



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

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

Sevilay TARAKÇI ZORA

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nesrin EMEKLİ

İstanbul- 2016

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında benden desteğini esirgemeyen ve bana rehberlik eden sevgili danışman hocalarım Medipol Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nesrin EMEKLİ ve Doç. Dr. Türkan YİĞİTBAŞI' na çok teşekkür ederim.

Bana Yüksek Lisans yapma olanağı sağlayan İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Müdürü Sayın Prof. Dr. Bülent TEKİNSOY' a , Laboratuvarlar Sorumlusu Sayın Veli Bülent UÇAR' a , tüm laboratuvar çalışanları Dr. Esat BONABI, Saliha Şehnaz ŞAHİN , Arta FEJZULLAHU, Ersin KILIÇ, Ersoy ULUDAĞ, Ahmet AKÖZ, Süleyman İNCE, Burcu YILMAZ, Cemre KAYA, Esra KILIÇ ve Gül Şirin USTABAŞI' na yüksek lisans boyunca beni her konuda destekledikleri için çok teşekkür ederim.

Yüksek Lisans Tez yazımı sırasında bilgilerini benimle paylaşan değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Mustafa ASLAN, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ÇAKAN, Doç. Dr. Aslı BAYSAL ve Dr. Ender COŞKUNPINAR' a çok teşekkür ederim.

Hasta kanları toplanması ve laboratuvar aşamasında bana çok büyük destek olan sevgili arkadaşım Ramila HAJIYEVA' ya teşekkür ederim.

İstatistiksel analiz sırasında bizden yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Pakize YİĞİT' e teşekkür ederim.

Beni özveriyle destekleyen , sürekli arkamda olan , benden desteğini esirgemeyen, her yaptığım işte bana yol gösteren , akıl veren canımdan çok sevdiğim ANNECİĞİM, BABACIĞIM , KARDEŞLERİM ve sevgili EŞİM' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

TABLO ALTLARI

Tablo 4.1.1: Vücut Kitle İndeksi (VKİ)' ne göre Aşırı Kilo Ve Obezitenin Sınıflandırılması

Tablo 4.1.2: Bel Çevresine Göre Hastalık Riski

Tablo 4.2.1: Bazı ülkelerin obezite prevalansları ($BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$)

Tablo 4.3.3.1: Obezite İle Görülen Genetik Sendromlar

Tablo 4.4.1: Obezitenin Yol Açtığı Sağlık Sorunları

Tablo 4.4.2.1: NCEP' e göre Metabolik Sendrom Kriterleri

Tablo 5.6.3.1: Total Antioksidan Deneyi kontrol ve hasta kanlarının çalışma şekli

Tablo 5.7.3.1: Total Oksidan Deneyi kontrol ve hasta kanlarının çalışma şekli

Tablo 6.1.1: Kontrol ve obez grubun demografik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması(Ort \pm SD)

Tablo 6.1.2: Normal, Fazla Kilolu ve Obez Grupların Demografik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Tablo 6.1.3: Kontrol Bireylerin Grelin Sonuçlarının Diğer Parametreler ile Korelasyonu

Tablo 6.1.4: Obez Bireylerin Grelin Sonuçlarının Diğer Parametreler ile Korelasyonu

Tablo 6.1.5: Klinik Laboratuvar Parametreleri ile Grelin, TOS, TAS, OSI ve BMI Arasındaki Korelasyon

Tablo 6.2.1: Kontrol ve Obez Bireylerin Ortalama Grelin Değerleri

Tablo 6.2.2: Obez Bireylerin BMI ve Grelin arasındaki Korelasyon

Tablo 6.3.1: Kontrol ve Obez Bireylerin TOS Değerleri

Tablo 6.4.1: Kontrol ve Obez Bireylerin TAS Değerleri

Tablo 6.5.1: Kontrol ve Obez Bireylerin OSI Değerleri

Tablo 6.6.1: Kontrol ve Obez Bireylerin Glukoz Değerleri

Tablo 6.6.2: Kontrol ve Obez Bireylerin İnsulin Değerleri

Tablo 6.7.1: Kontrol ve Obez Bireylerin HbA1c Değerleri

Tablo 6.7.2: Obez Bireylerin HbA1c Değerleri

Tablo 6.8.1: Kontrol ve Obez Bireylerin T.Kolesterol (TC), HDL-C, LDL-C ve TG Değerleri

Tablo 6.9.1: Kontrol ve Obez Bireylerin CRP Değerleri

ŞEKİL ATTLARI

Şekil 4.1.1: Adiposit Hücrelerin Gelişimi

Şekil 4.2.1: Ülkemizde Bölgelere Göre Obezite Görülme Sıklığı

Şekil 4.4.1: Aşırı Beslenmenin İmmun Sistem Üzerine Etkileri

Şekil 4.4.2.1: Metabolik Sendrom Sebepleri

Şekil 4.5.1: Yağ Hücresinden Salınan Proteinler

Şekil 4.5.2.1.1: Ghrelin Molekülünün 28 Aminoasitlik Yapısı

Şekil 4.5.4.1: Ghrelin Reseptörü

Şekil 4.5.4.2.1: Hipofizden Salınan Büyüme Hormonu Regülasyonu

Şekil 5.5.1.1.1: ELİSA Deneyi Prensipli

Şekil 5.6.2.1: 10 Kat Dilüsyon Gösterimi

Şekil 6.2.1: Kontrol ve Obez Bireylerin Ghrelin Değerleri

Şekil 6.2.2: Ghrelin Kalibrasyon Eğrisi

Şekil 6.3.1: Kontrol ve Obez Bireylerin TOS Değerleri

Şekil 6.4.1: Kontrol ve Obez Bireylerin TAS Değerleri

Şekil 6.5.1: Kontrol ve Obez Bireylerin OSI Değerleri

Şekil 6.6.1: Kontrol ve Obez Bireylerin Glukoz Değerleri

Şekil 6.6.2: Kontrol ve Obez Bireylerin İnsülin Değerleri

Şekil 6.7.1: Kontrol ve Obez Bireylerin HbA1c Değerleri

Şekil 6.8.1: Kontrol ve Obez Bireylerin T.Kolesterol (TC), HDL-C, LDL-C ve Trigliserit (TG) Değerleri

Şekil 6.9.1: Kontrol ve Obez Bireylerin CRP Değerleri

KISALTMALAR

ACTH	:Adrenokortikotropin Hormonu
AgRP	:Aqouti Related Protein
AKŞ	:Açlık Kan Şekeri
ARC	:Hipotalamik Arkuat Nükleus
BMI	:Body Mass Index (Vücut Kütle İndeksi)
CART	:Amphetamine Regulated Transcript
CETP	:Ester Transpeptidaz
CRH	:Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRP	:C-Reaktif Protein
DM	:Diabetes Mellitus
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
ELİSA	:Enzim İmmunuassay Yöntemi
GH	:Büyüme Hormonu
GHS	:Büyüme Hormonu Salgılatıcısı
GHS-R	:Büyüme Hormonu Salgılatıcısı Reseptörü
HDL	:Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HL	:Hepatik Lipaz
HRP	:Horseradish Peroxidase
HT	:Hipertansiyon
IL-6	:İnterlökin-6
IR	:İnsülin Rezistansı
LDL	:Düşük Dansiteli Lipoprotein
LEP	:Leptin Geni
L-NAME	:L arginin Methyl Ester
m RNA	:Mesajcı Ribonükleik Asit
MC4R	:Melanokortin 4 Reseptör Geni
MCH	:Melanin Konsantre Edici Hormon
NCEP	:Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı
NHANES III	:National Health and Nutrition Examination Survey III

NOS	:Nitrik Oksit Sentaz
NPY	:Neuropeptit Y
OSI	:Oksidatif Stres İndeksi
PAI-1	:Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PCR	:Polimeraz Change Reaction
POMC	:Pooopiamelanokortin Prohormon Geni
RAAS	:Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RELM	:Rezistin Like Molecules
ROT	:Reaktif Oksijen Türleri
SSS	:Sempatik Sinir Sistemi
TAS	:Total Antioksidan Tayini
TBSA	:Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
TEKHARF	:Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri
TG	:Trigliserit
TNF- α	:Tümör Nekroz Faktörü- α
TOCBİ	:Türkiye Orta Çağında Büyümenin İzlenmesi
TOS	:Total Oksidan Tayini
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi
VLDL	:Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Tez Onayı	i
Beyan	ii
Teşekkür	iii
Tablo Altları	iv-v
Şekil Altları	vi
Kısaltmalar	vii-viii
İçindekiler	ix-xi
1.ÖZET	1
2.ABSTRACT	2
3.GİRİŞ VE AMAÇ	3-5
4.GENEL BİLGİLER	6
4.1.Obezite ve Obezitenin Tanısı	6-7
4.2.Obezitenin Prevalansı	8-10
4.3.Obezitenin Etiyolojisi	11
4.3.1.Yaş	11
4.3.2.Cinsiyet	11
4.3.3.Genetik	11-13
4.3.4.Beslenme Alışkanlıkları	13
4.3.5.Fiziksel Aktivite	13-14
4.3.6.Eğitim Düzeyi	14
4.4.Obeziteye Bağlı Patolojiler	14-17
4.4.1.Obezite ve Hipertansiyon	17-18
4.4.2.Obezite ve Metabolik Sendrom	18-20
4.4.3.Obezite ve İnsülin Direnci	20-21
4.4.4.Obezite ve Kalp Hastalıkları	21
4.5.Obezitede Yağ Dokusunda Bulunan Adipokinler	21-22
4.5.1.Grelın	22

4.5.2.Grelin Moleküler Yapısı ve Özellikleri.....	23-24
4.5.3.Grelin Sentezi ve Salgılanması	24
4.5.4.Grelinin Obezite, Diğer Molekül ve Sistemlerle İlişkisi.....	24-26
4.5.4.1.Grelin ve Obezite	26
4.5.4.2.Grelin ve Büyüme Hormonu.....	27-28
4.5.4.3.Grelin ve Nitrit Oksit (NO	28
4.5.4.4.Grelin ve Gastrointestinal Sistem.....	28-29
4.5.4.5.Grelin ve Kardiyovasküler Sistem	29
4.5.4.6.Grelin ve Yağ Dokusu.....	29
4.5.4.7.Grelin ve Diğer Endokrin Sistem.....	29
4.6. Yağ Dokusunda Bulunan Diğer Adipokinlere Örnekler	30
4.6.1.Leptin	30
4.6.2.Apelin.....	30
4.6.3.Visfatin.....	30-31
4.6.4.İnterlökin – 6 (IL-6)	31
4.6.5.Adipsin	31
4.6.6.Adiponektin.....	31-32
4.6.7.Tümör Nekroz Faktörü (TNF – α)	32
4.6.8.Plazminojen Aktivatör İnhibitörü – 1 (PAI-1).....	32
4.6.9.Rezistin	32-33
4.7.Total Oksidan Ve Antioksidan Kapasitesi	33
5.MATERYAL VE METOD	34
5.1.Kullanılan Kimyasal Maddeler	34
5.2.Kullanılan Araç ve Gereçler.....	34
5.3.Hasta ve Kontrol gruplarının demografik özellikleri.....	35
5.4.Hasta Örneklerinin Alınması ve Saklanması	35
5.5.Kan Örneklerinden İncelenen Parametreler ve Yöntemleri.....	35
5.5.1.Elisa Yöntemi ile Serumda Grelin Ölçülmesi.....	35
5.5.1.1.Deneyin Prensipleri	36
5.5.1.2.Kullanılan materyaller.....	37
5.5.1.3.Solüsyonların hazırlanması	37-38

5.5.1.4.Deneyin yapılışı	39-40
5.5.2.Serum Glukozu Tayini	40
5.5.3.İnsulin Tayini	40-41
5.5.4.HbA1c Tayini.....	41-42
5.5.5.Kolesterol Tayini.....	42
5.5.6.HDL Kolesterol Tayini	42-43
5.5.7.LDL Kolesterol Tayini.....	43-44
5.5.8.Trigliserit Tayini	44-45
5.5.9.CRP Tayini.....	45
5.6.Total Oksidan Tayini.....	45
5.6.1.Deneyin prensibi	45
5.6.2.Kullanılan çözeltiler	45-47
5.6.3.Deneyin yapılışı	48
5.7.Total Antioksidan Tayini	48
5.7.1.Deneyin prensibi	48
5.7.2.Kullanılan çözeltiler	49-51
5.7.3.Deneyin yapılışı	51-52
5.8.İstatistiksel Analiz.....	52
6.BULGULAR.....	53
6.1.Yaş Ve Demografik Ölçüm Değerleri	53-56
6.2.Obez Olmayan Sağlıklı Bireylerin ve Obez Bireylerin Grelin Değerleri.....	58-59
6.3.Obez Olmayan Sağlıklı Bireylerin ve Obez Bireylerin Total Oksidan Değerleri	59
6.4.Obez Olmayan Sağlıklı Bireylerin ve Obez Bireylerin Total Antioksidan Değerleri	60
6.5.Obez Olmayan Sağlıklı Bireylerin ve Obez Bireylerin Oksidatif Stres Değerleri	61
6.6.Obez Olmayan Sağlıklı Bireylerin ve Obez Bireylerin Glukoz ve İnsulin Değerleri	62-63

6.7.Obez Olmayan Sağlıklı Bireylerin ve Obez Bireylerin HbA1c Değerleri.....	64
6.8.Obez Olmayan Sağlıklı Bireylerin ve Obez Bireylerin Total Kolesterol, HDL Kolesterol, LDL Kolesterol ve TG Değerleri	65
6.9.Obez Olmayan Sağlıklı Bireylerin ve Obez Bireylerin CRP Değerleri.....	66
7.TARTIŞMA VE SONUÇ	67-82
8.KAYNAKLAR.....	83-92
9.ETİK KURUL ONAYI	
10.ÖZGEÇMİŞ	

1. ÖZET

SERUMDA GRELİN OKSİDATİF STRES VE OBEZİTE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Obezite vücutta yağ birikimi ile karakterize multifaktöriyel, kronik bir hastalıktır. Salgıladığı adipokinler bioaktif olarak enerji tüketiminde ve inflamasyonda rol aldığı için bu çalışmada obezlerde grelin ve oksidatif stres düzeylerini, obezite ile ilgili diğer parametreler ile karşılaştırmayı amaçladık.

Bu çalışmada 61 obez ve 24 kontrol ile çalışıldı. Serumda grelin düzeyleri ELİSA, TAS ve TOS Erel yöntemi ile, Glukoz, insülin, insülin dirençleri, TG, LDL-C, HDL-C, TG düzeyleri fotometrik, HbA1c ve CRP immünokemilüminesans yöntemle çalışıldı. HOMA-IR yöntemi ile insülin rezistansı hesaplandı.

Obez ve kontrol grubunda grelin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Obez grupta BMI ile grelin arasında negatif bir korelasyon saptandı ($p<0,05$). Total oksidan seviyeleri obez ve kontrol grup arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Total antioksidan seviye obezlerde kontrol grubuna göre düşük, oksidatif stres değeri obezlerde kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Glukoz, HbA1c ve İnsülin direnci arasında obez ve kontrol grup arasında fark vardı ($p<0,05$). TG değerleri obezlerde artmış, Total kolesterol, LDL-C, HDL-C ise değişmemiştir. ($p>0,05$). İki grup arasında CRP seviyeleri farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Sonuç olarak iştah merkezinde rol alan grelin ve obezite ilişkisinin tedavi amacıyla kullanılabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Obezite, Grelın, TAS, TOS, CRP, Glukoz

Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi tarafından 86770134-604/101 nolu proje ile desteklenmiştir.

2. ABSTRACT

INVESTIGATION OF GHRELIN OXIDATIVE STRESS AND OBESITY RELATIONSHIP IN SERUM

Obesity is a multifactorial chronic disease characterized by fat accumulation in the body. Because of secretion of adipokines that plays an important role in energy consumption as bioactive and inflammation, the present study aims to compare the ghrelin and oxidative stress levels with other parameters related to obesity in obese patients.

This study was performed in 61 obese and in a control group that included 24 people. Ghrelin levels were measured by ELISA method. TAS and TOS levels by Erel method; glucose, insulin, insulin resistances; TG, LDL-C, HDL-C, TG levels were measured with photometric method. Subsequently HbA1c, CRP levels were measured with chemiluminescence immunoassay method. Insulin resistance was measured by HOMA-IR method.

There was no significant difference of ghrelin levels in obese and control groups ($p>0,05$). There was found a negative correlation between BMI and ghrelin levels in obese group ($p<0,05$). Total antioxidant level was observed to be lower in obese compared to control group, while oxidative stress level was found to be significantly higher than the obese group ($p<0,05$). There was found a difference between obese and control group among glucose, HbA1c and insulin resistance ($p<0,05$). TG levels were found to be increased in obese; whereas TC, LDL-C, HDL-C levels did not show any change ($p>0,05$). The two groups showed no significant difference between CRP levels ($p>0.05$).

Consequently, in order to apply ghrelin and obesity relationship for treatment purposes that has a significant role in appetite center further studies are needed in this direction

Key Words: Obesity, Ghrelin, TAS, TOS, CRP, Glucose

This study was supported by Istanbul Medipol University Research Projects under the No. 86770134-604/101 project

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite vücuttaki yağ miktarının artmasıdır. Adipoz doku olarak da bilinen yağ dokusunun özellikleri organdan organa değişir. Yağ dokusunun visseral ve subkutan gibi farklı tipleri vardır ve bunların sağlıkla ilgili fonksiyonları farklıdır. Subkutan yağ dokusundan gelen serbest yağ asitleri periferel dokular tarafından kullanıldığı halde, visseral yağ dokusunda gelen serbest yağ asitleri karaciğerde trigliserid sentezine oradan da dolaşıma geçerler. Yağ dokusu hücrelerinin içerdiği yağ damlacıklarına göre beyaz yağ dokusu ve yeni doğanda bulunup sondan kaybolan kahverengi yağ dokusu olarak isimlendirilir. Günümüzde yağ dokusu sadece yağ deposu değil, diğer organları etkileyen, haberleşmeyi sağlayan bu görev nedeniyle çok sayıda kimyasal haberciyi, yağ dokusunun sitokinini (adipokin) sentezleyen ve salgılayan bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir, Yiğitbaşı ve Emekli(1), Skaris (2), Haslam ve ark.(3).

Temelde obezite alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması şeklinde tarif edilmekle birlikte, beslenme ve fiziksel aktivite dışında metabolik, hormonal, hipotalamik, psikolojik, sosyo kültürel faktörlerin de önemli olduğu bildirilmektedir, Kaya A (4), Trayhurn (5). İştah ile ilgili merkezler hipotalamusedir. Çeşitli hormonların ve yağ dokusundan salınan çeşitli adipokinlerin etkisi altında açlık ve tokluk hissini vermektedir. Obezitenin kalıtsal nedenleri de ihmal edilemeyecek boyuttadır. Her iki ebeveyni obez olan çocuğun obez olma şansızlığı % 80 iken, ebeveynlerinden birinin obez olması ya da obez olmaması bu şansızlığı azaltmaktadır, Stunkard (6).

Obezitede adipozitler sentezledikleri $TNF\alpha$, IL-6 gibi sitokinleri kana verirler. Dolaşımla karaciğere ve kasa giden bu sitokinler insülin direncine neden olur, Kumari (7). Bu sitokinler aynı etkiyi yağ dokusunda da oluştururlar. İnsülin duyarsızlığında lipoliz artar, kasa glukoz girişi engellenir. Bir taraftan $TNF\alpha$, IL-6 gibi sitokinlerin kanda artması diğer taraftan metabolizmadaki dengelerin bozulması nedeniyle inflamasyon ve metabolik sendrom kaçınılmaz olur, Kwon (8). Bu nedenle

obezite insülin direnci sendromunun bileşeni insülin direnci de metabolik sendromun anahtarıdır, Knights ve ark (9), Yiğitbaşı ve ark. (10).

İştah merkezinde rol alan peptidlerden biri olan grelinin iştahı arttırdığı ve obeziye neden olduğu bildirilmiştir. İştah hormonu olan grelinin açlıkta arttığı, öğünlerden sonra özellikle glukoz ve yağ oranı yüksek olan yiyecekler alındığında azaldığı belirlenmiştir. Cinaz ve ark (11), obez grupta açlık ve tokluk grelin seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar ayrıca grelinin vücut kitle indeksi ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Murphy ve Bloom (12), sağlık kişilere intravenöz grelin enjekte edildiğinde iştahın çok arttığı görülmüştür, Temel üretim yeri mide olan iştah açıcı grelinin kan düzeylerinin diyetle, ekzersizle, çocukluk çağında, erişkinde, cinsiyete bağlı olarak farklı düzeyler gösterdiği, inflamasyonda değiştiği bildirilmektedir, Gueugnon ve ark (13), Pacifico ve ark (14).

Grelın yemek yemeyi ve gastrik motiliteyi uyarır. Bu nedenle obezite ile mücadelede araştırılması gereken bir hormondur. Yapılan çalışmalar vücut kitle indeksi arttıkça plazma grelin seviyesinin azaldığını göstermiştir Cao ve ark (15). Plazma grelin düzeyinin obezlerde ve tip 2 diyabetik hastalarda düşük olması, insanlarda obeziteye ve insülin direncine karşı koruyucu olabilir mi? düşüncesini ortaya atmaktadır. Grelinin insülin üzerine etkisi tartışmalıdır.

Obezite artan lipid peroksidasyonu ile ilişkilidir. Malondialdehid(MDA) lipid peroksidasyon düzeyini yansıtan biyolojik bir belirteçtir. MDA seviyelerinin obez ve obez olmayan sağlıklı bireyler arasında ve vücut kitle indeksi ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Obezitede artan lipid peroksidasyonu hücre membranlarının yapı ve bütünlüğünü etkilediğinden dolayı geçirgenliği bozabilmektedir. Obezitede artmış yağ dokusundan salgılanan proenflamatuar sitokinler yüksek miktarda serbest oksijen radikalleri oluşturarak lipid peroksidasyonuna neden olur. Trayhurn ve Wood (16), Yudkin (17).

Vücutta oluşturulan radikallerin oksidatif etkileri antioksidan sistem tarafından engellenmektedir. Oksidatif stres sonucunda protein, lipid, nükleik asid ve enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması sonucu lipid peroksidasyonu ve

reaktif oksijen ürünleri açığa çıkarak organizmada hücresel hasara yol açarak birçok hastalığın patogeneğinde kritik rol oynar. Obezite bunlardan biridir, Söylemez ve ark (18), Yiğitbaşı ve Büyüksü (19). Oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu oksidatif stres oluşmaktadır. Oksidatif stresin oluşması birçok faktörün etkisi sonucu oluşmaktadır. En başta gelen nedeni ise insanların fizyolojisidir. Çünkü insanlar aerobik canlılar oldukları için oksijen tüketirler. Bunun sonucu olarak özellikle elektron transport reaksiyonları sonucu serbest oksijen radikallerinin üretimi artar, Capel ve Dorrell (20), Yang ve ark (21), Myara ve ark (22).

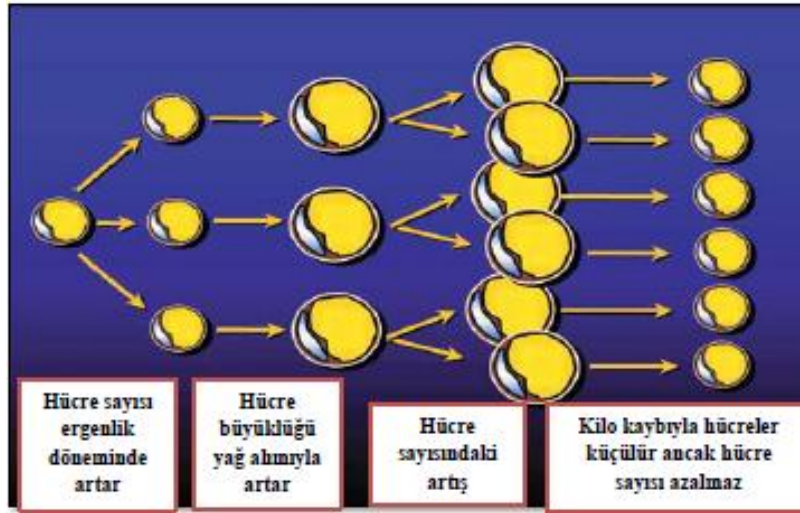
Obezite prevalansı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Ancak tüm ülkelerde giderek artan obezite ülkelere mali yükümlülüğü de beraberinde getirdiği için obezitenin önlenmesi ile ilgili araştırmalar günümüzde önem kazanmıştır. Dünyada 500 milyon kişinin obez olduğu bu sayının içinde çocukların da önemli bir yer tutması dikkati çekmektedir. Yapılan çalışmalar obeziteyi önlemek için yapılan çalışmaların sigaranın önüne geçtiğini göstermektedir. Obezitenin önlenmesi ve tedavisi için yeni keşfedilen adipokinlere ümit verici gözle bakılmaktadır. Bu adipokinlerin yapısal özellikleri ve vücuttaki etkileri anlaşıldıkça bilinmeyenlerin açıklanması mümkün olacaktır. Biz de bu bilgilerden yola çıkarak etkileri henüz anlaşılmaya başlayan grelinin obez ve obez olmayan bireylerde etkisini değişik parametrelerle birlikte incelemeyi amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Obezite ve Obezitenin tanısı

Obezite genel olarak bedenın yağ kütlesinin yağsız kütleyle oranının aşırı artması sonucu, boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının belirli düzeyin üzerine çıkması olarak tanımlanırken DSÖ' nün tanımına göre obezite, sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı derecede yağ birikmesidir, Emekli (23), Semin (24).

Vücut kompozisyonu esas olarak yağsız vücut kitlesi ve yağ kitlesinden oluşmaktadır, Semin (24), Köşkenli (25). Alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması sonucunda biriken yağ hücreleri bölünür ve sayıları hızlı bir şekilde artarak obezite oluşumuna neden olmaktadır, Kazma (26) (Şekil 4.1.1).



Şekil 4.1.1. Adiposit Hücrelerin Gelişimi, Kazma (26)

Çeşitli araştırmacılar obeziteyi vücut yağ dağılımına göre ve yağ hücresine göre sınıflandırabilmektedir, Böber (27).

Vücut yağ dağılımına göre: Vücutta yağlanmanın yerleşim yerine göre Bouchard tarafından üç tip şişmanlık tanımlanmıştır.

- Tip-1:** Vücut yağı tüm vücutta benzer oranlarda dağılmaktadır, ovoid tip olarak isimlendirilir.

- b. **Tip-2:** Viseral yağ karın bölgesinde yoğunlaşmıştır ve elma tip şişmanlık olarak isimlendirilir.
- c. **Tip-3:** Uyluk ve kalça da yağ depolanmasıdır ve armut tip şişmanlık olarak adlandırılmaktadır.

Yağ hücresine göre: İnsan vücudundaki yağ miktarının artması, yağ hücreleri sayısı ve hacmindeki artışı ile oluşur.

Obezitenin Tanısı: Vücut yağ oranını doğrudan ölçmek güç olduğundan vücut kitle indeksi (VKİ) gibi ölçümler kullanılmaktadır. VKİ, yetişkinlerde aşırı kilo ve obezite varlığının göstergesidir. Vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanmaktadır, Köşkenli (25), Geneva (28).

$$\text{Vücut kitle indeksi (VKİ)} = \frac{\text{VÜCUT AĞIRLIĞI (kg)}}{\text{BOY m} \times \text{BOY (m)}}$$

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 25 kg/ m² ve üzeri vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerini normal kabul ederken, 30 kg/ m² ve üzeri değerleri obez olarak değerlendirmektedir, Ayar (29), Köşkenli (25) (Tablo 4.1.1). Abdominal obezite, koroner arter hastalığı (KAH) bakımından bir risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/ m²' den yüksek olan erişkinlerde ölüm riski artmaktadır.

Başka bir obezite tanısına göre bel çevresinin, kalça çevresine oranı kadınlarda 0,85' den ve erkeklerde 1' den büyük olması erkek tipi obezite olarak tanımlanmaktadır. Bel çevresinin ölçümü erkeklerde 94 cm ve kadınlarda 80 cm üzerinde olması hastalık riskinin artmasına neden olmaktadır, Kayar ve Utku (30), Geneva (28) (Tablo 4.1.2). Bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm koroner kalp hastalığı ve metabolik hastalıklar için risk artışını göstermektedir, Şanlı (31).

Tablo 4.1.1: Vücut kitle indeksi (VKİ)' ne göre aşırı kilo ve obezitenin sınıflandırılması

Sınıflandırma	VKİ (kg/m ²)
Düşük kilolu	< 18,5
Normal aralık	18,5 – 24,9
Aşırı kilolu	≥ 25
Pre – obez	25,0 – 29,9
Obez sınıf I	30,0 – 34,9
Obez sınıf II	35 – 39,9
Obez sınıf III	≥ 40

Tablo 4.1.2: Bel çevresine göre hastalık riski

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

4.2. Obezitenin Prevalansı

Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada obezitenin prevalansı artmaktadır. DSÖ tüm dünyada bir milyardan fazla insanın fazla kilolu, 400 milyondan fazla kişinin ise obez olduğunu bildirmektedir, Çelik (32), Nazlıcan (33). Yapılan birçok araştırmalarda ise çocukluk çağı obezitenin prevalansının son yıllarda arttığı gösterilmiştir, Livingstone (34).

Obezitenin tüm dünyadaki prevalansı %8,2 olarak hesaplanmaktadır, Nazlıcan (33). Farklı ülkelerde, erişkin yaş gruplarında farklı obezite prevalansları bildirilmiştir. Erişkinlerde obezite prevalansı Batı Avrupa ülkelerinde %10-25 iken Amerika kıtasındaki ülkelerde %20-35 olarak bildirilmektedir, Kutlutürk ve ark.(35). Obezite sıklığının en düşük olduğu ülkelerin başında; % 3-8 Çin , %6-7 Singapur ve %7-8 Pakistan yer almaktadır, Çelik (32), Nazlıcan (33) (Tablo 4.2.1).

Ülkemizde yapılan çalışmalar İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Diyabet Bilim Dalı, İ.Ü. DETAE, Metabolizma ve Diyabet Birimi, Obezite Araştırma Ünitesi, Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE) ve T.C. Sağlık Bakanlığı' nın ortak çalışmalarıyla uluslararası prevalans denek seçim kriterlerine göre belirlenen 24788 (Kadın: 13708 , %55,3; Erkek: 11080, %44,7) erişkin birey üzerinden yapılmıştır. Bu çalışma da $VKI \geq 30$ kg /m² baz alınmıştır ve Türkiye' de obezite prevalansı % 22,3 olarak bulunmuştur. Prevalans kadınlarda %29,9, erkeklerde %12,9 olarak bulunurken kentsel alanlarda yaşayanlarda kırsaldaki gruptan (Kentsel %23,8, Kırsal %19,6) daha fazla tespit edilmiştir, Çelik (32). Bu çalışma bel çevresi baz alındığında ise obezite sıklığı %34,9' a kadar çıkmaktadır. Çalışmalardaki bulgular Türkiye' de VKİ' nin artma eğiliminde olduğunu ve bölgeler arasında farklı obezite prevalansları olduğunu göstermektedir, Kutlutürk ve ark.(35).

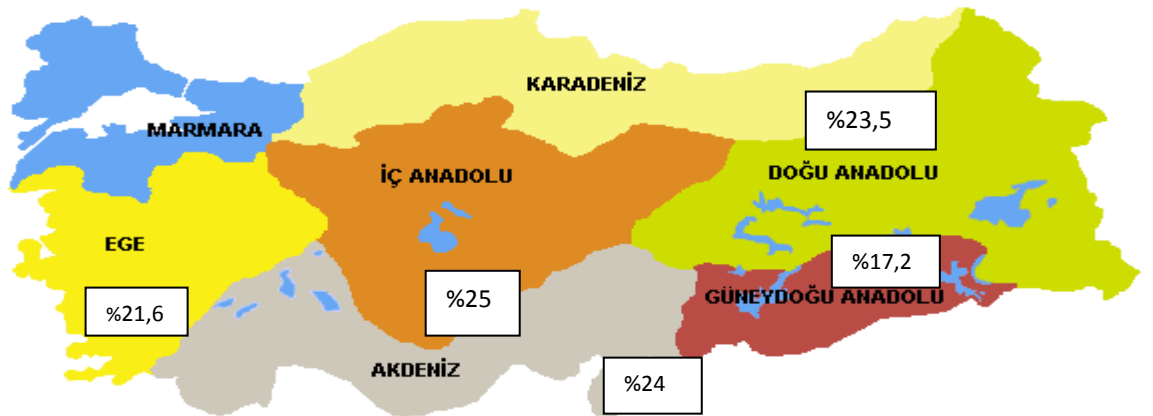
Türkiye' de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 yaş) Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Projesi Araştırma Raporu'nda: Malta, Sicilya, Girit gibi adalarda ve Portekiz , İspanya ve İtalya' da 7-11 yaş grubunda pre-obez ve obezite prevalansının % 30'un üzerine çıktığı belirtilmektedir, Kazma (26). Yine aynı çalışmaya göre İngiltere, İrlanda, İsveç ve Yunanistan' da obez ve obezite prevalansı %20: Fransa, İsviçre, Polonya, Çek cumhuriyeti, Almanya ve Bulgaristan' da ise obez ve obezite prevalansı %10-20 olduğu bildirilmiştir, Kazma (26).

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA-2010),çalışma raporuna göre obezitenin görülme oranı %30,3, toplamda bireylerin %64,9' unun fazla kilolu ve şişman , %2,9'unun ise çok şişman olduğu bildirilmiştir, Karaçil ve Şanlıer (36).

Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından "Sağlıklı Beslenelim Kalbimizi Koruyalım" araştırmasına göre yetişkin kadınlarda obezite sıklığı %41,5 iken erkeklerde %21,2 olduğu tespit edilmiştir, Kazma (26) (Şekil 4.2.1).

Tablo 4.2.1: Bazı ülkelerin obezite prevalansları (BKİ ≥ 30 kg/m²)

BÖLGE	ÜLKE	YIL	YAŞ	ERKEK %	KADIN %
Kuzey Amerika	kanada	2000-2001	20-64	16,0	14,0
Kuzey Amerika	ABD	1988-1994	20-74	19,9	24,9
Merkez ve Güney Amerika	Meksika	1995	Adult	11,0	23,0
Merkez ve Güney Amerika	Brezilya	1989	25-64	5,9	13,3
Orta Doğu	Kuveyt	1994	18+	32,0	44,0
Orta Doğu	Bahreyn	1998-1999	19+	22,7	34,0
Orta Doğu	Suudi Arabistan	1990-1993	15+	16,0	24,0
Avusturalya ve Okyanus	Avusturalya	2000-2001	25+	19,1	21,8
Avusturalya ve Okyanus	Yeni Zelenda	1997	18-64	14,7	19,2
Avusturalya ve Okyanus	Samao	1991	25-69	58,4	76,8
Avusturalya ve Okyanus	Papua Yeni Gine	1991	25-69	36,6	54,3
Güney ve Doğu Asya	Japonya	1993	20+	1,7	2,7
Güney ve Doğu Asya	Hindistan	1997	40-60	3,19	14,28
Güney ve Doğu Asya	Çin	1992	20-45	1,2	1,64
Güney ve Doğu Asya	Singapur	1998	18-69	5,9	8,5
Afrika	Morityus	1992	25-74	5,3	15,2
Afrika	Cape Yarımadası	1990	15-64	7,9	44,4



Şekil 4.2.1: Ülkemizde Bölgelere Göre Obezite Görülme Sıklığı (Kazma (26))

4.3.Obezitenin Etiyolojisi

Obezite, multifaktöriyel ve kompleks bir etiyojolojiye sahiptir, Tam ve Çakır (37). Enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizlik sonucu vücutta yağ birikimi olmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda yaş, cinsiyet, Genetik, metabolik, hormonal, hipotalamik, psikolojik, fiziksel aktivite yetersizliği ve sosyo-ekonomik düzey gibi birçok etkeninde obeziteye sebep olduğu bildirilmektedir, Kayar ve Utku (30), Tam ve Çakır (37).

4.3.1. Yaş

İlerleyen yaşlarda bazal metabolizma hızının yavaşlaması enerji harcanmasını azaltacağından günlük alınan enerji miktarına sınırlama getirilmediği ve fiziksel aktivite arttırılmadığı zaman obezite kaçınılmaz olur ve özellikle ilerleyen yaşlarda kadınlarda obezitenin görülme sıklığı erkeklere göre daha yüksek olduğu çalışmalarda gösterilmiştir, Kayar ve Utku (30).

4.3.2. Cinsiyet

Kadınlar erkeklere göre daha fazla yağ depoladıkların dolayı obez prevalansı kadınların erkeklere oranı daha yüksektir. Bu durum gebelik ve doğumlara bağlanabildiği gibi, östrogenin yağ dokusu arttırıcı etkisine de bağlı olabilir, Çelik (32), Semin (24).

4.3.3. Genetik

Vücudun enerji kullanımı, iştah, vücuttaki yağın bedenin belirli bölümlerine dağılımı, yağ hücre sayısı ve büyüklüğünün genlerle ilişkili olduğu ve bunlarla ilgili yapılan çalışmalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir, Kayar ve Utku (30).

Obezite ve genetik etmenler üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda her iki ebeveyn obez ise çocuğun obez olma durumu %80, ikisi de obez değil ise oran % 9, iki ebeveynden biri obez ise bu şans %80 olarak bulunmuştur, Öztora (38). Yapılan araştırmalara göre obezite ile ilgili genler 2,10,11 ve 20. Kromozomlar üzerinde

bulunmaktadır. Bu genler yağ dokusunda önemli değişiklikler meydana getiren minor genlerdir, Ballı (39).

Obezite ile ilgili en az 24 gen saptanmıştır. Otozomal dominant, resesif ve X-linked geçişli bozuklar saptanmıştır ve birçok genetik sendromun obezite ile oluştuğu bilinmektedir, Nazlıcan (33) (Tablo 4.3.3.1).

Obezite ile birlikteliği gösterilen pek çok gen vardır, Şafak (40). Yemeğe başlama, iştah ve tokluk algılanmasında görev alan Leptin üretiminden sorumlu ob geni vardır ve bu gen 1994 yılında keşfedilmiştir. Leptin geni (LEP) kromozom 7q31.3' de lokalizedir ve adipoz kökenlidir, Sözen (41). Adipositler tarafından kana verilir ve yağ dokusu miktarı ile doğru orantılıdır, Şafak (40), Kayar ve Utku (30). Leptin etkisini Neuropeptide Y (NPY), MCH, Oreksinler ve Agouti-Related Protein (AgRP) gibi oreksijenik nöropeptitleri baskılayarak ve α -MSH, Amphetamine Regulated Transcript (CART) ve CTRH gibi nöropeptitleri de uyararak iştahı azaltıcı bir etki ortaya koymaktadır, Sözen (41).

Pooopiomelanokortin Prohormon geni (POMC), vücut ağırlılığının kontrolünde, melanokortin sisteminde sorumludur ve bu gen vemelanokortin 3 reseptörü geni (MC4R) mutasyonlarının bulunması ile melanokortin sistemindeki rolü gösterilmiştir. MC4R geni, en çok yaygın obezite genidir ve obezite olgularının %1-4' ünü içermektedir. POMC geni; beyin, bağırsak, plasenta ve pankreasta eksprese olmaktadır ve leptin / melanokortin yolağı ile ilgilidir, Şafak (40). POMC yetersizliği olan obez çocuklarda, adrenokortikotropin (ACTH) yetersizliği de olmaktadır. Buna bağlı olarak da doğumdan itibaren akut adrenalin yetmezliği görülmektedir, Ballı (39).

Agouti Related Peptit (AgRP) geni, iştah arttırıcı bir nöropeptittir. Beyinde hipotalamusun arkuat nükleusunun yanı sıra, testis ve adrenal bezi gibi perifer dokularda bulunmakta ve besin alımı enerji dengesinde de ana role sahiptir, Şafak (40), Sözen (41). AgRP geninin besin alımını ve iştahı arttırıcı etkisi bulunmaktadır. Ayrıca enerji sarfiyatını azalttığı ve bu sayede de enerji homeostazını etkilediği bildirilmiştir, Sözen (41).

Tablo 4.3.3.1: Obezite ile görülen genetik sendromlar

1. Prader-Willi Sendromu
2. Laurence Moon Biedl Sendromu
3. Alström Hallgren Sendromu
4. Cohen Sendromu
5. Carpenter Sendromu
6. Biomond Sendromu
7. Schinzel Sendromu
8. Sstein-Leventhal Sendromu
9. Albright'in Herditer Osteodistrofisi
10. Hiperostozis Frontals Interna

4.3.4. Beslenme Alışkanlıkları

Beslenme şekilleri, gıdaların içerisindeki yağ miktarları, fast food, abur cubur atıştırmalar ve çabuk yemek yeme alışkanlıkları obezitenin oluşmasına etkindir, Çelik (32).

Büyük porsiyon yiyecekler, yüksek kalorili içeceklerin çok miktarda tüketilmesi ile obezite arasında ilişki vardır. Özellikle diyetin basit karbonhidrat oranının yüksek olması, alınan fazla enerjinin vücutta yağa dönüştükten sonra depolanması kilo artışına neden olmaktadır, Semin (24).

4.3.5. Fiziksel Aktivite

İnsanların zamanlarının büyük bir çoğunluğunu televizyon ve bilgisayar başında geçirmeleri, yetersiz fiziksel aktivite ve hareketsiz yaşam biçimleri obezitenin oluşumunu arttıran sebeplerden biridir, Çelik (32), Şafak (40).

Endüstrinin makineleşmesi, evlerde iş kolaylaştırma aletlerinin çoğalması, ulaşım kolaylıkları aktivitenin ve enerji harcanmasının azalmasına yol açmaktadır, Öztora (38).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; hareketsizliğin ölüme neden olan risk faktörleri sıralamasında dördüncü sırada yer aldığını bildirmiştir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obezite ve beraberinde getireceği sağlık problemlerinin önlenmesi için yetişkin bireylerin haftanın 5 günü en az 30 dk, 5-17 yaş grubu için ise günde en az 60 dk orta şiddette fiziksel aktivite yapması gerektiğini bildirmiştir. Düzenli olarak egzersiz yapmayan bireylerin yüksek kolesterol, koroner kalp rahatsızlıkları ve obezite' ye yakalanma riskinin çok yüksek olduğunu bildirmiştir, Kazma (26).

2011 yılında T.C Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan ‘‘Koroner Hastalıklar Risk Faktörleri Araştırması’’ na göre ülkemizde kadınların %87, erkeklerin %77' sinin ise yeterli ölçüde fiziksel aktivite de bulunmadığını saptamıştır, Kazma (26).

4.3.6. Eğitim Düzeyi

Eğitim, gıda seçiminde vücut ağırlığının düzenlenmesinde etkili olarak obezite oluşmasına neden olmaktadır. Zor yaşam şartlarında ve kötü ortamlarda büyüyen çocukların obezite riskleri daha yüksektir. Ülkemizde obezite yüksek ve orta sosyoekonomik düzeydeki bireylerde görülmektedir, Çelik (32).

4.4. Obeziteye Bağlı Patolojiler

Obezite, mortalite ve morbiditeye yol açabilecek birçok patolojik durumun oluşumunda rol almaktadır, Ayar (29).

Obezitenin vücutta etkilemediği sistem yoktur. Kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, kas skelet sistemi, genitoüriner sistem, endokrin sistem başlıca bunlardandır ve obezite Tip 2 diabetes Mellitus (DM), dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, kanser gibi birçok çeşitli hastalıklara da yol açmaktadır, Simon ve ark. (42), Nazlıcan (33) (Tablo 4.4.1).

Obezite oluşumuna neden olan yağ hücreleri salgıladığı bir takım inflamatuvar ve pro-inflamatuvar maddelerle immünite ve metabolizma üzerine de etkilerini göstermektedir, Kazma (26) (Şekil 4.4.1).

Obezite yol açtığı insülin direnci ile Tip 2 diyabete yatkınlık oluşturur. Tip 2 diyabet riski ile VKİ ile arasındaki ilişki hem erkekleri hem de kadınları kapsayan birçok araştırmada kanıtlanmıştır. VKİ 40' ın üzerinde olan 55 yaş altı bireylerde Tip 2 DM gelişme riski normal kilolu olan bireylerle karşılaştırıldığında kadınlarda 12,9 ve erkeklerde 18,1 kat fazla olduğu saptanmıştır, Karaçil ve Şanlıer (36).

İnsülin direnci, hedef dokuların (kas, karaciğer, yağ dokusu) insüline olan cevabının azalmasıdır. İnsülin direnci metabolik bozukluklarla birlikte gösterilmektedir. İnsülin Direnci Sendromu' veya 'Sendrom X' olarak da bilinen bu durum hiperinsülinemi, hipertansiyon ve dislipidemiyi içermektedir, Çelik (32).

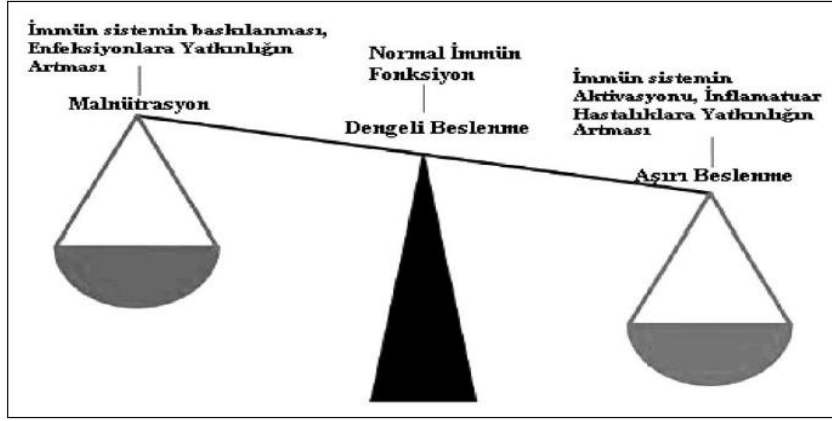
Obezitenin lipid metabolizması üzerine de birçok olumsuz etkisi bulunmaktadır. Bunlar plazma kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), TG düzeylerinde yükselme ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinde ise düşme şeklinde sıralanabilir, Ayar (29). Adipoz dokudaki serbest yağ asitlerinin artışı karaciğerde insülin alımının azalmasına ve karaciğerdeki yağ miktarının da artmasına neden olur. Sonuçta karaciğerde Apo B yıkımı azalır ve VLDL yapımı artar. Diğer taraftan lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalmakta ve kanda VLDL ve şilomikron düzeyleri ve sonuçta TG artmaktadır. TG düzeylerindeki bu artış kolesterol – ester transpeptidaz (CETP) aktive olur ve hem HDL hem de LDL kolesterol miktarlarını azaltır. Artmış olan hepatik lipaz (HL) aktivitesi ile HDL ve LDL' den TG' ler hidrolize olur ve ortaya aterogenez yönünden sakıncalı olan LDL' ler çıkar ve HDL-2 oranı düşer, Nazlıcan (33).

Obez bireylerin kanlarında ürik asit miktarı artmakta ve buna bağlı olarak gut hastalığı oluşmaktadır. Şişman bireylerde görülen ağırlık değişimleri ve sık aralıklarla kilo alıp vermeler safra taşı oluşumuna neden olmaktadır, Karaçil ve Şanlıer (36).

Obezite eklemler üzerine yük bindirir ve harabiyete neden olarak kas iskelet sistemi üzerine olumsuz etkileri olmaktadır. Kalça, diz ve omurga osteoartritin en sık görüldüğü yerlerdir, Karaçil ve Şanlıer (36).

Obezite ile erkeklerde kolon, rektum, pankreas, mide, böbrek, safra kesesi ve prostat kanseri, kadınlarda ise mide, kolon, böbrek, safra kesesi, meme, over ve serviks kanseri riski artmaktadır, Şafak (40).

Yapılan çalışmalara göre obezler arasında kişilik farklılıkları vardır. Yeme alışkanlığı, fizyoloji ve çevre etkileşiminin sonucudur. Buna karşılık obezite gelişmesi ile beraber kişilerde psikososyal bozukluklar artmaktadır. Obez hastalarda özgüven eksikliği, depresyon, intihar, sigara, alkol ve uyuşturucu kullanımı, tek başına kalma sorunu gibi birçok ruhsal ve sosyal sorunlar meydana gelmektedir, Şafak (40).



Şekil 4.4.1: Aşırı beslenmenin immün sistem üzerine etkileri, Kazma (26)

Tablo 4.4.1: Obezitenin yol açtığı sağlık sorunları

<ol style="list-style-type: none">1. Metabolik–Hormonal Komplikasyonlar<ul style="list-style-type: none">✓ Tip 2 Diabetes Mellitus✓ Dislipidemi✓ İnsüline direnç✓ Polikistik over sendrom✓ Metabolik sendrom2. Kardiyovasküler Sistem<ul style="list-style-type: none">✓ Hipertansiyon ve inme✓ Derin ve trombozu✓ Serebrovasküler hastalık✓ Koroner kalp hastalığı✓ Tromboembolik hastalık3. Solunum Sistemi<ul style="list-style-type: none">✓ Hipoventilasyon Sendromu✓ Obstrüktif uyku apnesi✓ Dispne4. Gastrointestinal Sistem<ul style="list-style-type: none">✓ Nonalkolik yağlı karaciğer✓ Safra taşları✓ Hemoroid	<ol style="list-style-type: none">5. Genitoüriner<ul style="list-style-type: none">✓ Stres inkontinansı✓ Fertilite azalması✓ Cinsel ilişkide mekanik güçlük✓ Gebelik komplikasyonları✓ Üriner taşlar6. Kanser<ul style="list-style-type: none">✓ Meme✓ Kolon✓ Safra kesesi✓ Prostat✓ Kolorektal7. Psiko- sosyal komplikasyonlar<ul style="list-style-type: none">✓ Depresyon✓ İş bulma güçlüğü✓ Anksiyete8. Obezitenin mekanik komplikasyonları<ul style="list-style-type: none">✓ Osteoartrit✓ Artmış karın içi basıncı
---	--

4.4.1. Obezite ve Hipertansiyon

Kan basıncının erişkin bireylerde 140/90 mmHg² in üzerinde olması Hipertansiyon olarak adlandırılır. Hipertansiyonun oluşumunda rol oynayan etkenler arasında yaş, cinsiyet ve bireylerin beslenme alışkanlıkları gelmektedir, Çelik (32).

Obez hastalar hipertansiyon da yüksek bir risk faktörü prevalansına sahiptir ve bu yüzden obezite ve HT beraberliği ile hastada ciddi bir sağlık problemi ortaya çıkar, İslamoğlu ve ark. (43), Nazlıcan (33). Obezite ile hipertansiyonun ilişkisi uzun süredir bilinmektedir ve üzerinde pek çok araştırma yapılarak gösterilmiştir. Kilo

artışına paralel olarak tansiyon değerlerinde artış olmakta ve kilo verme ile tansiyon değerlerinde düşme görülmektedir, Ayar (29), Kaya ve ark. (44). HT, koroner kalp hastalığı, beyin kanaması ve konjestif kalp yetmezliği gelişmesi bakımından majör bir faktördür.

NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III verilerine göre erkek ve kadınlarda vücut kitle indeksindeki artış kan basıncındaki progresif artış ile ilişkilidir. VKİ 30 ve üzeri olan erkeklerde hipertansiyon prevalansı kadınlara göre oranı daha fazladır, İslamoğlu ve ark. (43).

Obezlerde HT gelişmesinde pek çok mekanizma rol oynamaktadır. Hipertansiyon renin-anjiotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktive olması, insülin direnci ve sempatik sinir sistemi (SSS) gibi mekanizmaların aktivitesinde artış olmasıdır. Sonuçta sodyum atılımının azalmasında, sodyum retansiyonu ve volüm artışı hipertansiyonun gelişmesine neden olmaktadır, Ayar (29), İslamoğlu ve ark. (43), Çolak (45). Ayrıca HT oluşumunda hiperinsülinemi ve insülin rezistansı, önemli rol oynar, Nazlıcan (33).

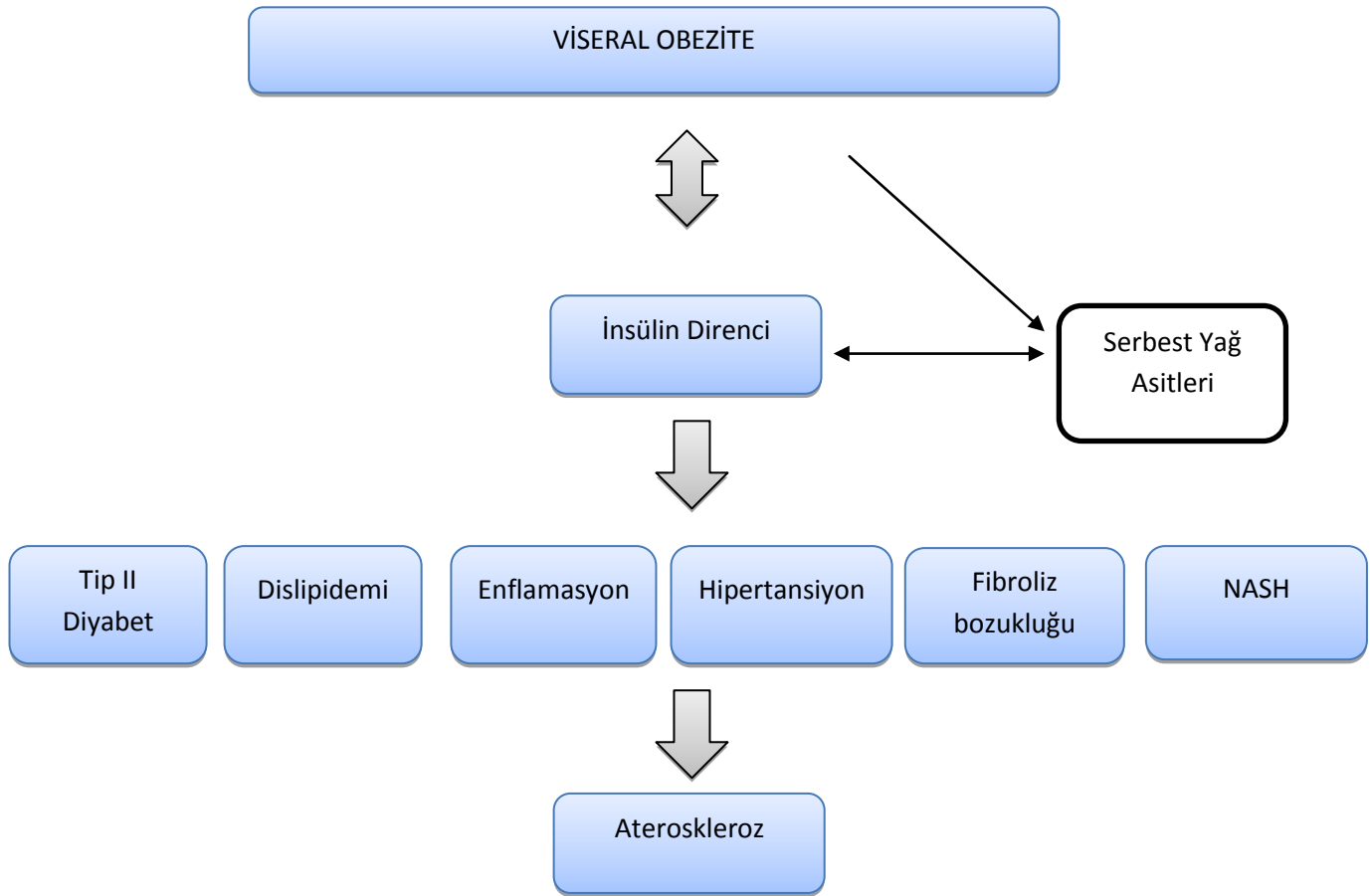
4.4.2. Obezite ve Metabolik Sendrom

Glukoz ve insülin metabolizma bozukluğu, obezite ve özellikle abdominal obezite, dislipidemi ve hipertansiyon gibi birkaç risk faktörü 1988'den beri bilinen Sendrom X yani Metabolik Sendrom kavramını oluşturmaktadır, Şafak (40), Simon ve ark. (42), İslamoğlu ve ark. (43) (Şekil 4.4.2.1).

Obezite metabolik sendrom gelişimindeki en önemli risk faktörüdür. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)' e göre metabolik sendrom sıklığı normal kilolularda %4,6, kilolularda %22,4 ve obezlerde %59,6 olarak bulunmuştur, Karavaizoğlu (46), Ayar (29).

Metabolik sendromun ana unsurları abdominal yağ dokusu artışı ve insülin direncidir. Bir hormona direnç reseptör duyarlılığının azalması, reseptör yapımında genetik bir bozukluk, antireseptör antikor oluşması, G protein yapımında bir bozukluk olmasından dolayı gerçekleşir, Şafak (40). İnsülin rezistansında plazma

lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma olup, plazma trigliseritleri artar ve bir yandan da HDL yıkımı artar buna bağlı olarak hepatik glukoneogenez artar, karaciğer ve kaslarda intoleransına yatkınlık meydana gelir. Yine insülin rezistansı plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunu arttırır ve serbest yağ asitleri karaciğerde trigliserit birikimini uyarır, İslamoğlu ve ark. (43). Ulusal Kolesterol Eğitimi Proğramı (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli III bu sendromun tanı kriterlerini belirlemiştir ve bu kriterlerden 3 tanesinin varlığı metabolik sendrom tanısını koymaktadır, Geneva (28), İslamoğlu ve ark. (43), Nazlıcan (33), Ballı (39), olak (45) (Tablo 4.4.2.1).



şekil 4.4.2.1: Metabolik Sendrom sebepleri

Tablo 4.4.2.1: NCEP' e göre Metabolik Sendrom Kriterleri

1. Açlık plazma glukozu	> 110 mg/dl
2. Trigliserit	> 150 mg/dl
3. HDL kolesterol	
• Kadın	< 50 mg/dl
• Erkek	< 40 mg/dl
4. Bel çevresi	
• Kadın	> 88 cm
• Erkek	> 102 cm
5. Kan basıncı	> 130/85 mmHg

4.4.3. Obezite ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci, hedef hücre ya da organın fizyolojik bir insülin konsantrasyonuna azalmış yanıtıdır. Bu aslında temel olarak dokuyu glukozun yarattığı osmatik basınçtan koruyan bir mekanizmadır, Köşkenli (25).

Hem diyabetik hem de diyabetik olmayan obez bireylerde, obezite ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. BKİ 20' den 30' a çıktığında diyabet riski 11 kat artar, Şanlı (31), Şengül (47).

Obezilerde insülin düzeyi obezitenin şiddeti ve süresi ile paralellik göstermektedir. Kişileri insülin dirençli hale getiren faktörlerin yağ dokusuna salgınmasıdır. Bunlar TNF- α , CRP, IL-6, Leptin, Ghrelin, Resistin ve adiponektindir, Şengül (47), Şanlı (31), Gürbüz (48).

Obezitede başta gelen değişiklik, adipozitlerde triaçilgliserol birikimi olarak kabul edilmekte ve artmış adipoz doku kitlesi ile ilişkili bir faktörün diğer dokularda IR gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir. En belirginini uygunsuz olarak artan SYA konsantrasyonlarıdır. Dolaşıma SYA dağıtımının artmasının insülin direncini başlatacağı gösterilmiştir, Şengül (47).

İnsülin direncini ölçmek için pek çok yöntem bulunmuştur. Ancak en sık kullanılan yöntem HOMA-IR yöntemidir. Matthews ve arkadaşları tarafından

tanımlanan HOMA-IR testi, hem insülin direncini hem de beta hücre fonksiyonunu gösteren diğer yöntemlere göre uygulanması kolay bir testtir. Bu yöntemde açlık plazma glukozu ve insülin değerleri kullanılarak insülin direnci hesaplanır, Şengül (47), Gürbüz (48).

HOMA-IR= Açlık İnsülin değeri (μ IU/mL) x açlık glukoz değeri (mg/dL) / 405

4.4.4.Obezite ve Kalp Hastalıkları

Obezite ve hipertansiyon birlikte kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturmaktadır, Ayar (29), İslamoğlu ve ark. (43), Çolak (45).

Total kolesterol ve trigliseritler obez kişilerde kalp – damar hastalıklarının oluşmasına neden olan önemli moleküllerdir. Bunun sebebi obez olan kişilerde HDL kolesterol düzeyinde düşme ve LDL kolesterol düzeyindeki yükselmelerdir, Kazma (26), Köşkenli (25).

Framingham kalp çalışması konjestif kalp yetersizliği gelişimi bakımından fazla kilo ve obezitenin önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir, Geneva (28), İslamoğlu ve ark. (43).

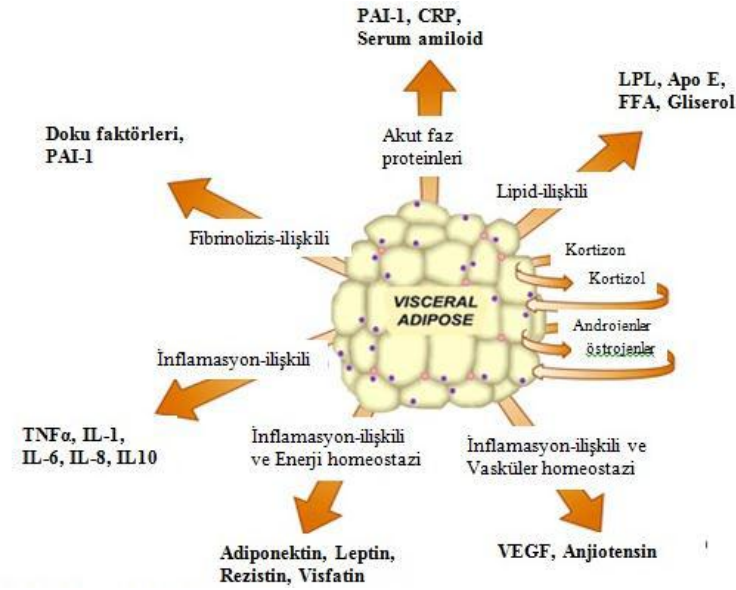
Türk erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre 30 yaş ve üzeri erkeklerde obezite prevalansı %25,2 iken kadınlarda %44,2' dir. 50 ve üzerinden sonra ise kadınlarda obezite prevalansının %50,2 olarak arttığı belirlenmiştir, Çayır ve ark. (49).

4.5. Obezitede Yağ Dokusunda Bulunan Adipokinler

Adipokinler yağ dokusundan salınan ve hücreden hücreye sinyal taşıyan proteinlere verilen isimdir. Adipokinler iştah ve enerji tüketimini regüle ederken periferde insülin duyarlılığı, oksidatif kapasite, kan basıncının düzenlenmesi, inflamasyon ve lipid alımını etkiler, Motor ve ark. (50), Çekmez (51), Güneş (52).

Adipoz dokunun endokrin bir organ olduğu 1994 yılında leptinin keşfiyle anlaşılmıştır. Adipokinler yağ dokusundaki adiposit dışındaki hücrelerden de

salgılanırlar, Motor ve ark. (50), Güneş (52). Yağ dokusundan leptin dışında birçok protein salgılanmaktadır, Özçam (53), Güneş (52) (Şekil 4.5.1).



Şekil 4.5.1: Yağ hücresinden salınan proteinler, Güneş (52)

4.5.1. Ghrelin

Ghrelin 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından keşfedilen, mide fundusundan salınan 28 aminoasit'lik bir peptid hormondur. Ghrelin adı, ProtoIndo European kaynaklı bir kelime olan büyüme anlamına gelen "grow" kökü olan "ghre" ile salgılama anlamına gelen "relin" in birleşmesinden türetilmiştir, Aydın (54), Karavaizoğlu (46), Aydın ve ark. (55). Bu adipokin mideden başka hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, ince bağırsak, böbrekler, kalp, pankreasın α , β ve epsilon hücreleri, meme de de sentezlenmektedir, Aydın (54), Stepień (56), Şafak (40), Karavaizoğlu (46), Aydın ve ark. (55),

İnsanlarda ghrelin seviyesi her öğün öncesinde pik yapar. Ghrelin besin alımı ve tokluğun önemli bir düzenleyicisidir, Arıkan (57). Ghrelin NPY ve AGRP' yi aktive eder bu şekilde beslenme artar ve enerji yağ olarak depolanır. Obezlerde ghrelin düzeyleri düşük tespit edilmiştir sebebi ise pozitif enerji dengesine adaptasyon ve

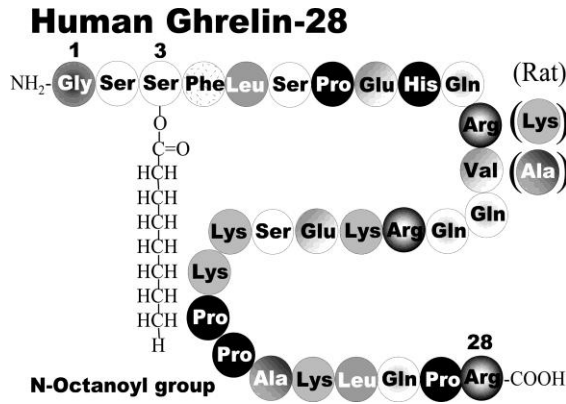
leptin ile insülin salınımının artması olduğu düşünülmektedir, Semin (24), Şafak (40).

4.5.2. Grelin Moleküler Yapısı Ve Özellikleri

Memelilerde grelin homologları insan, sıçan, köpek, koyun, domuz, rhesus maymunu ve farelerde tanımlanmıştır. Moleküler ağırlığı yaklaşık 3300 Da' dur ve memeli grelinleri birbirine benzer değildir. İnsan grelini N- terminal ucundaki 3.aa olan serine bağlı oktanil grubu adı verilen 8 karbonlu bir yağ asidi içermektedir, İlhan ve Erdost (58) (Şekil 4.5.2.1). Fare ve sıçan grelini de insan da grelini ile aynı yapıya sahiptir ve 117 aminoasitten oluşur. Ancak birbirlerinden iki aminoasit bakımından farklılık göstermektedir. Yarılanma ömrü 15-20 dk olan grelin vücut dokularında ve sıvılarında iki farklı formda bulunmaktadır, İlhan ve Erdost (58).

İnsan ve fare de grelin hormonu 5 farklı exondan oluşmaktadır. Bu exon ' un birleşmesi ile 117 aminoasitten oluşan ve molekül ağırlığı 13 kDa olan preprogrelin molekülü şekillenir. Grelin bu yapıda 2. Ve 3. Exon' dan meydana gelir. 23 aminoasitten oluşan 1. Exon kodlamaya katılmaz ve sonrasında artık kısım olarak ayrılır. Kalan parça 94 aminoasite sahip phrogrelin'dir. Phrogrelin molekülü de ayrılmaya uğraması sonucunda 28 aminoasitten oluşan grelin molekülü ile 66 aminoasitten oluşan C grelin meydana gelir, İlhan ve Erdost (58). Salınmadan önce sitoplazmadan enzimatik bir işlemde geçerek üçüncü pozisyondaki serin'e n-octanoly eklenir bu da grelin hormonunun GH salgılatıcı etkinliği için gereklidir. Bu post translasyonel değişim, grelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırır, kazandırdığı bu özellik sayesinde de beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofiz' e geçiş sağlamaktadır, Bilgin (59). Grelin' in bu formu aktif ya da açıl grelin olarak adlandırılır. Yağ asidi bağlanmamış formu ise des-açıl grelin olarak isimlendirilir, İlhan ve Erdost (58). Açıl grubunu taşımayan bu form des- octanoly-grelin' in hipotalamik ve hipofizer reseptörlere bağlanmadığının görülmesi, n-octanoly grubunun moleküle kazandırdığı hidrofobik özelliğin, grelin molekülünün GHS-R ile bağlanmasında da önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. 14. pozisyondaki glutamin' in olmadığı bir analog peptit daha vardır bundan dolayı des

Gln - grelin adını almaktadır. Burada CAG kodonunda bir delesyon söz konusudur, Bilgin (59) .



Şekil 4.5.2.1. Grelin molekülünün 28 aminoasitli yapısı, İlhan ve Erdost (58)

4.5.3. Grelin Sentezi

Vücutta grelin üretimi ile ilişkili iki alan bulunmaktadır. Bunlardan birincisi oksintik bez, ikincisi ise nöronal hücre gruplarının sinaptik iletim ile grelin salınımı yaptığı santral sinir sistemidir, Bilgin (59) . Bütün omurgalı hayvanlarda grelin ana sentez yeri ise genelde mide' dir. Midenin fundus bölgesi, piloris bölgesine göre daha fazla grelin sentezlenmektedir. Doku hibridizasyonu ve immunohistokimyasal analizler, midenin mukozal tabakasının belirli bölgelerinde grelin pozitif hücreler olduğunu ortaya koymuştur. Dolaşımdaki grelin büyük bir kısmı mide de %30 u ise ince bağırsak, meme ve tükürük bezi gibi değişik organlardan kaynaklanmaktadır. Ayrıca grelin mRNA' sının ekspresyonu revers transkripsyonu PCR yöntemi ile az miktarda plasenta, testis, hipofiz, ince bağırsak, pankreas, beyin ve diğer bir çok organ da da gösterilmiştir, Bilgin (59) , İlhan ve Erdost (58), Fakı (60).

4.5.4. Grelinin Obezite, Diğer Molekül ve Sistemlerle İlişkisi

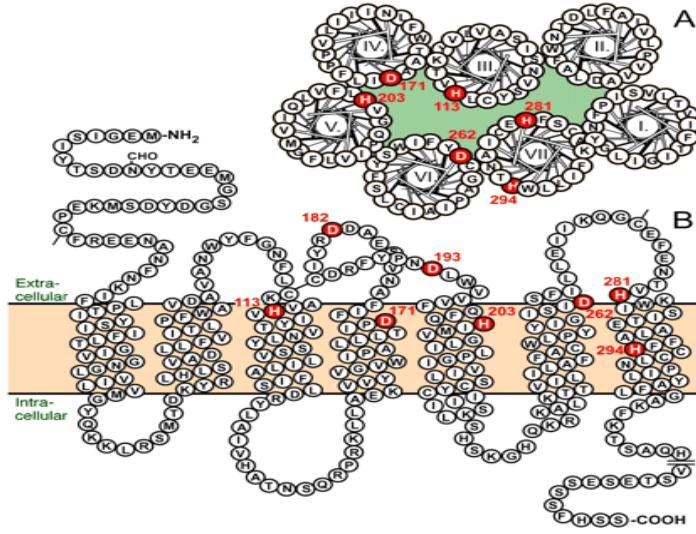
Grelin pozitif hücreler kapillerlere yakındır ve oksintik bez lümeni ile alakalı değildir. Bu da salınımın gastrointestinal kanala değil, gastrik damarlara olduğu göstermektedir. Gastrik grelin sekresyonu etkisini GHS-R tip 1a ' ya bağlanarak gösterir. Reseptöre bağlanarak hipotalamustan büyüme kormonunun (GHRH) salınımını uyarır. Büyüme hormonu salgılatıcı reseptörleri iki çeşit olduğu tespit

edilmiştir. GHS-R tip 1a ve GHS-R tip 1b' dir. Uzun yapılı olan GHS-R tip 1a fonksiyonel olarak aktiftir ve sinyal taşır, İlhan ve Erdost (58) (Şekil 4.5.4.1). Kısa yapılı olan GHS-R tip 1b ise transmembran alanları 6 ve 7 den yoksun olduğundan dolayı ligand bağlama ve sinyal iletimi kapasitesi yoktur, İlhan ve Erdost (58).

Grelın iştah üzerine olan etkisini farklı şekillerde gösterebilmektedir. Mide de sentezlenerek kan dolaşımı ile hipotalamik arkuat nukleus' a (ARC) ve beynin diğer bölümlerine aktif transport ile geçerek iştahı etkilemektedir, İlhan ve Erdost (58).

Grelinin yarı ömrü 60 dk' dan kısadır. Çünkü plazma esteraz' ı tarafından kolayca yıkılır ve des-octanoly greline dönüşür ve bu formu inaktiftir. Grelın molekülünün plazma konsantrasyonu 200-600 ng/L ' dir. Fakat bunun %80 i deamide grelin' dir yani biyolojik atıviteden yoksundur, Bilgin (59) , Arıkan (57).

İnsanlar da grelin düzeyleri obezite ve kalori alınımlıyla azalmakta, açlıkta ise artmaktadır. Bundan dolayı da grelin enerji depolarının boşalmasını önleyen ve her gn öncesinde düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülen bir hormondur. Nöropeptit Y (NPY) , santral sinir sisteminde besin alınımlını uyaran başlıca peptittir, İlhan ve Erdost (58). Ayrıca beyin de besin alınımlını uyaran diğer peptitler melanin konsantre edici hormon (MCH) ve oreksinler olup, lateral hipotalamusun perifornikal bölgesinde üretilmektedir. Son yıllarda bu aileye katılan diğer bir hormon ise NPY ile birlikte arkuat nükleusta üretilen 'agouti related protein '(AGRP) ' dir. Agouti related protein, agouti geninin bir üretimidir ve melanosit stimüle edici hormon ile birlikte çalışır. Fazla üretildiği durumlarda obezitenin geliştiği ve deri renginin değiştiği gözlenmiştir, İlhan ve Erdost (58), Yiş ve ark. (61). Grelın mide de üretildikten sonra ön hipofiz ve hipotalamik bölgede reseptörlerine ulaşarak büyüme hormonunun salınımlı uyarmakta ve enerji hemaostazını düzenlemektedir.



Şekil 4.5.4.1. Grelin reseptörü, İlhan ve Erdost (58)

4.5.4.1. Obezite ve Grelin

Grelin'in obezitenin patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır, Arıkan (62). Grelin iştah üzerindeki etkilerini birçok farklı yolla göstermektedir ve bu etkiler paralel olarak grelinin obezite ile olan ilişkisi hakkında ipuçları sunmaktadır. Farelerde ekzojen olarak verilen grelin besin alınımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Grelinin yağ dokusu ve iştah arttırıcı etkilerinin GH üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı olduğu MSS' ndeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir, Kara (63).

Grelin ve obezite arasındaki araştırmalar, grelin seviyesinin obez bireylerde zayıf bireylere göre daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Katılımcıların diyet yapması sonucu kilo kaybetmeleriyle birlikte serum grelin seviyelerinde artış gözlenmiştir, Kara (63), Cinaz ve ark. (11), İyidoğan (64).

Bellone ve ark. Obez bireylerde insülin ve leptin düzeyleriyle grelin düzeyleri arasında ters bağlantı olduğunu bildirmişlerdir. Hinney ve ark. ise obez ve sağlıklı kontrol gruplarında yürüttükleri çalışmalarda ise kontrol grubu grelin gen

lokusundaki mutasyonların obeziteye yol açmadığını saptamışlardır, Cinaz ve ark. (11), Arıkan (57), İyidoğan (64).

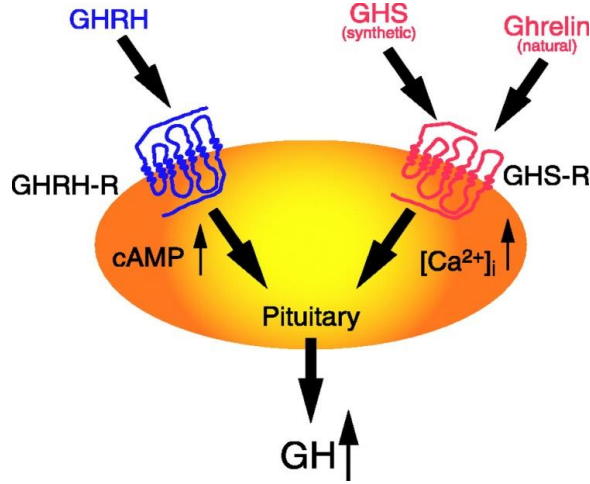
4.5.4.2.Grelın ve Büyüme Hormonu

Büyüme hormonu organizmanın büyüme ve gelişmesinde etkilidir. Büyüme hormonu salgılatıcıları (GHS) , büyüme hormonu salgılamasını sağlayan ve bunu özelleşmiş reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştiren sentetik bileşiklerdir. Bu bileşiklerin hipofizer GH salınımına yol açtığı gösterilmiştir. Büyüme hormonu salgılatıcı hormonun (GHS) salınımını uyarın grelin hemen hemen her hücre üzerinde etkilidir, İlhan ve Erdost (58) , Yiş ve ark. (61). GH Salgılatıcı Reseptör (GHS-R) ilk kez 1996 yılında tanımlanmıştır fakat bu reseptöre bağlanan ligand, grelin bulunana kadar tanımlanamamıştır. Grelın güçlü bir büyüme hormonu endojen salıcısıdır. Grelın' in büyüme hormonu salgılatıcı etkileri hem in vitro olarak, hem de ratlarda yapılan intraserebroventriküler (i.c.v.) ve intraperitoneal (i. p.) çalışmalarda gösterilmiştir. Grelın GHS salınımını arttırırken, somatostatin salınımını azaltır, Inui ve ark. (65). Somatotrop hormon, somatotropin gibi isimlerde verilen büyüme hormonu, ön hipofizin somatotrop hücrelerinden salınmaktadır. Kemik, kıkırdak ve iskelet kası olmak üzere hemen bütün doku hücrelerine etkir. Ayrıca somatostatin diğeri bir formu da pankreas Langerhans adacıklarının Delta (D) hücrelerinden salınmaktadır, İlhan ve Erdost (58).

GH salınımını iki farklı yolla gerçekleşmektedir. GHS-R mRNA ' sının tip 1a ve tip 1b olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır. GHS-R1a büyüme hormonu salgılatıcılarına doğrudan bağlanarak, cAMP seviyesini yükselterek GH salınımına yol açar. GHS-R1b ise büyüme hormonu salgılatıcı (GHS) hormon aracılığıyla hipofiz içine girmesi ve C aktivasyonu sonucunda intrasellüler Ca^{+2} iyonunu derişimini yükseltmesiyle GH salınımını uyarır, Bilgin (59) , İlhan ve Erdost (58), Arıkan (57), Inui ve ark. (65), Kojima ve Kangawa (66) (Şekil 4.5.4.2.1).

İnsanlar da dolaşımdaki grelin seviyesi gün içerisinde açlık durumunda yükselmekte, tokluk durumunda ise azalmaktadır. Gün içerisinde en yüksek seviyesi gece 2 ile 4 saatleri arasındadır. Açlık grelin seviyesi artmaktadır gıda alımını

takiben ise 60-120 dk içerisinde ise düşmektedir. Ghrelin yağ dokusu ve iştah arttırıcı etkilerini büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunda da leptinin de aracı olduğu merkezi sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir, İlhan ve Erdost (58).



Şekil 4.5.4.2.1 Hipofizden salınan büyüme hormonu regülasyonu, Kojima ve Kangawa (66)

4.5.4.3. Ghrelin Ve Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit (NO), mitokondri iç membranında nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığıyla L- arginin ' den sentezlenmektedir. NOS enzimi sitokrom P450 protein ailesindedir.

NO besin alımının önemli bir düzenleyicisidir. İntraserebroventriküler ghrelin uygulaması hipotalamustaki NOS değerini artırır. Ghrelin ' in gıda alımındaki etkisi N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) ile inhibe olduğu gözlenmiştir, Bilgin (59) .

4.5.4.4. Ghrelin ve Gastrointestinal Sistem

Enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. İştah açıcı etkileri vardır. İştah açıcı etkisini hipotalamusun arcuate çekirdeğinde bulunan nöropeptit Y (NPY) ve Agouti related protein (AgRP) üzerinden yapmaktadır, Bilgin (59) , Bozkurt (67). İntraserebroventriküler ghrelin uygulaması NPY içeren hücrelerde c-Fos proteinini

ekspresyonunu başlatır (c-Fos, bir nöronal aktivite marker'idir) ve NPY mRNA düzeyini arttırdığı , periferel grelin uygulaması ise hipotalamik nöronları ve gıda alımını stimüle ettiği gösterilmiştir, Bozkurt (67).

Uzun dönemde grelin seviyesi vücut ağırlığı tarafından kontrol edilir. Grelın seviyesi kilo kaybı durumunda artarken, kilo alımında düşer, Bozkurt (67).

4.5.4.5.Grelın ve Kardiyovasküler Sistem

Grelın' in kardiyovasküler üzerine etkileri vardır ve kalp ve aortta da grelin ve reseptörünün ekspresyonu olduğu gösterilmiştir, İlhan ve Erdost (58), Kojıma ve Kangawa (65), İyidoğan (64). İntravenöz grelin enjeksiyonu yapılan hastalarda grelinin kan basıncını düşürdüğü, kardiyak indeksi ve hacmi arttırdığı gözlenmiştir. Ayrıca grelin arterlerdeki endotelin damar daraltıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır. Bunu da ERK1/2 ve PI 3-kinaz yoluyla H9c2 kardiyomyositlerdeki apoptozisi inhibe ederek yaptığı gösterilmiştir, Bilgin (59) , İyidoğan (64).

4.5.4.6. Grelinin ve Yağ Dokusu

Kemirgen hayvanlarda kronik grelin alımı yağ düzeylerini artırır. Grelın ve GHS'lar dolaşımdaki leptin ve mRNA ekspresyonunu artırırken, resistin ve mRNA ekspresyonunu inhibe eder. İnsülin direnci ve obezite patogenezi bildiren adiponektin kahverengi yağ dokusuna, in vitro grelin uygulamasından sonra inhibe olur ve bunların grelin adipogenezinde ve enerji depolanmasında önemli rol oynadığını göstermektedir, İyidoğan (64).

4.5.4.7. Grelın ve Diğer Endokrin Etkileri

Gönüllü bireylerde yapılan intravenöz grelin uygulaması, sağlıklı kişilerde GH salınımını, adrenokortikotropik hormon (ACTH) , kortizol ve prolaktin düzeylerini arttırdığı belirlenmiştir. Grelın ve GHRH' ın birlikte verilmesi GH salgılanmasında etki gösterir, İyidoğan (64). GAH hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) akışını, GHS'ye benzer bir şekilde uyarmaktadır. GAH ve GHS, primer olarak arjinin vazopressini direkt uyararak hipofiz hücrelerinden ACTH salınımını etkilemektedir, Aydın (54).

4.6. Yağ Dokusunda Bulunan Diğer Adipokinlere Örnekler

4.6.1. Leptin

Yunanca leptos (ince) kelimesinden adını alan leptin 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen, sitokinlere benzeyen 16 kDA uzunluğunda olan ve 167 aminoasit içeren protein yapısında olan bir hormondur, Stylianou ve ark. (68), Karavaizoğlu (46), Aslan ve ark. (69), Özçam (53), Arıkan (57) , Meier ve Gressner (70).

Leptin ob geni tarafından kodlanır. Yağ hücrelerinden daha çok olmak üzere epitel, plasenta gibi pek çok doku ve organdan salgınır. İştah ve yiyecek alımını azaltıp enerji harcanmasını arttırarak metabolizmanın düzenlenmesinde ve vücut ağırlığının dengede tutulmasında önemli rol oynamaktadır, Şahin (71), Saral (72).

Vücut yağ miktarı ile serum leptin seviyesi arasında doğru orantılı olup obez bireylerde leptin seviyesi artmıştır, Aktaş ve ark. (73), Meier ve Gressner (70).

Leptin ve insülin bir iştah uyarıcısı olan nöropeptit Y (NPY)'yi baskılayarak ve nükleustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salgınımını uyarak gıda alımına engel olur, Şafak (40).

4.6.2. Apelin

Totemato ve arkadaşları tarafından 1998 yılında tanımlanan apelin ilk olarak sığır midesinden izole edilmiştir, Çekmez (51).

Metabolizma üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır. Apelin, yağ dokusundan insülin etkisi ile sentezlenmekte olup obez, hiperinsülinemik ve Tip II diyabet hastalarında plazma apelin konsantrasyonu arttığı gösterilmiştir, Motor ve ark. (50), Çekmez (51).

4.6.3. Visfatin

Fukuhara ve arkadaşları tarafından 2005 yılında adipoz dokudan salgılandığı tanımlanmıştır. Visfatinin hem yağ dokusundan hem de plazma seviyesi obezite ile

paralel olarak artmaktadır. İnsülin benzeri etkisi ile plazma glukoz seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir, Çekmez (51).

4.6.4. İnterlökin – 6 (IL-6)

IL-6 , %30 oranında adiposit dokudan salınan, rezistin ve TNF- α gibi IR' na neden olan ve dolaşımında 22 ve 27 kDA ağırlığında bulunan proinflamatuvar yapıda olan bir adipostokindir, Karavaizoğlu (46), Özçam (53).

B hücre aktivasyonu, IgG salgılanmasının uyarılması, T hücre büyüme ve farklılaşması ve sitotoksik T hücre farklılaşması IL-6' nın immünolojik aktiviteleri arasında yer almaktadır, Karavaizoğlu (46).

Viseral yağ hücresinden salgılanan IL-6 portal yol ile karaciğere ulaşarak hepatik trigliserit oluşumunu ve sekresyonunu, prokoagulan madde setnezini artırır ve hipertrigliseridemiye neden olur, Özçam (53), Tefikoğlu (74).

IL-6 yapımı obez bireylerde daha yüksektir. Plazmada vücut yağ kitlesi ile körele bir şekilde bulunur. Bastard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, açlık serum IL-6 konsantrasyonları açlık plazma insülini, açlık plazma glukozu, açlık insülin direnci indeksi ve bel/ kalça oranı ile ilişkili bulunmuştur, Tefikoğlu (74), Ergün (75).

4.6.5. Adipsin

Yağ hücresinden salgılanan serim özellikli, insanda kompleman faktör D olarak bilinen sitokin bir proteindir. Yağ hücresi başına düşen adipsin sekresyonu sabittir ve yağ hücre büyüklüğü arttıkça sekrede edilen adipsin miktarı artmaz. İnsülin ve glukokortikoidler tarafından plazma konsantrasyonu artırılır, Özçam (53), Ergün (75).

4.6.6. Adiponektin

İlk kez 1995 ve 1996 yıllarında farklı gruplar tarafından bulunan adiponektin 30 kDA ağırlığında ve 244 aa bir polipeptittir, Çelik (32), Aktaş ve ark. (73), Güneş (52). Adiponektin düzeyleri, obez bireylerde, Tip II diyabet hastalarında ve koroner kalp hastalığı olan bireylerde düşük bulunmuştur, Karavaizoğlu (46). Adiponektin

yağ asidi oksidasyonunu ve insülin duyarlılığını arttıran bir moleküldür. İnsülin direnci ve yüksek duyarlılık CRP miktarı arttıkça adiponektin düzeyleri azalmaktadır, Aktaş ve ark. (73).

4.6.7. Tümör Nekroz Faktörü (TNF- α)

Etkilerini iki reseptörü aracılığıyla gösteren 26 kDA uzunluğundan olan bir transmembran proteindir. TNF- α 'nın p60 reseptörü hem insülin sinyali hem de glukoz transportu ile ilgilidir ve p80 reseptörü ise insülin direnci patogenezinde sorumludur ve yağ hücre membranında da bulunan reseptörlerdir, Özçam (53), Ergün (75).

Yağ hücre sayısı ve volümünü düzenler, insülin reseptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumuna sebep olur, insülin reseptörünün trozin kinaz aktivitesini bozar ve böylece hücrelerin glukoz alınımını azaltır, Özçam (53), Ergün (75). Obezlerde TNF- α düzeyleri artmıştır, kilo verildiğinde ise düşer, Özçam (53).

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

Serin proteaz inhibitör ailesinin üyesidir. Obezite de kardiyovasküler hastalıklar ile fibrinolitik sistem arasındaki ilişkinin açıklanması bakımından önemlidir. Yağ hücrelerinde PAI-1 sentezi ve insülin aktivitesi TGF- β tarafından bloke edilir, Özçam (53), Ergün (75). Obezite de ve insülin direnci gelişen bireylerde plazmadaki miktarı artar, Şafak (40), Ergün (75).

4.6.9. Rezistin

Rezistin 'resistin like molecules (RELM)' denilen ve yeni keşfedilen bir protein ailesine aittir, Vendrell ve ark. (76), Güneş (52).

Rezistin in vivo ve in vitro uygulanması ile IR oluşturur, Motor ve ark. (50), Karavaizoğlu (46), Güneş (52). İnsülinin uyardığı glukozun hücre içerisine alınımını bozar, hepatik glukoz üretimini artırır bu şekilde glukoz toleransında bozulmalara yol açarak insülin direnci gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Obez bireylerde plazma rezistin düzeyleri yükselmiştir, ancak BKİ'nden ziyade bel çevresi artışı ve

viseral obeziteyle ilişkilidir. Kadınlarda rezistin değeri erkeklere göre daha yüksektir, Özçam (53), Güneş (52).

4.7. Total Oksidan Ve Antioksidan

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı arasında bir denge bulunmaktadır ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma serbest radikallerden etkilenmemektedir. Eğer radikallerin ortadan kaldırılma hızında bir düşme veya oluşum hızında artma bu dengenin bozulmasına neden olur. Bu durum serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği gösterir ve doku hasarına yol açar. Bu durum ‘Oksidatif stres’ olarak adlandırılmaktadır, Önal (77), Koçak (78).

Obezite de, mekanik yük ve miyokardiyal metabolizma arttığından oksijen tüketimide artar. Dolayısıyla süperoksit, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit oluşumunda artış görülür, Yiğitbaşı ve Büyüksü (19), Koçak (78), Mit (79). Obezite ve oksidatif stres üzerine yapılan birçok çalışmada obezitenin oksidatif stresi arttırdığı tespit edilmiştir, Kahraman (80). Vücut yağ oranı ve beden kitle indeksi (BKİ) ile orantılı olarak obez bireylerde oksidatif zedelenme biyolojik belirtileri daha yüksek bulunmuştur, Yiğitbaşı ve Büyüksü (19). Hücre zedelenmesi, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) başta olmak üzere çeşitli sitokinlerin salınımına yol açar ve dokularda reaktif oksijen ürünlerinin açığa çıkmasına neden olmaktadır, Koçak (78).

Obez bireylerde gözlenen oksidatif stres artışını açıklayan çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Lipid ve glukoz metabolizmasının değişimi, yemek sonrası anormal ROT oluşumu bunlardan bazılarıdır, Yiğitbaşı ve Büyüksü (19).

5. MATERYAL VE METOD

5.1.Kullanılan Kimyasal Maddeler

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

5.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Santrifüj	Nüve NF 1200
Spektrofotometre	SpektraMax i3
Hassas terazi	
Distile su	
ELİSA cihazı Mikroplate okuyucu	RT-6000
Buzdolabı	Nüve DF 590
PH metre	
Manyetik karıştırıcı	
Balon joje	
Beher	
96 kuyucuklu plak	
Otomatik pipetler	
Biyokimya ve Hormon modülü	Cobas 6000

5.3. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

Eylül 2015 ile Ekim 2015 tarihleri arasında Medipol Üniversitesi Mega Hastanesi Laboratuvarına başvuran 24 kontrol grubu (13 erkek, 11 kadın) ve 61 hasta grubu (37 erkek, 24 kadın) bireyler alındı. Vücut kitle indeksine (VKİ) $>18,9$ - $<24,9$ kg/m^2 arası olanlar normal kilolu ve $\text{VKİ}>30$ kg/m^2 olanlar obez grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Vücut kitle indeksi ağırlığın kilogram cinsinden ve boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölümünden elde edildi.

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

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

5.4. Kan örneklerinin alınması ve saklanması

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

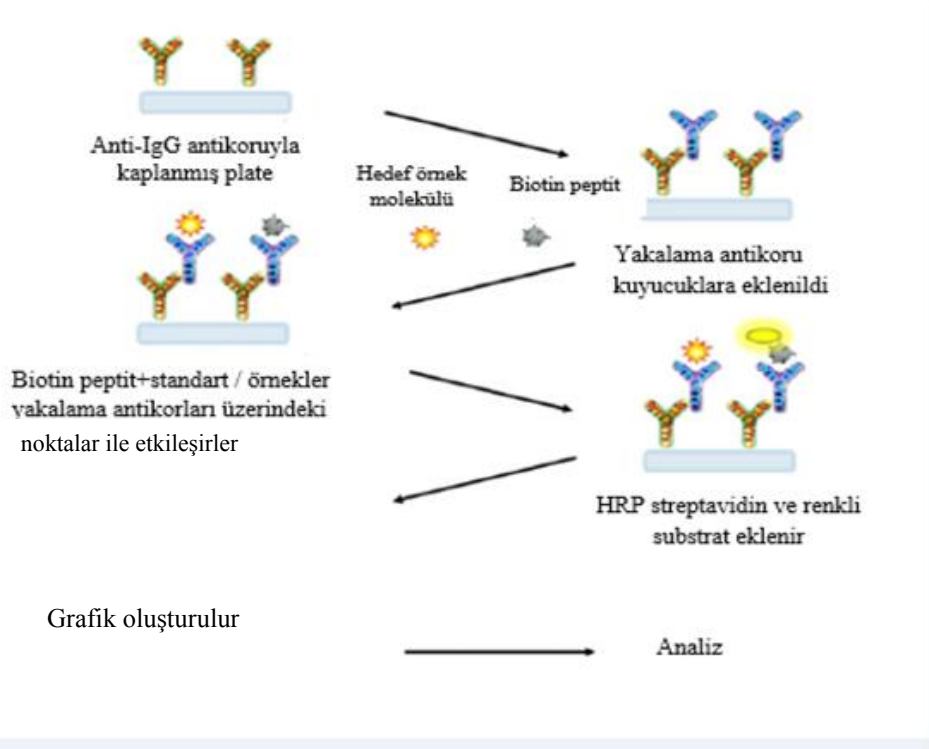
5.5. Kan Örneklerinden İncelenen Parametreler ve Yöntemleri

5.5.1. Elisa Yöntemi ile Serumda Ghrelin Ölçülmesi (EIA-GHR-1)

Serumda ghrelin tayini 'RayBio Human Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit' ile çalışıldı.

5.5.1.1. Deneyin prensibi

Elisa yöntemindeki genel prensip antijene özgü antikor ile kaplanmış kuyucuklara uygun miktarlarda standartların ve numunelerin ilave edilmesidir. Bu çalışmada önce kuyucuklar grelin poliklonal antikor ile kaplandıktan sonra hasta ve kontrol örnekleri ile standartlar platelere eklenildi ve inkübe edildi. Anti grelin antikor bağlanması için endojen (etiketsiz) grelin ile biotin grelin peptit arasında yarışmalı bir inhibisyon reaksiyonu başlar. Yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkama yapıldı ve Horseradish Peroxidase (HRP) streptavidin eklenmesi ile bir renk reaksiyonu gelişir. Gerekli inkübasyonlardan sonra 4 kez yıkama yapıldı ve substrat solüsyonu TMB eklenildi. 30 dk inkübasyon sonunda enzim- substrat reaksiyonu uygun bir asit çözeltisi ile durdurularak oluşan rengin şiddeti 450 nm' de spektrofotometrede okundu. Hasta ve örneklerin miktarı elde ettiğimiz standart grafiğinden hesaplandı (Şekil 5.5.1.1.1)



Şekil 5.5.1.1.1: ELISA deneyin prensibi

5.5.1.2.Kullanılan materyaller

96 kuyucuklu Grelin mikroplate (Item A)

Yıkama solüsyonu (Item B)

Liyofilize standart grelin peptit (Item C)

Liyofilize anti-Grelin poliklonal antikor (Item N)

1x Assay Diluent E (Item R)

Liyofilize biotin Grelin peptit (Item F)

HRP Streptavidin konsantrasyonu (Item G)

Liyofilize pozitif kontrol (Item M)

TMB (Item H)

Stop solüsyonu (Item I)

5.5.1.3. Solüsyonların hazırlanması

1. Tüm çözeltiler ve numuneler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi.
2. Liyofilize anti-Grelin poliklonal antikor (Item N) spin edildi kullanılmadan önce ve 5 µl deionize su ile sulandırıldı. Üzerine 50 µl 1x Assay Diluent E eklenildi ve antikor konsantrasyonu 100 kat sulandırılmış oldu. Bu bizim Anti grelin antikor çalışma solüsyonumuz oldu.
3. Liyofilize biotin Grelin peptit (Item F) spin edildi ve kullanılmadan önce 20 µl deinoze su ile sulandırıldı. İçerisinden 5 µl alınıp steril tüp içerisine konuldu ve üzerine 5 ml 1x Assay Diluent E eklenilip karıştırıldı. (*Biotin grelin son konsantrasyonu 10 ng / ml olacak ve bu solüsyon standart hazırlamada kullanılacak*)
4. Sırası ile 1000 ng/ml , 100 ng/ml, 1 ng/ml, 100 pg/ml ve 0 pg/ml olmak üzere 5 ayrı tüp alındı. 1000 ng/ml tüp boş kalacak şekilde 450 µl diğer tüpler içerisine Biotin grelin solüsyonundan konuldu.

5. Liyofilize standart grelin peptit (Item C) spin edildi ve kullanılmadan önce 10 µl deionize su ile sulandırıldı. İçerisinden 8 µl çekildi ve 1000 ng/ml' lik tüp içerisine konuldu. Üzerine 3. Basamakta hazırlanan 10 ng/ml Biotin grelin solüsyonundan 792 µl alınarak eklenildi ve pipetle karışması sağlandı. Bu bizim stok grelin solüsyonumuz ve ilk standardımız olacak.
6. Stok solüsyondan 50 µl alınarak 100 ng/ml olan tüp içerisine konuldu ve karıştırıldı.
7. 100 ng/ml tüp içerisinden 50 µl alınarak 1 ng/ml tüp içerisine konuldu ve karıştırıldı. Seri dilüsyonlar şeklinde bu çalışma 0 pg/ml tüp' e gelinceye kadar devam ettirildi.
8. 10 kat dilue edilmiş Item F hazırlamak için 2 µl Item F alındı ve üzerine 18 µl 1x Assay Diluent E eklenildi. (*Bu solüsyon 9. Ve 11. basamaklarda kullanılacak*)
9. Liyofilize pozitif kontrol (Item M) spin edildi ve kullanılmadan önce 100 µl deionize su ile sulandırıldı. Tüp içerisine 101 µl 1x Assay Diluent E ve 10 kat dilue edilmiş Item F den 2 µl alınarak konuldu böylece pozitif kontrolümüz 2 kat sulandırılmış oldu.
10. 20X yıkama solüsyonu (Item B) alındı ve oda sıcaklığında bekletildi. İçerisinden erlene 20 ml alındı ve 400 ml deionize su ile sulandırılarak 1X yıkama solüsyonu hazırlandı.
11. Numuneleri hazırlarken 1X Assay Diluent E ve Biotin Grelin solüsyonları kullanılarak örneklerimiz dilue edildi. 2,5 µl 10 kat dilue edilmiş Item F ve 247,5 µl çalışılacak olan numunelerden alınarak eppendorf içerisinde dilue edilir.
12. HRP Streptavidin (Item G) alınır ve kullanılmadan önce santrifüj yapıldı. 1X Assay Diluent E ile 100 kat sulandırıldı.

5.5.1.4. Deneyin yapılışı

Tüm solüsyonlar, örnekler ve standartlar hazırlandı



96 kuyucuklu platenin tüm kuyucuklarına 100 µl Anti- Grelın antikor (Basamak 2) eklenildi ve 1,5 saat oda sıcaklığında inkübe edildi



200 µl Yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkama yapıldı ve her seferinde kurutma kağıdı üzerine plate ters çevrilerek içerisinde ki solüsyon akıtıldı.



Hazırlanan standartlar 0 pg/ml, 100 pg/ml, 1 ng/ml, 10 ng/ml, 100 ng/ml, 1000 ng/ml, pozitif kontrol ve numunelerden 100 µl alınarak tüm kuyucuklara eklenildi. 2,5 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.



200 µl Yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkama yapıldı ve her seferinde kurutma kağıdı üzerine plate ters çevrilerek içerisinde ki solüsyon akıtıldı.



Tüm kuyucuklara 100 µl HRP-Streptavidin eklenildi ve 45 dk oda sıcaklığında inkübe edildi.



200 µl Yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkama yapıldı ve her seferinde kurutma kağıdı üzerine plate ters çevrilerek içerisinde ki solüsyon akıtıldı.



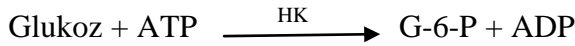
Tüm kuyucuklara 100 µl TMB solüsyonu eklenildi ve 30 dk oda sıcaklığında inkübe edildi.



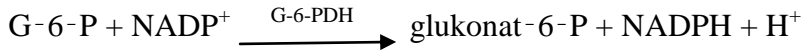
Yıkama yapılmadan tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonundan eklenildi ve spektrofotometrede 450 nm oluşan rengin absorbansı okundu. Çalışılan grelin standartları ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu ve örneklerin değerleri bu grafiğe göre hesaplanıldı.

5.5.2. Serum Glukozu Tayini (Kat no: 04404483 190)

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



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



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

5.5.3. İnsülin Tayini (Kat no: 12017547 122)

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

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

- 2.inkübasyon: Streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale gelir.
- Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Bundan sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonunu indükler, bu da bir fotoçoğaltıcı ile ölçülür.
- Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir.

Testin normal değer aralığı 0,2-1000 µU/mL veya 1,39-6945 pmol/L' dir.

5.5.4. HbA1c Tayini (Kat no: 05336163 190)

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

- Numune ve tampon / antikor eklenir. Numune içindeki glikohemoglobin (HbA1c), anti - HbA1c antikoruna ile reaksiyona girerek çözünbilir antijen-antikor kompleksleri oluşturur. Spesifik HbA1c antikor yeri HbA1c molekülü üzerinde sadece bir yerde bulunduğu için, çözünmez kompleks oluşumu meydana gelmez.
- Tampon / polihapten eklenmesi ve reaksiyonun başlaması polihaptenler fazla anti - HbA1c antikorları ile reaksiyona girerek, türbidimetrik olarak tayin edilebilecek çözünmez antikor- polihapten kompleksi oluşturur. Hemolize numunede serbest kalan hemoglobin immünolojik reaksiyonun inkübasyon öncesi fazı sırasında bikromatik yöntemle ölçülebilen karakteristik absorpsiyon spektrumuna sahip bir türeve dönüştürülür. Bu nedenle ayrı bir Hb reaktifine gerek yoktur. Sonuç olarak mmol/mol HbA1c veya % HbA1c cinsinden ifade edilir. $HbA1c \text{ (mmol/mol)} = (HbA1c/Hb) \times 1000$ veya $HbA1c \text{ (\%)} = (HbA1c/Hb) \times 91,5 + 2,15$ hesaplanır.

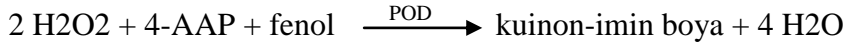
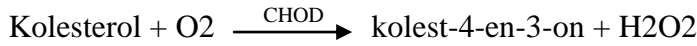
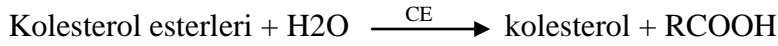
Testin normal değer aralığı HbA1c: 0,186-1,61 mmol/L(0,3-2,6 g/dL)' dir.

% HbA1c normal aralığı: %4,8-5,9' dur.

5.5.5. Kolesterol Tayini (Kat no: 03039773 190)

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

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

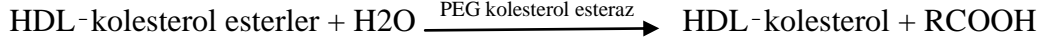


Testin normal değer aralığı 0,1-20,7 mmol/L (3,86-800 mg/dL)' dir.

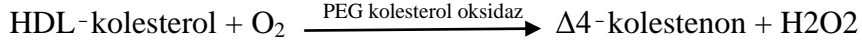
5.5.6. HDL Kolesterol Tayini (Kat no: 04713257 190)

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

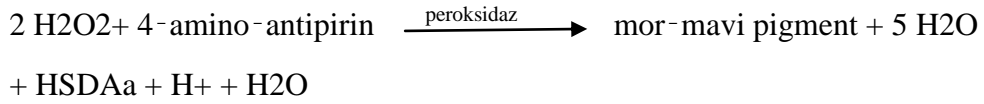
Magnezyum iyonlarının varlığında dekstran sülfat, PEG ile modifiye edilmiş enzimlere karşı dirençli LDL, VLDL ve şilomikronlar ile seçici olarak suda çözünür kompleksler oluşturur. HDL kolesteroldaki kolesterol konsantrasyonu, amino gruplara PEG ile bağlanmış kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz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



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



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



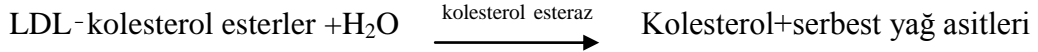
Peroksidaz varlığında, oluşan hidrojen peroksit 4-amino-antipirin ve HSDA ile reaksiyona girerek mor-mavi bir boya oluşturur. Bu boyanın renk şiddeti kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak 600- 700 nm' de ölçülür.

Testin normal değeri aralığı 0,08-3,10 mmol/L (3-120 mg/dL)' dir.

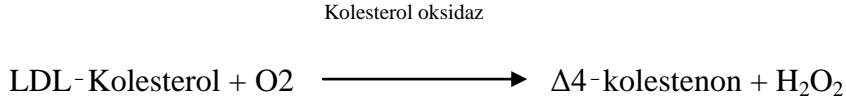
5.5.7. LDL Kolesterol Tayini (Kat no: 03038866 322)

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

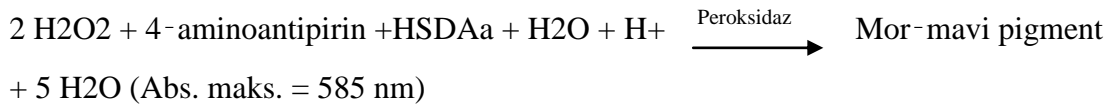
LDL kolesterolün iyonik olmayan bir deterjan ile seçici misel çözülebilirliğinden ve bir şeker bileşiği ile lipoproteinlerin (VLDL ve şilomikronlar) etkileşiminden faydalanmaktadır. Kolesterol tayini için enzimatik yonteme bir deterjan eklendiğinde (kolesterol esteraz, oksidaz) kolesterolün lipoprotein fonksiyonlarındaki bağıl reaktiviteleri şu sırayla artar: HDL < şilomikronlar < VLDL < LDL. Mg^{++} varlığında, bir şeker bileşiği VLDL ve şilomikronlarda kolesterol ölçümünün enzimatik reaksiyonunu belirgin şekilde azaltır. Bir şeker bileşiğinin deterjan ile kombinasyonu, serumdaki LDL kolesterolün seçici tayinine izin verir.



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



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



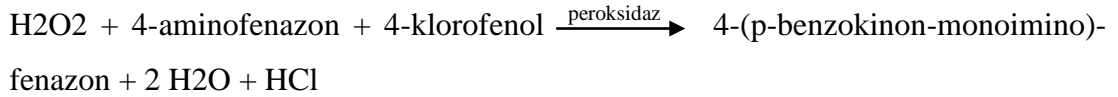
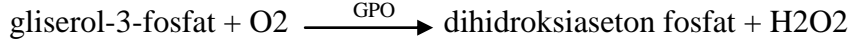
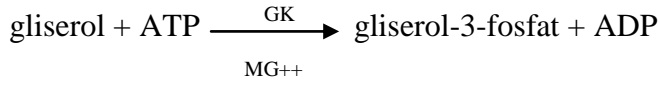
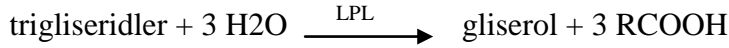
Peroksidaz varlığında, oluşan hidrojen peroksit 4-aminoantipirin ve HSDA(Sodyum N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksianilin) ile reaksiyona girerek mor-mavi bir boya oluşturur. Bu boyanın renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak 600-700 nm' de ölçülür.

Testin normal değer aralığı 0,10-14,2 mmol/L (3,86-548 mg/dL)' dir.

5.5.8. Trigliserit Tayini (Kat no: 20767107 322)

Trigliserit cobas integra sistemlerinde enzimatik kolorimetrik test prensibiyle çalışıldı.

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



Testin normal değer aralığı 0,1-10 mmol/L (8,85-885 mg/dL)' dir.

5.5.9. CRP Tayini (Kat no: 20764930 322)

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

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

Testin normal değer aralığı 1,00-250 mg/L (9,52-2380 nmol/L, 0,1-25 mg/dL)' dir.

5.6. Serumda Total Oksidan Ölçülmesi (Ozcan (81))

5.6.1. Deneyin prensibi

Fe_2SO_4 suda çözünür ve Fe^{+2} açığa çıkar. Serumda bulunan oksidanlar demirin Fe^{+3} ya yükseltgenmesini sağlar. Kullanılan X-orange reaktifi Fe^{+3} ile renkli bir kompleks verir. Oluşan rengin şiddeti; total oksidan miktarı ile orantılıdır. 658 nm de absorbans ölçüldü. Standart olarak kullandığımız çözeltinin absorbans-molarite verileri kullanılarak numunenin total oksidan molaritesi hesaplandı.

5.6.2. Kullanılan çözeltiler

R1: Fox solüsyonu 140 mM NaCl

25 mM Sülfirik asit

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

250 ml Fox solüsyonu

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

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

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

250 mM Sülfirik asit (Molaritesi 18 g / mol)

$$M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$$

$$18 \times V_1 = 0,025 \times 250 = V_1 = 0,374 \text{ ml}$$

- İçerisinde NaCl ve deionize su bulunan balon jøjeye 0,374 ml sülfirik asit eklenildi. Toplam hacim deionize su ile 250 ml' ye tamamlandı.
- R1 için 250 ml' lik Fox solüsyonunun 225 ml' si, R2 için ise 25 ml' si kullanıldı.

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

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

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

$$V_{\text{toplaml}} \times M_{\text{X-orange}} \times m_{\text{a x orange}} = m_{\text{x orange}}$$

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

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

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

$$V_{\text{toplaml}} \times M_{\text{4-Hidroksibenzoik asit}} \times m_{\text{a4-Hidroksibenzoik asit}} = m_{\text{4-Hidroksibenzoik asit}}$$

$0,025 \times 0,01 \times 138,12 = 0,035$ gr 25 ml fox solüsyonu içerisine ilave edildi.

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

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

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

$$D = m / V$$

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

$$M = n / V$$

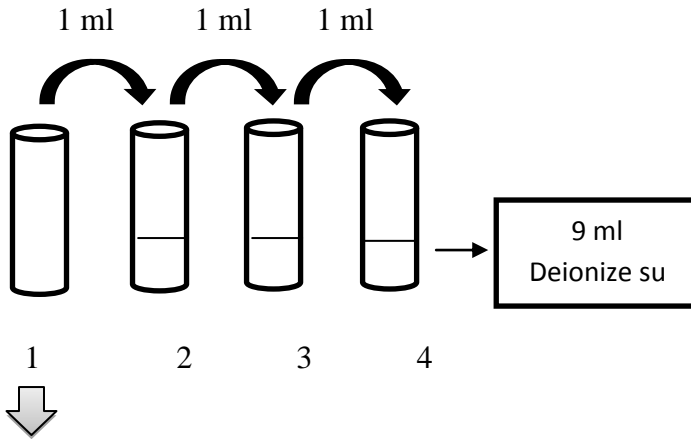
$$N = 1110 / 34,02 = 32,63 \text{ g / mol}$$

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

$10 \times V_2 = 0,00002,5 \text{ ml} = V_2 = 0,000102 \text{ ml}$ burada V_2 değeri çok düşük olduğundan dolayı dilüsyon yapıldı. Çözelti 4 kere 10 kat dilue edildi ve 10^4 kat dilüsyon gerçekleşti. Bunun için 4 adet deney tüpü alındı. 1. Tüp boş bırakılarak diğer deney tüplerine 9 ml deionize su konuldu. İlk deney tüpüne ise % 30' luk 2 ml H_2O_2 alındı. İlk tüpten 1 ml alınarak 2. Tüpe aktarıldı ve seri dilüe şeklinde 4. Tüpe kadar aktarıldı. Böylece V_2 değerimiz 1 oldu (Şekil 5.6.2.1).

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

- Stok H_2O_2 den 1 ml alınıp deionize su ile 50 ml' ye tamamlandı.



% 30' luk 2
ml H_2O_2

Şekil 5.6.2.1: 10 kat dilüsyon gösterimi

5.6.3. Deneyin yapılışı

2400 rpm 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrılan kontrol ve hasta kanları tablo 5.6.3.1' e göre çalışıldı. 96' lık plate' lere yüklenen çözelti ve örnekler 658 nm dalga boyuna göre spektrometre de köre karşı absorbansları alındı.

Tablo 5.6.3.1: Total Oksidan Deneyi Kontrol ve hasta kanlarının çalışma şekli

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

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

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

5.7.Serumda Total Antioksidan Ölçülmesi (Ozcan (81))

5.7.1. Deneyin prensibi

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

5.7.2. Kullanılan çözeltiler

R1: 0,4 M Asetat Tamponu (pH:5,8) : Na Asetat ve CH₃COOH içerir.

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

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

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

- 100 ml' lik balon jøjeye bir miktar deionize su alındı. Üzerine 2,28 ml CH₃COOH ilave edilerek deionize su ile 100 ml' ye tamamlandı.

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

$$M = n / V$$

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

- 100 ml' lik balon jøjeye bir miktar deionize su alındı. Hassas terazide 5,44 gr Na asetat tartılarak balon jöje içerisine ilave edildi ve çözündürüldü. Deionize su ile 100 ml' ye tamamlandı.
- İçerisinde manyetik prob ve pH metre bulunan bir beher manyetik karıştırıcı üzerine yerleştirildi. Hazırlanan Na asetat ve CH₃COOH çözeltileri pH : 5,8 olacak şekilde azar azar ve dikkatli bir şekilde ilave edildi.

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

30 mM Asetat tamponu (pH: 3,6) Na Asetat ve CH₃COOH içerir.

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

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

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

30 mM 100 ml CH₃COOH çözeltisi

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

$$M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$$

$$0,03 \times 100 = 0,4 \times V_2$$

$V_2 = 7,5$ ml

- 100 ml' lik balon jøjeye bir miktar deionize su alındı. Üzerine dikkatlice 7,5 ml 0,4 M CH_3COOH çözeltisi ilave edildi. Deionize su ile 100 ml' ye tamamlanıldı.
- Hazırlanan Na Asetat ve CH_3COOH çözeltileri R1 de hazırlanan asetat tamponu ile aynı prosedürde pH: 3,6 olacak şekilde birleştirildi.
- Hazırlanan asetat tamponu 100 ml' lik balon jøjeye alındı. Diğer reaktiflerde ilave edileceği için balon jöjenin bir kısmı boş bırakıldı.

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

$0,01 = n / 0,1$ $n = 0,001$ $m / m_a = 0,001 = m / 548$ den $m = 0,548$ gr

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

1000 ml için 278 μl H_2O_2

- Toplam çözelti hacmimiz 100 ml olduğu için 27,8 μl H_2O_2 30 mM Asetat tamponu ve ABTS reagent içeren çözelti içerisine ilave edildi.

%10 Etilen glikol

- 100 ml için 10 ml Etilen glikol 30 mM asetat tamponu, ABTS reagent ve H_2O_2 içeren çözelti üzerine ilave edildi.
- Toplam hacim 30 mM asetat tamponu ile 100 ml' ye tamamlanıldı.
- Hazırlanan çözelti 24 saat bekletildi. Öncelikle su yeşili olan çözelti bekledikçe koyu yeşil – lacivert rengini alır.

Standart çözelti: 0,1 M (pH: 8) Tris tamponu içinde 1mM potasyum heksosiyanoferat ($\text{C}_6\text{Fe}_3\text{N}_6$) hazırlanıldı.

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

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

$m = 0,1 \times 0,1 \times 157,60 = 1,576$ gr

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

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

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

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

1 mM Potasyum Hekzosiyanoferrat ($C_6Fe_3N_6$) (potasyum hekzosiyanoferrat molekül ağırlığı 329,24 g / mol)

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

- 100 ml' lik balon jøjeye bir miktar Trizma tamponu alındı.. Üzerine 0,0329 gr $C_6Fe_3N_6$ ilave edilerek çözündürüldü ve Trizma tamponu ile 100 ml' ye tamamlanıldı.

5.7.3. Deneyin yapılışı

2400 rpm 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrılan kontrol ve hasta kanları tablo 5.7.3.1.' e göre çalışıldı. 96' lık plate' lere yüklenen çözelti ve örnekler 658 nm dalga boyuna göre spektrometre de köre karşı absorbansları alındı.

Tablo 5.7.3.1: Total Antioksidan Deneyi Kontrol ve hasta kanlarının çalışma şekli

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

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

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

Oksidatif Stres İndeksi = TOS / (TAS x 10)

OSİ referans aralığı = 0-3

5.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın biyoistatistiksel çözümlenmesinde SPSS programı kullanıldı. Değişkenler ortalama, standart sapma ile tanımlandı. Normal dağılıma uygun ölçümsel değişken ortalamaların karşılaştırılması için, iki grup kıyaslanmasında t testi, yine aynı tip verilerin bağımlı örneklerinin kıyaslanmasında eşli t testi (paried t) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ortalamaların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki den fazla grup ortalamasının karşılaştırılmasında ve fark bulunan değişkenlerde alt grupların arasındaki farkların yorumlanması için Tek yönlü Varyans analizi (One –Way ANOVA) veya normal dağılım koşulu sağlanmıyorsa Kruskal Wallis, Post-hoc Dunn testleri kullanıldı ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Yaş ve Demografik Ölçüm Değerleri

Kontrol grup, 13 erkek ve 11 kadın birey üzerinde yapılan çalışmada, bireylerin yaş ve demografik ölçüm değerleri Tablo 6.1.1' de gösterildi. Katılımcıların ortalama yaşları $37,6 \pm 11,22$ yıl, ortalama vücut ağırlıkları $69,5 \pm 6,98$ kg, ortalama BKİ(kg/m²) değerleri $23,5 \pm 0,85$ olarak hesaplandı.

Obez grup, 37 erkek ve 24 kadın birey üzerinde yapılan çalışmada ise, bireylerin yaş ve demografik ölçüm değerleri Tablo 6.1.1' de gösterildi. Katılımcıların ortalama yaşları $48,74 \pm 12,5$ yıl, ortalama vücut ağırlıkları $96,88 \pm 16,6$ kg, ortalama BKİ(kg/m²) değerleri $33,75 \pm 6,10$ olarak hesaplandı.

Tablo 6.1.1 Kontrol ve obez grubun demografik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması(Ort \pm SD)

	Kontrol Grubu (ort \pm SD)	Hasta Grubu (ort \pm SD)	P
Boy	1,70 \pm 0,05	1,70 \pm 0,07	,728
Yaş (yıl)	37,6 \pm 11,22	48,74 \pm 12,5	,000
Vücut ağırlığı(kg)	69,5 \pm 6,98	96,88 \pm 16,6	,000
BMI (kg/m²)	23,52 \pm 0,89	33,76 \pm 6,15	,000
Grelin (pg/ml)	110,78 \pm 25,46	110,43 \pm 25,21	,955
TAS (M)	0,92 \pm 0,11	0,81 \pm 0,13	,000
TOS (M)	26,96 \pm 5,49	28,26 \pm 6,31	,386
OSI	2,922 \pm 0,625	3,562 \pm 0,867	,001
Glukoz (mg/dL)	103,44 \pm 15,87	151,96 \pm 69,05	,000
HDL (mg/dL)	53,22 \pm 17,82	47,65 \pm 13,52	,149
LDL(mg/dL)	119,35 \pm 34,45	121,98 \pm 37,88	,768
TG (mg/dL)	126,14 \pm 82,92	158,13 \pm 85,36	,051
T. Kol (mg/dL)	195,46 \pm 41,36	198,35 \pm 40,99	,771
İnsulin (µU/ml)	10,83 \pm 3,86	17,21 \pm 20,4	,072
CRP (mg/L)	4,95 \pm 8,5	26,63 \pm 136,80	,062
HbA1c(%)	5,42 \pm 0,47	6,86 \pm 1,68	,000
İnsülin Direnci	2,76 \pm 1,00	6,40 \pm 7,46	,003

P<0,05 anlamlı kabul edildi.

Tablo 6.1.2 Normal, Fazla Kilolu ve Obez Grupların Demografik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

		N	Mean	Std. Deviation	p
Grelin (pg/ml)	normal	24	110,78	25,46	,779
	fazla kilolu	21	113,59	24,97	
	obez	40	108,77	25,50	
TAS (M)	normal	24	0,93	0,11	,000
	fazla kilolu	21	0,88	0,16	
	obez	40	0,77	0,10	
TOS (M)	normal	24	26,97	5,49	,688
	fazla kilolu	21	28,15	4,95	
	obez	40	28,33	6,99	
OSI	normal	24	2,923	0,62	,000
	fazla kilolu	21	3,84	0,68	
	obez	40	3,709	0,92	
Glukoz (mg/dl)	normal	24	103,44	15,88	,000
	fazla kilolu	21	137,12	39,16	
	obez	40	159,76	79,80	
HDL (mg/dl)	normal	24	53,22	17,82	,350
	fazla kilolu	21	48,30	15,46	
	obez	40	47,32	12,59	
LDL (mg/dl)	normal	24	119,35	34,45	,567
	fazla kilolu	21	115,28	30,18	
	obez	40	125,50	41,28	
Trigliserid (mg/dl)	normal	24	126,14	82,92	,068
	fazla kilolu	21	169,20	83,44	
	obez	40	152,32	86,84	
T.Kolesterol (mg/dl)	normal	24	195,46	41,36	,958
	fazla kilolu	21	197,42	35,81	
	obez	40	198,84	43,90	
İnsulin (μ U/ml)	normal	24	10,83	3,86	,198
	fazla kilolu	21	14,28	7,16	
	obez	40	18,76	24,61	
CRP (mg /L)	normal	24	4,95	8,46	,081
	fazla kilolu	21	6,71	9,88	
	obez	40	37,09	168,57	
Hemoglobin A1c (%)	normal	24	5,42	0,47	,000
	fazla kilolu	21	6,69	1,36	
	obez	40	6,95	1,84	

P <0,05 anlamlı kabul edildi.

Tablo 6.1.3 Kontrol Bireylerin Grelin Sonuçlarının Diğer Parametreler ile Korelasyonu

	Kontrol Grubu (ort ± SD)	P	r
BMI (kg/m²)	23,52 ± 0,85	0,055	0,396
TAK (M)	0,92 ± 0,11	0,219	0,261
TOS (M)	26,96 ± 5,49	0,441	0,165
OSI	2,92 ± 0,62	0,145	0,306
Glukoz (mg/dL)	103,44 ± 15,87	0,620	0,107
HDL (mg/dL)	53,22 ± 17,82	0,680	0,89
LDL(mg/dL)	119,35 ± 34,45	0,298	0,222
TG (mg/dL)	126,14± 82,92	0,628	0,104
T. Kol (mg/dL)	195,46 ± 41,36	0,290	0,225
İnsulin (µU/ml)	10,83 ± 3,85	0,574	0,121
CRP (mg/L)	4,95 ± 8,5	0,008	0,525*
HbA1c (%)	5,41±8,45	0,157	0,298
İnsülin Direnci	2,76±1,00	0,594	0,115

P <0,05 anlamlı kabul edildi.

Tablo 6.1.4 Obez Bireylerin Grelin Sonuçlarının Diğer Parametreler ile Korelasyonu

	Hasta Grubu (ort ± SD)	P	r
BMI (kg/m²)	33,76 ± 6,15	0,039	0,265*
TAK (M)	0,81 ± 0,13	0,615	0,066
TOS (M)	28,26 ± 6,31	0,509	0,086
OSI	3,56± 0,86	0,909	0,015
Glukoz (mg/dL)	151,96± 69,04	0,659	0,058
HDL (mg/dL)	47,65 ± 13,52	0,123	0,200
LDL(mg/dL)	121,98 ± 37,88	0,703	0,050
TG (mg/dL)	158,12 ± 85,36	0,188	0,171
T. Kol (mg/dL)	198,35± 40,99	0,478	0,093
İnsulin (µU/ml)	17,21 ± 20,37	0,589	0,071
CRP (mg/L)	26,63± 136,80	0,364	0,118
HbA1c (%)	6,86±1,68	0,823	0,029
İnsülin Direnci	6,40±7,46	0,309	0,132

P <0,05 anlamlı kabul edildi

Tablo 6.1.5 Klinik Laboratuvar Parametreleri ile Grelin, TOS, TAS, OSİ ve BMI Arasındaki Korelasyon (n =85)

	BMI	TAS	TOS	OSİ	Glukoz	HDL	LDL	TG	T.Kol	Insulin	CRP	HbA1c
BMI	1											
TAS	-,450*	1										
TOS	,182	,177	1									
OSİ	,440*	-,471*	,774**	1								
Glukoz	,376**	,095	,209	,127	1							
HDL	-,131	,219	-,342**	-,160	-,230*	1						
LDL	,097	,027	,055	,056	-,231	,112	1					
TG	,132	,196	,523**	,337**	,310**	-,461**	,057	1				
T.Kol	,078	,068	,115	,053	-,084	,213	,832**	,197	1			
Insulin	,145	,068	,340**	,372**	,040	-,127	,021	,100	,041	1		
CRP	,216*	,102	-,006	-,066	,098	,019	,046	,018	,067	-,067	1	
HbA1c	,365**	,109	,237*	,128	,754**	,297**	-,077	,299**	,054	,007	,164	1
Grelin	-,157	-,008	,105	,071	,051	-,009	,094	,149	-,004	-,067	-,111	,044

*p<0,05 , ** p<0,01 olarak kabul edildi.

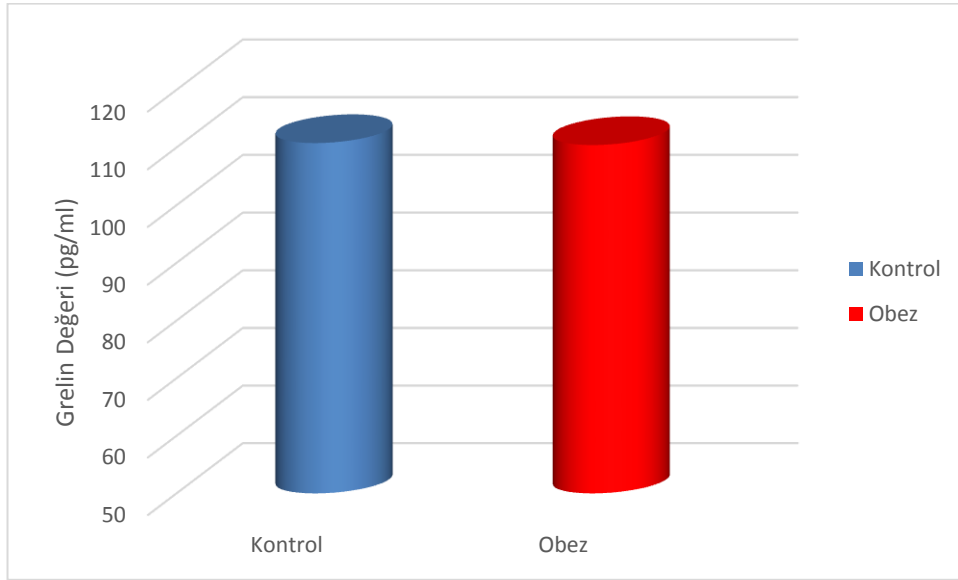
6.2. Obez Olmayan Sağlıklı Bireylerin ve Obez Bireylerin Grelin Değerleri

Kontrol ve obez bireyler arasındaki grelin ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Grelिन Ort \pm SD değerleri Tablo 6.2.1 ve Şekil 6.2.1’ de gösterildi. Grelिन ile diğer parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde ise obez bireylerin BMI ve Grelिन arasında negatif bir korelasyon olduğu saptandı ve değerler arasındaki korelasyon Tablo 6.2.2 de görülmektedir ($p<0,05$).

Tablo 6.2.1 Kontrol ve Obez Bireylerin Ortalama Grelिन Değerleri

	Ortalama \pm SD	p
Kontrol (24)	110,780 \pm 25,46	,955
Obez (61)	110,434 \pm 25,22	

$p>0,05$



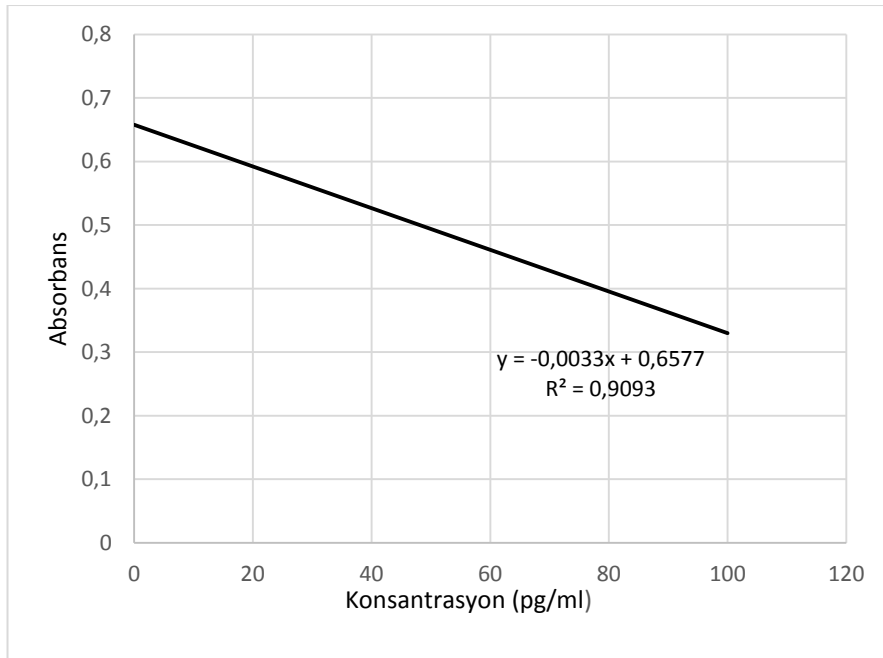
Şekil 6.2.1. Kontrol ve Obez Bireylerin Grelिन (pg/ml) Değerleri

Tablo 6.2.2 Obez bireylerin BMI ve Grelin arasındaki Korelasyon

	BMI	Grelin
BMI Pearson Correlation	1	-2,65*
Sig. (2- tailed)		0,039
n	61	61

P<0,05 anlamlı kabul edildi.

Şekil 6.2.2 Grelin Kalibrasyon Eğrisi



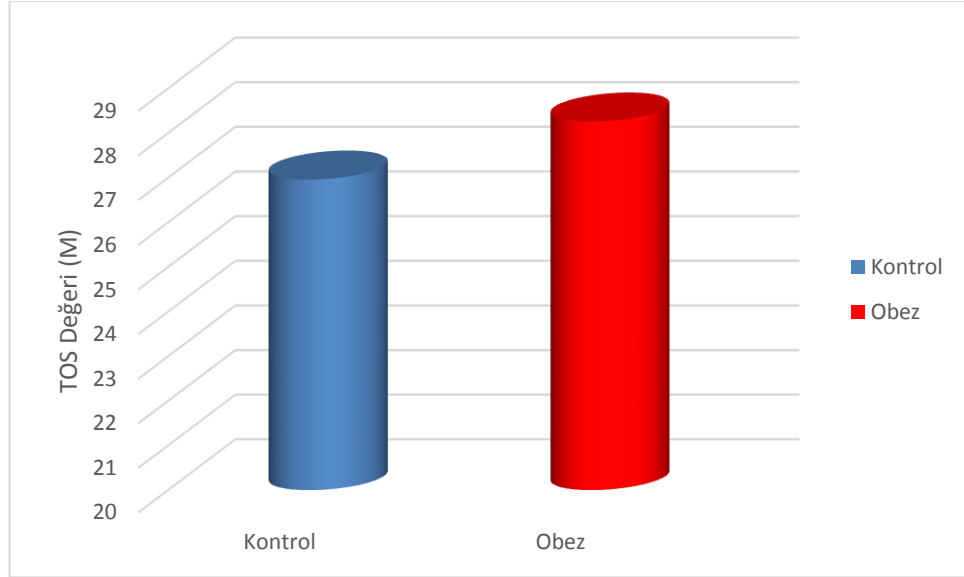
6.3. Obez Olmayan Sağlıklı ve Obez Bireylerin Total Oksidan Değerleri

Kontrol ve obez bireylerin Total Oksidan Seviyeleri incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Total Oksidan Seviye Ort \pm SD değerleri Tablo 6.3.1 ve Şekil 6.3.1’ de gösterildi.

Tablo 6.3.1. Kontrol ve Obez Bireylerin TOS Değerleri

	Ortalama \pm SD	p
Kontrol (24)	26,96 \pm 5,49	,386
Obez (61)	28,26 \pm 6,31	

$p > 0,05$



Şekil 6.3.1. Kontrol ve Obez Bireylerin TOS (M) Değerleri

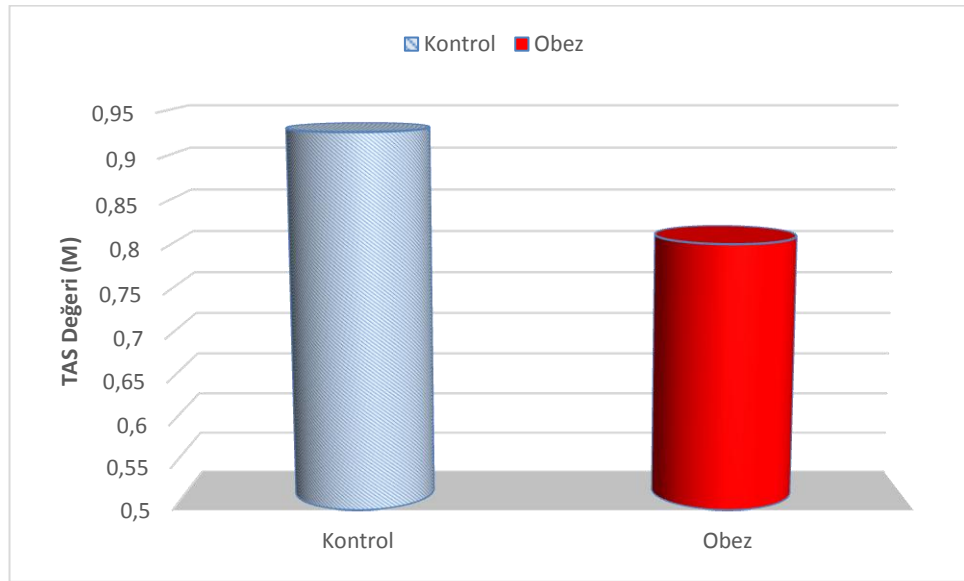
6.4. Obez Olmayan Sağlıklı ve Obez Bireylerin Total Antioksidan Değerleri

Kontrol ve obez bireylerin Total Antioksidan Seviyeleri incelendiğinde $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı bir ilişki bulundu. Total Antioksidan Ort \pm SD değerleri Tablo 6.4.1 ve Şekil 6.4.1’ de gösterildi.

Tablo 6.4.1. Kontrol ve Obez Bireylerin TAS Değerleri

	Ortalama \pm SD	p
Kontrol (24)	0,929 \pm 0,106	,000
Obez (61)	0,806 \pm 0,132	

$P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.



Şekil 6.4.1. Kontrol ve Obez Bireylerin TAS (M) Değerleri

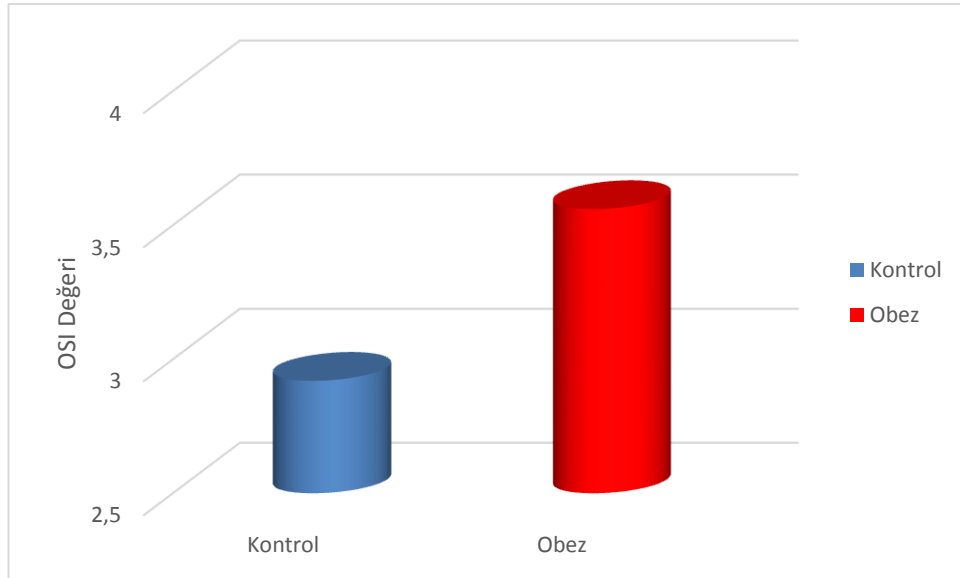
6.5. Obez Olmayan Sağlıklı ve Obez Bireyleri Oksidatif Stres Değerleri

Kontrol ve obez bireylerin Oksidatif Stres Değerleri incelendiğinde $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı bir ilişki bulundu. Oksidatif Stres Ort \pm SD değerleri Tablo 6.5.1 ve Şekil 6.5.1’ de gösterildi.

Tablo 6.5.1. Kontrol ve Obez Bireylerin OSI Değerleri

	Ortalama \pm SD	p
Kontrol (24)	2,92 \pm 0,63	,001
Obez (61)	3,56 \pm 0,86	

P<0,05 anlamlı kabul edildi.



Şekil 6.5.1. Kontrol ve Obez Bireylerin OSI Değerleri

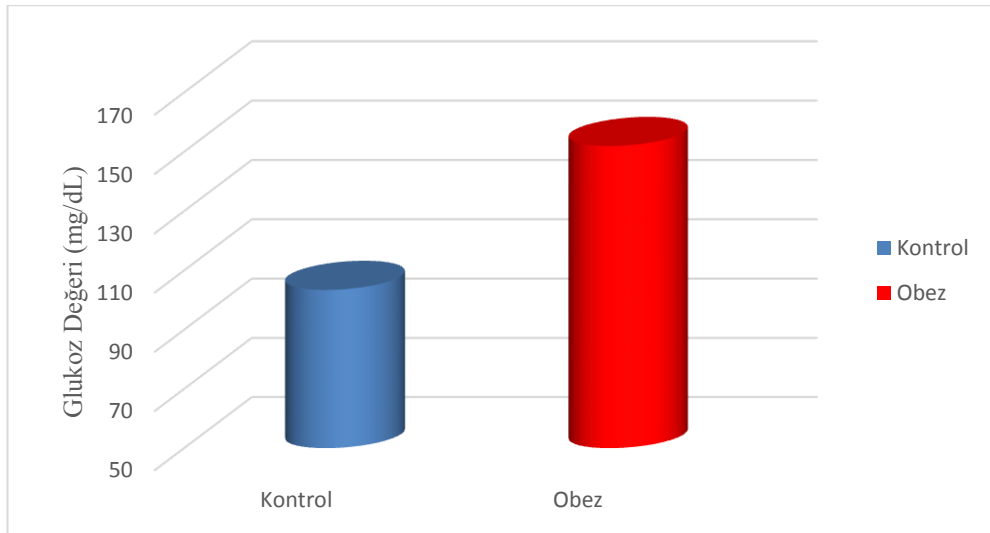
6.6. Obez Olmayan Sağlıklı ve Obez Bireylerin Glukoz ve İnsülin Değerleri

Kontrol ve obez bireylerin Glukoz değerleri incelendiğinde $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı bir ilişki, insülin değerleri incelendiğinde ise anlamlı bir ilişki bulunmadı. Glukoz Ort \pm SD değerleri Tablo 6.6.1, Şekil 6.6.1 ve İnsülin Ort \pm SD değerleri Tablo 6.6.2 ve Şekil 6.6.2’ de gösterildi.

Tablo 6.6.1 Kontrol ve Obez Bireylerin Glukoz Değerleri

	Ortalama \pm SD	p
Kontrol (24)	103,44 \pm 15,87	,000
Obez (61)	151,96 \pm 69,05	

$P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

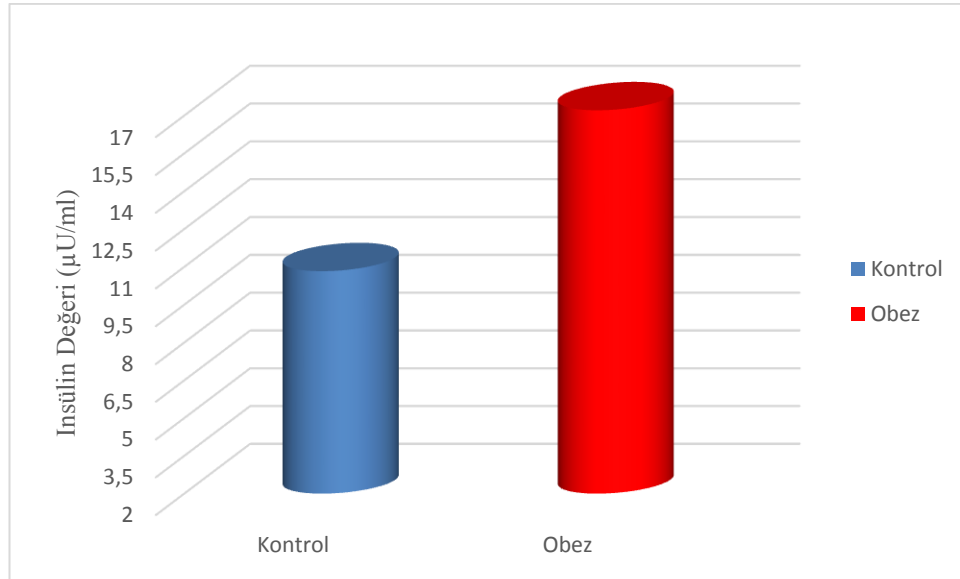


Şekil 6.6.1 Kontrol ve Obez Bireylerin Glukoz (mg/dL) Değerleri

Tablo 6.6.2. Kontrol ve Obez Bireylerin İnsülin Değerleri

	Ortalama ± SD	p
Kontrol (24)	10,83 ± 3,85	,072
Obez (61)	17,21 ± 20,37	

p>0,05



Şekil 6.6.2 Kontrol ve Obez Bireylerin İnsülin (µU/ml) Değerleri

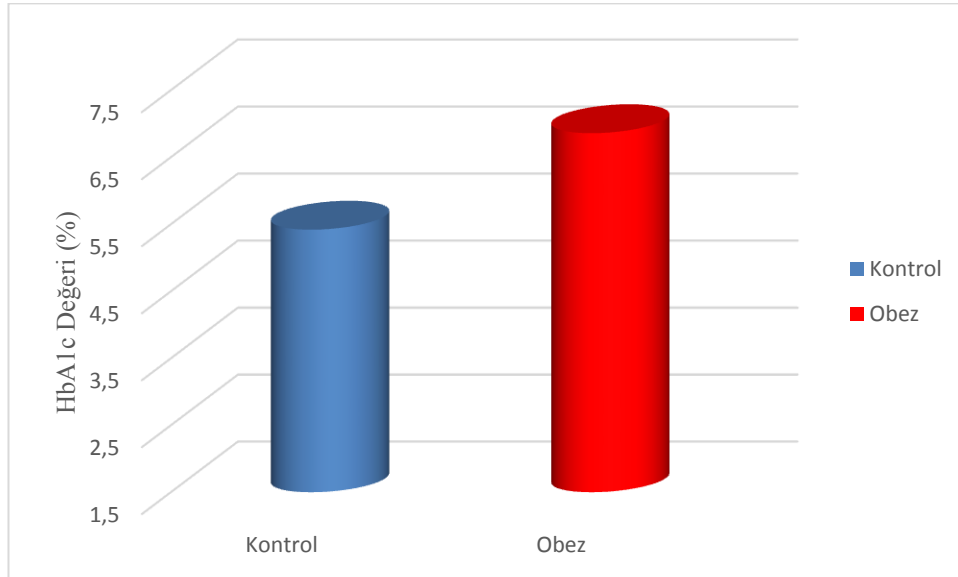
6.7.Obez Olmayan Sağlıklı ve Obez Bireylerin HbA1c Değerleri

Kontrol ve obez bireylerin arasındaki HbA1c değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu($p<0,05$). HbA1c Ort \pm SD değerleri Tablo 6.7.1 ve Şekil 6.7.1’ de gösterildi.

Tablo 6.7.1: Kontrol ve Obez Bireylerin HbA1c Değerleri

	Ortalama \pm SD	p
Kontrol (24)	5,42 \pm 0,47	,062
Obez (61)	6,86 \pm 1,68	

$P<0,05$ anlamlı kabul edildi.



Şekil 6.7.1: Kontrol ve Obez Bireylerin HbA1c (%) Değerleri

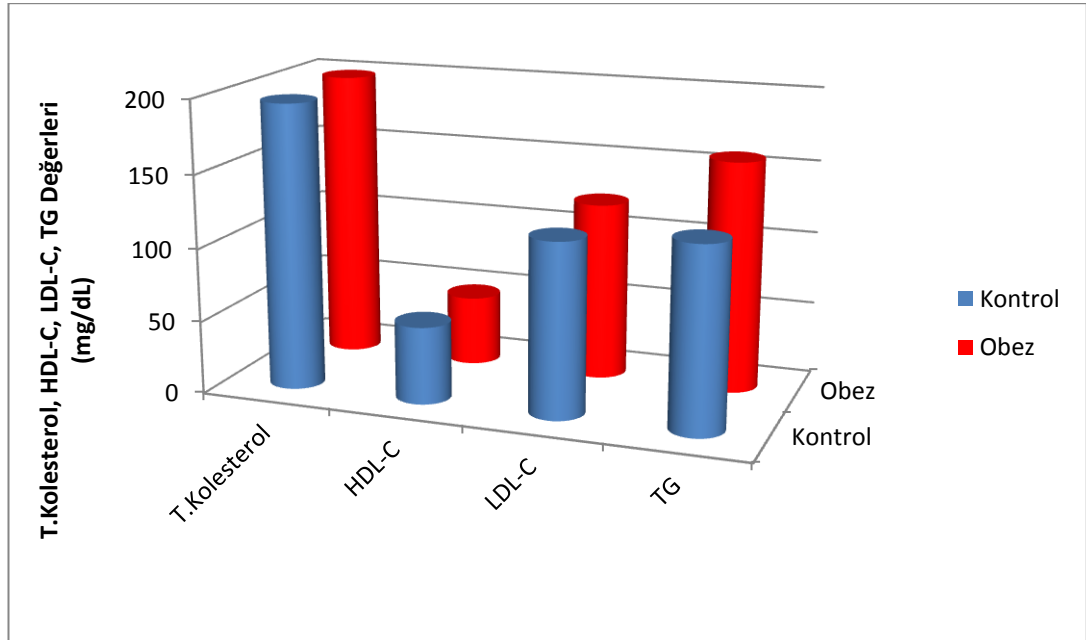
6.8.Obes olmayan sağlıklı ve obes bireylerin Total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve TG değerleri

Kontrol ve obes bireylerin arasındaki kan lipid değerleri incelendiğinde Total Kolesterol, HDL-C, LDL-C ve TG değerlerinde anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Kontrol ve obes bireylerin T. Kolesterol, HDL-C, LDL-C ve TG Ort \pm SD değerleri Tablo 6.8.1 ve Şekil 6.8.1 de gösterildi.

Tablo 6.8.1. Kontrol ve Obes Bireylerin T.Kolesterol (TC), HDL-C, LDL-C ve TG Değerleri

	Kontrol (Ortalama \pm SD) n(24)	Obes (Ortalama \pm SD) n(61)	p
T. Kolesterol (mg/dL)	195,45 \pm 41,63	198,35 \pm 40,99	,771
HDL-C (mg/dL)	53,22 \pm 17,81	47,65 \pm 13,52	,149
LDL-C (mg/dL)	119,34 \pm 34,45	121,98 \pm 37,88	,768
TG (mg/dL)	126,14 \pm 82,92	158,12 \pm 85,36	,051

$p > 0,05$



Şekil 6.8.1. Kontrol ve Obes Bireylerin T.Kolesterol (TC), HDL-C, LDL-C ve Trigliserit (TG) (mg/ dL) Değerleri

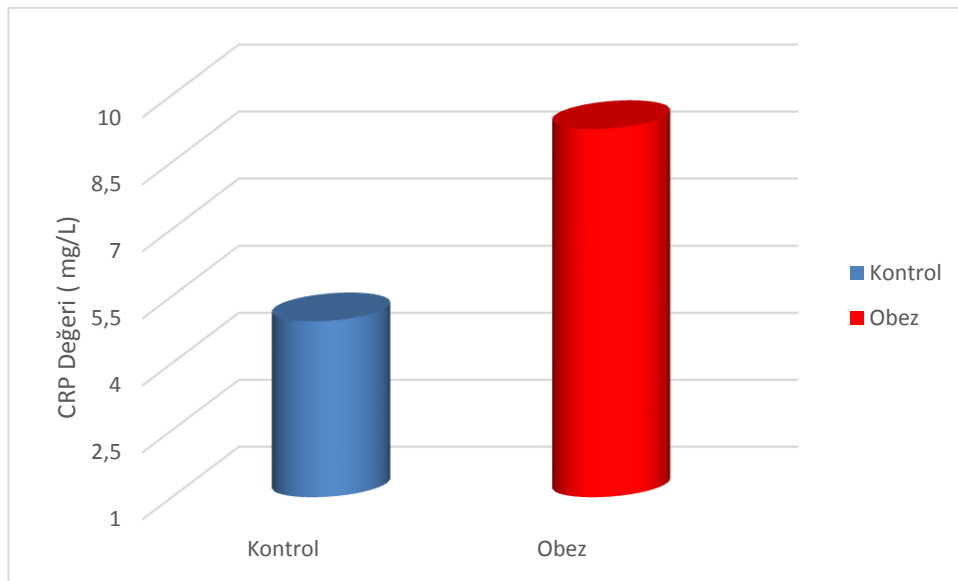
6.9.Obez Olmayan Sağlıklı ve Obez Bireylerin CRP Değerleri

Kontrol ve obez grup arasındaki CRP değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bireylerin CRP Ort \pm SD değerleri Tablo 6.9.1 ve Şekil 6.9.1’ de gösterildi.

Tablo 6.9.1: Kontrol ve Obez Bireylerin CRP Değerleri

	Ortalama \pm SD	p
Kontrol (24)	4,94 \pm 8,45	,062
Obez Birey (61)	26,63 \pm 136,80	

p>0,05



Şekil 6.9.1: Kontrol ve Obez Bireylerin CRP (mg/L) Değerleri

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezite gerek fiziksel patoloji, gerekse insülin direncinin getirdiği metabolik sonuçlar nedeniyle çeşitli hastalıklara yol açtığı için obezite prevalansını düşürmek için günümüzün en çok çalışılan konuları arasında yer almıştır. Geçmişteki bilgilerimizin aksine beyaz yağ dokusu sadece trigliseridlerin biriktiği organ değil, adipokin adı verilen çeşitli biyoaktif moleküllerin de salındığı organ olarak bilinmektedir. Yağ dokusundan salınan bu biyoaktif moleküllerin hem inflamasyonda hem de enerji dengesinde önemi vardır. Biz bu çalışmada bu biyoaktif moleküller arasında yer ve iştah merkezinde önemli görevi olan grelinin serumdaki konsantrasyonunu obezitede önemli olan glukoz ve lipid metabolizmasının bazı parametreleri ve inflamasyon belirteci olan CRP ile ilişkisini inceledik.

Mucioli ve ark. (82) iştah merkezinde rol alan peptidlerden biri olan grelin, iştahı arttırdığı ve obeziteye neden olduğu bildirilmiştir. Wren ve ark. (83) sağlıklı normal kilolu erişkin gruba intravenöz grelin verildiğinde yiyecek alımının çok arttırdığını göstermişlerdir. İştah hormonu olan grelin açlıkla arttığı, öğünlerden sonra özellikle glukoz ve yağ oranı yüksek olan yiyecekler alındığında azaldığı belirlenmiştir. Tschöp ve ark. (84) obez erişkinlerde sağlıklı kontrollere göre grelin seviyelerinin daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

Obez kişilere de zayıf bireylere göre daha düşük grelin görülmüştür. Grelinin vücut ağırlığı üzerindeki rolünün büyük olasılıkla insülin düzenlenmesi sonucu olduğu, yağ kütlesi ile değişmediği gösterilmiştir. Gıda alımı sonrası ve yemek öncesi grelin düzeyleri artışının obez kişilerde normal bireylere göre az olduğu, aktif grelinin ise obez kişilerde bir değişiklik oluşturmadığı görülmüştür, Şafak (40), İyidoğan (64).

Cinaz ve ark (11) 38 Obez ve 19 Sağlıklı çocukta açlık ve tokluk grelin düzeylerini ölçmüşler, hem obez hem de kontrol grubunda açlık grelin düzeyleri, tokluk grelin düzeylerinden yüksek bulmuşlardır,($p<0,05$). Araştırmacılar ayrıca obez çocukların açlık ve tokluk grelin düzeylerinin, kontrol gurubuna göre düşük olduğunu

göstermişlerdir, ($p<0,05$). Çalışmada ayrıca obez grupta BMI ile açlık grelin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptamışlardır.

Biz çalışmamızda tokluk grelin miktarını ölçmedik. Açlık aktif grelin ile kontrol ve obez grup arasında fark bulamadık fakat grelin ile BMI arasında negatif bir korelasyon saptadık($p<0,05$). Bu bulgularımız, obezite ile grelin düzeylerinin azaldığını ileri süren çalışmalar ile uyumludur. Grelın düzeylerinin negatif enerji dengesi olan durumlarda artıp, pozitif enerji dengesi oluşan obezitede azalmıştır. Bu durum grelin hormonun seviyelerinin düzenlenmesinde negatif geri besleme mekanizmasının rol oynadığını göstermektedir. Sonuçta, obez kişilerde pozitif enerji dengesi sonucu grelinin baskılandığı düşünülmektedir.

Liu ve ark. (85) yaşları 18 ile 74 arasında değişen, BKI değerleri 25 kg/m^2 ve üzeri olan 95 birey ile ideal vücut ağırlığına sahip ($\text{BKI}<25\text{kg/m}^2$) olan 30 kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Fazla kilolu olan grubun plazma grelin değerleri, normal kilolu olan kontrol grubuna göre anlamlı derece düşük bulmuşlardır ($p<0,05$). Benzer şekilde, Buss ve ark. (86) yaptıkları çalışmada ise 25 fazla kilolu, 22 obez kadın bireyin katılımıyla plazma grelin ile vücut ağırlığı arasındaki ilişki incelemişlerdir. Çalışma sonunda plazma grelin seviyelerine bakıldığında fazla kilolu kadınların grelin düzeyi ortalama 409 pg/ml iken obez kadınların 294 pg/ml olarak saptamışlardır($p<0,01$). Ayrıca plazma grelin seviyeleri ile vücut ağırlıkları arasında anlamlı negatif korelasyon bulmuşlardır($p<0,001$).

Biz yaşları 18-75 arasında 24 kontrol (13 erkek, 11 kadın) ve 61 hasta (37 erkek, 24 kadın) bireyler ile çalıştık. Bu gruplar (BMI) $>18.9-<24.9 \text{ kg/m}^2$ arası olanlar normal kilolu ve $\text{BMI}>30 \text{ kg/m}^2$ olanlar obez grubu olmak üzere iki gruba ayırdık ve vücut ağırlığı ile plazma grelin seviyeleri arasında negatif bir korelasyon bulduk ($p<0,05$)

Arıkan (57) yaşları 18-24 arasında değişen, sigara içmeyen, düzenli olarak egzersiz yapmayan, 17 erkek (9 deneme, 8 kontrol), 18 bayan (10 deneme, 8 kontrol)

olmak üzere toplam 35 gönüllü öğrenci ile çalışmıştır. Plazma grelin hormon düzeylerinin denemenin başlangıcında cinsiyete göre önemli bir farklılık gösterdiği ($P<0,01$) ve bayan kontrol grubunda 4,68 ng/ml olarak ölçülen düzeylerin erkek kontrollerde 2,82 ng/ml olduğunu saptamıştır. Aynı farklılık deneme gruplarında da gözlenmiş bayan deneme grubunda 4,39 ng/ml plazma ghrelin düzeyleri, erkek deneme gruplarında 3,37 ng/ml olarak bulunmuş ve bu deneme boyunca devam etmiştir. 8 haftalık denemenin 4. ve 8. haftasında hem bayan hem de erkek deneme ve kontrol gruplarında ölçülen plazma ghrelin hormon düzeylerinde istatistik açıdan önemli bir değişim görülmemiştir.

Kara (63), yaşları 25-65 arasında değişen, sigara-alkol kullanmayan, düzenli olarak spor yapmayan, diyabet veya metabolik sendrom tanısı almamış, obez 30 kadın bireyleri çalışma gruplarına almışlar ve 3-6 ay boyunca kilo kaybını incelemişlerdir. Araştırmacılar grelinin kilo kaybı üzerinde etkili olup olmadığını total grelin tayini yaparak incelemişlerdir. Kilo veremeyen grubun ortalama total grelin değeri ilk ölçümlerde $684,29\pm 244,45$ pg/ml iken son ölçümlerde $616,71\pm 283,88$ pg/ml olarak bulunmuştur. Kilo veren grubun ortalama grelin değeri ilk ölçümlerde $643,31\pm 346,41$ pg/ml iken son ölçümlerde $765,44\pm 458,06$ pg/ml olarak ölçülmüştür. Kilo veremeyen grupta istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenirken ($p<0,05$), kilo veren grubun ghrelin değerlerindeki fark anlamlı bulunmamıştır.

Biz yaşları 18-75 arasında olan 61 obez 24 sağlıklı kontrol grubunda aktif grelin değerini ölçtük kontrol ve obezlerde aktif grelin yönünden bir fark bulamadık.

Schutte ve ark (87) çeşitli yaş ve kilo gruplarında plazma grelin düzeylerini incelemişler ve her grupta farklı grelin düzeylerinin olduğunu ve bunların da istatistiksel olarak birbirleri ile anlamlı fark gösterdiğini bildirmişlerdir ($P<0,05$).

Günümüzde obezite çalışmaları özellikle geleceğin göstergesi olarak çocuklarda yoğunlaşmış durumdadır. Karavaizoğlu (46) yaşları 6-17 arasında 172 çocuk ve adolesan (112 kız ve 60 erkek) ile çalışmışlar, obez grubundaki çocukların grelin

düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır ($p < 0.001$). Araştırmacılar obez grupta grelin düzeyleri ile yaş, glukoz, insülin direnci ve lipid profili değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır, ($p > 0.050$).

Biz 24 yetişkin kontrol (13 erkek, 11 kadın) ve 61 yetişkin hasta (37 erkek, 24 kadın) bireyler ile çalıştık. Çalışmamızın sonucunda kontrol grubundaki yetişkin bireylerin aktif grelin ortalaması ile obez grubundaki yetişkin bireylerin aktif grelin ortalaması arasında bir fark bulamadık. Obez grubunda grelin düzeyleri ile glukoz, HOMA-IR ve lipid profilleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık ($p > 0,05$).

Çocukluk çağı obezitesi günümüzde tüm dünyada epidemik bir sorundur. Okul çağındaki çocukların yaklaşık $\frac{1}{4}$ 'ünün fazla kilolu/obez olduğu tahmin edilmektedir. Son on beş yıl içinde biriken kanıtlar, obezitenin subklinik kronik inflamasyonla ilişkili olduğunu göstermiştir. Böylece, adipoz dokuya bakış açısında kavramsal bir değişim olmuş ve adipoz dokunun sadece bir enerji deposu olmadığı, dolaşıma çeşitli peptidler, kompleman faktörleri ve sitokinler salgılama görevini üstlendiği bulunmuştur. Obezite varlığında çeşitli moleküller arasındaki denge bozulmaktadır. Obezite, genişlemiş adipozitler ve makrofajlar tarafından TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve leptinin daha fazla miktarda üretilmesine neden olurken, obez bireylerde grelin ve adiponektin gibi moleküller daha az miktarda üretilir, yapılan birçok çalışmada obez çocukların grelin düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunurken obez adolesanların grelin değerleri düşük olduğu bulunmuştur.

Gueugnon ve ark. (13) tarafından yapılan bir çalışmada, obez adolesanların grelin düzeylerinin, normal sınırlarda beden ağırlığına sahip adolesanlarda düşük bulmuşlardır. Biz çalışmamızda ise kontrol grup ve obez grup arasında anlamlı bir fark bulamadık. Bu çalışmalar arasındaki fark, çalışma gruplarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Alıkaşifoğlu ve ark. (88) Türkiye'de yürüttükleri bir çalışmada, obez çocuk ve adolesanların trigliserid, T-Kol, LDL-Kol ve VLDL-Kol düzeylerinin kontrollerden

yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Bizim sonuçlarımızda kontrol ve obez gruplar arasında HDL, LDL, T. Kolesterol ve TG düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık ($p>0,05$).

Fakı (60), 57 hasta (17 erkek, 40 kadın) ve 25 kontrol (9 erkek, 16 kadın) ile yapmış olduğu bir çalışmada, hasta grubunun yaş ortalaması $56,14\pm 10,73$, BMI ortalaması $31,18\pm 3,81$, HbA1c ortalaması $7,65\pm 1,49$ ve grelin ortalamasını $69,59\pm 9,99$ saptamıştır. Kontrol grubunun ise yaş ortalaması $53,04\pm 10,94$, BMI ortalaması $32,28\pm 3,37$, HbA1c ortalaması $5,46\pm 0,33$ ve grelin ortalaması $70,45\pm 13,89$ olarak saptamıştır. Hasta grubunda grelin ve HbA1c arasında ve yine grelin ile BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamıştır. ($p>0,05$). İkinci aşamada hasta ve sağlıklı gruplar açısından grelin, HbA1c ve BMI değişkenlerinin anlamlı bir farklılık yaratıp yaratmadığı belirlemeye çalışmıştır. Analiz sonucunda sadece kontrol ve hasta grupta HbA1c değişkeni anlamlı bir farklılık gösterdiğini bulmuştur.

Biz 24 kontrol grup (13 erkek, 11 kadın) ve 61 hasta grup (37 erkek, 24 kadın) ile çalıştık. Kontrol grubunun yaş ortalaması $37,6\pm 11,22$, BMI ortalaması $23,52\pm 0,89$, HbA1c ortalaması $5,41\pm 8,45$ ve grelin ortalamasını $110,78\pm 25,46$ olarak, hasta grubunun ise yaş ortalaması $48,74\pm 12,5$, BMI ortalaması $33,76\pm 6,15$, HbA1c ortalaması $6,86\pm 1,78$ ve grelin ortalamasını $110,43\pm 25,21$ olarak bulduk. Obez bireylerin grelin ve BMI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptatik ($p<0,05$).

Grelın hormonu yemek yemeyi ve gastrik motiliteyi stimüle eder. Bu nedenle obezite ile mücadelede araştırılması gereken bir hormondur. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki vücut kitle indeksi arttıkça plazma grelin seviyesi azalmıştır. Grelın hormonunun insülin sekresyonu üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar insülin sekresyonunu stimüle ettiğini söylerken bazı çalışmalarda aksine inhibitör etki yaptığını söylemektedirler. Tersine hiperinsülineminin plazma grelin sekresyonunu baskıladığına dair çalışmalar vardır.

Normal kilolu ve obezlerde intravenöz grelin uygulanması insülin salınımını inhibe eder. Grelinin sıçan adacık hücrelerinde glukagonla birlikte yerleşik olduğu gösterilmiştir. Serbest Ca^{+2} konsantrasyonunu artırır ve insülin sekresyonunu bu şekilde stimüle eder. Grelinin GH salınımını arttırması sonucu insülin direnci ve glikoneogenez artar ve dolaşımdaki glukoz seviyesi artar. Benzer sonuçlar hayvan çalışmalarında da bulunmuştur. Kısaca, grelinini insülin salınımı üzerine etkisi GH yolu ile dolaşımdaki glukoz düzeylerini düzenleyerek, insülin direncini arttırarak ve glikoneogenezi stimüle ederek olduğu düşünülmektedir, İyidoğan (64).

Biz çalışmamızda gruplar arasında insülin değerlerini karşılaştırdığımızda aktif grelin ile insülin arasında anlamlı bir fark saptamadık ($p>0,05$). Grelın hormonu, yemek yemeyi stimüle eden ve plazmaya glukoz girişıyle serumdaki seviyesi azalan, vücut kitle indeksi artmış kişilerde ve insülin direnci bulunan kişilerde serum seviyesi normal kişilere göre azalmış olduğu tespit edilmiş olan bir hormondur. Bizim çalışmamızda tip 2 diyabet olan hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi. Bu sebeple grelininin tip 2 diyabet hastaları üzerindeki etkisi bakılmadı. Ancak uzun dönem grelin ve HbA1c takiplerinin verilerini karşılaştırmak, grelinin glisemik regülasyonu üzerine etkisi hakkında bilgiler sağlayabilir.

Tschöp ve ark(83) obez hastalarda grelin seviyelerini 15 Kafkas 15 Pima yerlisi olmak üzere toplamda 30 kişi üzerinde araştırmışlardır. Elde ettikleri sonuçları cinsiyete, yaşa, vücut yağ oranı, kökenlerine ve vücut kütle indeksi parametreleri ile ilişkilendirmişlerdir. Bulgular, cinsiyetin grelin seviyesini etkilemediği ($P>0,05$); açlık plazma grelin konsantrasyonunun kontrol/sağlıklı örneklerde obez örneklerinkinde %27 daha düşük olduğu; açlık plazma grelin konsantrasyonunun vücut ağırlığı ile ters orantılı olduğu ($r = -0,50, P < 0,01$); aynı şekilde BMI ($r = -0,50, P < 0,01$) ve insülin konsantrasyonu ($r = -0,45, P < 0,05$) ile de ters orantılı olduğunu bulmuşlardır. Yeni keşfedilen grelin hormonunun GH salınımında etkili olduğu bulunmuştur. Tschöp ve ark(83), savundukları tezin aksine, obezlerde sağlıklılara kıyasla daha düşük grelin konsantrasyonuna rastlamışlardır. Bu azalma ise insülin ya da leptinin yükselmesinden kaynaklı olabilir. Biz çalışmamızda ise kontrol ve obez gruplarda aktif grelin seviyesinin değişmediğini ($p>0,05$), BMI ile

grelin konsantrasyonunun negatif ilişkili olduğunu ($p<0,05$) ve insülin konsantrasyonu ile de anlamlı bir fark olmadığını bulduk($p>0,05$).

Stepien ve ark(56) çalışmalarında grelinin ortalama serum konsantrasyonları ve obez hastalarda insülin direnci ve hipertansiyona olan etkilerini araştırmışlardır. 11 erkek 27 bayan olmak üzere 38 klinik obez hasta incelemişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda grelin konsantrasyonunun BMI ile ters orantılı olduğu ($R = -0,7052$; $p<0,05$) bulmuşlardır. Biz de yaptığımız çalışma sonunda obez hastalarda grelin konsantrasyonu ile BMI arasında ters orantılı bir ilişki saptadık($p<0,05$).

English ve ark(89), 13 kontrol ve 10 obez örnek üzerinde yürüttükleri çalışmalarında test edilen gıdaların plasma grelin konsantrasyonu üzerine etkilerini ölçmüşlerdir. Kontrol örneklerde açlık grelin seviyesi obez örneklere göre daha yüksek değerlerde olduğunu bulmuşlardır (kontrol:857 pmol/L, obez=325pmol/L; $p=0,002$). Aynı örneklerin yemek yedikten 30dk sonraki grelin seviyelerinde %39,5 oranında bir düşüş görmüşlerdir. ($p=0,003$). Obez grupta ise grelin değerlerinde önemli bir fark görmemişlerdir.

Biz de 24 kontrol ve 61 hasta grup üzerinde açlık aktif grelin değerlerini karşılaştırdığımızda bir fark bulamadık. Obez bireyler yeterli enerji depolaması yaptıklarından dolayı grelin salınımını maksimum derecede bastırmışlardır. Bu nedenle grelin sebepli iştah açılımı söz konusu değildir.

Koç ve ark(90), 21 metabolik sendromlu ve 17 sağlıklı bireyi incelemişlerdir. Bu çalışmada sağlıklı bireyler ve MS olan hastalar arasında açlık grelin, leptin ve resistin seviyelerini ölçmüşlerdir. Grelın seviyeleri benzer bulmuşlardır. Vücut kütle indeksi ($r=-0,54$, $P=0,01$) ile grelin seviyesi ters orantılı bulmuşlardır. Grelinin gıda alınımı üzerine etkisi bulunmaktadır. Bu etki arttırıcıdır. Fakat enerji tüketimini azaltır. Ama direkt grelinin infüzyonu sonucunda kandaki glukoz seviyesi artar ve glukoz toleransını düşürür ve insülin salınımını engeller. Grelın seviyesi düşük kilolularda obez bireylere göre daha yüksektir. Koç ve ark(90) yaptıkları çalışmada sağlıklı

bireyler ile MS arasında benzer sonuçlar bulmuşlardır. MS hastalar için vücut kitle indeksi grelin işle ters ilişkilidir. Biz de yaptığımız çalışmada obez hastalar ile BMI arasında negatif bir ilişki bulduk($p<0,05$).

Rosicka ve ark(91) obez hastalarda serum grelin düzeylerindeki değişiklikleri incelemişlerdir. 8 obez hasta ve 8 sağlıklı kontrol ile çalışmışlardır. Obez hastalarda serum grelin seviyeleri sağlıklı bireylerden daha düşük ($165,0\pm58,1$ ve $343,37\pm81,96$; $p<0,001$) bulmuşlardır. Bizim çalışmamıza göre grelin seviyeleri obez hastalar ile kontrol arasında istatistiksel anlamda bir fark bulamadık. Bunun sebebi sadece aktif grelini çalışmış olmamızdır.

İnsan çalışmalarında leptinin IL-6 ve TNF- α ' yı arttırdığı gösterilmiştir. Grelini ve leptinin hipotalamusta iştah üzerine antagonist etkisi gibi zıt düzenleyici etkilerinin immun sistemde sitokin ekspresyonu üzerinde de olduğu düşünülmektedir. İnsan T hücrelerinden grelin salgılandığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak immun sistemde grelinin anti-inflamatuar etkisi olabileceği ifade edilmiştir, İyidoğan (64).

Biz inflamatuvar belirteci olan CRP ile grelin arasındaki ilişkiyi incelediğimizde kontrol grupda CRP ile grelin arasında negatif bir korelasyon, CRP ile BMI arasındaki ilişki incelendiğinde ise pozitif bir korelasyon saptatık($p<0,05$).

Suematsu ve ark(92) 17 obez ve 17 sağlıklı bireyde aktif grelini ölçmüşlerdir. Bu çalışma obezlerde aktif grelin konsantrasyonu ve oksidatif stress arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Sağlıklı bireylere göre obez birey düşük aktif grelin bulmuşlardır($p<0,01$). Obez örneklerde ki insülin serum seviyesini ise kontrol bireylere göre daha yüksek bulmuşlardır ($P < 0,02$). Oksidatif stressdeki artış grelin seviyesinde ki azalmaya obeziteden bağımsız olarak sebep olmaktadır. Suematsu ve ark(92) çalışmalarında obez bireylerde aktif grelin seviyesi düştüğünde oksidatif stress seviyesinin arttığını bulmuşlardır.

Biz 24 kontrol (13 erkek, 11 kadın) ve 61 hasta obez grup (37 erkek, 24 kadın) ile yaptığımız çalışmada, sağlıklı ve obez bireyler arasında grelin ve oksidatif stres incelendiğinde anlamlı bir fark bulamadık. Ancak normal, fazla kilolu ve obez grupları kıyasladığımızda oksidatif stres seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde ettik,($p<0,05$).

Obezite artan lipid peroksidasyonu ile ilişkilidir. Malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyon düzeyini yansıtan biyolojik bir belirteçtir. Erdeve ve ark(93) bu çalışmada obez çocuklarda oksidan hasarı belirlemeyi amaçlamışlardır. 32 obez ve 20 obez olmayan sağlıklı çocukları değerlendirmişlerdir. Vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksleri karşılaştırıldığında obez bireylerde kontrol bireylere göre daha yüksek bulmuşlardır. Obez grup ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında plazma insülin, açlık glukoz, kolesterol, LDL kolesterol ve yüksek kan basıncı değerlerini bulmuşlardır ($p<0,05$). Fakat HDL kolesterol ve trigliserit seviyeleri obez ve sağlıklı bireylerde anlamlı bulmamışlardır. MDA seviyeleri obez ve obez olmayan sağlıklı birey arasında vücut kitle indeksi ile pozitif korelasyon ($r=0,506$; $p<0,05$) göstermektedir. Obez ve obez olmayan sağlıklı çocuklarda, MDA seviyeleri ile serum kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Biz 24 yetişkin kontrol ve 61 yetişkin hasta obez grup ile çalıştık. Kontrol ve obez gruplar kıyaslandığında glukoz, insülin direnci ve HbA1c değerlerinde fark elde ettik($p<0,05$). Normal, fazla kilolu ve obez gruplar arasında total antioksidan ve oksidatif stres arasında anlamlı bir fark elde ettik ($p<0,05$). Ancak OSI değerleri ile serum kolesterol, LDL kolesterol arasında anlamlı bir fark bulamadık, OSI ve TG arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gördük($p<0,05$). OSI ve diğer lipid parametrelerinde bir fark göremedik.

Önal (77) yaptığı bir çalışmasına obezite nedeni ile başvuran ve patolojik obezitesi olmayan 117 çalışma grubu, sağlıklı yaşları ve cinsiyet durumları obez olgulara benzeyen, obezitesi saptanmayan 102 kontrol grubunu dahil etmiş ve

çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet bakımından farklılık görmemiştir. Ancak hasta grubunun BMI $28,68 \pm 4,76$ kontrol grubunun ortalama BMI $16,87 \pm 1,86$ olup aralarında $p < 0,001$ düzeyde anlamlı bir fark bulmuştur. Çalışma ve kontrol grupları arasında insülin, Homa-IR ile ölçülen insülin direnci, CRP düzeyi açısından istatistiksel anlamda fark tespit etmiştir ($p < 0,001$). HDL ve LDL arasında anlamlı bir fark saptamamıştır. CRP düzeyinin yaş, BMI, kolesterol, TG, LDL ve HDL düzeyi ile herhangi bir korelasyon saptamamıştır.

Biz 24 kontrol ve 61 hasta grup ile yaptığımız çalışmada, BMI bakımından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulduk ($p < 0,05$). Çalışma ve kontrol grupları arasında insülin, Homa -IR, CRP düzeyi açısından anlamlı bir fark bulamadık. HDL ve LDL arasında anlamlı bir fark bulamadık. CRP düzeyi ile kolesterol, TG, LDL ve HDL arasında herhangi bir korelasyon saptamadık ($p > 0,05$). Ancak CRP ve BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulduk ($p < 0,05$).

Plazmadaki lipoproteinlerin peroksidasyonu kendi lipidini sentezleyemeyen ve plazma ile lipid alışverişinde bulunan eritrosit membranını indirekt olarak etkileyebilir. Membranda gözlenen lipid bileşimindeki değişikliklerin ise membran fonksiyonel özelliklerini değiştirebileceği bilinmektedir. Dolayısı ile membranda yer alan peroksidlenmiş lipidlerin membranının yapı ve bütünlüğünü bozarak geçirgenlik ve dolayısı ile osmotik frajilite artışına yol açacağı sonucuna varılabilir, Halliwell ve Chirico (94).

Önal (77) çalışma grubunda 33 olguda osmotik frajilite artmış yani osmatik direnç azalmış olarak, kontrol grubunda tüm olgularda ise osmotik frajilite normal olarak bulmuştur ve obez olgularının %28,2' inde osmotik frajilitenin arttığı saptamıştır. Bu olgu ile osmotik frajilitesi normal olan 84 obez olgu arasında yaş, BMI açısından bir fark bulamamış. Çalışmada MDA gibi lipid peroksidasyon ürünleri ile osmotik frajelite yüzdesi arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Eğer bu yapılabilse idi, osmotik frajilite yüzdesi ile oksidatif stres düzeyi arasındaki ilişki daha net olarak gösterilmiş olabilirdi, Önal (77).

Önal (77) obez olguların serum CRP düzeyi sağlıklı çocukların CRP düzeyinden anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Obez olgularındaki CRP düzeyinin dağılımının çok geniş olmasının dikkat çekici olup CRP' nin güvenilir bir parametre olmadığını göstermektedir. Obez olgularında CRP yüksekliğini, erişkinlerde olduğu gibi insülin direncinin yaratmış olduğu kronik enflamasyon bir sonucu gibi yorumlamak da mümkün değildir. Bizim çalışmamızda ise obez ve kontrol gruplar arasında CRP düzeyinde anlamlı bir fark yoktu($p>0,05$).

Obezitede artmış yağ dokusundan salgılanan proenflamatuar sitokinler yüksek miktarda serbest oksijen radikalleri oluşturarak lipid peroksidasyonuna neden olur. Dolayısıyla obez olgularda osmotik frajilite artışı ön görülebilir. Bizim çalışmamızda ise normal, kilolu ve obez bireyler kıyaslandığında OSI değerlerinde anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$). Obez ve kontrol bireyler arasında grelin ve OSI kıyaslandığında ise anlamlı bir fark bulamadık ($p>0,05$).

Yerlikaya ve ark(95), 33 obez ve 30 obez olmayan sağlıklı kontrol ile çalışmışlardır. Obez ve sağlıklı kontrol arasında LDL ve Total antioksidan arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Yine bu parametreler ile BMI arasında da önemli bir korelasyon bulamamışlardır.

Biz 24 kontrol ve 61 obez grup ile çalıştık. Obez ve sağlıklı kontrol arasında LDL ve Total oksidan arasında anlamlı bir fark bulamadık. oxLDL, serbest radikal etkisi sonucu oluşan önemli bir oksidatif stres belirtecidir. Total antioksidan ise serbest radikal etkisine karşı koruyucu etki gösteren bütün antioksidanların toplam etkisini gösterir. Bu çalışmada obez kişiler ile sağlıklı bireyler arasında fark bulunmamış olması obez kişilerde oksidatif stres oluşmadığını göstermektedir. Oksidatif stresin oluşması birçok faktörün etkisi sonucu oluşmaktadır. En başta gelen nedeni ise insanların fizyolojisidir. Çünkü insanlar aerobik canlılar oldukları için oksijen tüketirler. Bunun sonucu olarak özellikle elektron transport reaksiyonları sonucu serbest oksijen radikallerinin üretimi artar. Fizyolojik şartlarda bu radikallerin etkisi antioksidan maddelerle engellenir. Ancak çevre şartları, hastanın beslenmesi, sigara, oksidatif stres oluşturan katekolamin salgısından dolayı stres, yaşlanma ve kişinin

geçirdiği enfeksiyon hastalıkları gibi faktörler sonucu serbest radikal üretimi artar, buna karşılık antioksidan kapasite yetersiz kalır ve serbest radikaller zarar vermeye başlar. Dolayısı ile insanlarda oksidatif stres açısından kişinin normal fizyolojisinde dışında diğer faktörlerde etkilidir. Literatürde obez kişilerde süperoksit üretimi arttığı bu yüzden oksidatif stres oluştuğu bildirilmiştir, capel ve ark.(96). Ancak yukarıda belirtildiği gibi oksidatif stres oluşmasında kişinin yaşı ve obezite dışında diğer faktörlerinde çok etkili olduğu görülmektedir. Hastalarda LDL ve TAS değerlerinin normal bulunması bu bilgiler ışığında değerlendirilebilir.

Myara ve ark.(97) BMI>35 kg/m² olan obezlerde LDL seviyesinin kontrol grubundan yüksek olduğunu kaydetmişlerdir. Bu araştırmacılar LDL oksidasyonun VKİ ile negatif korelasyon gösterdiğini ve obez bireylerde LDL' nin kolay okside olabileceğini belirtmişlerdir. Yerlikaya ve ark.(95) ölçtüğü parametreler bakımından obez ve obez olmayan kişiler arasında önemli fark bulamamıştır. Yine BMI ile ölçülen parametreler arasında anlamlı bir korelasyon bulamamıştır. Literatürlerde bu konuda birbirinden farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Bunun nedeni yukarıda belirtilen bölgesel farklılıklar, genetik yapı ve beslenme alışkanlığı gibi faktörler olabileceği düşünülüyor. Biz çalışmamızda BMI >=30 kg/m² olan obezlerde LDL seviyesinin yüksek olduğunu kaydettik fakat LDL oksidasyonu ile BMI arasında anlamlı bir fark bulamadık. Dolayısı ile konunun bütün parametreleri göz önüne alacak şekilde daha fazla olgu üzerinde ve diğer oksidatif/antioksidatif stres parametreleri ile birlikte araştırılmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

Çetin (98), 51 obez ve 40 kontrol grup ile çalışmıştır. Obez çocuk ve kontrol gurubu BMI açısından karşılaştırıldığında obez grubun değerleri kontrol gurubu BMI değerlerine göre anlamlı düzeyde (p<0,001) yüksek bulmuştur. Obez çocuk ve kontrol grubunun glukoz, insülin ve insülin direnci karşılaştırıldığında glukoz değerleri iki grup arasında anlamlı düzeyde fark göstermezken, insülin ve insülin direnci değerleri obez çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuştur. Obez çocuk ve kontrol grubunu lipid profilleri açısından karşılaştırmış ve obez çocuklarda TG, TC ve LDL degerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde

yüksek, HDL degerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulmuştur. Aterosklerozis ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin temel kaynağını, köpük hücre ve yağlı çizgilerin oluşumunda önemli rol alan LDL'nin oksidasyonu oluşturmaktadır.

Couillard ve ark.(99) yaptıkları çalışmada, oksidatif stres göstergesi olarak ölçülen oxLDL düzeylerinin abdominal obezite ve inflamasyon ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Atabek ve ark.(100), ise obez çocuklar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; obez çocuklarda aterosklerozis oluşumunda ve ilerlemesinde oksidatif stresin anahtar bir rol oynadığını ortaya koymuslardır. De Souza ve ark.(101), obezite durumunda, endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulduğu bildirilmiştir.

Yerlikaya ve ark.(95), çalışmalarında obez ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; obez çocuklarda oxLDL düzeyleri anlamlı oranda yüksek bulmuşlar ve çocuklarda oxLDL düzeylerinin BMI, TC, TG ve NO seviyeleri ile anlamlı düzeyde korele olduğunu göstermişlerdir. Biz çalışmamızda oxLDL düzeyini ölçmedik.

Koçak(78) 30 obez çocuk, 31 metabolik sendromlu obez çocuk ve obez olmayan 34 çocuk ile çalışmıştır. Kontrol grubu ve obez grup arasında PON, TC, HDL ve LDL parametreleri arasında istatistiksel olarak fark bulamamıştır.

Carmen ve ark.(102) 1048 sağlıklı, 6-8 yaş arası İspanyol çocukla yaptıkları çalışmada obezitenin çocukların lipid düzeyleri üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Çalışmada obez çocukların cinsiyet farkı olmaksızın, obez olmayan çocuklara göre daha yüksek plazma trigliserit ve daha düşük HDL düzeylerine sahip olduklarını belirlemişlerdir. Yapılan önceki çalışmalarda obez bireylerdeki LDL'nin oksidasyonu, HDL'nin bozulmuş antioksidan savunmasıyla ilişkili bulunmuş buna temel olarak da HDL ilişkili enzim paraoksanaz (HDL-PON) ve lesitin açıl transferazın azalan aktivitesi gösterilmiştir. HDL-PON kalsiyum bağı bir esteraz olup okside olmuş fosfolipidleri hidroliz etme görevi üstlenmekte böylece lipoproteinleri (HDL-LDL) ve membranları oksidatif modifikasyona karşı korumaktadır, Ferretti ve ark.(103).

Uysal ve ark.(104) yaptıkları çalışmada bu bilgilere ek olarak in vitro şartlarda HDL'nin antioksidan özelliğinin ve glikasyon, oksidasyon ve homosisteinasyon gibi aterosjenik modifikasyondaki sorumluluğunu tetiklediğini de ortaya koymuşlardır. Mitokondri kaynaklı oksidatif stres, yaşlanma ve oksidatif stres ile ilişkili hastalıklarda mitokondrial superoksit ($O_2\bullet^-$) üretimini artırmaktadır. Mitokondri ile ilişkili antioksidanlardan koenzimQ10 belirtilen bu tür hastalıkları önleyici veya tedavi edici etki gösterebilir. Mitokondrideki oksijen tüketiminin çok büyük bir kısmından elektron transport sistemi sorumludur ve sistemdeki son elektron alıcısı oksijendir. KoenzimQ10 bu özelliğiyle önemli bir antioksidan olduğu ifade edilir, Golbidi ve ark.(105).

Koçak (78) yaptığı çalışmada koenzim Q10 değerleri, metabolik sendromlu obez ($0,86\pm 0,10$) ve obez çocuklar da ($0,91\pm 0,12$) kontrol grubuna ($1,11\pm 0,2$) göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulmuştur ($p<0,001$) ancak metabolik sendromlu obez çocukların koenzimQ10 değerleri ile obez çocukların değerleri arasında anlamlı bir farka rastlamamıştır. Biz 24 kontrol ve 61 obez grup arasında koenzim Q10 değerine bakmadık.

Demir (106) 38 insülin direnci olmayan obez ve 51 normal çocuk incelemiştir. Obez ve kontrol gruplarda serum TOS değerlerini farklı bulmamıştır. Fakat, sağlıklı çocuklara kıyasla TAS obezlerde daha düşük, OSI değerini ise daha yüksek bulmuştur. TAS ve BMI ters orantılı bulmuştur ($r= -0,585$, $p<0,001$).

Biz 24 kontrol ve 61 obez birey ile çalıştık. Obez ve kontrol gruplarda serum TOS değerlerini farklı bulamadık. TAS değerlerinde sağlıklı çocuklara göre obez bireylerde daha düşük, OSI değerini ise daha yüksek bulduk. TAS ile BMI arasında ters orantılı bir ilişki bulduk, ($p<0,05$).

Molnar ve ark.(107)'a göre, özellikle metabolik sendromu olan obez çocuklarda TAS değerlerinin düşük olduğunu görmüşlerdir. TAS seviyelerindeki düşüklükler yeme alışkanlıklarındaki bozukluklardan kaynaklı olabileceğini düşünmektedirler.

Puchau ve ark.(108)' na göre, BMI'nin standart sapması ile total vücut yağı ters orantılıdır, bu da obez bireylerdeki diyetle TAS değerlendirenden kaynaklıdır. Oliver ve ark.(109)'ın çalışmasında, obez çocuklarda oksidatif stres parametreleri BMI değerleri yüksek olanlarda daha da yüksek bulmuşlardır. Öte yandan Kelly ve ark.(110)'na göre okside LDL insülin direnci ile vücut yağlılığından bağımsız olarak ilişkilidir, çocuklarda ise oksidatif stres insülin direnci ile ilişkili olabilir. Demir (106) yaptığı çalışmasında oksidatif stresle insülin direnci arasında ilişki olduğunu görmüştür. Çalışmanın ikinci sonucu ise TOS istatistiksel olarak gruplar arasında farklılık göstermediğidir.

Biz çalışmamızda OSI değeri ile insülin direnci arasında istatistiksel olarak bir fark bulduk($p<0,05$). Oksidant ve antioksidant arasındaki sistem TAS değerleri düştüğünde bozulmaktadır, bu durum insülin dirençsiz orta derece obezitesi olan çocuklarda da aynıdır.

Bu çalışmanın sonunda elde ettiğimiz değerleri şöyle sıralayabiliriz;

1-Kontrol ve obez bireyler arasındaki aktif grelin ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmadı($p>0,05$). Grelinin diğer parametreler ile ilişkisi incelendiğinde ise obez grupta BMI ile grelin arasında negatif bir korelasyon bulundu($p<0,05$). Grelinin ile Glukoz, İnsülin, İnsülin direnci, HbA1c ve lipid profilleri bakımından arasındaki ilişkiler incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunmadı(tüm parametreler için $p>0,05$).

2-Kontrol ve obez bireylerin TOS değerleri incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunmadı($p>0,05$), fakat TAS ve OSI değerleri incelendiğinde kontrol ve obez bireyler arasında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı bir ilişki bulundu. Diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde kontrol grubunda HDL ve TOS arasında negatif bir korelasyon bulundu($p<0,05$).

3-Glukoz, HbA1c, insülin seviyesi ve insülin direnci incelendiğinde kontrol ve obez bireyler arasında glukoz, HbA1c ve insülin direnci bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p<0,05$), insülin seviyesinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmadı($p>0,05$). Bu parametrelerin diğer parametreler ile arasındaki korelasyon incelendiğinde kontrol grupta BMI ile glukoz, glukoz ile HbA1 ve insülin ile insülin direnci arasında pozitif bir korelasyon bulundu. Obez grupta ise glukoz ile HbA1c ve insülin ile insülin direnci arasında pozitif bir korelasyon bulundu($p<0,05$).

4- TG, TC, LDL-C, HDL kolesterol değerleri incelendiğinde kontrol ve obez bireyler arasında TG değerleri bakımından bir fark bulunmuşken ($p<0,05$), TC, LDL-C ve HDL kolesterol değerleri bakımından bir fark bulunmadı(tüm parametreler için $p>0,05$). Bu parametrelerin diğer parametreler ile arasındaki korelasyon incelendiğinde kontrol grupta TG, TC ve LDL arasında, obez grupta ise LDL ve TC arasında pozitif bir korelasyon bulundu($p<0,05$).

5-İnflamasyon belirteci olan CRP ile grelin arasındaki ilişki incelendiğinde kontrol grup arasında negatif bir korelasyon bulundu($p<0,05$). Kontrol ve obez grup arasında CRP değerleri incelendiğinde ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı($p>0,05$).

Başlıca mideden salınan grelin hormonunun iştahı arttırdığı ve hemen her sistem üzerinde çeşitli etkilerinin bulunduğu yapılan çalışmalarda görülmektedir. Grelinin obezitede ki rolü, grelin hormonunun baskılanması ile obezitenin önlenip önlenemeyeceği, inflamasyondaki rolü ve diğer biyolojik fonksiyonlarının neler olduğu yanıt bekleyen sorulardır. İleride yapılacak olan daha detaylı çalışmalar grelinin fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonlarının aydınlanmasında bizlere yardımcı olacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Yiğitbaşı T, Emekli N. Obezite Biyokimyası. İçinde: Klinik Biyokimya, Editörler: Emekli & Yiğitbaşı, Akademi Basım Yayın, Yayımcı Nobel Tıp Kitabevleri Tic.Ltd.Şti. s 311-322, 2015.
2. Sikaris KA. The Clinical Biochemistry of Obesity. Clin Biochem Rev 25:165-173, 2004.
3. Haslam D, Sattar N, Lean M. ABC of Obesity: Obesity Time To Wake Up. British Medical Journal 333(7569):640-642, 2014.
4. Kaya A. Obezite ve Hipertansiyon. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism (Suppl 2): 13-21, 2003.
5. Trayhurn P, Bing, Wood IS. Adipose Tissue And Adipokines, Energy Regulation From The Human Perspective. J Nutr 136:1935-0, 2006.
6. Stunkard AJ. The Body Mass Index of Twins Who Have Been Reared Apart. New Engl J Med 322:1483-87, 1990.
7. Kumari BS, Chandra RK. Overnutrition and İmmun Responses. Nutr Res.13: S3-S18, 1993.
8. Kwon H, Pessin JE. Adipokines Mediate İnflammation And İnsülin Resistance. Front Endocrinol (Lausanne) 4 (71): 1-19, 2013.
9. Knights AJ, Funnell AP, Pearson RC, Crossley, Bell-Anderson KS. Adipokines and İnsülin Action. A Sensitive İssue. Adipocyte 3(2): 88-9, 2014.
10. Yiğitbaşı T, Baskın Y, Afacan G, Harmande A. Obez Hastalarda Büyüme Hormonu, Leptin, Amilin, Glukagon Benzeri Peptid 1 Seviyeleri ile İnsülin Direnci Arasındaki İlişki. Türk Biyokimya Dergisi, 35:177-182, 2010.
11. Cinaz P, Yeşilkaya E, Kaya A. Obez Çocuklarda Plazma Grelin, Serum IGF-1 Ve IGFBP-3 Düzeyleri. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, 72(2): 47-51, 2009.
12. Murphy KG, Bloom SR. Gut Hormones And Regulation of Enerji Hemeostasis. Nature 444:854-9, 2006.
13. Gueugnon C, Mougin F, Nguyen NU, Bouhaddi M, Nicolet-Guénat M, Dumoulin G. Ghrelin And PYY Levels in Adolescents With Severe Obesity: Effects of Weight Loss Induced by Long-Term Exercise Training and Modified Food Habits. 112(5):1797-05, 2012.

14. Pacifico L, Poggiogalle E, Costantino F, Anania C, Ferraro F, Chiarelli F, Chiesa C. Acylated and Nonacylated Ghrelin Levels and Their Associations With Insulin Resistance in Obese and Normal Weight Children With Metabolic Syndrome. *Eur J Endocrinol* 161:861-70, 2009.
15. Cao Y, Tang J, Yang T, Ma H, Yi D, Gu C. Cardioprotective Effect of Ghrelin in Cardiopulmonary Bypass Involves a Reduction in Inflammatory Response. *Plos One* 8(1): e55021, 2013.
16. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: Inflammation and The Pleiotropic Role of White Adipose Tissue. *Br J Nutr* 92(3):347-55, 2004.
17. Yudkin JS. Adipose Tissue, Insulin Action And Vascular Disease: Inflammatory Signals Inflammatory Signals. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27 Suppl 3: S25-8, 2003.
18. Söylemez N, Demirbağ R, Sezen Y, Yıldız A, Akpınar O. Vücut Kütle İndeksine Göre Leptin ve Adiponektin Seviyeleri ve Bunların Oksidatif Parametrelerle İlişkisi. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 10:6-391, 2010.
19. Yiğitbaşı T, Büyüksulu N. Reaktif Oksijen Türleri ve Obezitede Oksidatif Strest. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(3):197-203,2015.
20. Capel ID, Dorrell HM. Abnormal Antioxidant Defence in Some Tissues of Congenitally Obese Mice. *Biochem J*. 219:41-9, 1984.
21. Yang S, Zhu H, Li Y, Lin H, Gabrielson K, Trush MA, et al. Mitochondrial Adaptations to Obesityrelated Oxidant Stress. *Arch Biochem Biophys*. 378:259-68,2000.
22. Myara I, Alamowitch C, Michel O, Heudes D, Bariety J, Guy-Grand B, et al. Lipoprotein Oxidation and Plasma Vitamin E in Nondiabetic Normotensive Obese Patients. *Obes Res*;11:112-20, 2003.
23. Emekli N. Temel ve Uygulamalı Biyokimya, Cem Offset Matbaacılık San. A.Ş. 503-539,2004.
24. Semin İ. Obezite Fizyolojisi. *Archives of Clinical Toxicology*,1(1): 2-7, 2014.

25. Köşkenli V. Obezite ve İnsülin Direnci. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2014.
26. Kazma E. Üniversite Öğrencileri Arasında Obezite Prevalansı ve Oluşum Nedenlerinin Saptanması. İstanbul Aydın Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Bölümü. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2013.
27. Böber E. Obezite Fizyopatolojisi. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences, 11(3);1-6, 2012.
28. Geneva. Prevention and Management of The Global Epidemic of Obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity Geneva: WHO, 1997.
29. Ayar K. Normal Kılolu, Kılolu ve Obez Bireylerin Obezite ve Obezite İlişkili Hastalıklar Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Bursa, 2009.
30. Kayar H, Utku S. Çağımızın Hastalığı Obezite ve Tedavisi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 6(2);1-8,2013.
31. Şanlı AG. Abdominal Obezite ve İnsülin Direnci. Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Beslenme ve Diyetetik.Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2012.
32. Çelik M. Obez Kişilerde ve Sağlıklı Kontrollerde Kan Adma, Adiponektin, Çinko ve Bakır Düzeylerinin Araştırılması. Selçuk Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, Konya, 2011.
33. Nazlıcan E. Adana İli Solaklı ve Karataş Merkez Sağlık Ocağı Bölgesinde Yaşayan 20-64 Yaş Arası Kadınlarda Obezite ve İlişkili Risk Faktörlerinin İncelenmesi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi. Halk Sağlığı Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Adana, 2008.
34. Livingstone B. Epidemiology of Childhood Obesity in Europe. Eur J Pediatr,159;14-34, 2000.
35. Kutlutürk F. ve ark. Obezite Prevalansı ve Metabolik Risk Faktörleri ile İlişkisi: Tokat İli Prevalans Çalışması. Türkiye Klinikleri J Med Sci,31(1);156-63, 2011.

36. Karaçil MŞ, Şanlıer N. Obezitenin Çevre ve Sağlık Üzerine Etkileri. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.3(2), 2014.
37. Tam AA ve Çakır B. Birinci Basamakta Obeziteye Yaklaşım. Ankara Medical Journal,12(1);37-41, 2012.
38. Öztora S. İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Obezite Prevalansının Belirlenmesi ve Risk Faktörlerinin Araştırılması. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
39. Ballı E. Obezite Obezitenin Tetiklediği Hastalıklar ve Tedavileri. Erciyes Üniversitesi. Eczacılık Fakültesi. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Bitirme Tezi, Kayseri, 2013.
40. Şafak S. Obezitenin Biyokimyasal Açısından Değerlendirilmesi. Erciyes Üniversitesi. Eczacılık Fakültesi. Bitirme Tezi, Kayseri, 2013.
41. Sözen MA. Obezite ve Obezitenin Genetiği. Afyon Kocatepe Üniversitesi Kocatepe Tıp Dergisi, 7(3); 2006.
42. Simon SA, Roy D, Jayapal V, Vijayakumar T. Biochemical and Genetic Studies on Cardiometabolic Syndrome. Indian Journal of Clinical Biochemistry,25(2);164-168, 2010.
43. İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Açıkel M. Obezite ve Metabolik Sendrom. Tıp Araştırmaları Dergisi, 6(3);168-174, 2008.
44. Kaya A. ve ark. Hipertansiyon, obezite ve lipid metabolizması Hekim İçin Tanı ve Tedavi Rehberi erişim adresi:
<http://www.turkendokrin.org/files/pdf/obezite.pdf> erişim tarihi 15/11/2015, 2009.
45. Çolak E. Diyabet ve Obezite. Türk Eczacıları Birliği Yayını, 23-24, 2010.
46. Karavaizoğlu Ç. Kırıkkale İlinde Vücut Ağırlığı Normal Olan ve Fazla Tartılı Obez Çocuklarda Vücut Yağ Oranı ile Leptin, Ghrelin Düzeylerinin Karşılaştırılması. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Sakarya, 2015.
47. Şengül CA. Obez Olgularda İnsülin Direnci, Metabolik Sendrom ile Total Oksidan ve Antioksidan Düzeyleri İlişkisi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi. İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, 2010.

48. Gürbüz.S. Obez Çocuklarda Kardiyak Değişikliklerin Serum Adiponektin, Rezistin Düzeyleri ve İnsülin Direnci ile İlişkisi. İnönü Ünivesitesi Tıp Fakültesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Malatya, 2010.
49. Çayır A, Atak N, Köse SK. Beslenme ve Diyet Kliniğine Başvuranlarda Obezite Durumu ve Etkili Faktörlerin Belirlenmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası,64(1); 2011.
50. Motor S, Keskin MC, Dokuyucu R. Obezite ve Adipokinler. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi,18(5), 2014.
51. Çekmez F. New Adipokines and Cytokines. J Clin Anal Med,5(3);256-9, 2014.
52. Güneş Y. Sağlıklı Bireylerde Adipokin Düzeylerinin Belirlenmesi, Frekans Aralıklarının Hesaplanması, Yağ Asidi, Fosfolipid, IGF-1 Düzeyleri ve Antropometrik Ölçümlerle Korelasyonları. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Bursa, 2012.
53. Özçam H. Tip 2 Diyabetli Obez ve Obez Olmayanlarda Leptin ve Adiponektin Düzeylerinin İnsülin Direnci İle İlişkisi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009.
54. Aydın S. Ghrelin Hormonunun Keşfi: Araştırmaları ve Klinik Uygulamaları. Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem], 32(2) ; 76–89, 2007.
55. Aydın S, Özkan Y, Caylak E. Ghrelin ve Biyokimyasal Fonksiyonları. Türkiye Klinikleri J Med Sci, 26;272-283, 2006.
56. Stepien M. Serum Concentrations of Adiponectin, Leptin, Resistin, Ghrelin and Insulin and Their Association With Obesity Indices in Obese Normo and Hypertensive Patients – Pilot Study. Arch Med Sci, 8(3); 431-436, 2012.
57. Arıkan Ş. İnsanlarda Açlık ve Tokluk Hissinin Oluşması. Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Konya.
58. İlhan T, Erdost H. Ghrelin. Uludag Üniv. J. Fac. Vet. Med. 28 (1); 67-74, 2009.

59. Bilgin HM. Grelin; Gündemdeki Hormon. Dicle Tıp Dergisi, 33(4); 268-272, 2006.
60. Fakı Y. Obez Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda, Serum Aktive Grelin Hormonunun Glisemik Kontrol Üzerine Etkisi. Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009.
61. Yiş U. ve ark. Grelin: Enerji Metabolizmasının Düzenlenmesinde Yeni Bir Hormon. Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi, 48 (2); 196-201,2005.
62. Arıkan Ş. Üniversite Öğrencilerinin Vücut Ağırlığı, Vücut Kitle İndeksi, Plazma Büyüme Hormonu, Grelin, Leptin Düzeyleri Ve Dayanıklılık Antremanı Arasındaki İlişkiler. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi, 2013.
63. Kara H. Diyet Yapan Obez Bireylerde Leptin, Grelin, Nesfatin 1, Obestatin Biyokimyasal Parametreleri ile Kilo Verme Arasındaki İlişki. Balıkesir Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir, 2014.
64. İyidoğan Y. Grelin Yapısı ve Organizmadaki Fonksiyonları. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, 70;82-92, 2007.
65. Inui A. et al. Grelin, Appetite and Gastric Motility The Emergenging Role of The Stomach As an Endocrine Organ. FASEB Journal,18, 439–456, 2004.
66. Kojima M and Kangawa K. Grelin: Structure and Function. Pysiol Rev 85; 495-522, 2005.
67. Bozkurt M. Tip 2 Diyabetli Hastalarda İnsülin Direnci ve Beta Hücre Fonksiyonu ile Leptin, Grelin, Obestatin ve Resistin İlişkisi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Elazığ, 2009.
68. Stylianou C. et al. Grelin and leptin levels in Obese Adolescents. Relationship With Body Fat and İnsülin Resistance, Hormones, 6(4):295-303, 2007.
69. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 30(2);113-118, 2004.

70. Meier U, Gressner MA. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin and Resistin. *Clinical Chemistry*, 50(9);1511-1525, 2004.
71. Şahin S. Obez Hastalarda Leptin Geni (LEP) G-2548A ve Leptin Reseptör Geni (LEPR) 668A>G (Q223R) Polimorfizmlerinin Araştırılması. Gaziosmanpaşa Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Tokat, 2011.
72. Saral S. Apelinin Beslenme Davranışı Üzerine Etkilerinin Deneysel Olarak İncelenmesi. Karadeniz Teknik Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Fiziyoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Trabzon, 2013.
73. Aktaş G, Şit M, Tekçe H. Yeni adipokinler: Leptin, Adiponektin ve Omentin. Abant İzzet Baysal Üniversitesi. Tıp Fakültesi. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2(1); 2013.
74. Tefvikoğlu YG. Tıp 2 Diyabetli Bireylerin Çocuklarında Kan CRP, TNF ALFA, İnterlökin 6 ve Rezistin Düzeylerinin İnsülin Direnci ile İlişkisi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2010.
75. Ergün A. Yağ Hücreleri ve Salgı Ürünlerinin Fonksiyonları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 56(3);179-188, 2003.
76. Vendrell J. et al. Resistin, Adiponectin, Ghrelin, Leptin and Proinflammatory Cytokines: Relationship In Obesity, *Obesity Research* 12(6);963,2014.
77. Önal H. Obezite-Osmotik Frajilite-Oksidatif Stres İlişkisi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Yan dal Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009.
78. Koçak ÖS. Obez Çocuklarda Serum Ko-Enzim Q10 ve Bazı Oksidatif Stres Belirteçlerinin Araştırılması. Erciyes Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 2012.
79. Mit ŞS. Obez Kişilerde Akupunkturun Oksidan Stres Üzerine Etkisi. Gazi Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Ankara, 2011.

80. Kahraman C. Diyetle İndüklenmiş Obezitede Yağ Dokusundaki Oksidan Antioksidan Dengenin İncelenmesi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Trabzon, 2013.
81. Ozcan E. A New Automated Colorimetric Method For Measuring Total Oxidant Status. *Clinical Biochemistry* 38:1103-1111, 2005.
82. Mucioli G, Tschöp M, Papotti M, Deghenghi R, Himen M, Ghigo E. Neuroendocrine and Peripheral Activities of Ghrelin: Implications in Metabolism and Obesity. *Eur J Pharmacol* 440:235-254, 2003.
83. Wren AM. et al. Ghrelin Enhances Appetite and Increases Food Intake in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(12);5992-5996, 2001.
84. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E and Heiman MI. Circulating Ghrelin Levels are Decreased in Human Obesity. *Diabetes*;50, 2001.
85. Liu W, Yue H, Zhang J, Pu J, Yu Q. Effects of Plasma Ghrelin, Obestatin, and Ghrelin/Obestatin Ratio on Blood Pressure Circadian Rhythms in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 127(5):850-855, 2014.
86. Buss J, Havel PJ, Epel E, Lin J, Blackburn E, Daubenmier J. Associations of Ghrelin With Eating Behaviors, Stress, Metabolic Factors, and Telomere Length Among Overweight and Obese Women: Preliminary Evidence of Attenuated Ghrelin Effects in Obesity? *Appetite*. DOI:10.1016, 2014.
87. Schutte AE, Huisman HW, Schutte R, Van Rooyen JM, Malan L, Malan NT. Aging Influences The Level and Functions of Fasting Plasma Ghrelin Levels: The Powirs-Study. *Regulatory Peptides*. 139: 65-71, 2007.
88. Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon ZA, Sen Y. Kandemir N. The Relationship Between Serum Adiponectin, Tumor Necrosis Factor-Alpha, Leptin Levels and Insulin Sensitivity in Childhood and Adolescent Obesity: Adiponectin is A Marker of Metabolic Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 1 (5): 233-239, 2009.

89. English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JH. Food Fails to Suppress Ghrelin Levels in Obese Humans, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(6);2984-2987, 2002.
90. Koç F. ve ark. Ghrelin, Resistin and Leptin Levels in Patients With Metabolic Syndrome, *European Journal of General Medicine*,8(2);92-7, 2011.
91. Rosicka M. et al. Serum Ghrelin Levels in Obese Patients: The Relationship to Serum Leptin Levels and Soluble Leptin Receptors Levels, *Physiological Research*,52;61-66, 2003.
92. Suematsu M. et al. Decreased Circulating Levels of Active Ghrelin are Associated With Increased Oxidative Stress in Obese Subjects, *European Journal Of Endocrinology*, 153;403-407,2005.
93. Erdeve ŞS, Dallar Y, Yılmaz FM, Topkaya Ç. Increased Oxidative Stress in Obese Children, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*,60(1); 2007.
94. Halliwell B, Chirico S. Lipid Peroxidation: Its Mechanism, Measurement and Significance. *Am J Clin Nutr*, 57: 715-725, 1993.
95. Yerlikaya HF, Mehmetoğlu İ, Kurban S, Yılmaz G. Obez ve Sağlıklı Bireylerde Serum Nitrik Oksit, Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein ve Total Antioksidan Aktivitenin Araştırılması, *Türkiye Klinikleri Journal Medical Sientific*,28;123-127,2008.
96. Capel ID, Dorrell HM. Abnormal Antioxidant Defence in Some Tissues of Congenitally Obese Mice. *Biochem J*; 219:41-9. 1984.
97. Myara I, Alamowitch C, Michel O, Heudes D, Bariety J, Guy-Grand B, et al. Lipoprotein Oxidation and Plasma Vitamin E in Nondiabetic Normotensive Obese Patients. *Obes Res*;11:112-120, 2003.
98. Çetin İ. Obez Çocuk ve Ebeveynlerinde Small Dense LDL, Lipokalin-2, İnsülin Direnci ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi. Erciyes Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Kayseri, 2012.
99. Couillard C, Ruel G, Archer WR, et al. Circulating Levels of Oxidative Stress Markers and Endothelial Adhesion Molecules in Men With Abdominal Obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90: 6454–9, 2005.

100. Atabek ME, Vatansev H, Erkul I. Oxidative Stress in Childhood Obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17: 1063- 1068, 2004.
101. De Souza C, Van Guilder G, Greiner J, et al. Basal Endothelial Nitric Oxide Release is Preserved in Overweight and Obese Adults. *Obes. Res.* 13: 1303–1306, 2005.
102. Carmen Garce's, Gutierrez-Guisado J, Benavente M, et al. Obesity in Spanish Schoolchildren: Relationship With Lipid Profile and Insulin Resistance. *Obes Res*;13:959 –963,2005.
103. Ferretti G. et al. Paraoxonase Activity in High- Density Lipoproteins: A Comparison Between Healthy and Obese Females. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 90(3):1728-1773, 2005.
104. Uysal S, Akyol S, Hasgöl R, Armutcu F, Yiğitoğlu RM. Çok Yönlü Bir Enzim: Paraoksonaz. *Yeni Tıp Dergisi.* 28(3):136-141, 2011.
105. Golbidi S. Ebadi SA, Laher I. Antioxidants in The Treatment of Diabetes. *Curr Diabetes Dev.* 7 (2):106-25, 2011.
106. Demir DA. et al. Total Antioxidant and Oxidant Status in Obese Children Without Insulin Resistance. *Dicle Medical Journal*,41(2);257-261,2014.
107. Molnár D, Decsi T, Koletzko B. Reduced Antioxidant Status in Obese Children With Multimetabolic Syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 28:1197-202,2004.
108. Puchau B, Ochoa MC, Zulet MA, et al. Dietary Total Antioxidant Capacity and Obesity in Children and Adolescents. *Int J Food Sci Nutr.* 61:713-721, 2010.
109. Oliver SR, Rosa JS, Milne GL, et al. Increased Oxidative Stress and Altered Substrate Metabolism in Obese Children. *Int J Pediatr Obes* 5:436-444, 2010.
110. Kelly AS, Jacobs DR Jr, Sinaiko AR, et al. Relation of Circulating Oxidized LDL to Obesity and Insulin Resistance in Children. *Pediatr Diabetes* 11:552-525, 2010.

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

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	07.04.2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	07.04.2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 201		Tarih: 16.04.2015			
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmancının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmancının etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

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

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

* :Toplantıda Bulunma

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Sevilay	Soyadı	Tarakcı Zora
Doğum Yeri	Çerkezköy	Doğum Tarihi	07.07.1989
Uyruğu	T.C	TC Kimlik No	58642019768
E-mail	tarakcisevilay@gmail.com	Tel	533-668-04-37

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Fatih Üniversitesi / Fen Edebiyat Fakültesi / Biyoloji	2011
Lise	Kemal Hasoğlu Lisesi	2003

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl – Yıl)
Mikrobiyoloji Lab. Sorumlusu	İstanbul Aydın Üniversitesi	2013 -
Moleküler Biyoloji Laboratuvarı / Biyolog	GenKlinik Genetik Tanı Merkezi	2012-2013
İmmünoloji Laboratuvarı / Stajyer	Bahçelievler Medicana Hastanesi	2011-2012
Biyokimya Laboratuvarı / Stajyer	Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi	07.2009 – 08.2009
Biyokimya Laboratuvarı / Stajyer	Bahçelievler Medicana Hastanesi	06.2008- 07.2008

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	zayıf	iyi

	Sayısal	Eşit ağırlık	Sözel
ALES Puanı	62	59	54

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office Programları	Çok iyi

Sertifikalar

Fatih üniversitesi	Biyo Ve Nano Teknoloji Kulübü Oryantasyon Faaliyeti Teşekkür Belgesi	2008
Fatih Üniversitesi	Bahar Yarıyıl Onur Belgesi	2010
Özgün Kimya	Cobas 6000 e601 Cihaz Kullanım Sertifikası	2013
Biomerieux	Vitek MS&MYLA	2013
Özgün Kimya	Sysmex XT 2000İ Cihaz Kullanım Sertifikası	2013
Özgün Kimya	Sysmex UF 1000İ Cihaz Kullanım Sertifikası	2013
Özgün Kimya	Cobas 6000 c501 Cihaz Kullanım Sertifikası	2013
Özgün Kimya	Roche Urisys 2400 Cihaz Kullanım Sertifikası	2013
İstanbul Aydın Üniversitesi	Language Competency Certificate	2014

Kurs ve Seminerler

ODTÜ	1.Ulusal Genetiği Değiştirilmiş Organizmalar Sempozyumu	2008
Boğaziçi Üniversitesi	Moleküler Biyoloji ve Genetik Haftasonu III	2008
Fatih Üniversitesi	1.Ulusal Biyoteknoloji Öğrenci Kongresi Applications of Moleküler Biology Tools to Plants	2009