilmiştir, DSÖ (3), Eker ve Şahin (12).

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

DSÖ, yetişkinleri Tablo 4.3.2.'deki BKİ değerlerine göre; zayıf (underweight), normal, fazla kilolu (overweight) ve obez olarak değerlendirmektedir, DSÖ 2016 (5), Akbulut ve ark. (11), Eker ve Şahin (12).

Tablo 4.3.2. DSÖ'nün BKİ değerlerine göre yaptığı sınıflama

BKİ(kg/m ²)	DSÖ Sınıflandırması	Genel Tanım
<18.5	Düşük kilo	Zayıf
18.5-24.9	Normal	Sağlıklı-Normal
25.0-29.9	Pre-obez	Fazla Kilolu
>30	Obez	Şişman
30.0-34.9	Obez I	Orta Şişman
35-39.9	Obez II	Ağır Şişman
≥40	MorbidObez	Çok Ağır Şişman

Obezite tanısında; vücut toplam su ölçümü (işaretli su kullanılarak), Ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI), Dual Enerji-X-Ray absorpsiyometresi (DEXA) gibi indirekt yöntemler kullanılmaktadır. Son yıllarda karın yağ birikiminin tanımlanmasında bel/kalça oranı baz alınmaktadır. Bu değer bayanlar için <0,85 ve erkekler için <1,0 olması gerekmektedir. Obezitenin belirlenmesinde birçok yöntem mevcut olmasına rağmen, pratik, geçerli olduğu için en sık kullanılan yöntemler BKİ hesaplanması ile bel ve kalça çevresi ölçümüdür, Akbulut ve ark. (11). NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) raporuna göre, bel-çevre ölçümleri, erkekler için >102 cm ve kadınlar için >88 cm olan kişiler, abdominal obez olarak kabul edilir, NCEP (13). Tip 2 Diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar için risk durumu kilo fazlalığının derecesi ile doğru orantılı olarak artmaktadır, Akın ve ark. (8), Akbulut ve ark. (11).

4.4.Obezitenin Nedenleri

Obezite, birçok neden ile ortaya çıkabilmektedir. Bu faktörlerden, aşırı ve yanlış beslenme nedeniyle fazla enerji alımı, yetersiz fiziksel aktivite nedeniyle yetersiz enerji tüketimi obezitenin en önemli nedenleri olarak kabul edilmektedir. Bu faktörlerin yanı sıra düşük yağ oksidasyonu, genetik yatkınlık, hormonal, hipotalamik (beyindeki hipotalamus bölgesinden kaynaklı), sosyoekonomik düzey ve stres gibi psikolojik pek çok faktör obezite oluşumuna neden olmaktadır, Akın ve ark. (8),

Akbulut ve ark. (11), Eker ve Şahin (12). İleri yaşlar için kadınlarda obezite görülme sıklığı, erkeklere oranla daha yüksektir, Akbulut ve ark. (11).

4.4.1.Beslenme

İlerleyen yaşla birlikte bazal metabolik hız yavaşlayarak enerji harcaması azalmaktadır. Diyetle enerji alımına sınır konulmazsa vücut ağırlığında artış görülmektedir. Özellikle beslenme alışkanlığının ayaküstü yeme olarak tanımlanan hızlı beslenmeye kaymasıyla, şeker ve yağlardan zengin, lif ve mineral içeriği fakir gıdalarla beslenme alışkanlığının artışı obezite gelişiminde etkili olmaktadır, TEMD 2014 (9), Akbulut ve ark. (11), Eker ve Şahin (12).

4.4.2.Psikojenik Faktörler

Obez hastaların yaklaşık %25-30'unda depresyon ya da diğer psikolojik sorunlar görülmektedir. Duygusal gerginlik aşırı yeme isteği uyandırır. Dolayısıyla obezite tedavisine başlanmadan önce hastalar depresyon ve anksiyete yönünden değerlendirilmelidir. Ayrıca çeşitli merkezi sinir sistemi ilaçları ve antidepresanlarda obeziteye neden olmaktadır, Eker ve Şahin (12).

4.4.3. Nörojenik Bozukluklar

Beslenmede temel işleyiş, beyin sapındaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamusun ventro-medial çekirdeklerinde görülen hasarlar aşırı yemeolayına bağlı olarak şişmanlığa neden olur. Burada meydana gelen lezyonlar aynı zamanda aşırı insülin yapımına da sebep olmaktadır. İnsülinin artışı yağ depo artışını sağlar. Yapılan çalışmalarda, hipofiz adenomu hipotalamusa doğru uzanan hastaların çoğunda hipotalamus lezyonları nedeniyle ilerleyici şişmanlığın gelişebileceği, hiçbir hipotalamik hasara sahip olmayan şişman insanlarda ise hipotalamus fonsiyonlarının ağırlık artışıyla değişebileceği gösterilmiştir. İştahla ilgili olan diğer bir merkez de hipokampusla yakın ilişkili olan prefrontal korteks ve amigdaladır. Amigdalada meydana gelen lezyonlarbulunduğu bölgeye göre ya beslenmeyi arttırmıştır ya da azaltmıştır. Hatta amigdalanın iki yanlı harabiyetinde besinlerin seçimi ile ilgili sorunlar ortaya çıkmıştır. Yani kişi yediği besin türünü ve kalitesini ayıramayabilmektedir, Altunkaynak ve Özbek (14).

4.4.4. Genetik Faktörler

Çalışmalar vücut ağırlığının genetik yapı ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Obez anne-babaya ait çocukların, obez olma olasılığı %80 iken, normal anne babaya ait çocuklarda bu risk %15'tir, Eker ve Şahin (12).

4.5.Obezitenin Komplikasyonları

Obezitenin başlangıcı çocukluk dönemine kadar uzamakta; yeterli tanı ve tedavi olanakları kullanılmadığında ise erişkin dönem obezitesi için zemin hazırlamaktadır, Akın ve ark. (8). Obezite özellikle gelişmiş ülkeler için önemli bir sağlık sorunudur. Obezite; koroner kalp hastalığı, yüksek tansiyon, tip 2 diabetes mellitus, safra kesesi-mide-bağırsak hastalıkları, bazı kanser türleri (endometrial, meme, prostat, kolon, vb), dislipidemi, uyku apnesi sendromu (uykuda solunumun kısa süreli ve tekrarlamalı olarak durduğu bir hastalık) ve solunumla ilgili diğer sorunlar, yağ dokusunun artması sonucu eklemlerde yırtıklara neden olmasıyla gelişen osteoartrit gibi hastalıklar ile tüm sebeplere bağlı mortalitede artış, fertilitede azalma, duygusal stres ve toplum tarafından dışlanma gibi çeşitli fiziksel, psikolojik ve sosyal problemlere neden olabilmektedir, TEMD. 2014 (9), Akbulut ve ark. (11), Eker ve Şahin (12), Ayar (15).

4.6.İnsülin Direnci ve Obezite

İnsülin, 6000 dalton molekül ağırlığında, pankreastaki langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda bir hormondur. İnsülin glikoz metabolizması üzerinde etkilidir. Bu etkisini en belirgin olarak kas, karaciğer ve yağ dokusu üzerinde gösterir. Kas ve karaciğerde, glikojen sentezini artırırken, karaciğerde glikoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe etmek suretiyle glikoz üretimini azaltır. Yağ dokusundan yağ asidi salınımını düşürür. İnsülin direnci, hedef dokular olan kas, karaciğer ve yağ dokusunun insüline olan cevabının azalmasıdır. Obezite, insülin rezistansından kaynaklandığı gibi insülin resistansına da sebep olabilmektedir. İnsülin direncinin tedavisi için, kalorisi düşük diyet, egzersiz ve kilo verilmesi gerektirmektedir. Düşük kalorili beslenme, kilo kaybı olmasa bile insülin duyarlılığını arttırmaktadır. Fiziksel aktivitenin az olması, obezite ve yaşlanma insülin direncinin gelişmesine ve hemen sonrasında Tip2 diyabete katkıda bulunduğu inanılmaktadır, Murat (16).

Genetiksel faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olmaktadır. Hiperglisemi, insülin rezistansının ileri evresidir. Genelde hiperinsülinemiyle birlikte seyreden insülin direnci, her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez, Arslan ve ark. (17).

4.7.Poliaminler Genel Bilgi

Aminoasit dekarboksilasyonu ile oluşan yan ürünlerin, birbirleriyle birleşmeleri sonucunda meydana gelen ve çok sayıda amino grubu içeren katyonik bileşiklere poliamin adı verilmektedir. Poliaminler, öncü madde olarak arjinin, ornitin ve metiyonin aminoasitlerinden sentezlenir (Şekil.4.7.2). Putresin, spermidin ve spermin organizmada bulunan başlıca poliaminlerdir, Büyüksü ve ark.(1), Demir ve Vural (18).

Poliaminler ilk olarak 1678'de Antonie Van Leeuwenhoek tarafından seminal plazma kristalleri tanımlanırken fark edilmiştir. Daha ileriki zamanlarda ise spermin, tetraamin olarak gösterildi, Liu (19), Pegg (20).

Tüm prokaryotik ve ökaryotik nükleus yapısına sahip hücreler, putresin ve spermidin sentezlemektedir. Ancak spermin sadece nükleus içeren ökaryotlarda bulunmaktadır, Demir ve Vural (18).

Poliaminler pozitif yüklü, bazik karakterde olduğundan nükleik asit, fosfolipid, protein vb., polianyonlara kuvvetle bağlanırlar, Liu (19), Takahashi ve Kakehi (21). Sulu ortamda kolayca erime özelliğine sahiptirler ve vücut sıvılarında serbest olarak bulunabildikleri gibi, proteinlerle konjugat halinde de bulunurlar. Serum seviyeleri nmol/ml düzeyinde iken, günlük ortalama idrar atılımında 4-10 mg'dır. Eritrosit içi poliamin düzeyleri serumdakinden birkaç kat daha fazladır, Demir ve Vural (18).

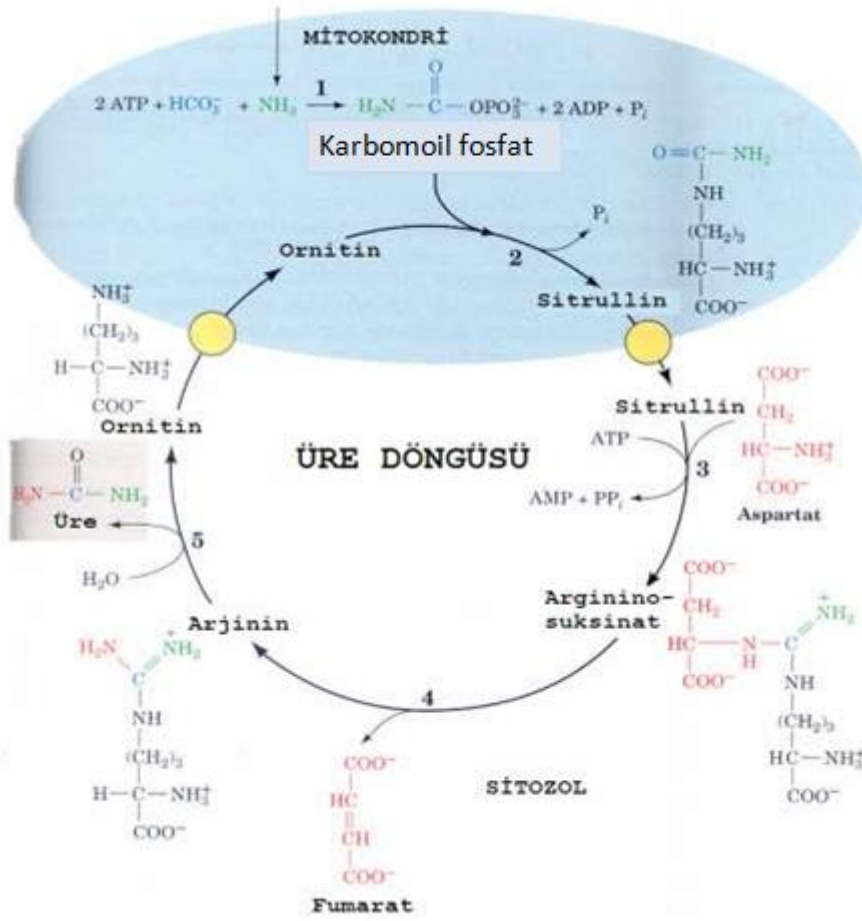
Putresin ($\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$), spermidin ($\text{C}_7\text{H}_{19}\text{N}_3$) ve spermin ($\text{C}_{10}\text{H}_{26}\text{N}_4$) poliaminleri hücre büyümesinde ve farklılaşmasında çok önemlidir. Molekül ağırlıkları sırasıyla 88.0, 145.2 ve 202.0'dir, Casero ve Pegg (22). Yapılan Araştırmalar, poliaminlerin; hücre döngüsünü, membranın yapı ve fonksiyonunu, protein fonksiyonunu, protein kinaz aktivitesinin modülasyonunu ve iyon kanallarının aktivitesinin düzenlenmesi, DNA üzerindeki fosfat gruplarının negatif yüklerini

stabilize ettikleri, RNA'nın sekonder yapısını etkileyerek protein sentezi üzerinde etkinlik gösterdikleri, ribozomlara bağlanarak ribozom alt ünitelerinin bir araya gelmesini sağladıkları tespit edilmiştir, Demir ve Vural (18), Pegg (20).

Çalışmalar, prokaryotlarda bir büyük gen dizisinden meydana gelmiş bir poliamin modülünün varlığını göstermektedir. Buradan sentezlenen poliaminlerce hücre büyüme oranı, hücrenin canlılığı ve bütün transkripsiyon ve translasyon olayları modüle edilmektedir, Igarashi ve Kashiwagi (23).

Poliaminlerin hücre proliferasyonuna etkileri uzun yıllar çalışılmış, kanserli dokularda poliamin birikmesi ilk kez 1958'de; kanserli dokularla ornitin dekarboksilaz (ODC) aktivitesi arasındaki ilişki de 1968'de yayınlanan makalelerde açıklanmış, Büyüksulu ve ark. (1) ve 1971 yılında kanserli hastaların idrarında poliaminlerin arttığı gösterilmiştir, Demir ve Vural (18).

Putresin, spermidin ve sperminin sentezlendiği L-arjinin, doğada bulunan 20 aminoasitten biridir. Arjinin üre sentezine girebildiği gibi Ornitin üzerinden bir poliamin olan putresine dönüşebilmektedir (Şekil 4.7.1.). Organizmanın gelişim safhasına ve sağlık durumuna göre bazen dışarıdan beslenme yoluyla temin edilebilmektedir.



Şekil 4.7.1: Üre Döngüsü

Poliamin sentezinde kritik öneme sahip enzimler ornitin dekarboksilaz, S-adenosil-metiyonin dekarboksilaz, spermidin sentaz ve spermin sentazdır. Ornitin dekarboksilaz, memeli hücrelerinde yarılanma ömrü en kısa olan enzimler arasında yer almaktadır. Yarılanma ömrü sadece birkaç dakikadır. B6 vitaminine bağlı olarak çalışan bir enzimdir. Enzime ait gen hormonlarla veya bir onkoprotein olan myc ile uyarılır, Büyüksü ve ark. (1), Liu (19), Demir ve Vural (18), Yıldırım (2). ODC aktivitesi istirahat halindeki G_0 hücrelerinde çok düşük düzeydedir. ODC aktivitesi bazı aminoasitler, hormonlar, hücre membranının zedelenmesi, virüsler, çeşitli mitojen ajanlar gibi birçok faktörün etkisiyle artmaktadır, Demir ve Vural (18). Buna karşın, bu enzim, DL-a-difluoro-metilornitin (DMFO) adlı sentetik ornitin analogu ile geridönüşümsüz olarak inhibe edildiği gibi hücre içinde bulunan Antizim adlı bir protein tarafından da inhibe edilir, Büyüksü ve ark. (1), Demir ve Vural (18). DMFO'nun tümör büyümesini baskıladığı, ancak bazı kanserlerde aynı sonucu vermediği tespit edilmiştir, Büyüksü ve ark. (1), Klein ve ark. (24).

Çalışmalar; poliaminlerin bağlanmasıyla, Kir potasyum kanalları da dahil olmak üzere çok çeşitli kanalların etkilendiğini göstermiştir. Kir potasyum kanalları çeşitli hücrelerde membran potansiyelinive potasyum homeostazisini kontrol etmektedir, Liu ve ark. (25). Lopatin (26).

4.8.Poliaminler ve Beslenme

Poliaminler; hücrelerde sentezlenebilirler, besinlerle alınabilirler ve barsak bakterileri tarafından üretilebilirler. Hepsi beraber vücut poliamin havuzunu oluştururlar, Büyüksü ve ark. (1), Demir ve Vural (18).

Büyüme ve gelişme sürecinde hızlı büyüyen dokularda veya tümör hücrelerinde metabolik poliamin gereksinimi çok yüksektir, Seiler ve ark. (27). Bu nedenle yenidoğanda, cerrahi müdahaleler sonrasında ve yaraların kapanması sürecinde hücre büyümesi hızlı bir şekilde gerçekleştiği için diyet yoluyla poliamin alımının artırılması önerilmektedir, Liu (19), Demir ve Vural (18), Yıldırım (2). Ekzojen olarak diyetle alınan poliaminlerin büyüme ve sağlığa katkı potansiyeli literatürde ele alınmıştır. Poliaminlerin hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve hücre ölümü gibi hücre fonksiyonları etkilediği bilinmektedir, Sadasivan ve ark. (28). Dışardan radyoaktif (N15) işaretli poliaminler bağırsaktan absorbe edilerek değişik konsantrasyonlarda dokulara dağılırlar. İnce barsakta ve kolon lümeninde en çok putresin poliamini, karaciğerde spermidin, böbrekte ise spermin poliaminleri bulunur. Beyin spermin konsantrasyonunun ise çok düşük olduğu belirlenmiştir. Bu durum kan-beyin bariyerinin önleyici bir role sahip olmasına bağlanmıştır, Kobayashi (29). Barsak lümeninden geçen putresin daimin oksidaz aktivitesiyle metabolize olarak aktif olan spermidin ve spermine dönüşür. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, poliaminlerden özellikle putresinin intestinal emilimi ve enterosit proliferasyonu arttırdığı, spermidin ve sperminin ise intestinal maturasyonda rol oynadığı gösterilmiştir. Uzun süre poliaminden yetersiz diyet ile beslenen sıçanlarda ince barsak ve kolon mukozasında belirgin hipoplazi geliştiği gözlenmiştir, Büyüksü ve ark. (1), Kobayashi (29).Ekzojen poliamin miktarının kontrol altına alınmasıyla kanser tedavisinin yönetiminde olumlu etkiler tespit edilmiş ve buna bağlı tedavi yöntemleri geliştirilmiştir, Kobayashi (29).

Tüm besinler poliamin içerirler. Ancak içerdikleri poliamin miktarı besinden besine, aynı tür besinlerde de besinlerin işleme, depolanma şekline bağlı olarak farklılık göstermektedir, Büyüksü (30).

Amino asitlerin dekarboksilasyonunda bakteriler oldukça fazla dekarboksilaz aktivitesine sahip olup, fizyolojik barsak florası bakterileri de amino asitleri dekarboksile ederek biyojen aminlerin oluşumunda etkili olmaktadır, Yerlikaya ve Gökoğlu (31). Gıdalarda biyolojik amin miktarı hijyenik koşullardan etkilenmekte, gıda işleme ve muhafaza sırasında derişimi artabilmektedir. Gıdaların mikrobiyolojik bozulmaları ile dekarboksilaz aktivitesi de arttığı için ortamda biriken biyojen aminlerin varlığı gıdaların bozulmalarının göstergesi olması yönünden önemlidir. Bu nedenle gıdalardaki biyolojik aminlerin belirlenmesi ile gıda kalitesi hakkında bilgi edinilmesi mümkün olmaktadır. Gıda kalitesi açısından önemli biyolojik aminlerden iki tanesi de spermin ve spermidin'dir. Putresin, kadaverin, spermidin ve spermin, histaminin toksisitesini güçlendirmektedir, Karahan (32).

Gıdalarda biyojen amin oluşumunu etkileyen faktörler şöyle sıralanabilir.

- Amino asitleri dekarboksile eden mikroorganizmaların varlığı,
- Serbest aminoasitlerin varlığı,
- Mikroorganizmaların gelişimi ve enzim üretimi için uygun koşullar (sıcaklık, pH, vb), Uylaşer ve Konak (33).

Biyolojik aminler özellikle fermentasyon işlemleri ile elde edilen ürünlerde bulunmaktadır. Bu ürünlere örnek olarak balık ve ürünleri, et ürünleri, yumurta, peynir çeşitleri, fermente sebzeler ve soya fasulyesi ürünleri, bira ve şarap verilebilir, Karahan (32).

Farklı tipteki yiyeceklerin poliamin içerikleri yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile analiz edilmiştir. Yiyecekler insanlar için büyük bir poliamin kaynağıdır. Yetişkinler için ortalama günlük poliamin alım miktarı 350-550 µmol olarak belirlenmiştir, Bardocz (34). Günlük olarak, sebzelerden gelen poliamin oranları, putresin %45,5, spermidin %62,2 ve spermin %27,7 kadarken; et ve et ürünlerinden gelen spermin %50 oranındadır. FredHutchinson Kanser Merkezinde (A.B.D.) yapılan besin tüketim anketiyle diyetle putresin, spermidin ve spermin miktarları değerlendirilmiş ve miktarları 159.133 nmol/gün putresin, 54.697

nmol/gün spermidin, ve 35.698 nmol/gün sperminolarak hesaplanmıştır. Diyetle en önemli putresin kaynağı portakal ve greyfurt suyundan (44.441 nmol/gün), spermidinkaynağı yeşil bezelyeden (3.283 nmol/gün) ve spermin kaynağı etten (2.186 nmol/gün) gelmiştir, Büyüksu(30).

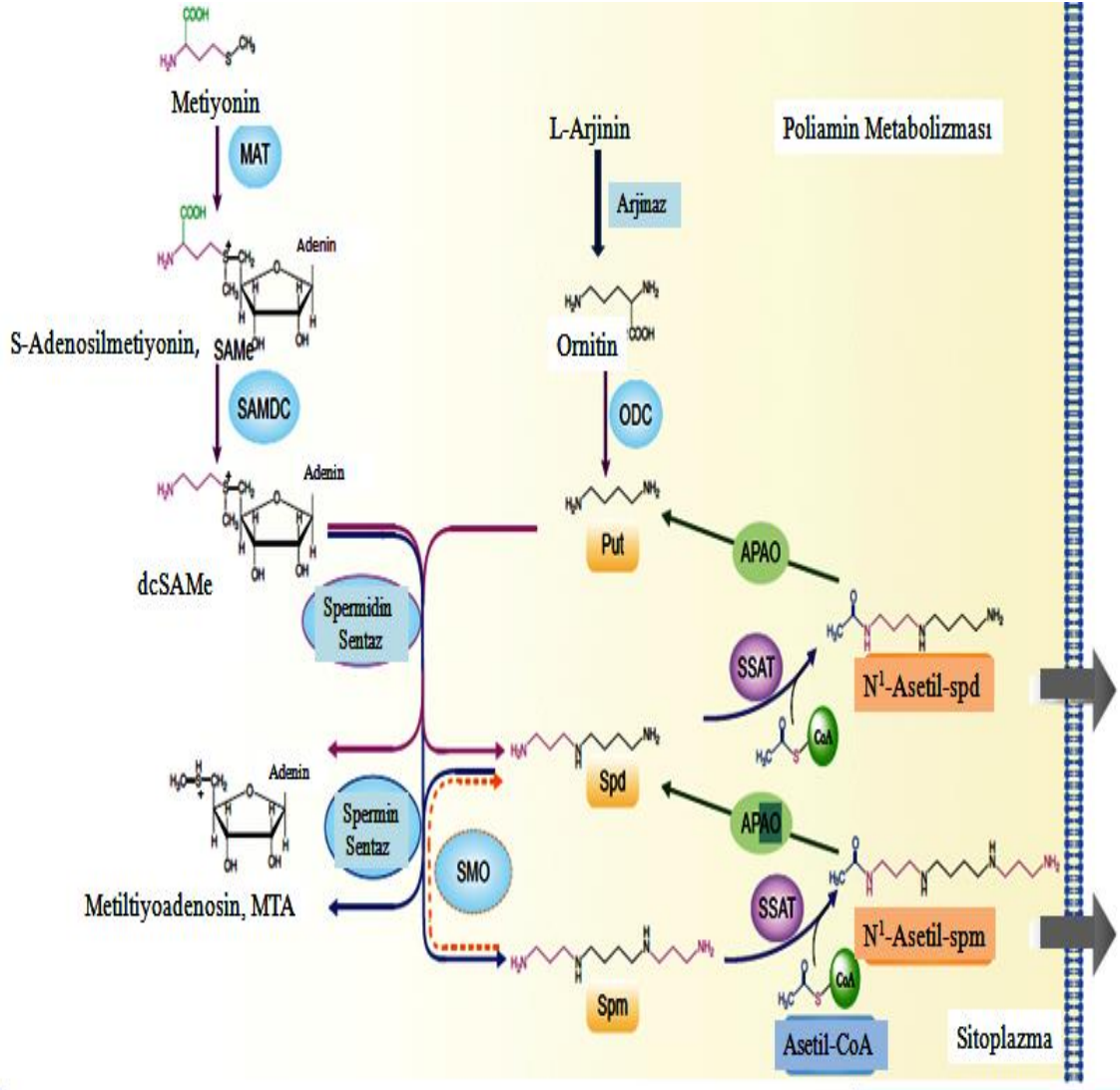
4.9.Spermidin ve Spermin

Spermidin (triamin) ve spermin (tetramin) hücrelerde bulunan polikatyonik biyolojikaminlerdir. Tüm prokaryotik ve ökaryotik nükleus yapısına sahip hücreler putresin ve spermidini sentezlerler. Ancak spermin sadece nükleus içeren ökaryotlarda bulunur, Demir ve Vural (18).

- Ornitinin dekarboksilasyonu ile putresin sentezlenir. Görevli enzim ornitin dekarboksilazdır (ODC).
- Diğer taraftan, Metiyonin Metiyoninadenosil Transferaz (MAT) enzimi aracılığıyla“S-adenozilmetiyonin”e (S-AdoMet) dönüşür.
- S-AdoMet-Adenosilmetiyonin dekarboksilaz (SAMDC) etkisiyle “dekarboksile S-adenozilmetiyonin”e (dcS-AdoMet) dönüşür.
- dcS-AdoMet Spermidin Sentaz varlığında putresine bir aminopropil grubu ekler ve spermidin oluşur.
- dcS-AdoMet Spermin Sentaz varlığında spermidine bir aminopropil grubu ekler ve spermin oluşur.

Bu şekilde, putresinden spermidin ve spermidinden spermin sentezi gerçekleşir.

Spermidin ve sperminin yıkımı için N¹ Asetil ile asetillenmesi gerekir ve bu evrede anahtar enzim her ikisi içinde aynı olup, bu enzim spermidin/spermin asetiltransferaz (SSAT)'dır. Bu enzim hücre içi spermidin veya spermine Asetil-Coenzim A (Asetil-CoA)'dan asetil gruplarının transferini sağlar. Gerçekleşen reaksiyon sonucu N¹-asetil-spermidin ile N¹-asetil-spermin oluşur. Bu ürünler ya hücre dışına verilir ya da Asetilpoliamin oksidaz enzimi (APO) varlığında degrade olarak spermidin ve putresine dönüşür ve bunun yanı sıra hidrojen peroksit ile asetoamidopropanol oluşur, Pegg (35), Zahedi (36), Liu (19)



Şekil 4.9.1: Poliamin Metabolizması. MAT: Metiyoninadenosil Transferaz, SAMe: S-Adenosilmetiyonin, SAMDC: S-Adenosil-L-metiyonin dekarboksilaz, dcSAMe: dekarboksile S-adenosil-L-metiyonin, MTA: Metilthyoadenosin, Put: Putresin, Spd: Spermidin, Spm: Spermin, SMO: Spermin Oksidaz, ODC: Ornitin Dekarboksilaz, SSAT: Spermidin/Spermin Asetiltransferaz, APAO: Asetilpoliamin Oksidaz, Liu (19).

Asetilasyon bu moleküllerin üzerindeki pozitif yükü azaltır, biyolojik moleküller ile bağlanma aktivitelerini değiştirerek işlevlerini etkiler ve hücrel boşaltım ve/veya katabolizma için duyarlılık sağlar, Pegg 2008 (35). Önemli derecede homeostatik yanıt verme aktivitelerini değiştirir. Poliamin homeostazisinin

düzenlenmesinde SSAT'ın önemi, çok kısa olan yarılanma ömrü ile ilişkilidir. SSAT'ın yarı ömrü 20 dakika kadardır. Yarı ömrünün çok kısa oluşu, hücreye çok hızlı bir şekilde enzim ve poliamin seviyesini değiştirme imkanı sağlar, McCloskey ve Pegg (37).

Aşırı vücut ağırlığı büyük bir sağlık problemi olduğundan yağ depo ve yıkımının kontrol edilmesi için bütün fizyolojik mekanizmanın bilinmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda, SSAT delesyonlu farelerde aşırı kilo alımı gözlenmiştir. Bu olay poliamin asetilasyonu için Asetil-CoA tüketimindeki azalma ile ilişkilidir. Bunun yanı sıra Malonil-Coa havuzunda artış, oksidatif fosforilasyonda azalma ve toplam vücut yağ birikiminde belirgin bir artış olduğu da gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, transgenik farelerde SSAT'ın aşırı ekspresyonu, enerji harcanımını arttırır, poliamin sentez döngüsünün oluşumunu arttırır, Asetil-CoA ve Malonil-CoA seviyesini azaltır, yağ asidi biyosentezini azaltır ve yağ asidi oksidasyonunu arttırır(Şekil 4.9.1) Liu ve ark. (25), Liu (19).

Yapılan bir çalışmada, poliamin katabolizmasındayer alan SSAT'ın farelerin vücut yağ içeriğini etkili bir şekilde düzenlediği tespit edilmiştir. Özellikle aşırı SSAT salınımı olan transgenik farelerde Asetil CoA'nın azaldığı ve farelerin zayıfladığı, SSAT aktivitesi gözlenmeyen farelerin ise obez olduğu gözlenmiştir. Asetil CoA /Malonil CoA seviyeleri, serbest yağ asidi sentezini kontrol etmek ve CPT-1 (carnitin palmitoltransferaz-1)'in oksidasyonunu kontrol etmek için kritiktir. SSAT'ın genetik düzenlenmesi yoluylaAMP-aktive edilmiş protein kinaz (AMPAPK) yolağının aktivasyonu ile vücut yağ birikiminin değişeceği öne sürülmektedir. Poliaminin bir döngüsünde 2 Asetil CoA kullanılmaktadır. 2 Asetil CoA molekülünün kaybı 24 ATP molekülünün kaybına eşdeğerdir. Bu nedenle biyoenerjetik etkisi önemlidir. Artan poliamin asetilasyonu mevcut Asetil CoA miktarını düşürmektedir. Glikoz fazlalığında Asetil CoA birikiminin artan poliamin asetilasyonu ile yani poliamin yıkımı ile düzenlenmiş olabileceği düşünülmektedir, Liu (19).

Eukaryotlarda; poliaminler gen ekspresiyonunu düzenleme işlevini, sentez uzatma faktörü eIF5A aracılığıyla yerine getirir, Lopatin (26). eIF5A, hipozin içerdiği bilinen tek proteindir. Spermidin hipozinin öncül maddesidir. Spermidin subsrat olarak kullanılarak deoksihipozin sentaz ve deoksi hipozin hidrosilazın

etkisiyle hipozin meydana gelmektedir. Sperminin hipozin sentezinde benzer bir rolü yoktur, Liu (19), Pegg (20).

Spermin, serbest radikallerin oluşumu nedeniyle oluşan hasarı azaltır. Ayrıca K kanallarını etkileyerek hafızayla ilişkili beyindeki glutamat reseptörlerinin aktivitesini kontrol etmektedir, Pegg (20).

Tümörlerde spermin seviyeleri önemli bir prognostik faktördür. Kolorektal karsinomada, tek veya toplam poliamin seviyesi çevresel normal mukozaya oranla daha yüksek bulunmuştur, Linsalata (38). Kanser üzerine sperminin etkisi iyi bilinmekte olup ve spermin analogu bis (etil)norspermin (BENSpm) anti-tümör aktivitesi için karakterize edilmiştir ve bu molekül Faz I ve Faz II klinik denemeleri geçmiştir, Sadasivan ve ark. (39).

4.10.Obezitede Spermidin ve Spermin

Poliaminlerin öncelikle kanser ve hücre çoğalmasındaki rolü rapor edilmesinin yanında son çalışmalar poliaminlerin glikoz metabolizması ve enerji homeostazisindeki rolünü de desteklemektedir. Satish Kumar Sadasivan ve ark.'larının obez farelerde yaptıkları bir çalışmada sperminin şeker, yağ ve vücut ağırlığı parametreleri üzerindeki etkisini değerlendirmişler. Yüksek yağlı diyetle beslenmiş obez farelerde, spermin tedavisi verilmiş çalışma grubu ile tedavi verilmemiş kontrol grubu karşılaştırıldığında, çalışma grubunda vücut ağırlığının % 24 ve açlık glikozunun % 18 azaldığı tespit edilmiştir. Spermin ile tedavi edilmiş farelerde yağ oksidasyonunun ve beyaz yağ kütlesi kaybının arttığı ve bunlara bağlı olarak gelişmiş glikoz kullanımı gözlenmiştir. Geçmişte yapılan çeşitli çalışmalar ile kanserin ilerlemesinde, hayvan gelişiminde, gıda alımında, insüline duyarlılıkta ve enerji tüketiminde dışsal olarak sağlanan sperminin rolü belirtilmiştir, Sadasivan ve ark. (39).

Scualus acanthias türü bir köpek balığından izole edilen ve MSI-1436 olarak adlandırılan kolesterolden, doğal olarak sağlanan spermin metabolitinin, kemirgenlerde iştah bastırıcı aktivite sergilediği gösterilmiştir, Zasloff (40). Yapılan çalışmalarda spermidin ve sperminin, glikoz taşınımını kolaylaştırdığı ve glikozun karbondioksite dönüşümünü uyardığı; c-AMP seviyelerini baskılayarak lipolizisi

inhibe edebildiği ve izole edilen sıçan adipoz hücrelerinde de lipolizisin inhibe edildiği tespit edilmiştir, Sadasivan ve ark. (39), Lockwood (41).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar artan poliamin akışı (SSAT ekspresyonu) nedeniyle farelerin beyaz yağ dokusunda asetil-CoA ve malonil-CoA da bir azalma olduğu ve bu durumun bütün vücuttaki beyaz yağ doku kütlelerinin azalmasına neden olabileceği gösterilmiştir. Yine enerji metabolizmasında poliaminlerin rolüne dair, spermidin ve sperminin insülin mRNA'nın stabilitesini arttırdığı ve izole edilmiş sıçan adipositlerinde proinsülin biyosentezinin uyarıldığı gösterilmiştir. Bütün bunlar farelerde spermin tedavisi ile vücut ağırlığında azalma, glikoz kullanımında gelişme, yağ asidi oksidasyonunda artma sonuçlarını göstermektedir, Liu ve ark. (25), Sadasivan ve ark. (39), Jell ve ark. (42).

4.11.Oksidatif Stres

Organizmada, metabolik reaksiyonlar en önemli serbest oksijen reaktif kaynağıdır. Bunlar yüksek derecede reaktif olmalarından dolayı hücrelerde zararlı etkiler meydana getirirler. Reaktif oksijen türleri (ROT), Reaktif nitrojen türleri (RNT) ve vücudun savunma sistemi arasında bir denge vardır. Bu dengenin oksidanlar lehine kayması durumu oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Her hücre için oksidasyon ve antioksidanlar arasındaki fizyolojik dengenin korunması organ/dokular için önemlidir. Oksidatif strese bağlı olarak karbonhidratlar, lipidler, proteinler, enzimler ve DNA zarar görebilmekte, DNA zincirlerinde rastgele bağlanmalar ve kırılmalar meydana gelebilmektedir. Enzim ve yapısal proteinlerin zarar görmesi hücrenin ölümüyle sonlanabileceği gibi kanser, diyabet, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar ile otoimmün bozuklukların gelişimine moleküler bakımdan zemin hazırlamaktadır, Yılmaz (43).

4.12.Obezite ve Oksidatif Stres

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin fazla olmasından kaynaklı ve vücut yağ kitlesinin artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak

kabul edilen obezite, DSÖ 1997 (3) dünyada 300 milyon insanı etkilemektedir, DSÖ 2008 (4).

Obezite nedenlerinden biri olan oksidatif stres, ROT ile hücrenin antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlikten ortaya çıkar. Obezitede, mekanik yük ve miyokardiyal metabolizma arttığından, oksijen tüketimine bağlı olarak mitokondriyal solunum kaynaklı superoksit, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi serbest radikal üretiminde artış gözlenir. Obezitede artış gösteren ROT hipotalamik nöronlar üzerinde etkili olarak, açlık ve tokluğun kontrolünde ve buna bağlı olarak vücut ağırlığının kontrolünde etkili olmakla beraber; DNA, protein ve lipitlerin oksidasyonu yoluyla hücre zedelenmesi, nekroz ve apoptoza da neden olurlar. Vücut yağ oranı ve BKİ ile orantılı olarak obez bireylerde oksidatif stres belirteçleri daha yüksek bulunmuştur. Kronik aşırı beslenme, yüksek yağ ve karbonhidrat içeren diyet, doymuş yağ asitleri ve trans yağların fazla tüketilmesi, NADPH oksidazlardan superoksit oluşumu, oksidatif fosforilasyon, gliseraldehid oksidasyonu, protein kinaz C (PKC) etkinliği ve poliolheksamin yolu gibi mekanizmalar obezitede artmış oksidatif stresin nedenini oluşturur, Büyüksü ve Yiğitbaşı (6). Oksidatif stres, lipidlerin ve diğer makromoleküllerin oksidatif tahribatına yol açarak hücre membranı ve diğer hücre bileşenlerinin değişimine neden olur. Bu durum hücrenin nekroz ve ölümüne dolayısıyla doku hasarına ve kronik hastalıklara sebep olmaktadır, Sezer ve Keskin (44). Poliaminlerin metallerin oto-oksidasyonunu inhibe ederek veya direkt antioksidan etki göstererek oksidatif stresi engellediği yönünde düşünceler vardır, Liu ve ark. (7).

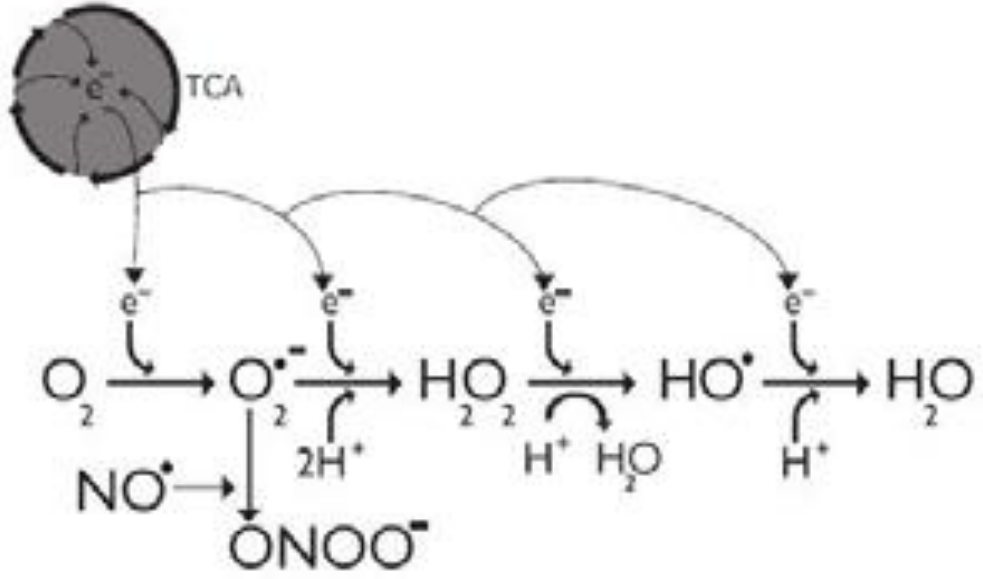
4.13.Serbest Radikaller

Serbest radikaller vücutta normal metabolik süreç esnasında endojen olarak üretilir, Büyüksü ve Yiğitbaşı (6). Serbest radikaller, dış orbitallerinde ortaklanmamış elektron bulunduran atom veya moleküllerdir. Ömürleri çok kısa olan ve kararsız bir yapı gösteren bu tanecikler, etrafındaki moleküller ile etkileşime girerler ve bir an önce kararlı hale ulaşmak isterler, Yıldırım (2), Büyüksü ve Yiğitbaşı (6). Başka moleküller ile çok kolay elektron alışverişine giren bu moleküllere "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen türleri (ROT)" denir, Yıldırım (2).

4.13.1.Reaktif Oksijen Türleri

Oksijen, vücut için vazgeçilmez bir elementtir. Serbest oksijen radikallerinin çoğu normal aerobik metabolizma sırasında, radyasyon ve çevre kirliliğine maruz kalma sonucunda düşük miktarlarda üretilir ve hücrelerde tahribatlara neden olur, Sezer ve Keskin (44). Mitokondrilerdeki oksijenli solunum ile anabolik ve katabolik işlemler sırasında meydana gelen reaksiyonlarda, moleküler düzeyde elektron kaçışları olur ve bu sırada ROT'lar oluşur, Yıldırım (2). Oksijen mitokondride, elektron transport zinciri tepkimeleri sonucu en son suya dönüşür. Bu metabolik süreçte, mitokondride oksijenin yaklaşık %3-5'i serbest oksijen radikallerine çevrildiği için ROT hücrede devamlı üretilir, Sezer ve Keskin (44), Büyüksu ve Yiğitbaşı (6).

ROT elektron almak suretiyle lipidler, karbonhidratlar, proteinler, RNA ve DNA ile reaksiyona girerler. Bu oksidantlar fazla miktarda olduğunda membrandaki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olarak asıl toksik etkilerini gösterirler, Sezer ve Keskin (44). Doymamış yağ asitleri alil grubundan bir hidrojen kaybederek lipid radikaline dönüşür. Oluşan lipid radikali oksijen ile reaksiyona girerek lipid peroksi radikalini oluşturur. Lipid peroksi radikali diğer lipidlerle zincir reaksiyonlar sonucu lipid hidroperoksitleri oluşturur. Ortamda demir ve bakır iyonlarının varlığı lipid peroksidasyonunu hızlandırır. Lipid radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilir ki bunlardan en çok bilineni aldehid grubundan malondialdehidir, Yıldırım (2), Gündoğdu ve Ertekin (45). Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesiyle superoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), iki elektron almasıyla hidrojen peroksit (H_2O_2) üç elektron alması ile yüksek derecede reaktif hidroksil radikali (OH) ve dört elektron alması ile de su oluşur, (Şekil4.13.1.1) Büyüksu ve Yiğitbaşı (6).



Şekil 4.13.1.1. Reaktif oksijen radikalleri ve oksijenden radikal oluşumu

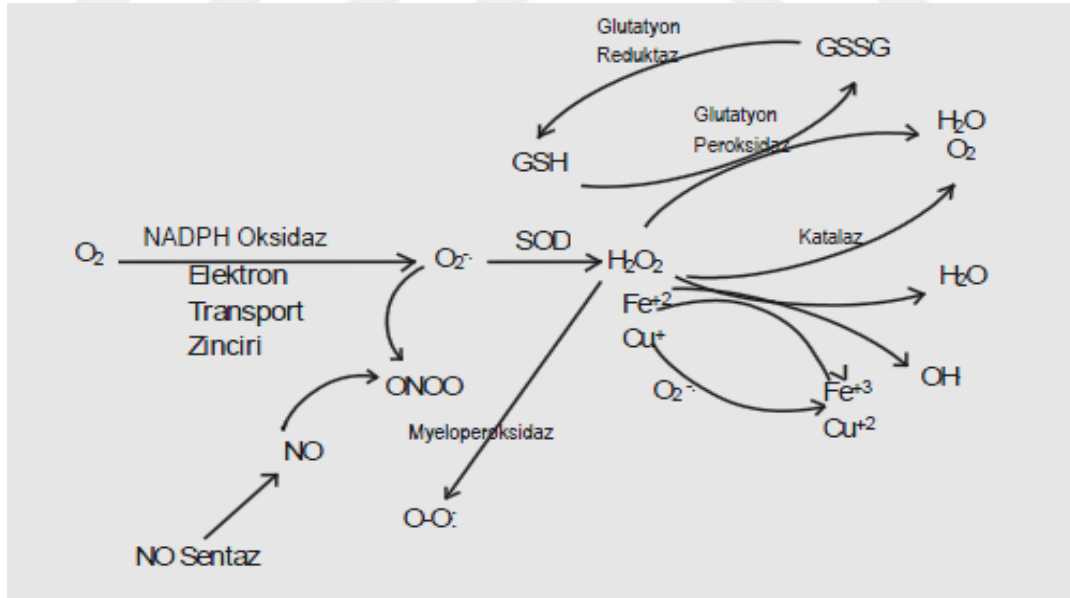
ROT, sülfür merkezli radikaller ve reaktif nitrojen türleri (RNS) oksidan sınıfına girer, ancak tüm reaktif türleri radikal değildirler, Antmen (46). Hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçerek hücreler üzerinde bazı fizyolojik etkilere sahip olabilir. Ancak çiftlenmemiş elektrona sahip olmadığından radikal olarak kabul edilmez, Yıldırım (2) ve diğer reaktif oksijen türlerine çevrilmediği sürece toksik değildir, Tekin (47). Bu nedenle "reaktif oksijen türleri" terimi, süperoksit gibi radikaller ve hidrojenperoksit gibi radikal olmayanlar için ortak olarak kullanılan bir terimdir, Yıldırım (2). Radikal olan ve olmayan reaktif türleri Tablo 4.13.1.1. 'de gösterilmiştir, Büyüksulu ve Yiğitbaşı (6).

Tablo 4.13.1.1.Radikal ve radikal olmayan reaktif oksijen türleri.

Radikaller		Radikal olmayanlar	
Hidroksil	HO·	Hidrojen peroksit	H ₂ O ₂
Alkoksil	RO·	Singlet oksijen	¹ O ₂
Peroksil	ROO·	Ozon	O ₃
Süperoksit	O ₂ ⁻	Hipoklorit asit	HOCl
Nitrikoksit	NO·	Lipit hidroperoksit	LOOH
Azot dioksit	NO ₂ ·	Peroksinitrit	ONOO·

4.14. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin meydana getirdiği hasarları önlemek için vücutta görev yapan savunma sistemlerine antioksidan savunma sistemleri adı verilir, Sezer ve Keskin (44).



Şekil 4.14.1.Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu, Şanlıdağ (49).

Enzimatik antioksidanlar; sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-transferaz,

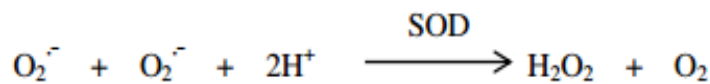
hidroperoksidaz, tioredoksin reduktaz, eozinofil peroksidaz, oksijenaz-L ve nitrikoksid sintaz, NADPH'dan oluşmaktadır, Sezer ve Keskin (44), Büyükuslu ve Yiğitbaşı (6). Biyolojik sistemlerde meydana gelen RNT en önemlisi nitrik oksittir (NO). NO damar endotel hücrelerinde L-arjininden nitrik oksit sentaz enzimi aracılığıyla sentezlenir. Nitrik oksit reaktif oksijen türleriyle tepkime vererek güçlü bir oksidan olan peroksinitriti (ONOO-) oluşturur. Devam eden tepkiler neticesinde de OH radikali oluşur, Büyükuslu ve Yiğitbaşı (6).

Normal şartlarda antioksidan sistem, serbest radikal üretimiyle denge halindedir, Sezer ve Keskin (44). Antioksidanlar ROT ve RNT tarafından moleküler ve hücrese düzeyde meydana gelebilecek hasarlara karşı koruma görevi görürler. Antioksidanlar bu koruma görevlerini ya peroksidasyon zincir reaksiyonlarını engelleyerek ya da serbest radikalleri ortamdaki toplayarak yaparlar, Yıldırım (2). ROT ve RNT'lerin düşük düzeyleri, patojen mikroorganizmalara karşı savunma etkisi gösterirken, hücreler arası haberleşme gibi biyolojik etkiler de gösterir. Yüksek derişimleri ise lipit, DNA ve proteinlerde zedelenmeye, hatta hücre ölümüne neden olur, Büyükuslu ve Yiğitbaşı (6).

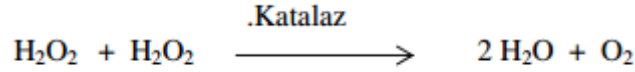
4.14.1.Enzimatik antioksidanlar

Enzimatik antioksidanlar; sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon-transferaz, hidroperoksidaz, tioredoksin reduktaz, eozinofil peroksidaz, oksijenaz-L ve nitrikoksid sintaz'dan oluşmaktadır, Büyükuslu ve Yiğitbaşı (6), Sezer ve Keskin (44).

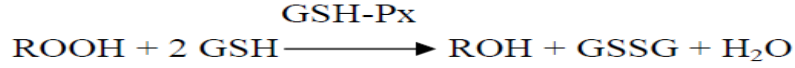
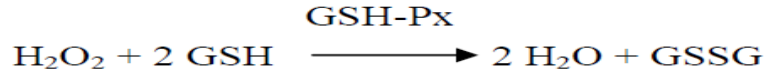
Süperoksit dismutaz (SOD), her hücre için esansiyel bir enzimdir, Sezer ve Keskin (44). SOD süperoksit radikalini substrat olarak kullanır. Dolayısıyla oksijen kullanımını arttıkça SOD aktivitesi de artar, Yalçın (48). Serbest radikallere karşı ilk savunma SOD enzimiyle gerçekleşir. Süperoksit serbest radikalinin, moleküler oksijen ve hidrojen peroksit'e dönüşümünü katalizleyerek oksidatif strese karşı birinci savunma hattını oluşturur, Sezer ve Keskin (44), Tekin (47).



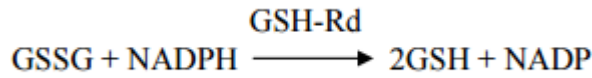
Katalaz enzimi (CAT), hücrede peroksizomlarda bulunur, Sezer ve Keskin (44). Bu enzim hidrojen peroksiti oksijen ve suya parçalamakla görevlidir, Maide (46). Eritrositler, müköz membranlar, kemik iliği, miyokard, çizgili kaslar ve karaciğer, böbrek gibi organlar peroksizom bakımından zengindir. Bu nedenle, bu organlarda yüksek aktivite görülür, Büyükuslu ve Yiğitbaşı (6).



Glutatyon peroksidaz (GSH-Px), sitozol ve mitokondrilerde bulunup, hidrojen peroksit ve inorganik hidroperoksitlerin indirgenmesini sağlayan antioksidan bir enzimdir, Yonar ve ark. (49). Enzim aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksitin artmasına ve şiddetli hücre hasarına neden olur, Şanlıdağ (50).



Glutatyon redüktaz ise NADPH' in varlığında okside glutatyon (GSSG)' u redükte glutatyon (GSH)' a indirgeyerek hücre içi GSH değişiminin dengelenmesinde rol oynayan bir enzimdir, Yonar ve ark. (49).



4.14.2. Nonenzimatik Antioksidanlar

Tablo 4.14.2.1 Endojen ve Diyetle Alınan Antioksidanlar

Endojen	Diyetle alınan
Bilirubin	α Tokoferol (E vit)
Tioller [lipoikacid, N-asetilsistein indirgenmiş glutatyon (GSH)]	Askorbik asit (C vit)
NADPH, NADH	β karoten (provit A)
Ubiquinon(koenzimQ10)	Diğer karotenoid ve oksikarotenoidler (likopen, lutein)
Ürik asit	Polifenoller

Alfa-Tokoferol (Vitamin E) lipitte çözünen, çok güçlü bir antioksidandır. Vitamin E, zincir kırıcı antioksidan olarak görev alır. Lipid peroksi radikaline bir elektron vererek radikali etkisiz hale getirir ve böylece hücre zarında bulunan poliansatüre yağ asitlerini, serbest radikal etkisinden korur.

Askorbik Asit (Vitamin C), insanlarda sentezlenmez, diyetle alınması gerekir, Şanlıdağ (50). Suda çözünen C vitamini, ayrıca kan, membran ve lipoprotein taneciklerinde bulunan yağda da çözünür, Sezer ve Keskin (44). C vitamini singlet oksijen, süperoksit radikali ve hidroksil radikali ile kolayca reaksiyona girerek onları etkisiz hale getirir, Şanlıdağ (50). Bir elektron vericisi olarak bilinen askorbik asit, indirgenmiş vitamin E'yi tekrar rejenere ederek antioksidan etkisini gösterir, Sezer ve Keskin (44). Tokoferoksil radikalini alfa-tokoferole indirger, Şanlıdağ (50).

β karoten (provit A) vitamin A'nın öncü maddesi olup, insanlarda sentezlenmez. Suda çözünmeyen, bitkilerde bulunan ve açık sarı-kırmızı renk veren pigmentlerdir. β -karoten, ileri derecede tepkici singlet oksijeni baskı altına alır ve yağ dokuya zarar veren peroksitlerin oluşumunu engeller. Karotenoidler zincir kırıcı etki gösterirler. Fakat serbest radikalın pro-oksidan şeklinde olması β -karotenin etkisini engellemektedir, Sezer ve Keskin (44).

4.14.3.ROT oluşumunu önleyen ve oluşanın yayılmasını engelleyen sistemler

Sağlıklı bir yaşamın devam ettirilebilmesi için organizmanın, oksidan-antioksidan dengesinin korunması gereklidir. Serbest radikaller normal metabolik süreç devam ederken endojen olarak üretilir. Bunun yanısıra sigara, güneş ışınları, radyasyon, çevre kirliliği gibi ekzojen etkenler de serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır, Büyüksü ve Yiğitbaşı (6).

Organizmada oksidanların düzeylerini arttırıcı etkenlerin ve risk faktörlerinin iyi belirlenerek, bunlardan uzak durulması ilk alınması gereken önlem olmalıdır. İkinci önlem ise ROT'larla tetiklenen biyokimyasal reaksiyonları bir ya da birkaç basamağında kırmaktır. Üçüncü mücadele yolu da, oluşan ara ürünlerle aktive olan inflamatuvar hücrelerin lezyon yerine hücumunu ve orada aşırı birikimini önlemektir. Oksidan moleküllerle mücadelede esas girişim ise belirli düzeyi aşmış oksidanlara direkt olarak etki edip onları inaktif hale getiren antioksidanlardır, Çavdar ve ark. (51).

ROT oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar "antioksidan savunma sistemleri" veya "antioksidanlar" olarak bilinirler.

Antioksidanlar 4 şekilde etki ederler.

- Serbest oksijen radikallerini tutarak veya daha zayıf moleküle çevirerek, toplayıcı etki gösterirler.
- Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif hale çevirme şeklinde, bastırıcı etki gösterirler.
- Serbest oksijen radikallerini bağlayarak, zincir kırıcı etki gösterirler.
- Serbest radikallerin oluşturduğu hasarı onararak, onarıcı etki gösterirler, Engin (52).

4.14.4.Metal Bağlayan Proteinler

Hemoglobin ve miyoglobin gibi hem içeren proteinler hidrojen peroksit varlığında lipid peroksidasyonunu iki şekilde uyarabilirler:

- Bu proteinler ve hidrojen peroksit tepkimeye girerek OXO - hem radikali oluşturur (özellikle tirozin peroksi radikali). Bu da lipid peroksidasyonunu uyarır.

- Aşırı miktardaki hidrojen peroksit, hemoglobin ve miyoglobinle etkileşerek serbest demir iyonlarının açığa çıkmasına neden olur. Serbest demir iyonları lipid peroksidasyonunu uyarır. Crush sendromu gibi kas hasarlarının meydana geldiği hastaların vücut sıvılarında myoglobin ve hemoglobin miktarı artar. Hemoglobinin haptoglobine bağlanması veya hem molekülünün hemopeksine bağlanması lipid peroksidasyonunu azaltır.

Plasmada bakır taşıyan seruloplasmin antioksidan özelliğe sahip olup, demir metabolizmasında da rol oynamaktadır. 2 değerlikli ferro demiri, 3 değerlikli ferri demire okside eden seruloplasmin, ferro-oksidad aktivitesi sayesinde demir iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu inhibe eder.

Albümin kandaki yağ asitlerini, bilirubini taşıma gibi birçok fonksiyonuna ek olarak bakır iyonunu bağlama yeteneğine sahip olması sayesinde bakır iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder. Bilirubin de lipid peroksidasyonunda antioksidan bir role sahiptir. Muhtemelen bilirubin invivo ortamda, albümine bağlanmakla albümine bağlı yağ asitlerinin peroksidasyonunu önlemektedir, Çavdar ve ark. (51).

4.15.Total Oksidan Seviye(TOS)

Farklı oksidan türlerinin, serum veya plazmadaki konsantrasyonları, laboratuarlarda, ayrı ayrı ölçülebilir. Fakat ölçümler yoğun emek isteyip zaman alıcı ve masraflıdır, pratik değildir ve karmaşık teknikler gerektirir. TOS ölçümü için birkaç farklı kolorimetrik metod geliştirilmiştir. Ancak onların hiçbiri ideal değildir. Bu metodlar önemli analitik problemlere ve teknik kısıtlamalara sahiptir. Erel tarafından yapılan çalışmayla TOS ölçümü için, reaktifleri uzun süre kullanılan, kolay, güvenilir, hassas, pahalı olmayan yöntem geliştirilmiştir, Erel (53).

Erel tarafından geliştirilmiştir. Tam otomatik, kolorimetrik bir yöntemdir. Numunede mevcut oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyona oksidlerler. Ortamda gliserolün varlığı, bu reaksiyonu hızlandırır ve yaklaşık olarak üç katına çıkarır. Asidik ortamda Ferrik iyonlar “xylenol orange” ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili renk şiddeti spektrofotometrik olarak ölçüür, Sirmatel ve ark. (54).

4.16.Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Organizmada bulunan antioksidanların toplam etkisi total antioksidan kapasite (TAK) olarak ifade edilir. Antioksidanların beraber göstereceği etki antioksidanların tek başlarına göstereceği etkiden daha fazladır, yani aralarında sinerjik etkimevcuttur. Bu nedenle total antioksidan kapasitenin ölçülmesi daha uygundur, Bustamante ve ark. (55), Tuma (56).

Erel tarafından geliştirilmiş, tam otomatik bir yöntemdir. Vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur, Erel (53). Bu yöntemde; Fe²⁺-o-dianisidin kompleksi, hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon gerçekleştirir ve OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif düşük pH'da renksiz o-dianisidin molekülüyle reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidil radikalini oluşturur. Dianisidil radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarıyla renk oluşumunu artırır, Sırmatel (54). Ancak örnekteki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Ağarma oranı örneklemin TAK'siyle ters ilişkilidir. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir.

Tepkime hızı Trolox ile kalibre edilir. Trolox, TAK ölçüm analizleri için geleneksel bir standart olarak, yaygın biçimde kullanılır. Ölçüm sonuçları mmol Trolox equivalent/L olarak ifade edilir. Deney %3'ün altında mükemmel hassaslığa sahiptir, Erel (53).

4.17.Glukoz

Glukoz, omurgalı hayvanlarda başlıca yüksek enerjili bileşik olup, kas ve karaciğer dokularında glikojen formunda depo edilir, Arslan ve ark. (57). Glikoz, canlılar için enerji kaynağıdır. Kandaki glikoz düzeyi hipoglisemik ve hiperglisemik hormonların etkisiyle düzenlenir. Glikoz toleransı ve buna bağlı olarak kan glikoz miktarı genetik eğilim ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada, sığırlarda kan glikozu ile canlı ağırlık kazancı arasındaki ilişki araştırılmış, ortalama ağırlık artışının üstünde kilo alan sığırlarda kan glikoz düzeyinin diğerlerine göre % 3 daha fazla olduğu belirlenmiştir, Mert ve ark. (58).

Sağlıklı insanlarda kan glukoz düzeyi kontrol altındadır. Açlık durumunda karaciğerde glukojenoliz ve glukojenez üzerinden gerçekleşen glukoz yapımı glukoz kullanımı ile aynı orandadır. Ancak yemek yenildikten sonra glikoz dengesi bozulur. Bu durumda kan homeostazisi pankreas β -hücrelerinden salgılanan polipeptid yapıdaki insülin hormonuyla sağlanır, Demir (58).

4.18.Hemogram

Ülkemizde çeşitli model ve markalarda kan sayım cihazları kullanılmaktadır. Bunların manuel yöntemlere göre avantajı, daha kısa sürede sonuç vermesidir. Kan, antikoagülan madde olarak EDTA içeren mor kapaklı tüpe alınmalıdır. Kan alındıktan sonra en geç 2-6 saat içinde çalışılmalıdır. +4C de ise maksimum 24 saat saklanabilir, Kaya (59). Anemilerde, eritrositlerin boyutu ve hemoglobin içeriğine bakılarak tanı yapılmaktadır. Anemiler için kullanılan en önemli parametreler MCV (OEH: Ortalama eritrosit volümü) ve retikülosittir (Rtc). MCV'den sonra Eritrosit dağılım genişliği (RDW)'ye bakılması gerekmektedir. Diğer eritrosit indeksleri (MCH, OEHb: Ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC, OEHbK: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW: Eritrosit dağılım genişliği) tanıda daha az kullanılmaktadır, Akgüneş (60). Beyaz küre olarak bilinen lökositler, granüllü ve agranüllü hücreler olarak sınıflandırılmaktadır. granüler hücreler nötrofil, eozinofil ve bazofil iken, agranüler hücreler lenfositler ve monositlerdir, Kaya (59).

Kan sayım cihazlarında radyo dalgası, optik saçılma ve impedans yöntemleriyle ölçüm yapılmaktadır:

Elektronik impedans yöntemi, iki elektrot arasında geçen hücreler bir elektriksel rezistans oluşturur. Bu esnada oluşan voltaj değişiklikleri ölçülerek sonuca ulaşılmaktadır. Cihazlarla yapılan ölçümlerde, kanın bir kısmı parçalanarak hemoglobin ve lökosit sayımı yapılırken, kanın diğer kısmı parçalanmadan seyreltilerek trombosit ve eritrosit sayımı yapılmaktadır. Eritrosit-trombosit ölçüm bölümünde iki elektrot arasındaki açıklık küçük olup eritrosit ve trombositler geçiş yapabilirken, lökosit hücreleri geçemez. Eritrosit ve trombositler bu açıklıktan kolayca geçerek uygun dilasyonlarla sayı ve tek boyutlu volümleri ölçülebilmektedir. Lökosit-hemoglobin ölçüm bölümünde iki elektrot arasındaki açıklık büyük olup, lökositler kolaylıkla geçebildiği gibi kanın diğer tüm elemanları da rahatlıkla

geçebilmektedir. Sadece lökosit sayımı yapılabilmesi için litik solüsyonlarla diğer hücreler parçalanmakta ve lökosit sayımı yapılmaktadır.

Radyofrekans yöntemi, iki elektrot arasındaki açıklıktan geçen hücrelerin sayı ve volümü impedans yöntemi ile ölçülmektedir. Aynı zamanda radyofrekans sinyalleri ile hücre içyapısı da değerlendirilmektedir.

Optik saçılma yönteminde, her bir hücre argon iyon lazerle etkileşmektedir. Meydana gelen ışık saçılımının açısı ve floresans (DNA içeriği) yoğunluğuna göre hücrenin iç ve dış yapısı değerlendirilmektedir, Kaya(59).

4.19.HbA1c (Glikolize hemoglobin)

Diabetes mellitus (DM), anormal glukoz metabolizmasının neden olduğu, beraberinde lipid ve protein metabolizmasında etkilendiği, kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir bozukluktur. HbA1C, DM hastalarında uzun vadede glisemi kontrolünün değerlendirilmesini sağlamaktadır. Ancak, HbA1c diyabet tanısı için yeterli değildir. HbA1c geriye dönük olarak plazmadaki total glukoz değeri hakkında bilgi vermektedir. HbA1c'nin oluşumu irreversibildir. Kandaki düzeyi, kan glukoz konsantrasyonuna ve eritrositlerin glukozla maruz kalma süresine bağlıdır. HbA1c değeri, eritrosit yaşam süresi (120 gün) ile ilişkili olarak son 3 aydaki glisemi düzeyi hakkında bilgi vermektedir, Azak ve ark. (61), Güven ve ark. (62).

Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association;ADA) tarafından kronik komplikasyonların önlenmesi veya azaltılması için HbA1c'nin %7'nin altında tutulması öngörülmektedir, Güven ve ark. (62). Yetişkin bir insan hemoglobininin % 97'si Hb A, %2,5'i HbA2 ve %0.5'i HbF'dir. Erişkin hemoglobini HbA'dır. HbA'nın kromotrofik analizi ile HbA'nın daha küçük hemoglobinler olan HbA1a, HbA1b, HbA1c'den oluştuğunu göstermektedir, Sinan (63). HbA, 2 alfa 2 beta olmak üzere 4 polipeptit zincirine sahiptir. β zincirinin N-terminal bölgesi ile glukoz arasında oluşan nonenzimatik, geri dönüşümsüz glikasyon reaksiyonu sonucu HbA1c oluşur. Reaksiyon 2 aşamalıdır. İlk aşamada hemoglobin ile glukoz birleşerek kararlı olmayan Schiff bazı (aldimin) oluşur. İkinci aşamada, oluşan Schiff bazı, düşük kan şekeri düzeylerinde parçalanırken, yüksek kan şekeri düzeylerinde ise ara bileşiklerin yeniden düzenlenmesi ile kararlı bir

ketoamin yapısındaki HbA1c oluşur, Güven ve ark. (62). Günün her saatinde yapılabilir olması; yaş, cins, ırk bakımından bir farka sahip olmaması bu testin yaygın olarak kullanımını sağlamaktadır.

HbA1c ölçümünde hassasiyet büyük öneme sahiptir. Çünkü HbA1c'deki % 1'lik değişiklik ortalama kan şekeri düzeyinde %25-35 mg/dl'ye karşılık gelmektedir. Hiperglisemili hastalarda HbA1C'nin $\geq 6,5$ olması, açlık kan glukoz düzeyinin ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol) olması veya rastgele ölçülen kan glukoz düzeylerinin ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/l) olması DM tanısı için gereklidir. Kan glikoz seviyesinin normale yakın düzeyde seyretmesi, diabetin kronik komplikasyonlarının önemli ölçüde önlenileceğine işaret etmektedir, Azak ve ark. (61), Sinan (63), Güven ve ark. (62), Uludüz ve Duman (64).

4.20.Üre

Protein katabolizması sonucu meydana gelen toksik yapıli amonyağın, zehirsizleştirilmesiyle (detoksifikasyonu) üre oluşmaktadır. Kan ve vücut sıvılarında bulunan üre, suda çözünebilir ve böbrek yolu ile idrarla atılır. Laboratuvar çalışmalarında, üreden ziyade BUN (kan üre azotu) ölçümü yapılmaktadır. BUN, kandaki ürenin azot kısımlarının miktarıdır. Bu miktar ürenin 28/60'ına denk gelmekte olup, yani ürenin yaklaşık olarak %46'sıdır. Amonyağın üreye dönüşümü karaciğerde gerçekleşmektedir. Dolayısıyla ileri dereceli karaciğer hastalıklarında serum üre düzeyi azalır. Böbrek hastalıklarında ürenin idrarla atılımındaki olumsuzluklarda kan üre miktarı artar. Kan üre düzeyi; enerji tüketimi, protein tüketimi ve su tüketiminden etkilenir. Aşırı düzeyde protein tüketimi, kan üre düzeyinin yükselmesine neden olurken, su ve enerji tüketiminin artması kan üre düzeyinin düşmesine neden olur. Beslenme sıklığının kan üre nitrojeni üzerindeki etkileri ile ilgili çok az çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada, hayvanların günde 2 defa beslenmesi veya önünde sürekli yem bulunmasının kan üre değeri üzerindeki etkisi araştırılmış. Beslenme sıklığının kan üre değerini etkilediği görülmüştür. Günde 2 defa beslenen hayvanların plazma üre değerinin, beslemeden sonraki 2 ile 4. saatlerde pik yaptığı saptanmıştır, Ayaşan (65), Duman ve Erdem (66).

4.21.Ürik asit

Ürik asit, nükleik asitlerin katabolizması sonucu açığa çıkan adenozin ve guanozin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. Vücuttaki ürik asit kaynağı, ekzojen (gıdalar) veya endojen (özellikle kas hücrelerinin nükleik asitlerinin dönüşümü ile oluşan) olabilmektedir. Ürik asidin insan vücudundan atılımı (2/3) idrarla ve geri kalanı (1/3) gastrointestinal sistemledir. Ürik asit, zayıf asit olup, % 98'i plazmada sodyum urat şeklinde serbest olarak dolaşır. İnsanda ürikaz (ürik oksidaz) enzimi olmadığından pürin nükleotidlerin yıkımının son ürünü ürik asittir. İnsan ve gelişmiş maymunlar dışındaki tüm türlerde urat oksidaz (ürikaz) enzimi bulunduğundan ürik asidi, daha yüksek çözünürlüklü atık olan allantoina dönüştürebilirler. Böbrek hastalarındaürik asit yüksekliği sıklıkla gözlenmektedir. Ürik asit yüksekliği böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı olabileceği gibi, aynı zamandaürik asit yüksekliğinin böbrek hasarının oluşmasına ve ilerlemesine neden olabileceği ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalarla, serum ürik asit düzeyinin düşürülmesinin; kilo alımı, hiperinsülinemi, kan basıncı ve serum trigliserid yüksekliği gibi bulgularadüzelme sağladığı tespit edilmiştir, Duman ve Erdem (66), Şengül ve ark. (67).

4.22.C-Reaktif Protein(CRP)

C-reaktif protein (CRP) 1930 yılında Francis ve Tillet tarafından insan serumunda keşfedilmiştir. Streptococcus pneumoniae bakterisinin hücre duvarındaki C polisakaride karşı gelişen antikor benzeri bir molekül olmasından dolayı bu adla anılmaktadır, Özdemir (68). Akut faz proteindir. Akut faz proteinlerinin arttığı enfeksiyon, enflamasyon, doku hasarı, otoimmün hastalıklar, tümör ve ateş durumlarındadikkate alınan biyokimyasal bir parametredir, Topuzoğlu (69). Yaş ve cinsiyete bağlı kalmaksızın 24-48 saat içinde hızlıca yükselir ve aynı şekilde hızlıca eski seviyesine iner, Şişman ve ark. (70). Akut enfeksiyon ve enflamasyona paralel olarak İL-6 molekülünde artış gözlenir. Bu majör uyarana yanıt olarak CRP sentezi başlar, Topuzoğlu (69). CRP, enflamatuvar uyarıdan 6 saat sonra yükselir ve her 8-9 saatte bir 2 katına çıkar. Serum yarı ömrü yaklaşık olarak 24 saattir. CRP klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır ancak organizmada üretildiği yerler net olarak bilinmemektedir. %90'ı hepatosit endoplasmik retikulumda sentezlenmektedir. Son

çalışmalar, enflame böbrek, nöronlar, koroner arter düz kas hücreleri ve alveolar makrofajlarca da sentezlendiğini göstermiştir, Özdemir (68).

CRP, hücre zarının yapısında yer alan fosfokolin ve çoğu mikroorganizmanın kapsüler polisakkaridi ile kalsiyum varlığında bağlanma gerçekleştirmektedir, Şişman ve ark. (70). Bu protein hücre membranlarının parçalanmış yapılarını, nükleozom ve kromatin çekirdek parçaları, fibrinojen, fibronektin, laminin, polikasyonlar, düşük dansiteli lipoproteinler (LDLs) ve çok küçük dansiteli lipoproteinleri (VLDLs) de tanımaktadır, Özdemir (68). CRP'nin LDL ve VLDL'ye bağlanması aterosklerotik plakların oluşumuna olgunlaşmasına ve yırtılmasına neden olabilmektedir. Bu durum ise kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturmaktadır, Şişman ve ark. (70). Genel popülasyonda 0,1-10 mg/l aralığında, sağlıklı erişkinlerde 5 mg/l den düşük, yenidoğanlarda ise 0,1-3 mg/l arasındadır, Özdemir (68).

5.METOD VE MATERYAL

5.1.Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

Bu çalışmada Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarına başvuran hastalar bilgilendirilerek, gönüllü onam formu alındı. Bu hastalardan rutin tetkik olarak alınan kanlarından arta kalan serumlar kullanıldı. Her hasta için dışlama kriterleri gözönüne alınarak, seçilen hastaların boy, kilo değerleri kaydedildi. Boy ve kilo değerleri kullanılarak hastaların BKİ'leri (kg/m^2 ; kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi) hesaplandı. Çalışmaya katılan 114 bireyin BKİ değerlerine göre fazla kilolu ve obez olanlar olgu grubunu (85 birey) ve normal olanlar kontrol grubunu (29 birey) oluşturdu. 85 obez hastanın 56'sı diyabetik olmayan obez ve 29'u diyabetik obez idi. BKİ; 18.5-24.9 kg/m^2 arası değerler normal, ≥ 24.9 kg/m^2 olan değerler ise obez olarak değerlendirildi.

Çalışmada dışlama kriterleri; 18 yaşından küçük, 70 yaşından büyük olmak, sigara kullanıyor olmak, böbrek fonksiyon bozuklukları, kalp hastalığı, hipertansiyon, kanser, osteoartroz, polikistikover hastalığı, enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların varlığı olarak belirlendi.

5.2.Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Kontrol ve obez hasta gruplarından 12 saatlik açlık sonrası vakumlu jelli tüpe 10 mL kan alındı. Kan oda sıcaklığında pıhtılaştıktan sonra santrifüj edildi. Santrifüj sonrası ayrılan serumlar eppendorf tüplerine alınarak -80 °C'de çalışma gününe kadar saklandı. Serumlarda açlık kan glukozu (AKŞ), üre, ürik asit, CRP, HbA1c, hemogram, total oksidan kapasiten (TOS), total antioksidan kapasite (TAK), spermidin ve spermin parametreleri çalışıldı.

5.3.Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri

AKŞ, HbA1c, CRP, üre, ürik asit, Cobas Roche 6000 otoanalizöründe immunokemüliminesans yöntemle kantitatif olarak ve hemogram iSymex 2000i cihazında Flowsitometrik yöntemle Mega Medipol Hastanesinde çalışıldı. TOS, TAK düzeyleri Erel tarafından geliştirilen metodla spektrofotometrik olarak, spermidin ve spermin düzeyleri ise HPLC metodu ile REMER'de çalışıldı. Total Oksidatif Stres İndeksi $\text{TOS/TAK} \times 100$ formülü kullanılarak hesaplandı.

5.3.1.HPLC ile Spermidin ve Spermin Ölçümü

Tablo 5.3.1.1.Kullanılan ekipman

Cihaz Adı	Ekipman Türü	Marka	Model	Cihaz Seri No.
Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)	Auto Sampler	Waters Corporation	Alliance 2695	L13SM4013A
	FLR Dedektör	Waters Corporation	Alliance 2475	E15475562G
	Bilgisayar Ekranı	HP	HP W1972a	6CM33123XS
	Bilgisayar Kasası	HP	HP PRO 3500 SERIES MT	TRF402165X
Vortex	vortex	BioSan	V-1 Plus	010203-1406-1595
Santrifüj (15.000 rpm'e kadar)	Santrifüj	Biocen	22R	140155-04
Concentratorplus	Vakumlu Evaporatör	Eppendorf	AG 22331	-
Sonikatör	Ultrasonik Banyo	Bandelin-Sonorex	RK510	32700082897010
HotplateStirrer	Manyetik Karıştırıcı	Benchmark	H4000-HSE	BPX000613320
Hassas terazi	Terazi	Shimadzu	ATX224	D310030094
Buzdolabı	Buzdolabı	Siemens		
(-80) soğutucu	Buzdolabı	Arctiko		
Mikro pipet	Mikro pipet 20-200 µl	GilsonPipetman		
Mikro pipet	Mikro pipet 100-1000 µl	GilsonPipetman		
Mikro pipet	Mikro pipet 0.2-2 µl	GilsonPipetman		
Mikro pipet	Mikro pipet 1-10 µl	GilsonPipetman		
HPLC Kolonu	Waters WAT086344 Seri No: 1183351971 Waters Nova-Pak C18 150 mm, 3.9 mm 4.0 µm			

Tablo 5.3.1.2.Kullanılan Kimyasallar

No.	Kimyasal Adı	Marka	Katalog No	Lot No
1	SodiumAcetate (trihydrate)	Merck	AM07781676 03	1.06267.1000
2	Hidroklorik Asit Fuming %37	Merck	K470668175 41	1.00317.2501
3	Metanol	SigmaAldrich	34885-2.5L-R	STBF3849V
4	Tetrahydrofuran	SigmaAldrich	34865-2L	STBG0208V
5	Asetonitril	Merck	I832229621	1.00029.2500
6	Perklorik Asit	SigmaAldrich	30755-2.5L	SZBF1140V
7	Potasyum Karbonat	Merck	A092872854 6	1.04928.1000
8	BenzoicAcid	SigmaAldrich	242381-500G	MKBV5544 V
9	PotassiumTetraborateTetra hydrate	SigmaAldrich	P5754-500G	SLBK9286V
10	SodiumTetraborateDecahy drate-Borax	Merck	AM09321036 06	1.06303.1000
11	O-Phthalaldehyde	SigmaAldrich	P0657-5G	BCBR6527V
12	N-acetyl-L-cysteine	SigmaAldrich	A7250-5G	WXBC0011 V
13	Brij-35 solüsyonu (Brij- L23)	SigmaAldrich	B4184- 100ML	SLBN9603V
14	Putrescine-2HCl	SigmaAldrich	P7505-25G	BCBR1640V
15	Spermidine- 3HCl	SigmaAldrich	85578-1G	BCBJ3890V
16	Spermine-4HCl	SigmaAldrich	85605-1G	BCBP0592V

Serum spermidin ve spermin düzeyleri Waters Alliance e2695 HPLC cihazı kullanılarak HPLC yöntemiyle çalışıldı. Dedektör olarak Waters 2475 FLR dedektörü kullanıldı. Cihaz kromatografik şartları şu şekildedir.

Tablo 5.3.1.3.Kromatografik Şartlar

Cihaz	Waters Alliance e2695 HPLC
Dedektör	Waters 2475 FLR dedektör
Ön kolon	Waters XBridge C18 3.5 µm (part No: 186003061)
Analitik Kolon	Waters WAT086344 Seri No: 1183351971 Waters Nova-Pak C18 150 mm, 3.9 mm 4.0 µm
Kolon sıcaklığı:	25°C
Numune Sıcaklığı	4°C
Dalga Boyu	Emission: 450 nm; Extraction: 340 nm
Enjeksiyon Hacmi	10 µl türevlendirme + 10 µl blank, standart, numune (Toplam enjeksiyon hacmi 20 µl)
Akış hızı	1.0 ml/dk
Enjeksiyon süresi	30 dk
Software	Empower 3
Mobil Faz A (0.1 M sodyum asetat; pH 7.2)	27.3 sodyum asetat (trihidrat) ve 96 µl 6 N HCl üzerine 1.6 lt saf su eklenerek çözülür. Üzerine 180 ml metanol ve 10 ml tetrahidrofuran eklenir. Son hacim 2 lt'ye saf su ile tamamlanarak karıştırılır.
Mobil Faz B	%100 HPLC-gradeasetonitril.

Tablo 5.3.1.4.Gradient Programı

Zaman (dk)	Mobil Faz A (%)	Mobil Faz B (%)
0	95	5
20	73	27
21	30	70
25	30	70
26	95	5
30	95	5

Çözeltilerin Hazırlanışı:

6 N HCl: 50.9 ml saf suya 49.1 ml konsantre HCl (37-38%) yavaşça eklenir ve karıştırılır.

1.5 M HClO₄ (Perklorik asit): 250 ml lik balon jojeye 150 ml H₂O ve üzerine 32.2 ml 70% HClO₄ eklenir. Yeterli miktarda karıştırılır. Hacim saf su ile tamamlanır.

2 M K₂CO₃: 250 ml lik balon jojeye 69.11 g K₂CO₃ tartılır ve 150 ml suda çözülür. Hacmine saf su ile tamamlanır. Not : Doymuş K₂B₄O₇ saf su ile hazırlanır.

1.2 % (w/v) benzoik asit: 8.4 g benzoik asit 525 ml saf su ile çözülür. Üzerine 175 ml doymuş K₂B₄O₇ (potasyum tetraborat tetrahidrat) saf su ile hazırlanır.

40 mM Sodyum Borat Buffer (pH 9.5): 30.51 g (sodyum tetraborat dekahidrat-Borax) Na₂B₄O₇ · 10 H₂O tartılır ve 2 litre saf su ile çözülür.

o-Ptalaldehit-N-asetil sistein (OPA-NAC) reagents: 50 mg OPA ve 50 mg NAC 20 ml lik amber renkli balon jojeye tartılır. Üzerine 1.25 ml metanol eklenerek çözülür. Bu çözeltiliye 11,2 ml 40 mM sodyum borat buffer (pH 9.5) ve 0.4 ml Brij-35 solüsyonu eklenir. Yavaş ve nazik bir şekilde karıştırılır. Not: Çözelti amber renkli balon jodede 4°C'de saklanır. 24 saat stabildir. Çalışmadan hemen önce taze hazırlanmalıdır.

Poliamin Standart Solüsyonunun Hazırlanışı

Solüsyonlar hazırlanırken HPLC grade su kullanılır. Poliamin standartları otoklavlanmış plastik tüplere saf su ile çözülür. Poliamin standart solüsyonları -80°C'de 6 ay saklanabilir.

20mM Spermidine: 25,5 mg spermidine-3HCl (MW=254.6) 5 ml'lik balon jojeye tartılır ve bir miktar su ile çözülerek hacmi aynı çözücü ile tamamlanır. 2 dk vortekste karıştırılır ve 2 dk ultrasonik banyoda tutulur.

1 mM Spermidine: 50 µl 20 mM spermidine standardı 950 µl ile karıştırılır.

20 mM Spermine: 34,9 mg spermine 4HCl (MW=348) 5 ml'lik balon jöjeye tartılır ve bir miktar su ile çözülecek hacmi aynı çözücü ile tamamlanır. 2 dk vortekste karıştırılır ve 2 dk ultrasonik banyoda tutulur.

1 mM Spermine: 50 µl 20 mM spermine standardı 950 µl saf su ile karıştırılır.

100 nmol/ml Mix Stansart Çözeltisi: Hazırlanan tüm bu standart çözerltilerden 100 µl 2 ml lik HPLC vialine alınır ve üzerine 700 µl saf su eklenerek 1 dakika vortekste karıştırılır.

10 nmol/ml Mix Standart Çözeltisi: Hazırlanan 100 nmol/ml mix standart çözeltisinden 100 µl 2 ml lik HPLC vialine alınır ve üzerine 900 µl saf su eklenerek 1 dakika vortekste karıştırılır.

HPLC analizi için viallerin hazırlanması:

(a) 2 ml lik HPLC vialine aşağıdakiler eklenir;

50 µl numune, poliamin standart solüsyonu veya blank (su)

50 µl 1.2 % (w/v) benzoik asit

700 µl saf su

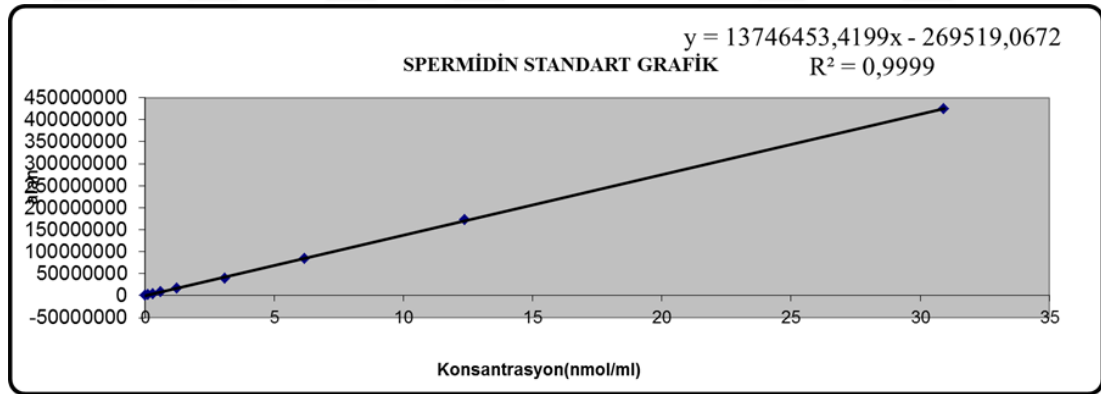
(b) Her bir vial için 25°C'de 10 saniye vorteks edildi.

Örnek Hazırlama:

- 1.5 ml lik ependorf tüpleri 200 µl hasta serumu alınır. 4°C'de 15000 g'de 10 dakika santrifüj edilir.
- 2. Santrifüjden sonra oluşan süpernatant kısmından 100 µl alınıp yeni bir 1.5 ml lik ependorf tüpüne aktarılır. Üzerine 100 µl soğuk 1.5 M HClO₄ eklenir ve 25°C'de 1 dakika orta hızda karıştırılır.
- 3. Daha sonra üzerine 50 µl soğuk 2 M K₂CO₃ eklenir ve bu işlem yapılırken hızlı bir gaz oluşumu yapıldığı için mümkün olduğu en kısa sürede işlem

gerçekleştirilip tüpün kapağı kapatılır ve 10 saniye karıştırılır. Tüpün kapağı açılarak parafilmle kapatılır ve parafilmle küçük delikler açılır. Vakum cihazı altında CO₂ gazı ile evapore edilir. Parafilmeler çıkartılır ve tüplerin kapağı kapatılarak 1 dakika oda ısısında karıştırılır.

- Çıkacak ekstra gazı boşaltmak için tüpün kapağı açılır ve birkaç saniye sonra kapatılır. Tüpler 15000 g'de 4°C'de 10 dakika santrifüj edilir.
- Santrifüjden oluşan süpernatanttan 100 µl alınarak yeni bir 1.5 ml lik ependorf tüpüne aktarılır. Üzerine 150 µl H₂O konularak seyreltme faktörü 2.5 yapılmış olur.
- HPLC analizi için numunelerin hazırlanmasına geçilir. 2 µl'lik viallerin içine sırasıyla 700 µl H₂O ve 50 µl 1.2 % (w/v) benzoik asit koyulur. Üzerine 2.5 seyreltme faktörüne sahip olan örneklerden 50 µl eklenir. Vialler oda ısısında 10 saniye karıştırılır, Dai ve ark. (71)



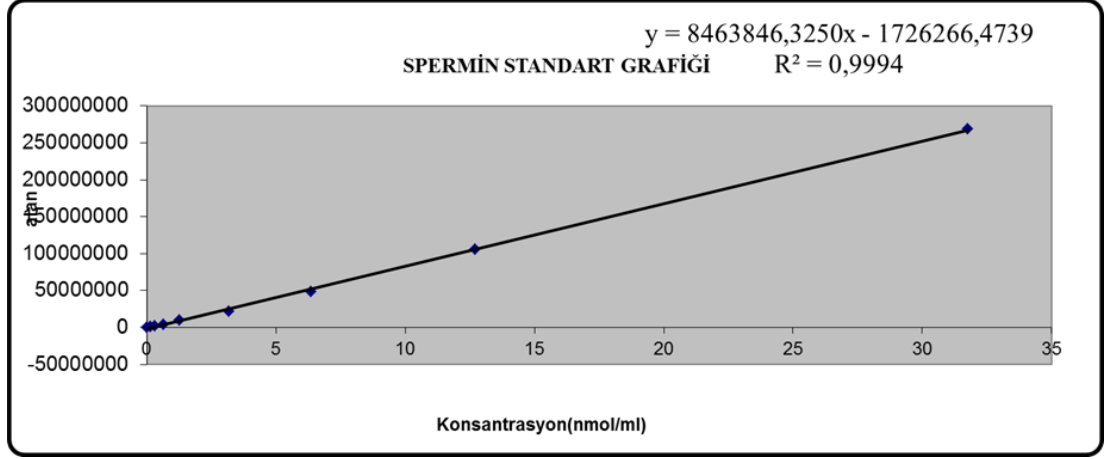
Şekil 5.3.1.1.Spermidin Standart Grafiği

Tablo 5.3.1.5.Spermidin Standart Grafik Çizme

Spermidin	Tartım (mg)	Seyreltme	Konsantrasyon (nmol/ml)	Alan 1	Alan 2	Alan 3	Ortalama	Hesaplanan Alan	Std sapma	RSD (%)
1,0%	25,20	0,00025	0,0062	354214	332350	322524	336363	-184291	16222	4,82
20,0%	25,20	0,00491	0,1237	1621867	1669881	1634090	1641946	1430917	24952	1,52
50,0%	25,20	0,01227	0,3093	4156807	4364595	4153987	4225130	3982259	120789	2,86
100,0%	25,20	0,02455	0,6185	8587498	8350166	8347479	8428381	8232662	137806	1,64
200,0%	25,20	0,04909	1,2371	16440118	17056883	15611621	16369541	16736218	725211	4,43
500,0%	25,20	0,12273	3,0927	40686224	40893683	38605833	40061913	42244137	1265262	3,16
1000,0%	25,20	0,24545	6,1854	82514755	87218311	82428935	84054000	84757794	2740709	3,26
2000,0%	25,20	0,49091	12,3709	177896001	173465519	166578276	172646599	169786482	5703131	3,30
5000,0%	25,20	1,22727	30,9272	430294719	418008512	423973071	424092101	424869795	6143968	1,45

Tablo 5.3.1.6.Spermin Standart Grafik Çizme

Spermin	Tartım (mg)	Seyreltme	Konsantrasyon (nmol/ml)	Alan 1	Alan 2	Alan 3	Ortalama	Hesaplanan Alan	Stdsapma	RSD (%)
1,0%	35,40	0,00018	0,0064	220859	210203	208411	213158	-1672098	7535	3,53
20,0%	35,40	0,00359	0,1271	815890	863495	875091	851492	-650512	33662	3,95
50,0%	35,40	0,00898	0,3177	2014953	2292608	2113931	2140497	962698	196332	9,17
100,0%	35,40	0,01795	0,6354	4224133	4179928	4344615	4249559	3651661	31258	0,74
200,0%	35,40	0,03590	1,2709	10672496	11517660	8272400	10154185	9030436	597621	5,89
500,0%	35,40	0,08975	3,1772	21727348	22738286	21127079	21864238	25165066	714841	3,27
1000,0%	35,40	0,17950	6,3545	47246792	49692601	47669888	48203094	52057245	1729448	3,59
2000,0%	35,40	0,35901	12,7089	105674463	108474083	102583361	105577302	105839910	1979630	1,88
5000,0%	35,40	0,89752	31,7724	269766762	267827394	267369821	268321326	267190445	1371340	0,51



Şekil 5.3.1.2.Spermin Standart Grafiği

5.3.2.TAK Ölçümü

Erel tarafından tanımlanan kolorimetrik metodla serum TAK düzeyleri ölçüldü, Erel 2004 (72).

Prensip

Tampon çözeltiyle ortamın pH'sı sabit tutularak, ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid)) reaktifi hidrojen peroksit ile radikal hale getirilir. Oluşan çözelti kendine has koyu yeşil-lacivert arası bir renk alır. Serum çözeltiye ilave edilir. ABTS radikalleri serum içerisindeki antioksidanlar ile nötralize olur. Nötralizasyon gerçekleştiği ölçüde çözeltinin rengi ağarır. Böylece serumda bulunan total antioksidan miktarı ile çözeltinin renk şiddeti orantılı olarak değişir. Çözeltinin 658 nm'de absorbansı ölçülür. Standart olarak kullandığımız çözeltinin absorbansmolarite verileri kullanılarak numunenin total antioksidan molaritesi hesaplanır.

Kullanılan Reaktifler:

Reaktif 1 0,4 M Asetat Tamponu (pH: 5,8): Bu tampon 0,4 M Na-Asetat ve 0,4 M CH₃COOH içerir.

Reaktif 2 30 mM Asetat Tamponu (pH: 3,6)

10 mM ABTS reaktifi: 0,01M, MA: 548g/mol

1000 ml için 278 $\mu\text{LH}_2\text{O}_2$

%10 Etilen Glikol

% 10'luk Etilen Glikol, hazırlanan 30 mM asetat tamponu içerisine eklenir ve karıştırılıp 24 saat beklenir. Bu zamanın sonunda reaktif 2'nin ördekbaşı yeşili rengi alması hedeflenir.

Standart: 01M (Ph:8) Tris tamponu içinde 1mM Potasyum heksosiyanoferat ($\text{C}_6\text{FeK}_3\text{N}_6$) hazırlanır.

Reaktiflerin hazırlanmasından sonra Tablo 5.3.2.1.'de ki deney prosedürü takip edilir.

Tablo 5.3.2.1. TAK deney prosödürü

	Reaktif I (μL)	Reaktif II (μL)	Standart (μL)	Serum (μL)
Numune	100 μL	15 μL	-	6 μL
Standart	100 μL	15 μL	6 μL	-
Kör	100 μL	15 μL	-	-

Tablo 5.3.2.1.'de belirtilen miktarlarda numune, standart ve kör hazırlanarak 96'lık planelere pipetlendi. Spektra Max Mikroplate Spektrofluorometre cihazında 658 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüm yapıldı. Numunelerin Total Antioksidan Molariteleri aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{Numunelerin Total Antioksidan Molaritesi} = \left(\frac{\text{Numunenin Absorbansı}}{\text{Standartın Absorbansı}} \right) \times \text{Standartın Molaritesi}$$

5.3.3. TOS Ölçümü

Erel tarafından tanımlanan kolorimetrik metodla serum TOS düzeyleri ölçüldü, Erel 2004 (72).

Prensip

Fe_2SO_4 bileşiği suda çözüldüğünde Fe^{2+} açığa çıkarır. Serumda mevcut oksidanlar Fe^{2+} 'nin Fe^{3+} e yükseltgenmesini sağlar. Kullanılan X-orange reaktifi Fe^{3+} ile renkli bir kompleks oluşturur. Çözeltideki total oksidan miktarı rengin şiddeti ile orantılıdır. 658 nm dalga boyunda absorbands ölçülür. Standart olarak kullanılan çözeltinin absorbandsmolarite verileri kullanılır ve numunenin Total Oksidan Molaritesi hesaplanır.

Kullanılan Reaktifler:

Reaktif 1: Fox solüsyonu: 140mM NaCl ve 25 mM H_2SO_4 içerir.

Fox Solüsyonunun 225 ml'si reaktif 1'in hazırlanması için 25 ml'si ise reaktif 2'nin hazırlanması için kullanılır. Reaktif 1 için ayırdığımız 225 ml Fox Solüsyonunun içine 150mM D-Sorbitol ve 25 μ M X-orange ilave edilir.

Reaktif 2: Reaktif 2 için ayırdığımız 25 ml Fox Solüsyonunun içine

10mM 4-Hidroksibenzoik asit ve 5 mM Amonyum $Fe^{2+}SO_4$ eklenir

Standart: Standart olarak 20 μ M H_2O_2 hazırlanır.

Reaktiflerin hazırlanmasından sonra Tablo 5.10.1'de ki deney prosedürü takip edilir.

Tablo 5.3.3.1. TOS deney prosödürü

	Reaktif I (μ L)	Reaktif II (μ L)	Standart (μ L)	Serum (μ L)
Numune	112,5 μ L	5 μ L	-	17,5 μ L
Standart	112,5 μ L	5 μ L	17,5 μ L	-
Kör	112,5 μ L	5 μ L	-	-

Tablo 5.3.3.1.'de belirtilen miktarlarda numune, standart ve kör hazırlanarak 96'lık platelere pipetlendi. Spektra Max Mikroplate Spektrofluorometre cihazında 658 nm'de spektrafotometrik olarak ölçüm yapıldı. Numunelerin Total Antioksidan Molariteleri aşağıdaki formül ile hesaplandı.

Numunelerin Total Oksidan Molaritesi = (Numunenin Absorbansı / Standartın Absorbansı) × Standartın Molaritesi

5.3.4.Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması

TAK'ın birimi $\mu\text{mol Troloxekivalent/L}$ 'ye çevrilir ve aşağıdaki formül kullanılarak oksidatif stres indeksi (OSI) hesaplanır, Erel (53,72)

$$\text{OSI} = \frac{\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ ekivalent/L})}{\text{TAK } (\mu\text{mol Troloxekivalent/L})} \times 100$$

TAK ($\mu\text{mol Troloxekivalent/L}$)

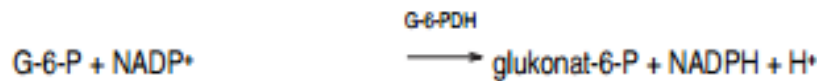
OSI Referans Aralığı: 0-3 tür.

5.3.5.Glukoz Ölçümü

Açlık kan glukozu Roche Cobas 6000 otoanalizöründe (RocheDiagnostics, Mannheim, Germany) Hekzokinaz yöntemiyle fotometrik olarak ölçüldü, Sacks (73).

Prensip

Glikoz, hekzokinaz katalizörlüğünde ATP ile fosforilasyona uğrayarak glikoz-6-fosfata dönüşür. Glikoz-6-fosfat, NADP varlığında glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G-6-PDH) katalizörlüğünde glukonat-6-fosfata okside olur. Gerçekleşen reaksiyonda NADPH oluşum hızı glikoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.



5.3.6.Hemogram Ölçülmesi

Çalışmaya katılan bireylerin hemogram düzeyleri Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarında flowsitometrik çalışma yöntemine sahip otoanalizörde (Symex 2000i), cihaz orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

Süspansiyon halindeki hücre ya da partiküller lazer demetinin içinden geçerilir. Verilen sinyaller toplanarak analiz edilir. Bu sinyaller dijitalleştirilerek, histogramlar olarak ekrana aktarılır. Ölçüm sırasında hücreleri içeren süspansiyon sürekli akış halinde olmalıdır, ayrıca hücreler sıvı içinde sabit veya tek tek askıda olmalıdır, Karaboz ve ark. (74).

5.3.7.HbA1c Ölçülmesi

Çalışmaya katılan bireylerin HbA1c düzeyleri Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarında enzimatik kolorimetrik yöntemle otoanalizörde (Roche Cobas 6000 Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), cihaz orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü, Zander ve ark. (75).

Prensip

Bu yöntemde, hemoliz edici reaktif içinde deterjan olarak Tetradesiltrimetilamonyum bromür (TTAB; TTAB lökositleri parçalamaz) kullanılarak lökositlerin neden olabileceği etkileşim ortadan kaldırıldı. Numunede kararsız HbA1c'lerin uzaklaştırılması için herhangi bir ön işleme gerek yoktur. Bu test çalışmasında, N-terminal kısmında glikozillenmiş β -zinciri olan ve HbA1c antikoruna özdeş antikorlar tarafından tanınabilir bölgeleri olan tüm hemoglobin varyantları ölçülür. Böylece, en sık görülen hemoglobinopatiler (HbAS, HbAC, HbAE) bu test kullanılarak tespit edilebilir. Hemolize tam kan için türbidimetrik inhibisyon immünolojik testine (TINIA) dayanarak HbA1c tayini yapılır.

Numune içindeki glikohemoglobin (HbA1c) ve anti-HbA1c antikoruna birlikte reaksiyona girerek çözünebilir antijen-antikor kompleksleri oluşturur. HbA1c molekülü üzerinde, Spesifik HbA1c antikor yeri sadece bir noktada bulunduğu için, kompleks oluşumu meydana gelmez. Polihaptenler ortamdaki fazla anti-HbA1c

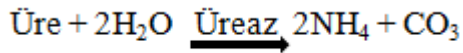
antikorları ile reaksiyona girer ve türbidimetrik olarak ölçülebilecek çözünmez antikor-polihaptenkompleksini oluşturur.

5.3.8. Üre Ölçülmesi

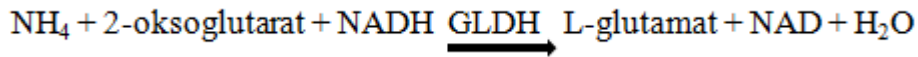
Serum üre düzeyi enzimatik yöntemle Roche Cobas 6000 otoanalizörü (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihaz orijinal kitleri kullanılarak Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarında ölçüldü, MEB (76)

Prensip

Üreaz ve glutamat dehidrojenaz ile kinetik test. Üre, üreaz tarafından hidrolize edilerek amonyum ve karbonat oluşturulur.



İkinci reaksiyonda, 2-oksoglutarat ortamda glutamat ve dehidrojenaz (GLDH) ve koenzim NADH varlığında amonyum ile reaksiyona girerek L-glutamat oluşturur. Bu reaksiyonda hidrolize edilen her mol üre için iki mol NADH, NAD'ya oksitlenir.

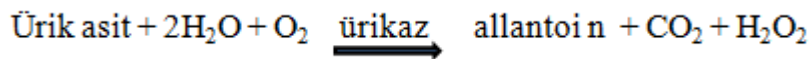


NADH konsantrasyonundaki azalmanın hızı örnek içindeki üre konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

5.3.9. Ürik Asit Ölçülmesi

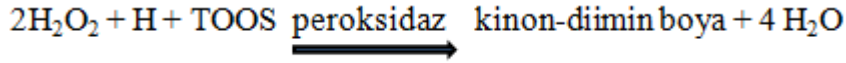
Serum üre düzeyi kolorimetrik yöntemle Roche Cobas 6000 otoanalizörü (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihaz orijinal kitleri kullanılarak Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarında ölçüldü, MEB (76).

Prensip



Ürikaz, ürik asidi ayırarak allantoin ve hidrojen peroksit oluşturur.

Peroksidaz varlığında, 4-aminofenazon hidrojen peroksit ile oksitlenerek kinon-diimin boya oluşturur.



Oluşan kinon-diimin boyanın renk şiddeti ürik asit konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve absorbanstaki artış ölçülerek tayin edilir.

5.3.10.C-Reaktif Protein (CRP) Ölçülmesi

Serum CRP düzeyleri immünotürbidimetrik yöntem kullanılarak Roche Cobas 6000 otoanalizörüyle (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihaz orijinal kitleri kullanılarak Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarında ölçüldü, Price ve ark. (77), Eda (78)

Prensip

İnsan C-Reaktif Proteini, monoklonal anti-CRP antikorları ile kaplı lateks partikülleri ile aglütinasyon gösterir. Agregatlar türbidimetrik yöntemle tayin edilir.

5.3.2.İstatistiksel Analiz

Çalışmada 85 obez ve 29 sağlıklı kişinin verileri, Windows işletim sistemi SPSS (versiyon 17, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak İstatistiksel analiz yapıldı. Çalışmamızda obez hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında TAK, TOS, Glukoz, Hemogram, HbA1c, üre, ürik asit, CRP, spermidin ve spermin için grup dağılımlarının değerlendirilmesi Kolmogorov-Simironov testi ile yapıldı. Normal dağılıma uygun olan gruplar için parametrik, t testi ve tek yönlü anova kullanıldı. Normal dağılıma uygun olmayan değişkenler için mann-Whitney-U ve Nonparametrik varyans analizi olan Kruskall Wallis testi uygulandı.

BKİ düzeylerine göre yapılacak diğer bir istatistiksel analiz için, diyabetik olmayan obez ve diyabetik obez olarak 2 gruptan oluşan (BKİ düzeyleri $\geq 24,99$) 85 obez birey ile olgu grubu ve BKİ düzeyleri $< 24,99$ 29 birey ile kontrol grubu oluşturuldu. Pearson korelasyon analiz testi kullanılarak gruplar arasında korelasyon analizleri yapıldı. İstatistiksel anlamlılık, $p \leq 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

6.BULGULAR

Bu çalışma, 85 kişi olgu grubu (56 kişi diyabetik olmayan obez, 29 kişi diyabetik obez) ve 29 kişi kontrol olmak üzere toplam 114 birey üzerinde yapıldı.

Diyabetik olmayan obez grubunun yaş ortalaması ($42,54 \pm 11,13$), diyabetik obez grubun ($51,93 \pm 8,96$), kontrol grubunun yaş ortalaması ($38,79 \pm 10,72$) olarak bulundu. Kontrol grubu ile diyabetik olmayan obez grubun yaşları uyumlu iken, diyabetik obez grubunun yaş ortalaması hem diyabetik olmayan obez, hem de diyabetik obez gruptan yüksek bulundu ($p < 0,05$)

Çalışmaya alınan sağlıklı kontrol gurubunun 19'si kadın, 10'u erkek, obez hastaların 24'i kadın, 32'si erkek ve diyabetik obez gurubunun 13'ü kadın, 16'si erkek idi. Toplam çalışma grubunun 56'sı (%49) kadın, 58'si (%51) erkek idi. Kontrol grubunda BKİ (kg/m^2) ($22,43 \pm 1,79$) iken diyabetik olmayan obez gurubundaki BKİ ($30,04 \pm 4,14$) diyabetik obez ($30,92 \pm 5,90$) olarak bulundu. Diyabetik olmayan obez ve diyabetik obez gurupların BKİ değerleri kontrol gurubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p < 0,05$).

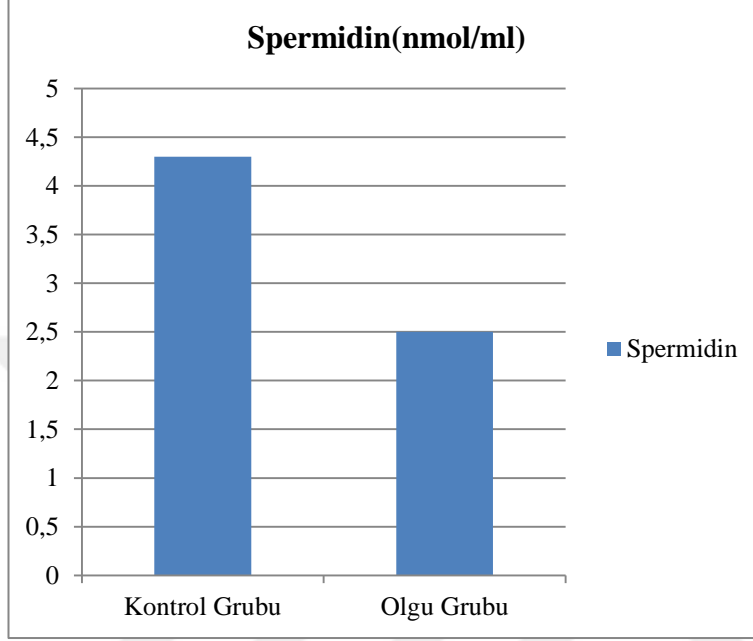
Tablo 6.1.Kontrol ve Olgu Grubunun biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması *

	Kontrol Grubu X±SD	Olgu Grubu X±SD	<i>p</i>
Spermidin(nmol/ml)	2,29±0,79	1,80±0,68	<0,05
Üre(mg/dl)	27,60±7,68	30,87±9,12	>0,05
Lökosit(K/µL)	6,84±1,57	7,52±1,57	<0,05
Eritrosit(M/µL)	4,72±0,44	4,94±0,54	>0,05
Hemoglobin(g/dL)	13,26±1,14	13,78±1,69	>0,05
PLT(K/µL)	221,45±55,67	243,55±53,89	>0,05
MCHC(g/dL)	33,23±1,04	33,48±1,28	>0,05
PDW(%)	12,14±1,86	12,41±1,80	>0,05
MPV(fL)	10,18±0,73	10,30±0,85	>0,05

(*) Normal dağılıma uyan parametrik testler için t –test ve onewayanova testi yapıldı.

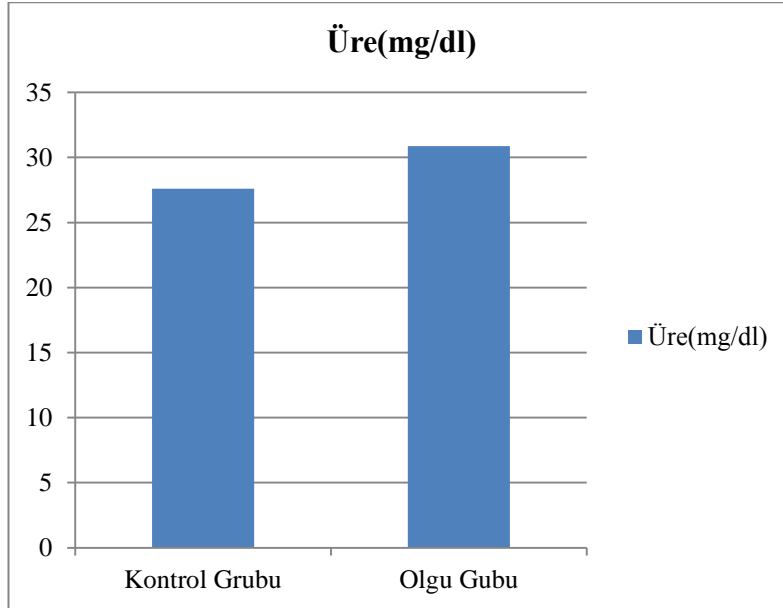
Spermidin(nmol/ml)

Olgu grubunun (diyabetik olmayan obez ve diyabetik obez grubu) spermidin değerleri ($1,80\pm 0,68$) kontrol grubunun değerlerine ($2,29\pm 0,79$) göre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde düŐüktü ($p<0.05$) (Tablo 6.1).



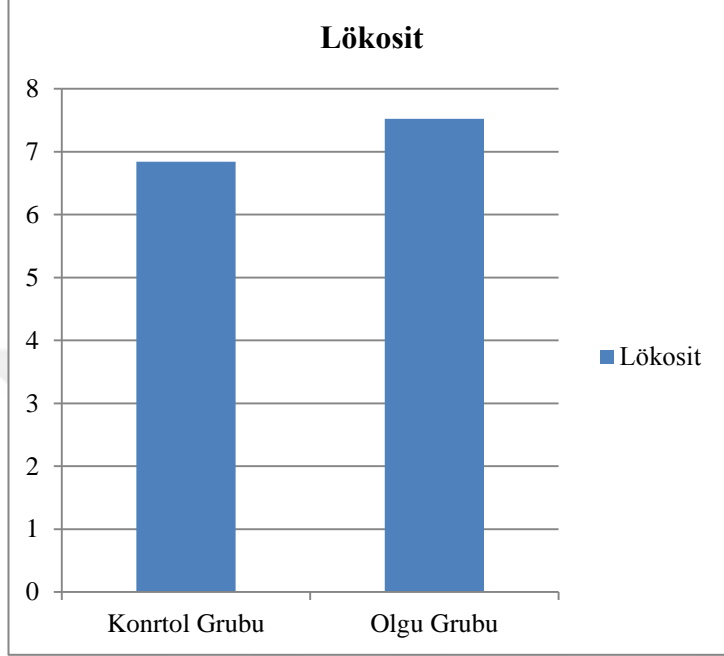
Üre(mg/dl)

Olgu grubunun redeğerleri ($30,87\pm 9,12$) ile kontrol grubunun değerleri ($27,60\pm 7,68$) arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi, ($p>0.05$) (Tablo 6.1).



Lökosit (K/ μ L)

Olgu grubunun değerleri ($7,52 \pm 1,57$) kontrol grubunun lökosit değerlerine ($6,84 \pm 1,57$) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0,05$) (Tablo 6.1).



Kontrol grubunun üre, eritrosit, hemoglobin, MCHC, PDW, MPV değerleri ile olgu grubunun değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi, ($p > 0,05$) (Tablo 6.1).

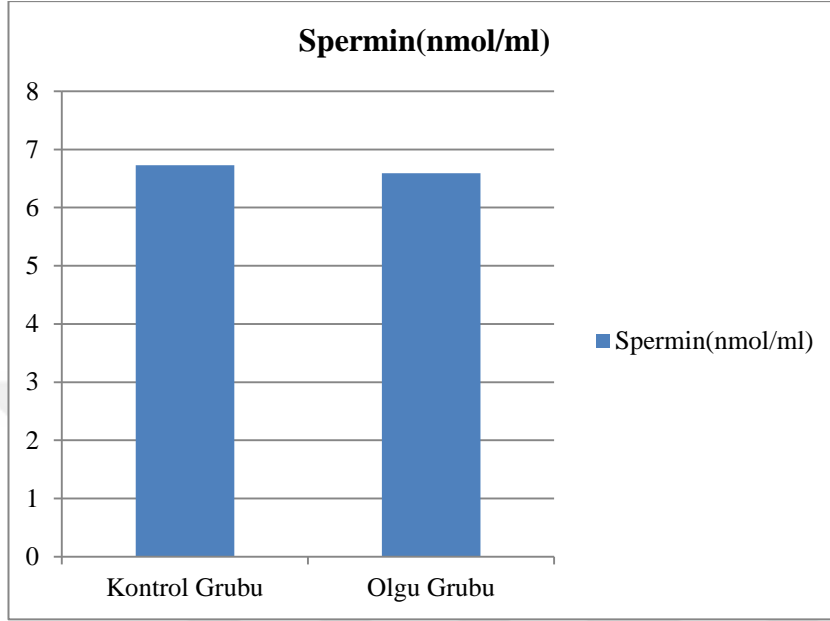
Tablo 6.2.Kontrol ve Olgu Grubunun biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması**

	Kontrol Grubu		Olgu Grubu		<i>p</i>
	Median	Min-Max	Median	Min-Max	
Spermin(nmol/ml)	6,73	3,16 – 10,44	6,59	1,82 – 11,51	>0,05
TAK (TroloxEqv./L)	0,99	0,79-1,37	0,99	0,54 – 1,43	>0,05
TOS (μ mol H ₂ O ₂ Eqv. / L)	19,61	16,49-24,71	20,78	14,39 – 88,63	<0,05
OSİ (AU)	2,02	1,25-2,70	2,08	1 – 8,28	>0,05
Ürik asit (mg/dL)	4,10	2,9-9,4	5,30	1,2 – 9,80	<0,05
CRP(mg/L)	1,04	0,39-7,49	2,5	0,16 – 19,84	<0,05
HbA1c(%)	4,7	3,85 – 5,64	5,52	3,9 – 12,94	<0,05
Glukoz(mg/dL)	93,10	72,4-126	104,1	81 - 475	<0,05
Hematokrit(%)	39,90	35,7-44,8	42	5,2 – 49,8	>0,05
MCV(fL)	85,40	75,8-96,6	83,2	63,1 – 93,4	>0,05
MCH(pg)	27,90	24,6-31,8	28	19,8 – 31,2	>0,05
RDW(%)	13,50	12,-18	13,4	11,7 – 23,9	>0,05
PCT(K/ μ L)	0,23	0,14-0,32	0,25	0,15 – 8,26	>0,05
Nötrofil(K/ μ L)	3,71	2,24-10,61	3,85	0,01 – 9,51	>0,05
Lenfosit(K/ μ L)	2,01	0,95 – 3,67	2,46	1,22 – 5,32	<0,05
Monosit(K/ μ L)	0,57	0,35-1,09	0,6	0,06 – 1,25	>0,05
Eozinofil(K/ μ L)	0,13	0,01-0,52	0,15	0,01 - 1	>0,05
Bazofil(K/ μ L)	0,03	0,01-0,10	0,02	0,01 – 0,08	>0,05

(**)Normal dağılıma uygun olmayan parametreler için Mann Whitney-U testi ve Kruskal Wallis testi yapıldı.

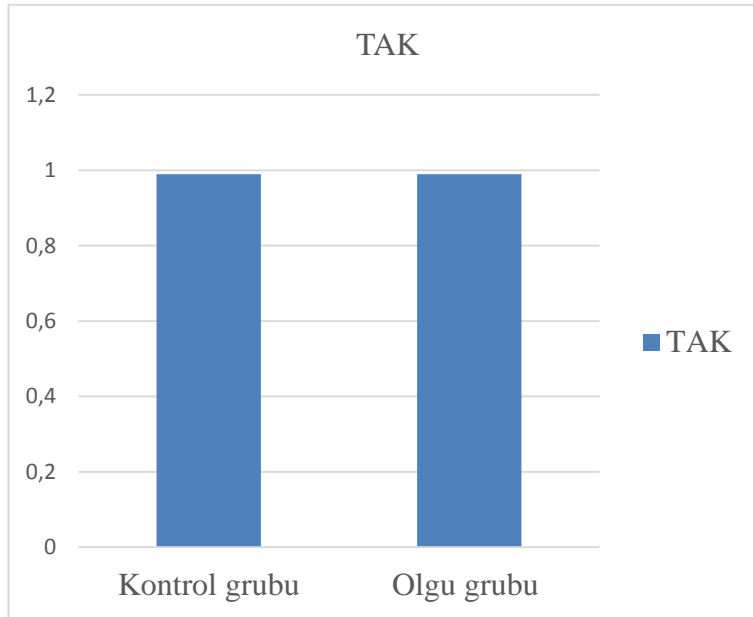
Spermin(nmol/ml)

Kontrol grubunun spermin değerleri(6,73)ile olgu grubunun değerleri(6,59)arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi, ($p>0.05$) (Tablo 6.2).



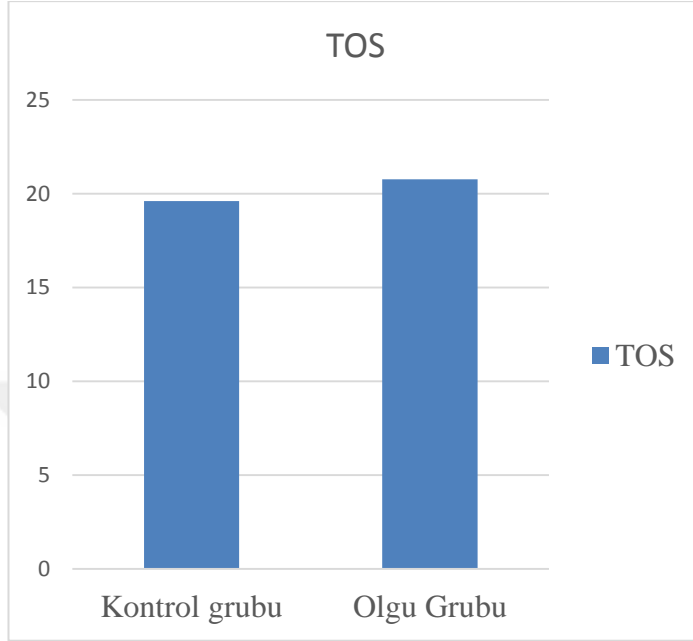
TAK(TroloxEqv./L)

Kontrol grubunun TAK değerleri (0,99) ile olgu grubunun TAK değerleri(0,99) aynı median değerine sahipti. İstatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi, ($p>0.05$) (Tablo 6.2).



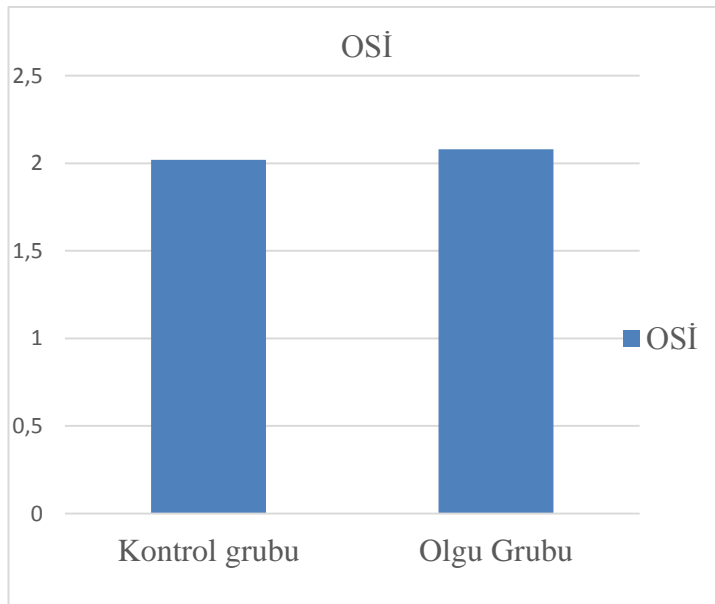
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2\text{Eqv. / L}$)

Olgu grubunun değerleri (20,78)kontrol grubunun TOS değerlerine(19,61)göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6.2).



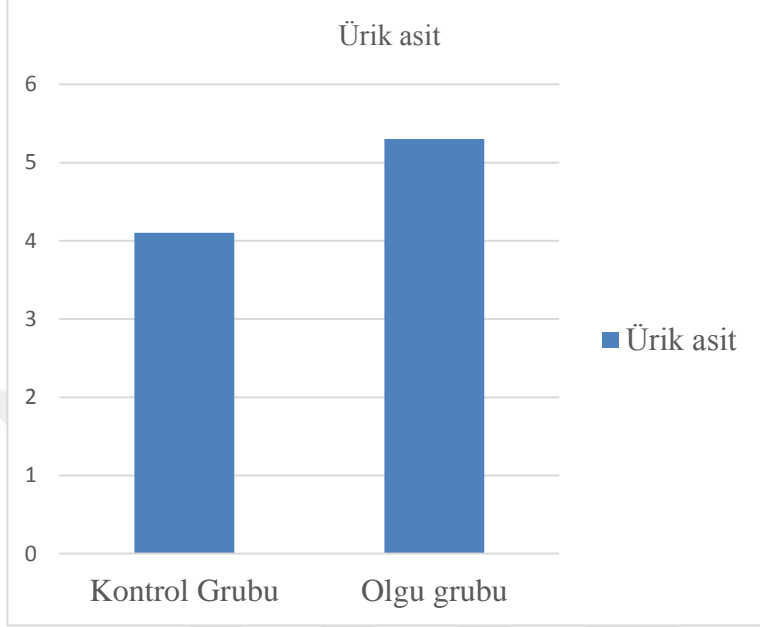
OSİ (AU)

Kontrol grubunun OSİ değerleri (2,02)ile olgu grubunun değerleri(2,08)arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.2).



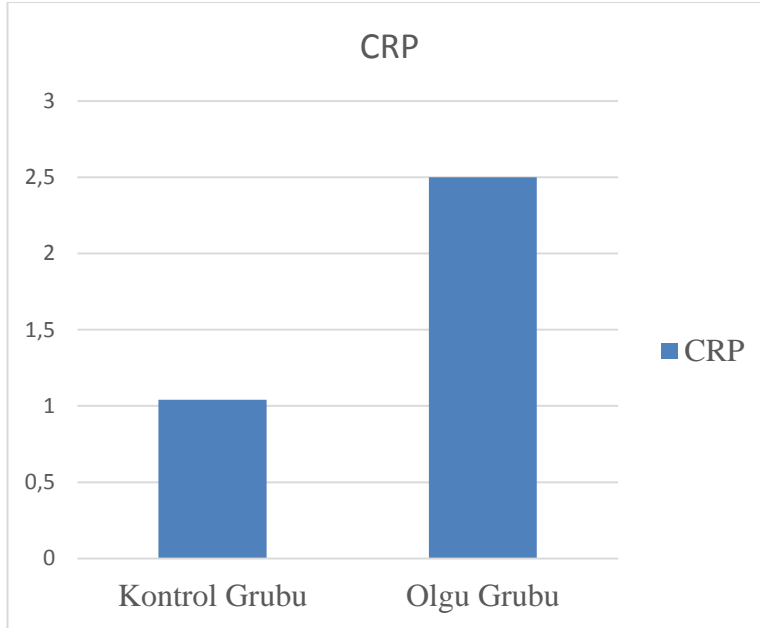
Ürik asit (mg/dl)

Olgu grubunun ürik asit değerleri (5,30) kontrol grubunun değerlerine (4,10) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 6.2).



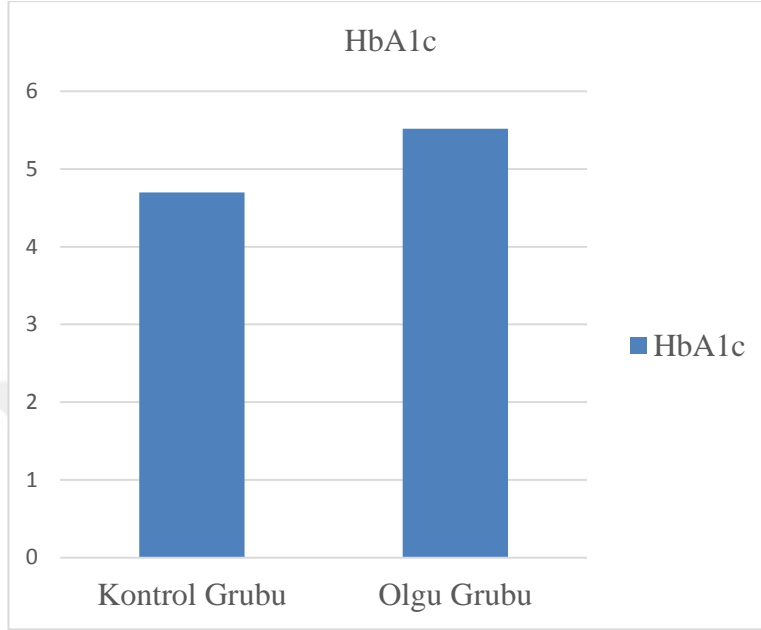
CRP(mg/L)

Olgu grubunun CRP değerleri (2,5) kontrol grubunun değerlerine (1,04) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 6.2).



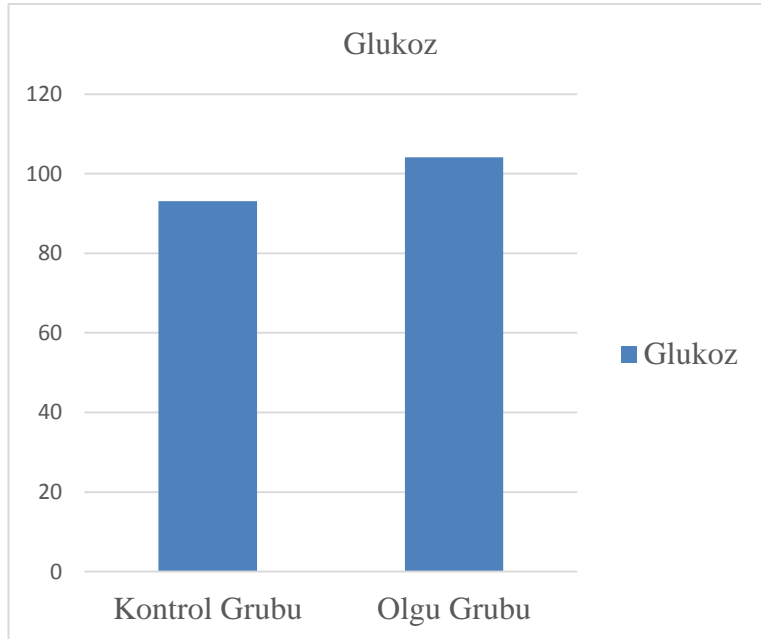
HbA1c (%)

Olgu grubunun HbA1cdeğerleri (5,52)kontrol grubunun değerlerine (4,7)göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6.2).



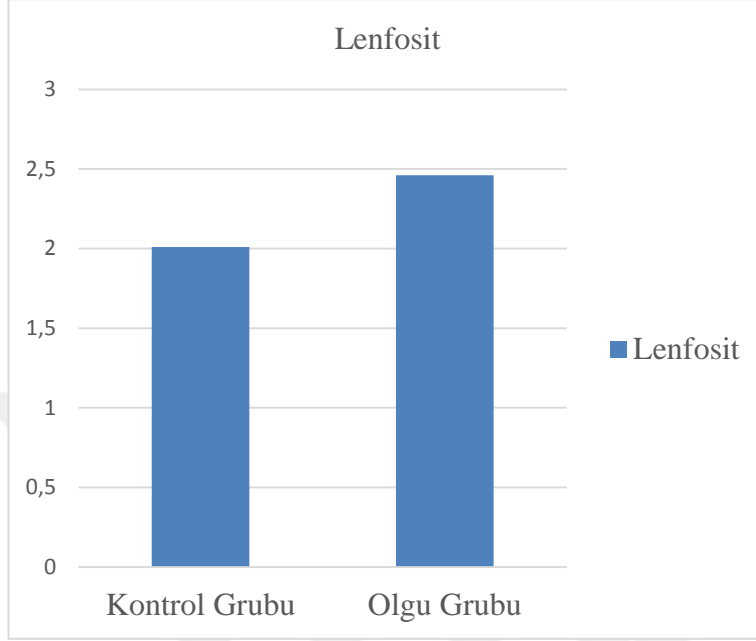
Glukoz(mg/dL)

Olgu grubunun glukoz değerleri (104,1)kontrol grubunun değerlerine (93,10)göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6.2).



Lenfosit(K/ μ L)

Olgu grubunun lenfosit değerleri (2,46)kontrol grubunun değerlerine (2,01) göre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 6.2).



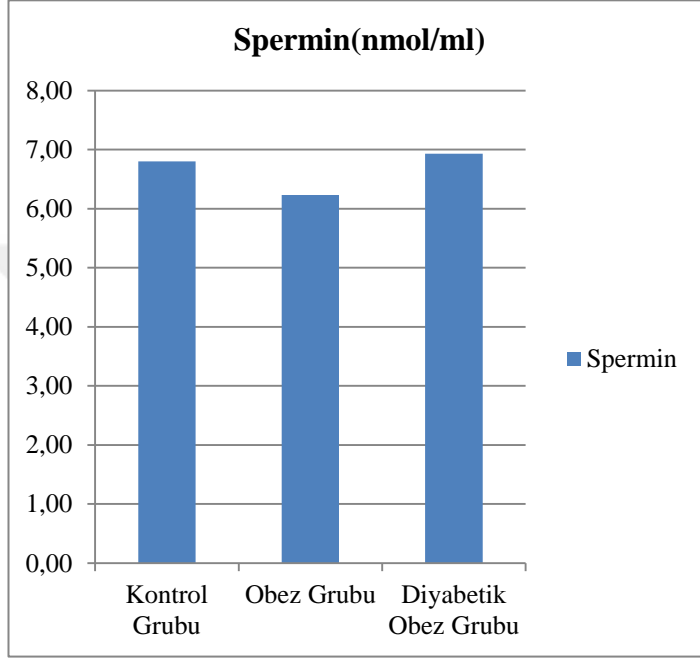
Tablo 6.3. Kontrol, Diyabetik Olmayan Obez ve Diyabetik Obez Gruplarının Biyokimyasal Bulgularının Karşılaştırılması*

Biyokimyasal Parametreler	Kontrol Grubu X±SD n=29	Diyabetik Olmayan Obez Gurubu X±SD n=56	Diyabetik Obez Gurubu X±SD n=29	<i>p</i>
Spermin(nmol/ml)	6,80±1,87	6,23±1,36	6,93±2,49	>0,05
HbA1c(%)	4,78±0,45*#	5,28±0,44*#	8,11±2,17#&	<0,05
Üre(mg/dl)	27,60±7,70	30,21±8,64	32,16±10,02	>0,05
Lökosit(K/µL)	6,84±1,57	7,69±1,62	7,21±1,45	>0,05
Eritrosit(M/µL)	4,72±0,44	4,95±0,55	4,92±0,53	>0,05
Hemoglobin(g/dL)	13,26±1,15	13,90±1,77	13,55±1,54	>0,05
MCHC(g/dL)	33,24±1,04	33,52±1,28	33,42±1,29	>0,05
PDW(%)	12,14±1,86	12,10±1,62	13,01±2,02	>0,05
MPV(fL)	10,18±0,73	10,17±0,80	10,56±0,88	>0,05
Lenfosit(K/µL)	2,10±0,65*	2,55±0,74*	2,48±0,67	<0,05

*Normal dağılıma uyan parametrik testler için t –test ve onewayanova testi yapıldı.

Spermin(nmol/ml):

Diyabetik olmayan obez grubundaspermin düzeyleri ($6,23\pm 1,36$)kontrol grubuna ($6,80\pm 1,87$)göre rakamsal olarak düşük bulundu. Diyabetik obez grubu spermin düzeyleri ($6,93\pm 2,49$) kontrol grubunun rakamsal olarak üzerinde olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.3).

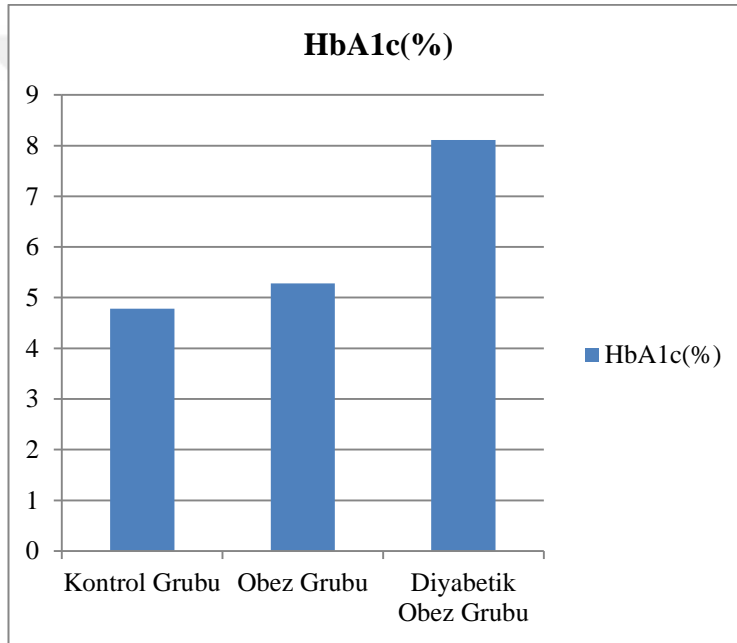


HbA1c (%)

Diyabetik olmayan obez grubunun HbA1c değerleri ($5,28\pm0,44$) kontrol grubunun değerlerine ($4,78\pm0,45$) göre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 6.3).

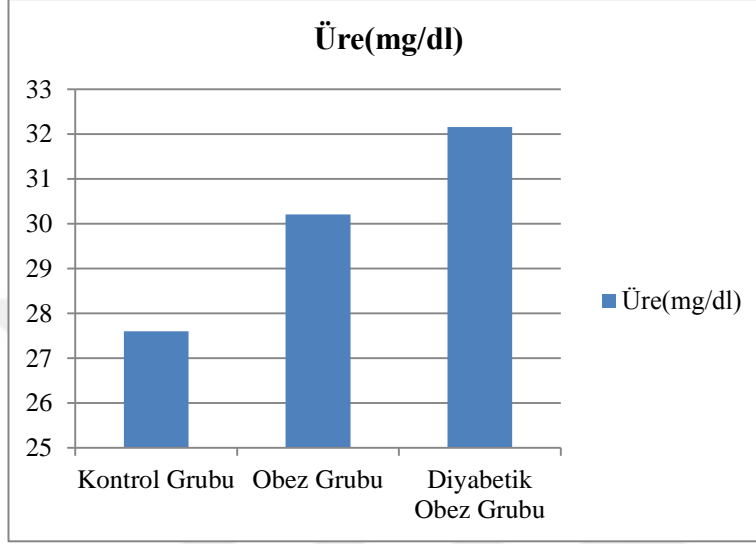
Diyabetik obez grubunun HbA1c değerleri ($8,11\pm2,17$) kontrol grubu değerlerine ($4,78\pm0,45$) göre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 6.3).

Diyabetik olmayan obez grubunun HbA1c değerleri ($5,28\pm0,44$) diyabetik obez grubu değerlerine ($8,11\pm2,17$) göre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde duŐuktu ($p<0.05$) (Tablo 6.3).



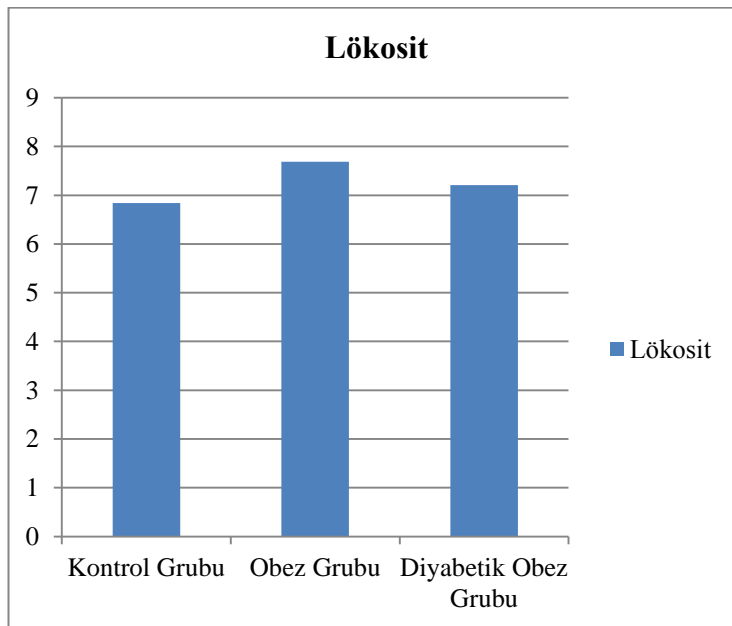
Üre(mg/dl)

Kontrol grubu ($27,60 \pm 7,70$) diyabetik olmayan obez grubu ($30,21 \pm 8,64$) ve diyabetik obez grubu ($32,16 \pm 10,02$) üre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 6.3).



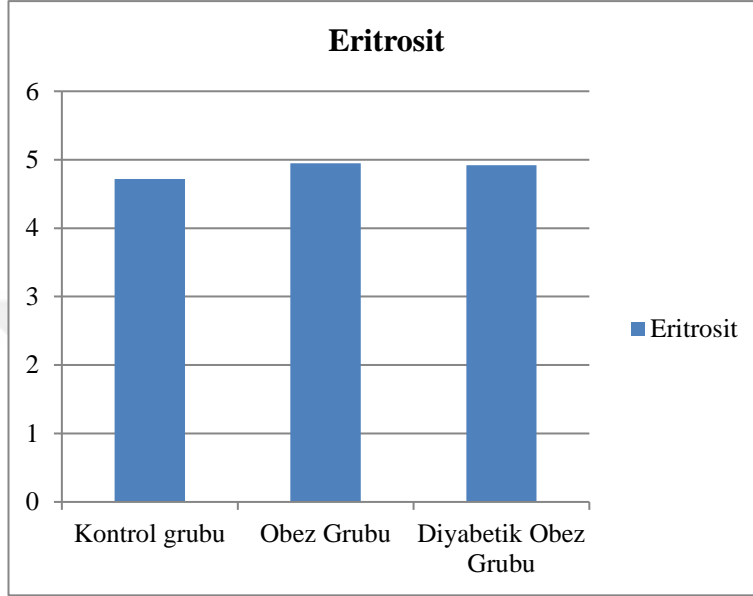
Lökosit(K/ μ L)

Kontrol grubu ($6,84 \pm 1,57$), diyabetik olmayan obez grubu ($7,69 \pm 1,62$) ve diyabetik obez grubu ($7,21 \pm 1,45$) lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 6.3).



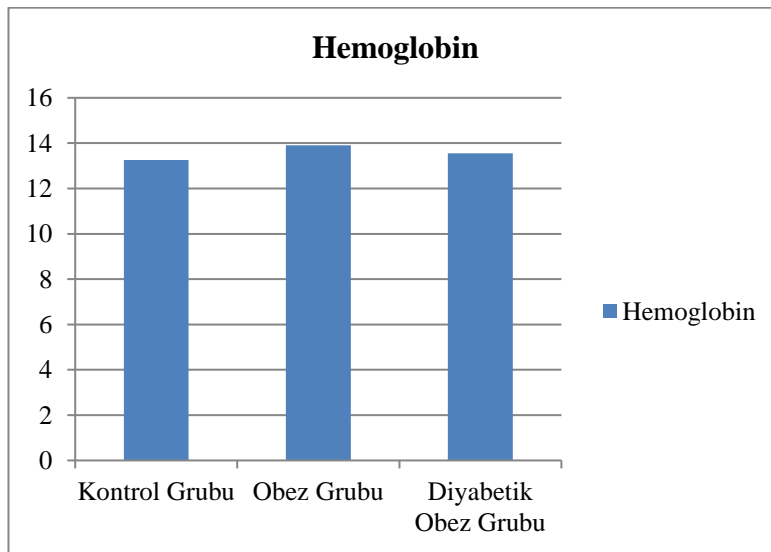
Eritrosit(M/ μ L)

Kontrol grubu ($4,72\pm 0,44$), diyabetik olmayan obez grubu ($4,95\pm 0,55$) ve diyabetik obez grubu ($4,92\pm 0,53$) eritrosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi, ($p>0,05$) (Tablo 6.3).



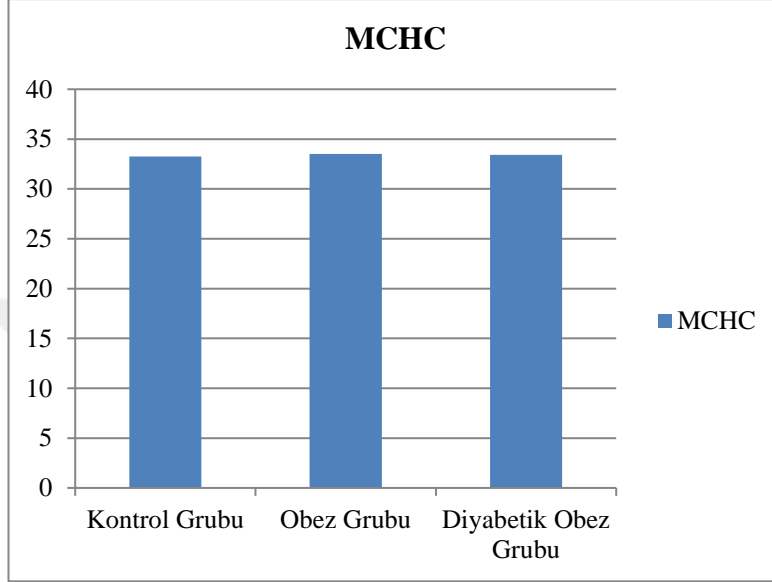
Hemoglobin(g/dL)

Kontrol grubu ($13,26\pm 1,15$), diyabetik olmayan obez grubu ($13,90\pm 1,77$) ve diyabetik obez grubu ($13,55\pm 1,54$) hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi, ($p>0,05$) (Tablo 6.3).



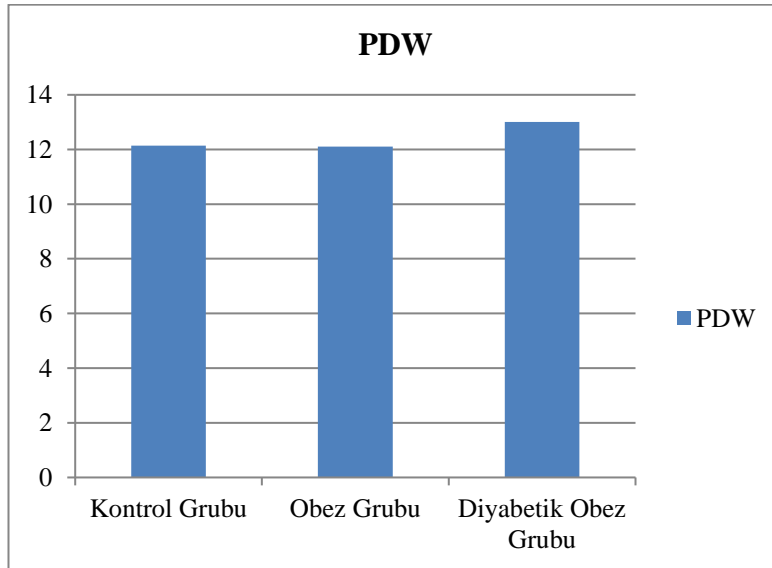
MCHC(g/dL)

Kontrol grubu ($33,24 \pm 1,04$), diyabetik olmayan obez grubu ($33,52 \pm 1,28$) ve diyabetik obez grubu ($33,42 \pm 1,29$) MCHC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 6.3).



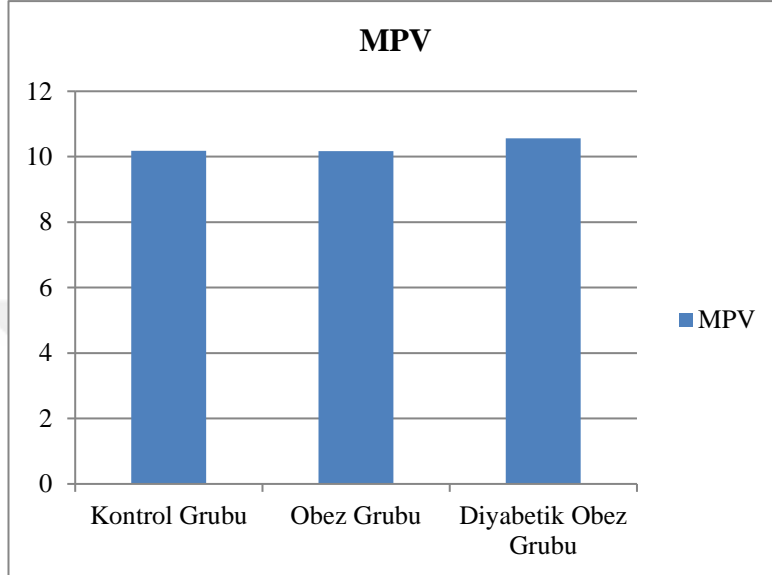
PDW(%)

Kontrol grubu ($12,14 \pm 1,86$), diyabetik olmayan obez grubu ($12,10 \pm 1,62$) ve diyabetik obez grubu ($13,01 \pm 2,02$) PDV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 6.3).



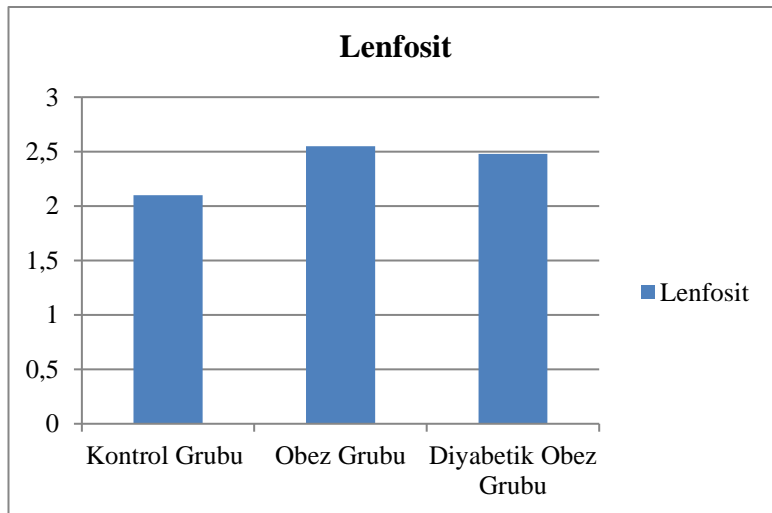
MPV(fL)

Kontrol grubu ($10,18 \pm 0,73$), diyabetik olmayan obez grubu ($10,17 \pm 0,80$) ve diyabetik obez grubu ($10,56 \pm 0,88$) MPV değerleri istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 6.3).



Lenfosit(K/ μ L)

Diyabetik olmayan obez grubunun lenfositdeğerleri ($2,55 \pm 0,74$) kontrol grubunun değerlerine ($2,10 \pm 0,65$) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0,05$) (Tablo 6.3).



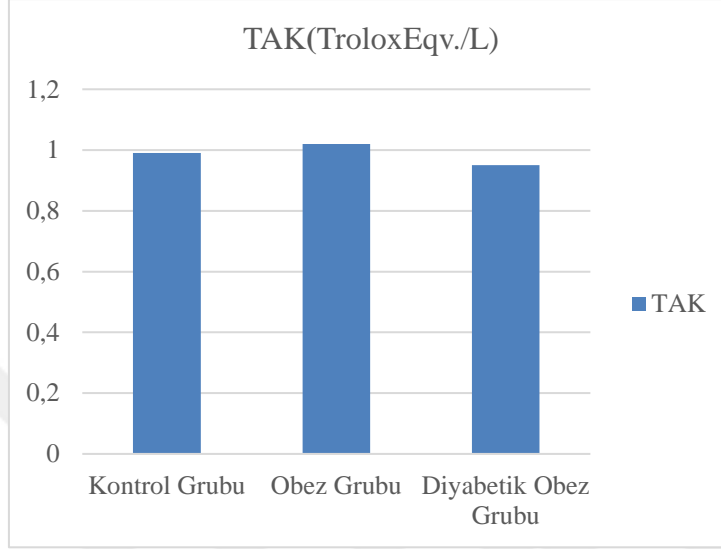
Tablo 6.4. Kontrol, Diyabetik Olmayan Obez ve Diyabetik Obez Gruplarının Biyokimyasal Bulgularının Karşılaştırması(*)

Biyokimyasal Parametreler	Kontrol Grubu		Diyabetik Olmayan Obez Gurubu		Diyabetik Obez Gurubu		p
	Median	Min-Max	Median	Min-Max	Median	Min-Max	
TAK (TroloxEqv./L)	0,99	0,79-1,37	1,02	0,61-1,43	0,95	0,54-1,35	>0,05
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eqv. / L)	19,61*	16,49-24,71	20,39 ^{&}	15,09-29,41	21,96 ^{*&}	14,39-88,63	<0,05
OSİ (AU)	2,02*	1,25-2,70	1,95 ^{&}	1,22-3,47	2,54 ^{*&}	1,34-8,28	<0,05
Spermidin(nmol /ml)	2,31*	1,14-3,97	1,52 ^{*&}	0,54-3,40	2,31 ^{&}	1,3-3,65	<0,05
Ürik asit (mg/dl)	4,10*	2,9-9,4	5,35*	2,6-9,8	5	1,2-7,7	<0,05
CRP(mg/L)	1,04 ^{*&}	0,39-7,49	2,17*	0,16-13,73	4,25 ^{&}	1,12-19,84	<0,05
Glukoz(mg/dL)	93,10 ^{*&}	72,4-126	98,60 ^{*#}	81-121,9	143,10 ^{&#}	88,6-475	<0,05
Hematokrit(%)	39,90	35,7-44,8	42,45	29,2-49,8	40,60	5,2-48,4	>0,05
MCV(fL)	85,40	75,8-96,6	83,40	63,1-92,6	81,7	73,8-93,4	>0,05
MCH(fL)	27,90	24,6-31,8	28,5	19,8-31,2	27,20	24,3-31,2	>0,05
PLT(K/µL)	223	86-352	242	149-407	240	122-444	>0,05
RDW(%)	13,50	12,-18	13,30	12-17,1	13,70	11,7-23,9	>0,05
PCT(%)	0,23	0,14-0,32	0,25	0,15-8,26	0,25	0,15-0,41	>0,05
Nötrofil(%)	3,71	2,24-10,61	3,91	0,01-9,51	3,73	2,73-5,65	>0,05
Monosit(%)	0,57	0,35-1,09	0,60	0,34-1,25	0,61	0,06-0,99	>0,05
Eozinofil(%)	0,13	0,01-0,52	0,15	0,01-1	0,16	0,01-0,47	>0,05
Bazofil(%)	0,03	0,01-0,10	0,03	0,01-0,08	0,20	0,01-0,08	>0,05

(*)Normal dağılıma uygun olmayan parametreler için Mann Whitney-U testi ve Kruskal Wallis testi yapıldı.

TAK(TroloxEqv./L)

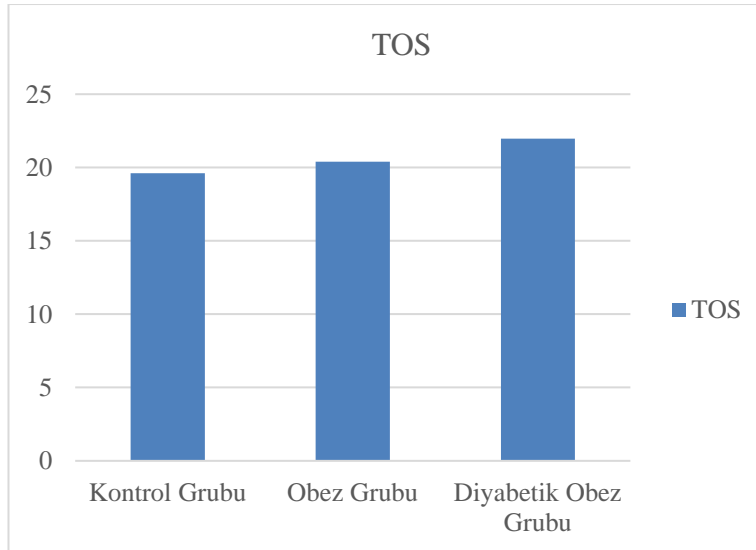
Kontrol grubu (0,99), diyabetik olmayan obez grubu (1,02) ile diyabetik obez grubu (0,95) TAK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.4).



TOS($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2\text{Eqv. / L}$)

Diyabetik obez grubunun TOS değerleri (21,96) kontrol grubunun değerlerine(19,61)göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6.4).

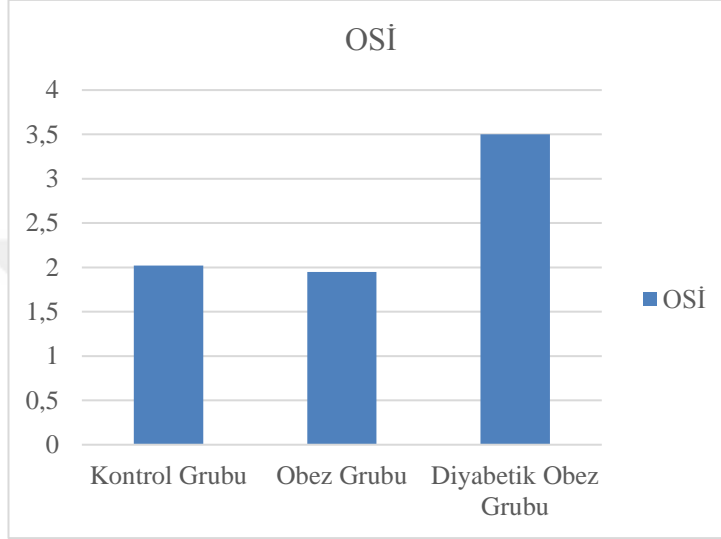
Obez grubunun TOS değerleri (20,39) diyabetik obez grubunun değerlerine (21,96) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6.4).



OSİ (AU)

Diyabetik obez grubunun OSİ değerleri (2,54) kontrol grubunun değerlerine (2,02) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6.4).

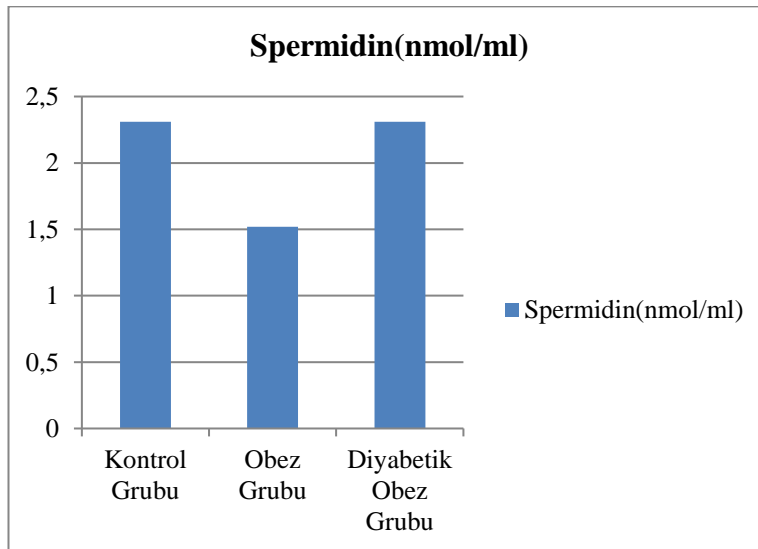
Diyabetik olmayan obez grubunun OSİ değerleri (1,95) diyabetik obez grubunun değerlerine (2,54) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6.4).



Spermidin(nmol/ml)

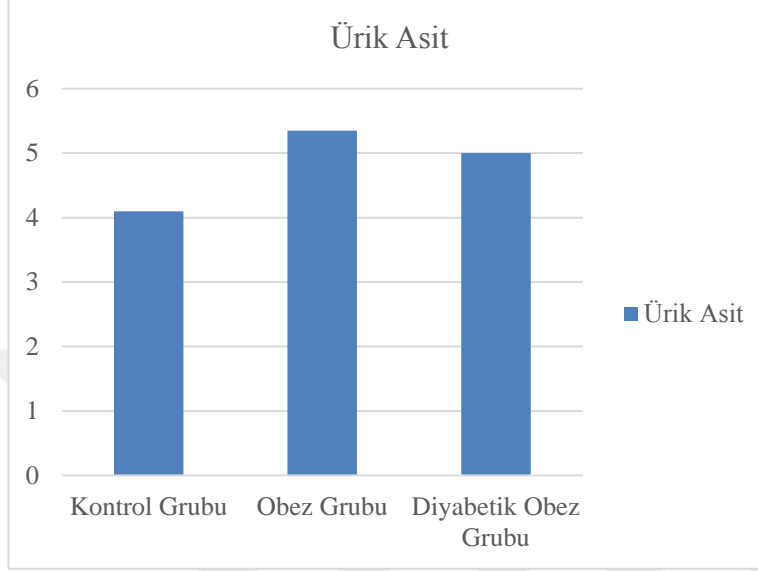
Diyabetik obez grubunun spermidin değerleri (2,31) obez grubu değerlerine(1,52) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6.4).

Diyabetik olmayan obez grubunun spermidin değerleri (1,52) kontrol grubunun spermidin değerlerine(2,3)göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6.4).



Ürik asit (mg/dl)

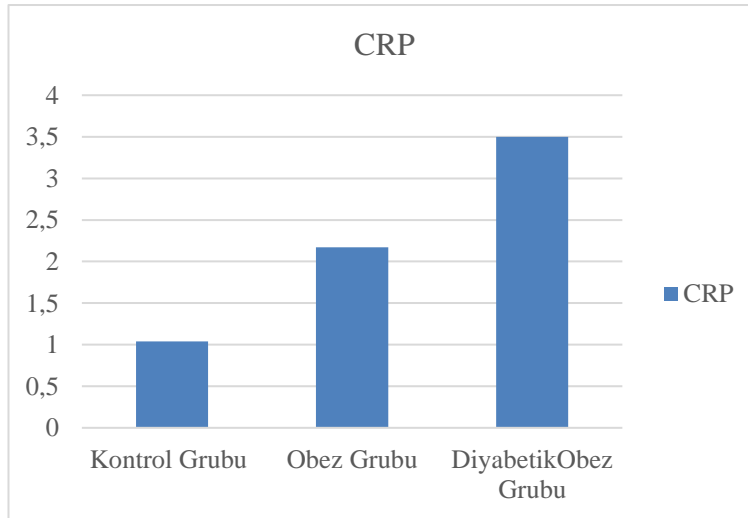
Diyabetik olmayan obez grubunun ürik asit değerleri (5,35) kontrol grubunun değerlerine (4,10) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6.4).



CRP(mg/L)

Diyabetik olmayan obez grubunun CRP değerleri (2,17) kontrol grubunun değerlerine (1,04) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6.4).

Diyabetik obez grubunun CRP değerleri (4,25) kontrol grubunun değerlerine (1,04) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6.4).

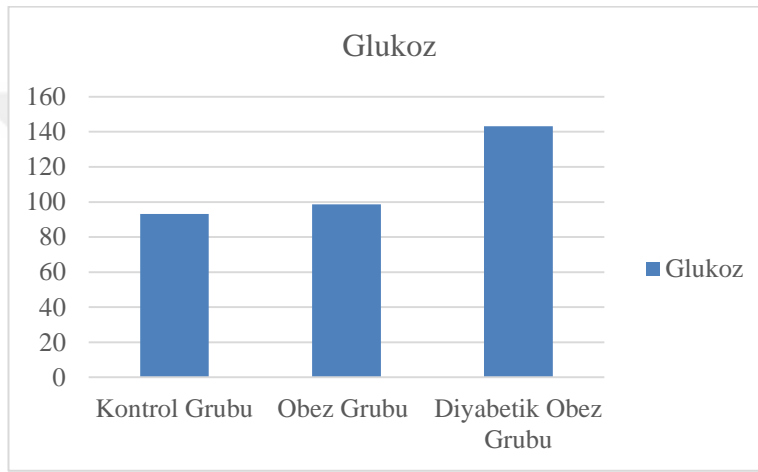


Glukoz(mg/dL):

Diyabetik olmayan obez grubunun glukoz değerleri (98,60) kontrol grubunun değerlerine (93,10) göre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde yüksek bulundu($p<0.05$) (Tablo 6.4).

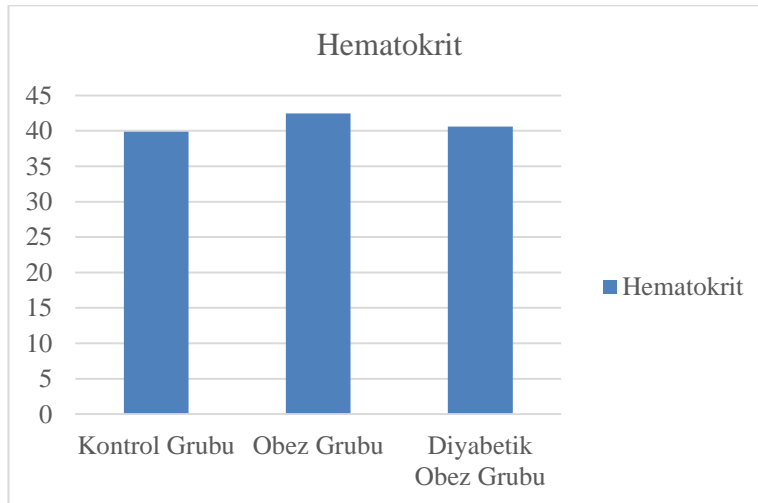
Diyabetik obez grubunun glukoz değerleri (143,10)kontrol grubunun değerlerine (93,10) göre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6.4).

Diyabetik olmayan obez grubunun glukoz değerleri (98,60) diyabetik obez grubunun değerlerine (143,10) göre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6.4).



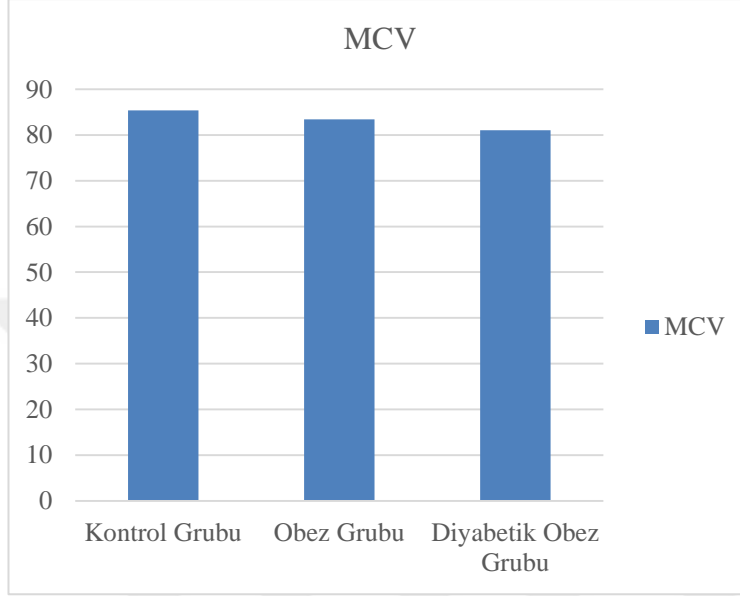
Hematokrit(%)

Kontrol grubu (39,90), diyabetik olmayan obez grubu (42,45) ve diyabetik obez grubu (40,60) hematokrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.4).



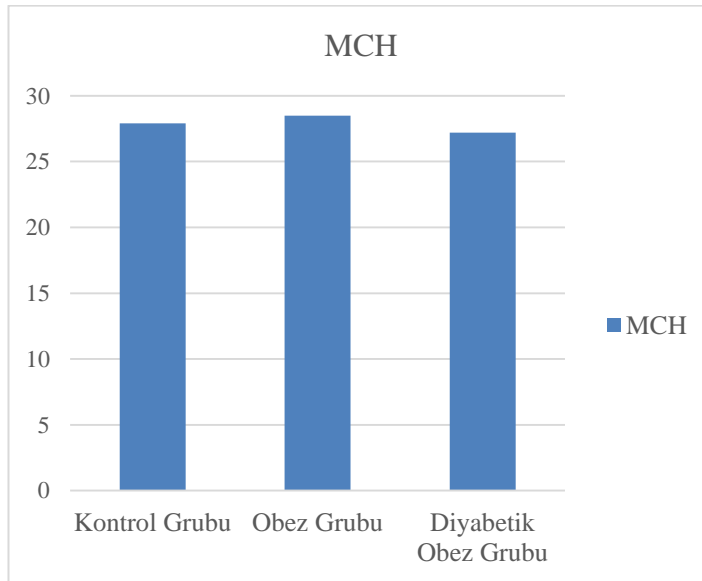
MCV(fL)

Kontrol grubu (85,40), diyabetik olmayan obez grubu (83,40) ve diyabetik obez grubu (81,7) MCV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.4).



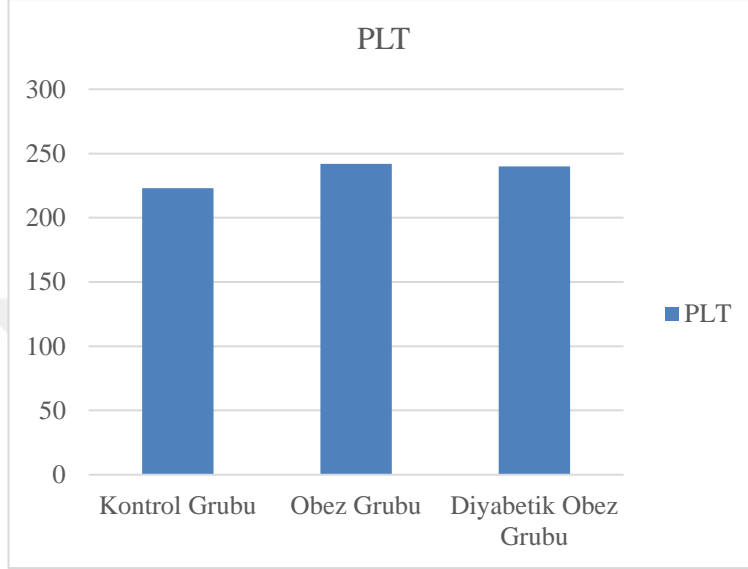
MCH(pg)

Kontrol grubu (27,90), diyabetik olmayan obez grubu (28,5) ve diyabetik obez grubu (27,20) MCH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.4).



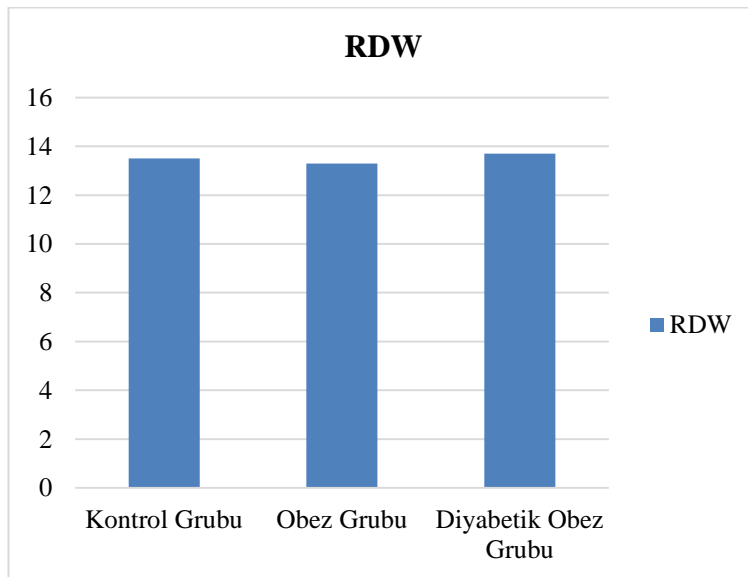
PLT(K/ μ L)

Kontrol grubu (223), diyabetik olmayan obez grubu (242) ve diyabetik obez grubu (240) PLT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.4).



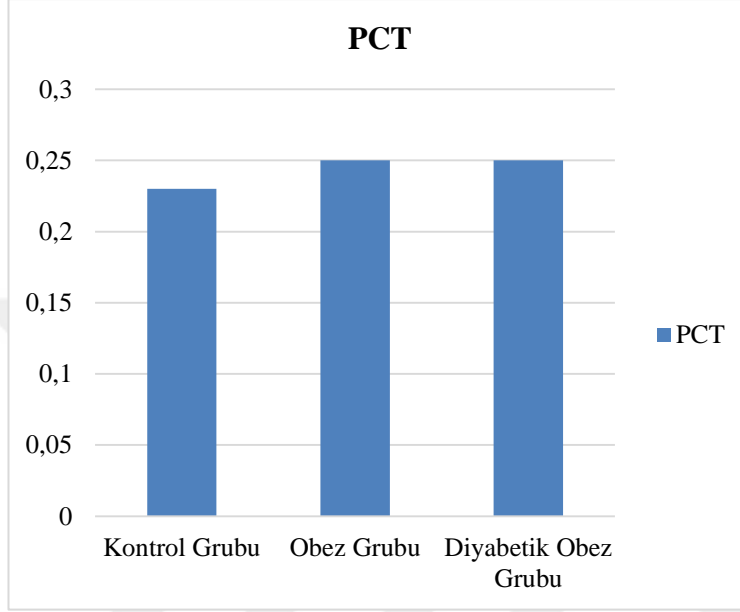
RDW(%)

Kontrol grubu (13,50), diyabetik olmayan obez grubu (13,30) ve diyabetik obez grubu (13,70) RDV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.4).



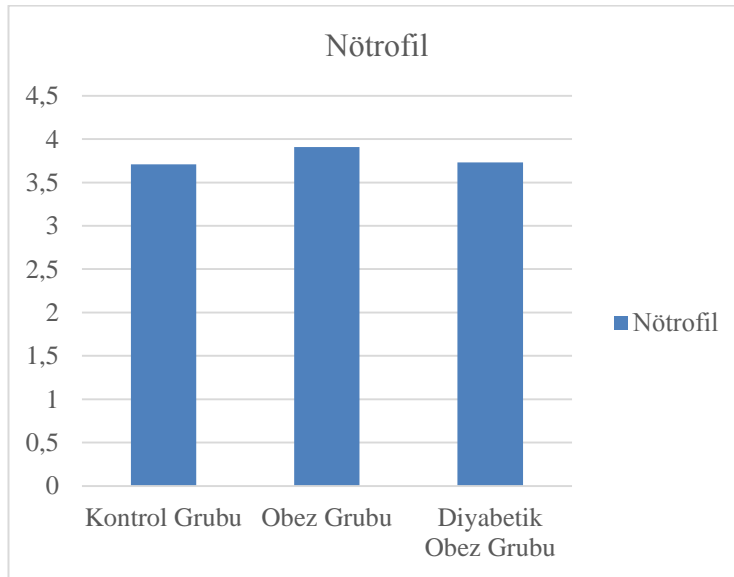
PCT(K/ μ L)

Kontrol grubu (0,23), diyabetik olmayan obez grubu (0,25) ve diyabetik obez grubu (0,25) PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.4).



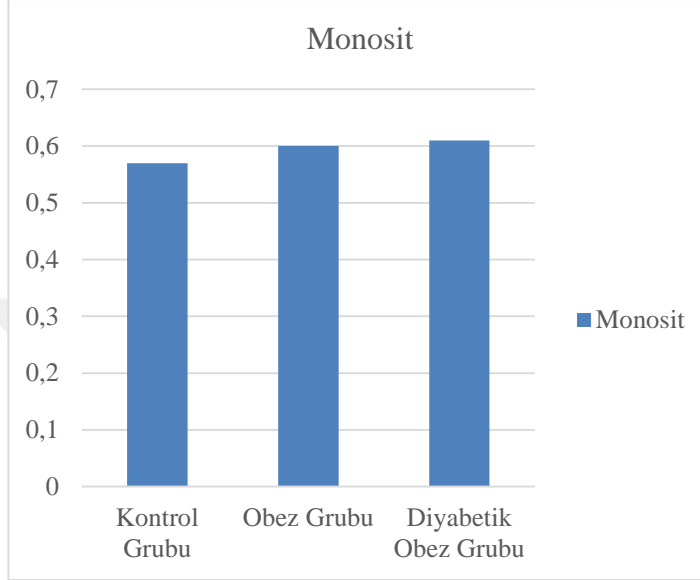
Nötrofil(K/ μ L)

Kontrol grubu (3,71), diyabetik olmayan obez grubu (3,91) ve diyabetik obez grubu (3,73) nötrofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.4).



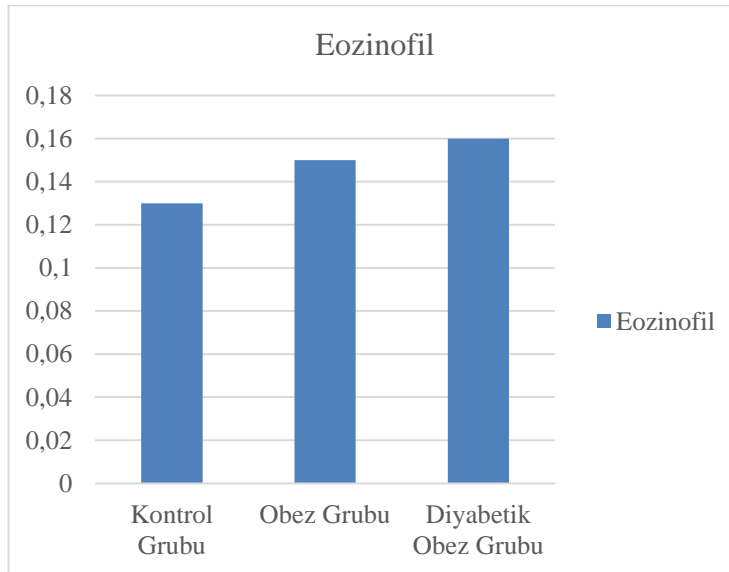
Monosit(K/ μ L)

Kontrol grubu (0,57), diyabetik olmayan obez grubu (0,60) ve diyabetik obez grubu (0,61) monosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.4).



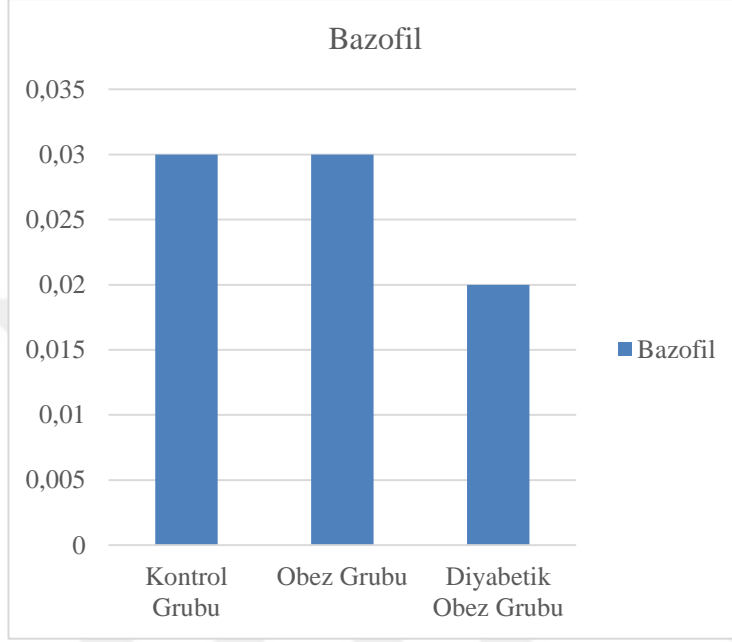
Eozinofil(K/ μ L)

Kontrol grubu (0,13), diyabetik olmayan obez grubu (0,15) ve diyabetik obez grubu (0,16) eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.4).



Bazofil(K/ μ L)

Kontrol grubu (0,03), diyabetik olmayan obez grubu (0,03) ve diyabetik obez grubu (0,20) bazofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.4).



Tablo 6.5.Parametrelerin birbirleri ile olan korelasyon ilişkisi

	BKİ	TAK	TOS	OSİ	Glukoz	HbA1c	Üre	Ürik Asit	CRP	Spermin
BKİ	1									
TAK	,158	1								
TOS	,196*	-,201*	1							
OSİ	,019	-,751	,725*	1						
Glukoz	,390*	-,014	,258*	,193*	1					
HbA1c	,473*	-,024	,308*	,250*	,748*	1				
Üre	,065	,055	-,009	-,015	,213*	,124	1			
Ürik Asit	,229*	-,005	,087	,012	,249*	,158	,422*	1		
CRP	,446*	-,031	,103	,133	,340*	,411*	,126	,059	1	
Spermin	-,123	,003	-,045	,010	-,033	,074	,114	-,025	-,045	1
Spermidin	-,250*	-,085	,041	,106	-,002	,006	-,090	-,252*	-,114	,236*

**, p<0,05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.*

TOS ile BKİ arasında pozitif yönlü bir korelasyon görüldü (p<0,05)

TOS ile TAK arasında negatif yönde bir korelasyon görüldü (p<0,05).

OSİ ile TAK arasında negatif yönde bir korelasyon görüldü (p<0,05).

OSİ ile TOS arasında pozitif yönde bir korelasyon görüldü (p<0,05).

Glukoz ile BKİ, TOS ve OSİ arasında pozitif yönlü bir korelasyon görüldü (p<0,05)

HbA1c ile BKİ, TOS, OSİ ve Glukoz arasında pozitif yönlü bir korelasyon görüldü (p<0,05)

Üre ile glukoz arasında pozitif yönlü bir korelasyon görüldü (p<0,05)

Ürik asit ile BKİ, glukoz ve üre arasında pozitif yönlü bir korelasyon görüldü ($p<0,05$)

CRP ile glukoz ve HbA1c arasında pozitif yönlü bir korelasyon görüldü ($p<0,05$)

Spermidin ile BKİ ve ürik asit arasında negatif yönlü bir korelasyon görüldü ($p<0,05$).

Spermidin ile spermin arasında pozitif yönlü bir korelasyon görüldü ($p<0,05$)



7.TARTIŞMA

Obezite; sağlığı bozacak şekilde, yağ dokusunda aşırı veya anormal derecede yağ birikimi olup, alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasıyla karakterize, bir hastalıktır, DSÖ (3), Büyükuslu ve Yiğitbaşı (6), Akın ve ark. (8).

Obezitenin belirlenmesinde birçok yöntem kullanılmasına rağmen, pratik olduğu için en sık kullanılan yöntem beden kitle indeksi hesaplamasıdır. Obezite, birçok neden ile ortaya çıkabilmektedir. Bu faktörlerden, aşırı ve yanlış beslenme ile fazla enerji alımı, yetersiz fiziksel aktivite ile yetersiz enerji tüketimi obezitenin en önemli nedenleri olarak kabul edilmektedir, Akın ve ark. (8), Eker ve Şahin (12), Akbulut ve ark. (11).

Obezite artmış kronik oksidatif stres durumu olarak da belirtilmektedir. Serbest yağ asidi alımının antioksidan kapasiteyi aşacak miktarda olması lipid peroksidasyonuna yol açarak oksidatif stresi indükleyebilmektedir, Kılıç (79).

Organizmada normal metabolik faaliyetler esnasında sürekli olarak Serbest radikaller ve ROT oluşmaktadır. Vücutta okside olabilecek karbonhidrat, lipid, protein ve DNA gibi yapıların oksidasyonunu önleyecek veya geciktirebilecek antioksidan savunma mekanizmaları mevcuttur. Antioksidan savunma mekanizmasının tolere edebileceğinden daha fazla serbest radikalın ortaya çıkmasıyla oksidatif stres oluşmaktadır. Bu durum organizmada önemli makromoleküllerin hasarına ve hücrelerin apoptoza gitmesine neden olabilmektedir, Özben (80), Kaya ve ark. (81).

Poliaminlerin metallerin oto-oksidasyonunu inhibe ederek veya direkt antioksidan etki göstererek oksidatif stresi engellediği yönünde düşünceler vardır. Stres varlığında, poliamin biyosentez genlerinin transkripsiyon seviyeleri ve ilgili enzimlerin aktiviteleri artmaktadır. Bununla birlikte poliamin seviyesindeki azalmaya stres toleransındaki azalmanın da eşlik ettiği tespit edilmiştir. Birçok çalışma ile poliaminlerin büyük ölçüde reaktif oksijen türlerinin homeostazisini modüle ederek (hafifleterek) stres toleransında fonksiyonel olduğu gösterilmiştir. Bu işlevini direkt ya da indirekt bir şekilde antioksidan sistemleri düzenleyerek veya reaktif oksijen türlerinin üretimini baskılayarak yapmaktadır, Liu ve ark. (7).

Yapılan bir çalışmada; ya spermin ya da spermidin normal veya suprafizyolojik konsantrasyonlarda mevcut olduğunda ROT'tan hücreleri koruyabilmiştir. Poliamin havuzları, farmakolojik olarak, spermidin ve sperminin düşük seviyeleriyle kontrol edildiğinde, hücre proliferasyonu için sperminin daha etkin olduğu görülmüştür. Sadece glutatyonun azaltılmasına kıyasla glutatyon ve endojen poliaminlerin her ikisinin birden azaltıldığı zaman, hücrelerin hidrojen peroksit için artmış bir duyarlılık gösterdiği belirtilir, Rider (82).

Poliaminlerin insülin üretimi ve salgılanmasına etki ettiği bilinmektedir. Spermin ve spermidinin insülin üretimindeki rolü, insülin salınımını uyarmaları ve ada hücrelerinin proliferasyonuna katılmaları ile sağlanmaktadır. Obez ve hiperglisemik farelerden izole edilen pankreatik hücrelerde, poliamin yetersizliğinde ada hücrelerinin proliferasyonu ve bu hücrelerden insülin salınımı azalmıştır Gugliucci (83), Singh ve ark. (84).

Scualus acanthias türü bir köpek balığından izole edilen ve MSI-1436 olarak adlandırılan kolesterolden, doğal olarak sağlanan spermin metabolitinin, kemirgenlerde iştah bastırıcı aktivite sergilediği gösterilmiştir, Zasloff (40).

Aşırı vücut ağırlığı büyük bir sağlık problemi olduğundan yağ depo ve yıkımının kontrol edilmesi için fizyolojik mekanizmanın anlaşılması gerekmektedir. Bu çalışmada obezitede poliaminler olan spermin ve spermidinin obezitedeki düzeyi ve oksidatif stres ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Bu amaçla, yaşları 18 ile 70 arasında değişen 29 sağlıklı birey ve 85 obez bireyin serumlarında AKŞ, üre, ürik asit, CRP, HbA1c, hemogram, TOS, TAK, spermidin ve spermin parametreleri çalışıldı.

Kontrol grubunda BKİ (kg/m^2) ($22,43 \pm 1,79$) iken diyabetik olmayan obez gurubundaki BKİ ($30,04 \pm 4,14$) ve diyabetik obez ($30,92 \pm 5,90$) olarak bulundu. Diyabetik olmayan obez ve diyabetik obez gruplarının BKİ değerleri kontrol gurubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Vücudun antioksidan ve oksidan durumu antioksidan enzimlerin aktivasyonu ve konsantrasyonları ayrı ayrı ölçülerek değerlendirilebilmektedir. Ancak Oksidatif stres TAK ve TOS ölçümü ile daha kolay yapılabilmektedir. Biz çalışmamızda

normal bireylere kıyasla obez bireylerde oksidan/antioksidan seviyeleri belirlemek için TAK ve TOS belirteçlerini kullandık.

Çalışmamızda obez grup ile kontrol grubu kıyaslandığında, TAK değerlerinde istatistiksel fark yok iken, TOS değerleri obez grupta istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Alt grup analizinde kontrol grubu ile diyabetik olmayan obez ve diyabetik obez grupları arasında yine TAK değerleri farklılık göstermez iken, TOS ve OSİ değerleri kontrol grubuna göre diyabetik obez grubunda ve diyabetik olmayan obez grubuna göre diyabetik obez grubunda yüksek bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubu ile diyabetik olmayan obez subgrubu arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç olarak çalışmamızı oluşturan subgruplar değerlendirildiğinde diyabetik olmayan obez subgrupta oksidatif stres yokken, diyabetik obez subgrupta oksidatif stres gözlenmiştir.

Catoi ve ark'larının çalışmasında 23'er kişiden oluşan obez ve sağlıklı kontrol grubunda TAK, TOS incelemesi yapılmıştır. Obez hastalarda normal ağırlıklı sağlıklı gruba kıyasla TAK düzeyi daha düşük, TOS değerleri daha yüksek bulunduğu belirtilmektedir, Catoi ve ark. (85).

Çalışmamızda TAK düzeylerine göre TOS düzeylerinin daha tanımlayıcı olduğu ortaya konmuştur.

Spermidin düzeyleri olgu (1,80±0,68) grubunda, kontrol (2,29±0,79) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,05$). Subgrup analizinde; diyabetik obezlerde, diyabetik olmayan obez gruba göre spermidin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği ($p<0,05$) ancak kontrol grubundan farklı olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

Spermin düzeyleri olgu (6,73) grubunda, kontrol (6,59) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Subgrup analizinde; diyabetik olmayan obez grupta spermin düzeyleri kontrol grubuna ve diyabetik obez grubuna göre rakamsal olarak düşük bulunmakla beraber, gruplar arasında istatistiksel

farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Diyabetik obez grubunda spermin düzeyleri kontrol grubuna göre rakamsal olarak düşük bulundu, ancak istatistiksel anlamlılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Çalışmamız literatürde obezitede spermidin ve spermin düzeylerini belirleyen ilk çalışmadır. Literatürde çocuklarda yapılan bir çalışmaya rastlanmıştır.

Bu çalışmada, çocukluk çağındaki obezitede poliamin seviyesinin oldukça yüksek olduğu ve poliaminlerden özellikle spermin yüksekliğinin daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Bütün çocuklarda spermin seviyesi oksidatif/nitrosatif stres, enflasyon biyomarkırlarıyla, adhezyon molekülleri ve anjiyogenez ile ilişkili bulunmuştur. Spermin kan seviyeleri ile nitrosatif ve oksidatif stres (plazma nitrit, malondialdehit) arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir, Codoner (86).

Feldman ve ark. tarafından yapılan çalışmada poliamin sentezinde düzenleyici rol oynayan ODC aktivitesinin çeşitli hormon ve büyüme faktörleriyle (epidermal büyüme faktörü, EFG, gibi) uyarıldığı ve buna bağlı olarak poliamin sentezinin etkilendiği belirtilmektedir, Feldman (87)

Bunun yanı sıra gebelik süresince poliamin düzeyi artmaktadır, Demir ve Vural (18). Normal ve patolojik dokuların büyümesi esnasında spermidin de dahil olmak üzere poliaminlerin biyosentezinde artış saptanmıştır, Campbell (88).

Yaşlanmayla beraber hücre içi spermidin konsantrasyonu azalmaktadır. Bir doğal poliamin olan spermidin uygulamasıyla maya, sinek, solucan ve insan immün hücrelerinin yaşam süresinin belirgin derecede uzadığı rapor edilmiştir, Eisenberg ve ark. (89).

Pucciarelli ve ark. yaptıkları çalışmada; 78 birey 3 farklı yaş grubuna bölünerek tam kanda poliamin (putresin, Spermidin, spermin) seviyeleri HPLC yöntemiyle tespit edilmiştir (1.grup 31-56 yaş, 2.grup 60-80 yaş, 3.grup 90-106 yaş). Toplam poliamin içeriği 2. ve 3.grup'ta 1.gruba kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu azalma esas olarak daha düşük putresin düzeyinden kaynaklanmaktadır. Grup 2'de spermidin ve spermin en düşük seviyededir. 3. grubun

toplam poliamin içeriğinin spermin yüzdesi diğer gruplara kıyasla önemli derecede daha yüksektir (%13,2, %14,1, %30.6 spermin içeriği), Pucciarelli (90).

Ali MA ve ark.' ları obez ve normal kilodaki annelerin sütünde, farklı laktasyon dönemlerinde (doğumdan sonraki 3. gün, 1.ay ve 2.ay) poliamin düzeylerini ölçmüşlerdir. Tüm dönemlerde obez annelerin sütlerinde, spermin düzeyleri farklı olmamakla beraber, spermidin ve putresin düzeyleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Ali MA ve ark (91). Bu makale beslenme ile poliamin düzeylerinin değiştiğini göstermektedir.

Poliamin üretiminin doku büyümesinin bir göstergesi olduğu bilinmektedir. Çocuklarda artan poliaminler büyüme süreci ile ilişkilendirilebilir.

Spermidin düzeyindeki azalmanın nedeni SSAT ve APAO ile dengelenen poliamin döngüsü ile ilişkili olabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen veriler, yağ homeostazisinde poliamin metabolizmasının katabolik enzimi spermidin/spermin-N1-asetiltransferaz (SSAT)'ın önemini ortaya koymuştur. SSAT delesyonunun kilo alımını büyük ölçüde arttırdığı ve transgenik aşırı ekspresyonun ise yüksek yağ diyetli farelerde kilo alımını baskıladığı gösterilmiştir, Liu ve ark. (25).

ODC ve SSAT tarafından kontrol edilen poliamin döngüsünün çalışması için Asetil CoA'ya gereksinim vardır. Poliamin asetilasyonu mevcut Asetil CoA miktarını düşürmektedir. Döngünün 1 kez çalışması 24 ATP karşılığı kabul edilen 2 Asetil CoA harcanmasına neden olmaktadır, Liu (19), Prinen ve ark (92).

Poliamin sentezinde kritik öneme sahip enzimler ornitin dekarboksilaz, S-adenosil-metiyonin dekarboksilaz, spermin oksidaz, spermidin sentaz, spermin sentaz ve SSAT' ır. Bu enzimlerde oluşabilecek aktivite değişiklikleri de spermidin ve spermin düzeylerinde azalmaya neden olmuş olabilir.

ODC aktivitesi bazı aminoasitler, hormonlar, hücre membranının zedelenmesi, virüsler, çeşitli mitojen ajanlar gibi birçok faktörün etkisiyle arttığı bilinmektedir, Demir ve Vural (18).

Çalışmamızda spermidin BKİ ve ürik asit ile negatif yönde korele bulunmuştur ($p<0,05$) Obezitede azalan spermidin obezitenin artmasına neden olabilir.

Sadasivan ve ark.'ı, yaptıkları bir çalışmada spermının glukoz, yağ ve vücut ağırlığı parametreleri üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve yüksek yağlı diyetle uyarılmış obez farelerde, spermın tedavisi verilen çalışma grubu ile spermın tedavisi verilmeyen kontrol grubu karşılaştırıldığında, obez farelerde vücut ağırlığının % 24 ve açlık glikozunun % 18 azaldığı tespit edilmiştir. Spermın ile tedavi edilmiş farelerde artan yağ oksidasyonu ve beyaz yağ kütlesi kaybı ile artan glikoz kullanımı gözlenmiştir, Sadasivan (28).

Obez genç yetişkinler üzerinde yapılan çalışmada, obez bireyler normal bireylerle karşılaştırıldığında serum ferrik indirgeyici antioksidan gücün ve ürik asit düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir, Chielle (93). Bizim çalışmamızda da ürik asit değerleri olgu grubunda (5,30) kontrol grubuna göre (4,10) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek gözlenmiştir.

Çalışmamızda diyabetik obezlerdediyabetik olmayan obezlere göre spermidin, spermın ve TOS seviyesinin yükseldiğini görmekteyiz. Poliaminlerdeki bu artış, poliaminlerin insülin salınımı ve sensitivitesini arttırmaya yönelik rolüne bağlı olabileceği gibi diyabetin neden olduğu TOS artışına cevap olarak da oluşmuş olabilir.

Diyabetik olmayan obezlerde kontrol ve diyabetik obez grubuna göre spermidin ve spermın seviyelerinin düştüğünü görmekteyiz. Literatürdeki çalışmalardan poliamin döngüsünün aşırı çalışması halinde glikoz kullanımı ve yağ asidi oksidasyonunda artma ve buna bağlı olarak beyaz yağ kütlesi ve vücut ağırlığında azalma olduğu belirlenmiştir. Ancak poliamin döngüsünün az çalışması halinde tam tersi bir durum gözlenmiştir.

Üre ile glukoz arasında pozitif yönlü korelasyon görülmektedir. Glukoz düzeylerinin; kontrol grubuna göre diyabetik olmayan obez grubunda ve diyabetik olmayan obez grubuna göre dediyabetik obez grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği görülmektedir.

Sonuç olarak; çalışmamız obez erişkinlerde spermidin ve spermin düzeyini ölçen literatürdeki ilk çalışmadır. Diyabetik olmayan obezlerde spermidin ve spermin değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuş, ancak diyabetik obezlerde artan oksidatif stresle beraber spermidin ve spermin düzeylerinin diyabetik olmayan obezlere göre arttığı gözlenmiştir. BKİ ile spermidin arasındaki negatif yönlü korelasyon spermidin düzeyinin düşüklüğünün obeziteyi arttırdığını düşündürmektedir. Spermidin ve spermin düzeylerindeki farklılığın nedenini araştırmak amacıyla poliamin sentezi yapım ve yıkımında rol alan enzimlerle ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



8.SONUÇ

Bu çalışmamızda, obezitede, spermidin ve spermin düzeylerini ve oksidatif stres ile ilişkilerini araştırmayı hedefledik.

Çalışmaya katılan 114 bireyin BKİ değerlerine göre fazla kilolu ve obez olanlar olgu grubunu (85 birey) ve normal olanlar kontrol grubunu (29 birey) oluşturdu. 85 obez hastanın 56'sı diyabetik olmayan obez 29'u diyabetik obez idi.

Spermidin düzeyleri olgu ($1,80\pm 0,68$) grubunda, kontrol ($2,29\pm 0,79$) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,05$).Subgrup analizinde; diyabetik obezlerde, diyabetik olmayan obezgruba göre spermidin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği ($p<0,05$) ancak kontrol grubundan farklı olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

Spermin düzeyleri olgu (6,73) grubunda, kontrol (6,59) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).Subgrup analizinde; diyabetik obez grubta spermin düzeyleri kontrol grubuna ve diyabetik obez grubuna göre rakamsal olarak düşük bulunmakla beraber, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmedi ($p>0,05$).

TOS değerleri olgu grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diyabetik obez grubunun TOS değerlerikontrol grubunun TOS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diyabetik obez grubunun TOS değerleri obez grubunun TOS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

OSİ değerleri gruplar arası kıyaslandığında; diyabetik obez grubunun değerleri kontrol ve diyabetik olmayan obez grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

CRP değerleri olgu grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diyabetik olmayan obez ve diyabetik obez grubununCRP değerleri kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

HbA1c değerleri olgu grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). HbA1c değerleri olgu grubundakontrol grubunagre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde yüksek, diyabetik olmayan obez grubunun HbA1c değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde yüksek ve diyabetik obez grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Diyabetik obez grubunun HbA1c değerleri kontrol ve diyabetik obez gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Glukoz değerleri olgu grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diyabetik olmayan obez grubunun glukoz değerleri diyabetik obez grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$)

TOS ile BKİ arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$)

TOS ile TAK arasında negatif yönde bir korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$).

OS ile TAK arasında negatif yönde bir korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$).

OS ile TOS arasında pozitif yönde bir korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$).

Glukoz ile BKİ, TOS ve OSİ arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$)

HbA1c ile BKİ, TOS, OSİ ve Glukoz arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$)

Üre ile glukoz arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$)

Ürik asit ile BKİ, glukoz ve üre arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur ($p<0,01$)

CRP ile glukoz ve HbA1c arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$)

Spermidin ile BKİ ve ürik asit arasında negatif yönlü bir korelasyon, spermidin ile spermin arasında ise pozitif yönlü bir korelasyon görülmüştür ($p<0,05$).

9.KAYNAKLAR

1. Büyükuslu N., Erdoğan Eröz S. Poliaminler ve Kanser; Kanserli Hastaların Beslenmesinde Poliaminlerin Rollerini. MUSBED 2015;5(2):123-128.
2. Yıldırım B. 7,12-DMBA ile İndüklenen Rat Karaciğerinde Arjinaz, Nitrik Oksit Metabolitleri ve Ornitin Düzeyleri Üzerine İyon Kanal Blokerleri Etkisinin İncelenmesi. İÜ. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. Malatya 2009. 16-18
3. Prevention and management of the global epidemic of obesity. 1997. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, June, 3-5,).
4. World Health organization. 2008. Global strategy on diet physical activity and health. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/en/>
5. World Health Organization. 2016. Obesity and overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
6. Büyükuslu N., Yiğitbaşı T. Reaktif Oksijen Türleri ve Obezitede Oksidatif Stres. MUSBED 2015;5(3):197-203.
7. Liu JH., Wang W., Wu H., Gong X., Moriguchi T. Polyamines Function in Stress Tolerance: from Synthesis to Regulation, 13 October 2015. Front. Plant. Sci. 6:827.
8. Akın Y., Gülmez H., Sonbahar AE., İpekçi T., Yılmaz MO., Ateş E. Obezite ve Kadınlarda Stres Üriner İnkontinans. Ankara Med J, 2015, 15(4):226-230
9. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Mayıs 2014. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu.
10. Türkiye İstatistik Kurumu. Basın Odası Haberleri. 2015. Sayı:58.
11. Akbulut G., Özmen M., Besler T. Obezite. 2007. Bilim Teknik Dergisi. 3:2-15.
12. Eker E., Şahin M. Birinci Basamakta Obeziteye Yaklaşım. Sted 2002. Cilt.11 sayı:7;246-249
13. NCEP. May 2001. High Blood Cholesterol ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference.
14. Altunkaynak B.Z., Özbek E. Obezite Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri. 2006. Van Tıp Dergisi 13 (4):138-142.

15. Ayar K. Normal Kilolu, Kilolu ve Obez Bireylerin Obezite ve Obezite İlişkili Hastalıklar Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması. U.Ü. Tıp Fakültesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Bursa 2009. 1-16.
16. Murat B. Pre-Diyaliz, Hemodiyaliz ve Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Hastalarında İnsülin Direncinin Karşılaştırılması. Haydarpaşa Numune EAH. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul 2004.
17. Arslan M. ve ark. 2009. Metabolik Sendrom Kılavuzu. TEMD.
18. Demir AM., Vural Ö. Poliaminler: Fizyolojik Önemi ve Hastalıklar ile İlişkisi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 1995;12(1,2,3):287-294,
19. Liu C. The Role of Polyamine Acetylation in regulating Adipose tissue metabolism. In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Doctor of Philosophy January. Temple University. In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Doctor of Philosophy. 2012. 50-58
20. Pegg A.E. The Function of Spermine. International Union of Biochemistry and Molecular Biology. Volume 66, Number 1, January 2014, Pages 8–18.
21. Takahashi, T., and Kakehi, J. 2010. Polyamines: ubiquitous polycations with unique roles in growth and stress responses. *Ann. Bot.* 105, 1-6.
22. Casero, RA., and Pegg, AE. 2009. Polyamine catabolism and disease. *Biochem J.* 421, 323-338.
23. Igarashi, K., and Kashiwagi, K. 2006. Polyamine Modulon in *Escherichia coli*: genes involved in the stimulation of cell growth by polyamines. *J Biochem* 139, 11-16.
24. Klein S, Miret JJ, Algranati ID, Lustig ES. Effect of alphadifluoromethylornithine in lung metastases before and after surgery of primary adenocarcinoma tumors in mice. *Biol Cell.* 1985; 53: 33-36.
25. Liu C., Perez-Leal O., Barrero C., Zahedi K., Soleimani M., Porter C., Merali S. 2013. Modulation of polyamine metabolic flux in adipose tissue alters the accumulation of body fat by affecting glucose homeostasis. *Amino Acids.* 46:701–715.
26. Lopatin, A. N., Makhina, E. N. and Nichols, C. G. 1995. The mechanism of inward rectification of potassium channels: “long-pore plugging” by cytoplasmic polyamines. *J. Gen. Physiol.* 106, 923-955.
27. Seiler N, Sarhan S, Grauffel C, Jones R, Knodgen B, Moulinoux JP. 1990. Endogenous and exogenous polyamines in support of tumor growth. *Cancer Res.*50(16): 5077-5083.

28. Sadasivan S.K., Vasamsetti B., Singh J., Marikunte V., Oommen A.M., Jagannath M.R., Rao RP. 2014. Exogenous administration of spermine improves glucose utilization and decreases bodyweight in mice. *European Journal of Pharmacology*. 729;94–99
29. Kobayashi M, Xu YJ, Samejima K, Goda H, Niitsu M, Takahashi M, Hashimoto Y. 2003. Fate of orally administered 15N-labeled polyamines in rats bearing solid tumors. *Biol Pharm Bull*. 26: 285-288.
30. Büyüksulu N. Besinlerin Poliamin İçerikleri. *MUSBED* 2014;4(2):105-110
31. Yerlikaya P., ve Gökoğlu N., 2002. Gıdalarda Biyojen Aminler ve Önemi. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 6(12):24-30.
32. Karahan, A.G., 2003. Gıdalarda Biyojen Aminler. *Orlab On -Line Mikrobiyoloji Dergisi*, 1(5):21-32.
33. Uylaşer V., Konak A. 2004. Gıdalardaki Biyojen Aminler ve İnsan Sağlığı Açısından Önemi. *Gıda ve Yem Bilimi-Teknolojisi Dergisi*. 6:26-33
34. Bardocz S., Grant G, Brown D.S., Ralph A., Pusztai A. 1993. Polyamines in Food- Implications for Growth and Health. *J Nutr Biochem*. 4:66-71.
35. Pegg AE. 2008. Spermidine/spermine-N(1)-acetyltransferase: a key metabolic regulator. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294:E995–E1010
36. Zahedi K. et al. 2012. Hepatocyte-specific ablation of spermine/spermidine-N1-acetyltransferase gene reduces the severity of CCl4-induced acute liver injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 303: G546 –G560.
37. McCloskey DE, Pegg AE. 2003. Properties of the spermidine/spermine N1-acetyltransferase mutant L156F that decreases cellular sensitivity to the polyamine analogue N1, N11-bis(ethyl)norspermine. *J Biol Chem* 278:13881–13887
38. Linsalata M, Caruso MG, Leo S, Guerra V, Attoma B, Leo A. 2002. Prognostic value of tissue polyamine levels in human colorectal carcinoma. *Anticancer Res*. 22: 2465-2469.
39. Sadasivan SK., Vasamsetti B., Singh J., Marikunte VV., Oommen AM., Jagannathn MR., Rao RP. 2014. Exogenous Administration of Spermine Improves Glucose Utilization and Decreases Bodyweight in Mice. *European Journal of Pharmacology*. 729;94–99

40. Zasloff M., Williams JI., Chen Q., Anderson M., Maeder T., Holroyd K., Jones S., Kinney W., Cheshire K., McLane M. 2001. Aspermine-coupled cholesterol metabolite from the shark with potent appetite suppressant and antidiabetic properties. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.*25, 689–697.
41. Lockwood DH., Lipsky JJ., Meronk F., East LE., 1971. Actions of polyamines on lipid and glucose metabolism off at cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 44, 601–607.
42. Jell J., Merali S., Hensen ML., Mazurchuk R., Spornyak JA., Diegelman P., Kisiel ND., Barrero C., Deeb KK., Alhonen L., Patel MS., Porter CW., 2007. Genetically altered expression of spermidine/spermine N1-acetyl transferase affects fat metabolism in mice via acetyl-CoA. *J. Biol. Chem.* 282,8404–8413.
43. Yılmaz İ. Antioksidan İçeren Bazı Gıdalar ve Oksidatif Stres. 2010. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 17 (2) 143-153.
44. Sezer K., Keskin M. 2014. Serbest Oksijen Radikallerinin Hastalıkların Patogenezisindeki Rolü. *F.Ü.Sağ. Bil.Vet.Derg.* 28 (1): 49 – 56.
45. Gündoğdu S., Ertekin A. 2006. İnsanlarda Üst ve Alt Solunum Yolu enfeksiyonlarının Lipit Peroksidasyonu, Antioksidan Vitaminler ve Antioksidan Savunma Sistemleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması. *YYÜ Vet Fak Derg.* 17 (1-2):19-25
46. Antmen EŞ. 2005. Beta talasemide oksidatif stres. T.C.Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya ABD. YLTezi. Adana.
47. Tekin MH. Obezitede İnterlölin -33 Oksidatif Stres İlişkisinin Araştırılması. *Medipol Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Y.L. Tezi.* 2009 İstanbul.
48. Yalçın AS. Antioksidanlar. *Klin Gelis.* 11: 342-6.
49. Yonar SM., Yonar ME., Yöntürk Y. 2014. Gökkuşığı Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss Walbaum, 1792*)'nda Curcuminin Bazı Antioksidan Parametreler Üzerine Etkisi. *Firat Univ. Journal of Science* 26(1), 53-57.
50. Şanlıdağ E. Tip 2 Diyabet Hastalarında Okidatif Stres. 2014. 34-44.
51. Çavdar C., Sifil A., Çamsarı T. 1997. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology, Association* 3-4: 92-95
52. Engin MS. 2007. Taflan (*Laurocerasus officinalis Roem.*) Bitkisinin Meyve, Çekirdek ve Yapraklarının Mevsim Değişikliğine Göre Antioksidan Aktivitelerinin Belirlenmesi ve Fenolik Bilşik Tayini. 25-30.

53. Erel Ö. 2005. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*. 38;1103–1111.
54. Sırmatel F., Duygu F., Çelik H., Selek Ş., Sırmatel Ö., Gürsoy B., Eriş FN. 2006. Kronik Viral Hepatit Olgularında Total Oksidatif Seviye ve Total Antioksidan Kapasitenin Değerlendirilmesi. VIII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi (2-5 Eylül, Antalya)
55. Bustamante J1, Guerra L, Bredeston L, Mordoh J, Boveris A. 1991. Melanin content and hydroperoxide metabolism in human melanoma cells. *Exp Cell Res* 196(2):172-6.
56. Tuma DJ1. 2002. Role of malondialdehyde-acetaldehyde adducts in liver injury. *Free Radic Biol Med* 32(4):303-8.
57. Arslan M., Karaytuğ S., Cicik B. 2006. Bakırın Clarias lazera (Valenciennes, 1840)'da Doku Glikojen ve Serum Glukoz Düzeyi Üzerine Etkileri. *E.Ü. Su Ürünleri Dergisi* 23 - Ek (1/1): 23-27.
58. Mert N., Gündüz H., Akgündüz V., Akgündüz M. 2003. Merinos Melezi Koyunlarda Bazı Biyokimyasal Kan Parametreleri ile Verim Arasındaki ilişkiler III- Glikoz, Alkali Fosfataz, Seruloplazmin. *Turk J Vet Anim Sci* 27;583-588
59. Kaya Z. Tam kan sayım çıktılarının yorumlanması. *Dicle Tıp Dergisi*. 2013. 40 (3): 521-528.
60. Akgüneş E. Hasbal C., Dedeoğlu R., Yavaşlı B., Yolar L., Hatipoğlu S. 2007. Çocuklarda Demir Eksikliği Tarama Testi Olarak Eritrosit İndekslerinden RDW ve MCV'nin İrdelenmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi* 3:6-9
61. Azak A., Altundağ S., Sert H., Çınar S. 2008. Tip II Diabetes Mellituslu Hastalarda Akut Yorgunluk Sendromu ve Etkileyen Faktörler. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*. 22 (2): 73 – 76
62. Güven B., Can M., Eskici Z. 2011. Hemoglobin Varyantının HbA1c Ölçümüne Etkisi. *Fırat Tıp Dergisi*. 16(2): 97-99
63. Sinan V. Hipotiroidili ve Hipertiroidili Hastalarda HbA1c Düzeyi. Dr. Lutfu Kırdar Kartal EAH. Uzmanlık Tezi. 2006 İstanbul. 5-9.
64. Uludüz D., Duman T. İnmede Birincil ve İkincil Korunma: Diabetes Mellitus Olgularına Yaklaşım. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2013; 20(1): 1-6.

65. Ayaşan T. Süt İneklerinin Beslenmesinde Süt Üre Nitrojenin Önemi. GOÜ. Ziraat Fakültesi Dergisi, 2009, 26(2), 27-33.
66. Duman C., Erden F. 2004. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerine Yönelik Biyokimyasal Laboratuvar Verilerinin Kısa Yorumu. Sted. cilt 13. sayı 7. 261.
67. Şengül E., Binnetoğlu E., Yılmaz A. 2011. Kronik Böbrek Hastalarında Serum Ürik Asit Düzeyi ile Glukoz, HbA1c, Lipid Profili, Vücut Kitle İndeksi ve Kan Basıncı Arasındaki İlişki. Deü Tıp Fakültesi Dergisi. Cilt 25. Sayı 3. Eylül 163 – 168.
68. Özdemir E. 2009. Karaciğer ve Böbrek Yetmezliğinde Hastaların İnvaziv Enfeksiyonlarında CRP Yanıtının Değerlendirilmesi.
69. Topuzoğlu S. 2009. Yenidoğan Sepsisinin Tanı ve İzleminde C-Reaktif Protein ile Prokalsitonin Değerlerinin Karşılaştırılması. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları EAH. Uzmanlık Tezi. 2009 İstanbul.
70. Şişman A.R., Küme T. Akan P., Tuncel P. 2007. C-Reaktif Protein: Klinik Önem, Ölçüm Yöntemlerindeki Gelişmeler, Preanalitik ve Analitik Değişkenlikler. Türk Klinik Biyokimya Derg. 5(1): 33-41.
71. Dai Z., Wu Z., Wang J., Wang X., Jia S., Bazer F. W., Wu G. Analysis of polyamines in biological samples by HPLC involving pre-column derivatization with o-phthalaldehyde and N-acetyl-L-cysteine. 25 February 2014. Amino Acids.
72. Erel O. 2004. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radicalcation. ClinBiochem 37: 277-85.
73. Sacks DB. 1996. Carbohydrates. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 351-374.
74. Karaboz İ., Kayar E., Akar S. 2008. Flow Sitometri ve Kullanım Alanları. Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi TR. Cilt: 06 Sayı: 2 Sayfa: 01-18.
75. Zander R, Lang W, Wolf HU. 1984. Alkaline haematin D-575, a new tool for the determination of haemoglobin as an alternative to the cyanhaemoglobin method. I. Description of the method. Clin Chim Acta 136:83-93.
76. http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Kanda%20Arka%20Azot%20Maddeleri%20Ve%20B%C3%B6brek%20Fonksiyon%20Testleri.pdfErişim tarihi:22.11.2016

77. Price CP, Trull AK, Berry D, 1987. Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein. *J Immunol Methods* 99:205-211
78. Eda S, Kaufmann J, Roos W, et al. 1998. Development of a New Microparticle-Enhanced Turbidimetric Assay for C-reactive Protein with Superior Features in Analytical Sensitivity and Dynamic Range. *J Clin Lab Anal* 12:137-144.
79. Kılıç T. 2010. Obezite ile oksidatif stresin altında yatan mekanizmalar: Leptin ve adiponektinin rolü, *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 10. 5397.
80. Özben T. 2007. Oxidative stress and apoptosis: impact on cancer therapy. *J Pharm Sci.* 96(9):2181-2196.
81. Kaya ve ark. 2012. Term Gebeliklerde Maternal Beden Kitle İndeksi ile Serum Total Antioksidan Düzeyinin İlişkisi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 32(6)
82. Rider JE, Hacker A, Mackintosh CA, Pegg AE, Woster PM, Casero Jr RA. 2007. Spermine and spermidine mediate protection against oxidative damage caused by hydrogen peroxide. *Amino Acids* 33: 231–240.
83. A. Gugliucci. 2009. “Blinding” of AMP-dependent kinase by methylglyoxal: A mechanism that allows perpetuation of hepatic insulin resistance?. *Medical Hypotheses* 73 921–924
84. Singh F. Et. Al. Insulin-like growth factor I in skeletal muscle after weight-lifting exercise in frail elders. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* Published 1 July 1999 Vol. 277 no. 1.
85. Catoi AF., Parvu A., Galea RF., Mureşan A., Catoi C. 2013. Nitric oxide, oxidant status and antioxidant response in morbidly obese patients: the impact of 1-year surgical weight loss. *Obes Surg.* 23(11):1858-63.
86. Pilar Codon~ er-Franch, Sandra Tava´ rez-Alonso, Rosa Murria-Estal, Guadalupe Herrera-Martín, and Eulalia Alonso-Iglesias. . Polyamines Are Increased in Obese Children and Are Related to Markers of Oxidative/Nitrosative Stress and Angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2011, 96(9):2821–2825.
87. Feldman EJ., Aures D., Grossman MI. 1978. Epidermal Growth Factor Stimulates Ornithine Decarboxylase Activity in the Digestive tract of mouse. *Proceedings of the society for experimental biology and medicine* 159,400402.

88. Campbell RA. 1987. Polyamines and Uremia. *Advances in Experimental Medicine and Biology* pp 47-54.
89. Eisenberg T. et al. 2009. Induction of Autophagy By Spermidine Promotes Longevity. *Nature Cell Biology* 11, 1305 – 1314.
90. Pucciarelli S. and e.t.c. Spermidine and Spermine are Enriched in Whole Blood of Nona/Centenarians. *January 2013, 15(6): 590-595.*
91. Ali MA1, Strandvik B, Palme-Kilander C, Yngve A. Lower polyamine levels in breast milk of obese mothers compared to mothers with normal body weight. *J Hum Nutr Diet.* 2013 Jul;26 Suppl 1:164-70. doi: 10.1111/jhn.12097. Epub 2013 Apr 30.
92. Pirinen E. Ve et. al. Enhanced Polyamine Catabolism Alters Homeostatic Control of White Adipose Tissue Mass, Energy Expenditure, and Glucose Metabolism. *Molecular and Cellular Biology*, July 2007, p. 4953–4967.
93. Chielle EO of salivary oxidative parameters in overweight and obese young ad, Casarin JN. *Evaluation ults. Arch Endocrinol Metab.* 2016 Nov 24:0.

10.ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.5739
Konu : Etik Kurulu Kararı

21/04/2016

Sayın Doç. Dr. Türkan YİĞİTBAŞI

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Obezitede; Spermidin ve Spermin Düzeyleri ve Oksidatif Stres İle İlişkisi" isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

EK:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 21.04.2016 tarihinde e-imzalanmıştır.
Evrağımızı <http://ehys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 5986846EX7 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi
Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU




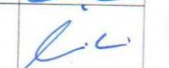


BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obezitede; Spermidin ve Spermin Düzeyleri ve Oksidatif Stres ile İlişkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Türkan YİĞİTBAŞI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	11.04.2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	11.04.2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 205		Tarih: 20/04/2016	
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK
--------------------------------	-----------------------

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. 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. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	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"/>	
Öğr. Gör. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	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"/>	

* :Toplantıda Bulunma

11.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Nurcan	Soyadı	GÖKTÜRK
------------	--------	---------------	---------

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	İnönü Üniversitesi / Fen-Edebiyat Fakültesi / Biyoloji	2005
Lise	Malatya İmam Hatip Lisesi	2000

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl – Yıl)
Doğanşehir METEM Lisesi/Ücretli Biyoloji Öğretmenliği	MEB	09.2007-06.2008
Ferizli Kaymakamlığı/Veri Hazırlama ve Kontrol İşletmeni	İçişleri Bakanlığı	08.2008-07.2010
Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi/Biyolog	Sağlık Bakanlığı	07.2010-11.2016

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Orta	Orta	Orta

	Sayısal	Eşit ağırlık	Sözel
ALES Puanı	71	74	68

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office Programları	iyi

