



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OBEZ VE OBEZ OLMAYAN KİŞİLERDE CD36'NIN LİPİT
PARAMETRELERİ VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

ZEYNEP DOĞAN

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi GÖZDE ÜLFER

İSTANBUL-2020

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőtirilmesinde katkı sağlayan ve yol gösteren tez danıőmanım

Yrd. Doç. Dr. Gözde lfer'e,

Her konuda yardımlarını eksik etmeyen Prof. Dr. Nesrin Emekli'ye,

Tezin deney kısmına katkı sağlayan Ar.Gör ağrı akıcı'ya

Maddi manevi her zaman desteklerini hissettiği annem Hlyla Doğan ve Babam
zcan Doğan'a,

Süreç boyunca yanımda olup destek olan sevgili arkadaşlarıma,

Sonsuz Teőekkürler...

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| TEZ ONAYI | i |
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | vi |
| TABLolar LİSTESİ..... | viii |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | viii |
| 1.ÖZET | 1 |
| 2.ABSTRACT:..... | 2 |
| 3.GİRİŞ VE AMAÇ..... | 3 |
| 4.GENEL BİLGİLER: | 4 |
| 4.1. Obezite | 4 |
| 4.1.1.Obezite Tanımı..... | 4 |
| 4.1.2. Obezite Prevelansı | 4 |
| 4.1.3. Obezite Tanısı | 4 |
| 4.1.4. Obezitenin Etiyolojisi | 6 |
| 4.1.5.Obezitenin Komplikasyonları | 8 |
| 4.1.6.Obezite Tedavisi: | 10 |
| 4.2.İnsülin direnci | 11 |
| 4.2.1. İnsülin Direnci ve Obezite | 13 |
| 4.2.2. İnsülin Direnci Tanısı..... | 14 |
| 4.2.2.1.HOMA-IR Ölçümü: | 14 |
| 4.3. Lipid Metabolizması | 15 |
| 4.3.1.Dislipidemi..... | 16 |
| 4.3.1.1. Obezite ve Dislipidemi İlişkisi..... | 17 |
| 4.3.1.2.İnsülin Direnci ve Dislipidemi İlişkisi | 20 |
| 4.4.CD36 işlevi Obezite, İnsülin Direnci ve Ateroskleroz Arasındaki ilişki | 20 |
| 5.MATERYAL VE METOD..... | 26 |
| 5.1.Araştırmanın Örnekleme ve Yeri..... | 26 |
| 5.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması..... | 26 |
| 5.3.Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri | 26 |
| 5.3.1.Serum Glukoz Tayini | 27 |
| 5.3.2.Serumda Total Kolesterol Düzeyi Tayini | 27 |
| 5.3.3.Serumda HDL Kolesterol Düzeyi Tayini..... | 28 |

| | |
|---|----|
| 5.3.4.Serumda LDL Kolesterol Tayini..... | 29 |
| 5.3.5.Serumda Trigliserit Düzeyi Tayini | 30 |
| 5.3.6.Serumda İnsülin Düzeyi Tayini | 31 |
| 5.3.7.Serumda HOMA-IR Tayini | 31 |
| 5.3.8.Serumda CD36 Düzeyi Tayini..... | 31 |
| 5.4. İstatiksel Analiz | 32 |
| 6.BULGULAR..... | 33 |
| 7.TARTIŞMA VE SONUÇ | 39 |
| 8. EKLER..... | 45 |
| EK-1..... | 45 |
| 9.KAYNAKLAR | 46 |
| 10. ETİK KURUL ONAYI..... | 57 |
| 11.ÖZGEÇMİŞ | 60 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-------|-----------------------------------|
| AKŞ | Açlık Kan Şekeri |
| ALMS | Alström Sendromu |
| BBS | Bardet-Bield Sendromu |
| BKİ | Beden Kitle İndeksi |
| BT | Bilgisayarlı Tomografi |
| CVD | Kardiyovasküler Hastalıklar |
| DEXA | Dual Enerji X-ray Absorpsiyometri |
| DM | Diabetes Mellitus |
| D2O | Döteryum Oksit |
| FABP | Yağ Asidi Bağlayıcı Protein |
| FATP | Yağ Asidi Taşıyıcı Protein |
| GLUT2 | Glukoz Transporter 2 |
| G6P | Glukoz 6 Fosfat |
| GPIV | Glikoprotein IV |
| HDL | Yüksek Dansiteli Lipoprotein |
| HF | Yüksek Yağlı |
| IDL | Orta Dansiteli Lipoprotein |
| IGF | İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü |
| IR | İnsülin Direnci |
| ITT | İnsülin Tolerans Testi |
| IVGTT | İntravenöz Glukoz Toleransı |
| KAH | Koroner Arter Hastalığı |
| Kg | Kilogram |
| KO | Knockout/ Nakavt |
| LDL | Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| LPL | Lipoprotein Lipaz |
| Mg/dl | Miligram/ Desilitre |
| MRG | Manyetik Rezonans Görüntüleme |

| | |
|--------|--|
| MS | Metabolik Sendrom |
| ND | Normal Diyet |
| NEFA | Non-Esterifiye Yağ Asidi |
| NIDDM | İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus |
| OA | Osteoartrit |
| Ox-LDL | Okside LDL |
| PWS | Prader-Willi Sendromu |
| sCD36 | Çözünür CD36 |
| SYA | Serbest Yağ Asidi |
| T2D | Tip 2 Diyabet |
| TG | Trigliserit |
| TK | Total Kolesterol |
| TÜİK | Türkiye İstatistik Kurumu |
| UZYA | Uzun Zincirli Yağ Asidi |
| VLDL | Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| WC | Bel Çevresi |
| WHO | Dünya Sağlık Örgütü |
| YA | Yağ Asidi |

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1.3.1 . Beden Kitle İndeksi Sınıflandırması

Tablo 4.1.4.1. Obezitenin Oluşmasında Başlıca Riskler

Tablo 4.1.5.1. Obezite İle İlişkili Hastalıklar

Tablo 4.1.5.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 6.1 Obez ve kontrol grubunun demografik verilerinin karşılaştırılması

Tablo 6.2. Obez ve kontrol grubunun lipit parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 6.3. Obez ve Kontrol Grubun Glikoz, İnsülin, HOMA-IR parametreleriyle karşılaştırılması

Tablo 6.4. Kontrol ve obez grubun CD36 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 6.5. Çalışma parametrelerinin korelasyon tablosu

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.2.1. İnsülin Direnci İle Kardiyovasküler Hastalık ve Diğer Riskler Arasındaki Bağlar

Şekil 4.3.1. Şilomikron taşınımı

Şekil 4.3.1.1.1. SYA Taşınması ve CD36 Aracılı Adipoz Dokuda Depolanması

Şekil 4.3.1.1.2. Obezite ve Lipoprotein Metabolizması

Şekil 4.4.1. Metabolik sendromda plazmada yükselen CD36 patofizyolojisi

1.ÖZET

OBEZ VE OBEZ OLMAYAN KİŞİLERDE CD36’NİN LİPİT PARAMETRELERİ VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışmanın amacı obez ve obez olmayan grupta CD36’nın obezite ve insülin direnci parametreleriyle karşılaştırılması ve CD36’nın obezitedeki rolünü araştırmaktır. Çalışmamız Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarında Aralık 2018-Mayıs 2019 tarihleri arasında yapılmıştır.18-65 yaş arası toplamda 60 kişi üzerinde, 30 normal kilolu ve 30 obez olarak 2 gruba ayrılarak yapıldı. Çalışma parametreleri; AKŞ, trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid seviyeleri kolorimetrik metotla, serumda insülin ECLIA (Elektrokemilüminesans immünolojik test) yöntemiyle, serumda CD36 ise ELISA yöntemiyle ölçüldü. İnsülin direnci HOMA-IR formülü kullanılarak hesaplandı. CD36 açısından gruplar karşılaştırıldığında obez gruba göre kontrol grubunda düşük değerler bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). CD36 ile BKİ ve insülin arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$). Sonuç olarak; obezite ve insülin direnciyle CD36’nın ilişkili olduğu ve obeziteyle CD36 seviyesinin yükseldiği ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler; Obezite ,CD36, İnsülin Direnci, Lipit

2.ABSTRACT:

COMPARISON OF CD36 WITH LIPID PARAMETERS AND INSULIN RESISTANCE IN OBESE AND NON-OBESE PEOPLE

The aim of this study is to compare CD36 with obesity and insulin resistance parameters in obese and non-obese group and to investigate the role of CD36 in obesity. Our study was conducted in Medipol University Mega Medipol Hospital Laboratory between December 2018 and May 2019, on a total of 60 people between the ages of 18-65, divided into 2 groups as 30 normal weight and 30 obese. Working parameters; FBG, triglyceride, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride levels were measured by colorimetric method, insulin in serum by ECLIA (Electrochemiluminescence immunoassay) method, and CD36 in serum by ELISA method. Insulin resistance was calculated using the HOMA-IR formula. When the groups were compared in terms of CD36, lower values were found in the control group compared to the obese group, and this was statistically significant ($p < 0.05$). A positive significant correlation was found between CD36 and BMI and insulin ($p < 0.05$). As a result; It has been demonstrated that CD36 is associated with obesity and insulin resistance, and CD36 level is increased with obesity.

Keywords; Obesity, CD36, Insulin Resistance, Lipid

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde giderek artan bir problem olan obezite; genetik ve çevresel etkenlerin olduğu, pozitif enerji dengesi ile görülen, yağsız vücut kitlesine oranla vücutta yağ birikimi artışının olduğu kronik bir hastalıktır (1,2).

Kardiyovasküler hastalıklar (KAH) açısından, abdominal obezite ciddi bir risk faktörü olarak görülmektedir. Beden kitle indeksinin (BKİ) 30 kg/m² üzerinde olması yetişkinlerde ölüm oranının artışıyla ilişkilendirilmiştir. Gözlemsel çalışmalarda kilo fazlalığı, obezite ve aşırı abdominal yağlanma ile lipit parametreleri ve insülin seviyeleri arasında yakın bir ilişki olduğu görülmüştür (2).

Obezite ile dislipidemi ve insülin direnci ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Obezite ve buna bağlı olarak gelişen hiperinsülinemi serbest yağ asitlerinin artışına neden olmaktadır.İnsülin direncindeki artış ile birlikte trigliserid seviyeleri yükselirken HDL kolesterol seviyeleri azalmaktadır. HDL'nin düşük olması ve hipertriglisemidi kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (3).

Çeşitli hücre ve dokulardan eksprese edilen bir transmembran glikoproteini olan CD36, yağ asidi taşıyıcısı ve B sınıfı çöpçü reseptör olarak görev yapar.Yakın zamanda hücre dışı CD36 plazmada tanımlanmıştır ve çözülebilir CD36 (sCD36) olarak adlandırılmıştır (4, 5).

CD36'nın uzun zincirli yağ asitlerini tanıma, hücre içi yağ asidi depolanmasını düzenleme gibi enerji metabolizmasında önemli bir rolü vardır (6).

CD36, obezitenin metabolik komplikasyonlarından olan insülin direnci ve glisemik kontrol gibi tip 2 diyabette hızlandırılmış ateroskleroz risk faktörleri ile yakından ilişkilidir ve sCD36'nın metabolik sendromun bir işaretini ve aterosklerozun potansiyel bir belirtecini temsil edebileceği düşünülmektedir (5,7).Aynı şekilde CD36'nın insülin direncinin de potansiyel bir işareti olabileceğinin üzerinde durulmaktadır (4). Bu çalışmada, literatürde çalışması az olan plazma CD36'nın insülin direnci ve lipit parametreleriyle ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

4.GENEL BİLGİLER:

4.1. Obezite

4.1.1.Obezite Tanımı

Vücutta pozitif enerji dengesinin görüldüğü, alınan enerjinin harcanandan fazla olduğu,genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği , yağsız vücut kitlesine oranla vücutta yağ birikimi artışı ile karakterize olan obezite; ‘Sağlığı bozacak şekilde, yağ dokularında anormal ve aşırı miktarda yağ birikmesi’ olarak Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) tarafından tanımlanmış bir hastalıktır ve günümüz toplumunda büyük bir sağlık sorunudur (1,8,9).

Dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, tip 2 diyabet gibi kronik hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan obezitenin dünyada yayılımı hızla artmaktadır bununla birlikte genetik, nörolojik ve çevresel etkilere bağlı olarak gelişim göstermektedir (10,11).

4.1.2. Obezite Prevelansı

DSÖ’ye göre, 2016 senesinde dünya çapında 1,9 milyar fazla kilolu ve 650 milyon obez olduğu öne sürülmüştür. 2016 yılındaki DSÖ verilerine göre dünyada 18 yaş üstündeki kişilerin %39’u fazla kilolu ve %13’ü obez olarak bulunmuştur ve 1975’ten 2016 yılına kadar obezitenin prevelansında neredeyse 3 kat artış görülmüştür (8).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), Türkiye Sağlık Araştırması verilerine göre; 15 yaşından büyük obez kişilerin oranı 2008 yılında %15,2 iken, 2016 yılında %19,6’ya yükselmiştir. Bununla birlikte 2016 yılında erkeklerde obezite oranının %15,2 ile, kadınlarda %23,9 olan obezite oranından daha düşük olduğu görülmüştür (12).

4.1.3. Obezite Tanısı

BKİ (Beden Kitle İndeksi) obeziteyi teşhis etmek için en yaygın kullanılan antropometrik yöntemdir ve bireyin kilogram cinsinden kilosunun, boyun metre

karesine bölünmesiyle elde edilir. BKİ ilk olarak 19. yüzyılda, insanlarda ağırlığın boyun karesi ile orantılı olduğunu fark eden Belçikalı bir matematikçi tarafından tanımlanmıştır (13).

Dünya Sağlık Örgütü ve çoğu güncel kılavuza göre; 30 kg/m² üzerinde olan BKİ obezite olarak gösterilmiştir. Bu sınıflandırma BKİ'nin 30 kg/m² veya daha yüksek olmasıyla ilişkili yüksek ölüm riskine dayanmaktadır. Aynı kılavuzlara göre BKİ'nin, 18.5 kg/m² altında olması düşük kilolu, 18.5-25 kg/m² arasında normal kilolu, 25-30 kg/m² arasında olması ise fazla kilolu olarak tanımlanmıştır. BKİ, obeziteyi teşhis etmek için kullanılan basit ve makul bir yöntemdir. Çünkü yağ kütlesi ile korele ve birçok epidemiyolojik çalışmada gösterildiği gibi mortalite ve morbiditeyle ilişkilidir (14).

Son 30 yılda obezitenin belirlenmesinde BKİ en çok kullanılan yöntem olmasıyla birlikte BKİ'nin obeziteyi tanımlamasında bazı kısıtlılıklar söz konusudur.. (Tablo 4.1.3.1) (15,16).

Tablo 4.1.3.1 Beden Kitle İndeksinin Sınıflandırılması

| Sınıflandırma | BKİ (kg/m²) |
|----------------------|-------------------------------|
| Zayıf | <18.50 |
| Normal Kilolu | 18.50-24.99 |
| Fazla Kilolu | ≥25.00 |
| Preobez | 25.00-29.99 |
| 1.sınıf obez | 30.00-34.99 |
| 2.sınıf obez | 35.00-39.99 |
| 3.sınıf obez | ≥40.00 |

Vücuttaki abdominal yağlanma obezite için önemli bir göstergedir ve bunu değerlendirmek için kullanılacak diğer bir yöntem ise bel çevresi ölçümüdür. DSÖ'ye göre bel çevresinin erkeklerde 102 cm üzerinde, kadınlarda 88 cm üzerinde olması obezite olarak tanımlanır.

Bu antropometrik ölçümler dışında klinikte farklı teknikler de uygulanmaktadır. Bu uygulanan tekniklerden bazıları dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), döteryum oksit (D2O), bilgisayarlı tomografi (BT) ve biyoelektriksel impedanstır ama bu tekniklerin klinikte uygulanması daha zordur (16).

4.1.4. Obezitenin Etiyolojisi

Obezite birçok faktörün içinde bulunduğu bir hastalıktır. Genetik eğilim ve çevresel etkiler, obezitenin etiolojisinde yer alan iki büyük nedendir (17). Birçok kanıt, obezite vakalarının büyük bir yüzdesinin, sedanter yaşam tarzı ve pozitif enerji dengesine(kilo artışı) yol açan diyet alışkanlıkları ve bunun sonucu olarak vücutta kademeli olarak yağ dokusu artışı ile ilişkili çevresel bileşenler içerdiğini göstermektedir (18). Ayrıca psikolojik etkenler, ilaç kullanımı, yanlış diyet uygulamaları gibi aşağıda belirtilen(Tablo 4.1.4.1) birçok faktör birbiriyle ilişkili olarak obezite oluşumuna katkı sağlarlar (19).

Tablo 4.1.4.1.Obezitenin oluşmasında başlıca riskler

| Obezitenin Oluşmasında Başlıca Riskler ve Riski Etkileyen Faktörler | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Yaş• Cinsiyet• Eğitim | <ul style="list-style-type: none">• Hormonal etkiler• Metabolik etkiler• Genetik problemler |

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Sosyo-kültürel etkiler• Maliyet durumu• Yanlış beslenmeden kaynaklı problemler• Hareketsiz yaşam• Sigara tüketimi• Alkol tüketimi | <ul style="list-style-type: none">• Psikolojik sorunlar• Çok düşük kalorili diyetlerin sıklıkla yapılması• Antidepresanlar ve glukokortikoidler gibi ilaçların kullanılması• Doğum sayısı |
|--|--|

Bazı çalışmalarda, sosyoekonomik koşullar ile obezite arasında bağlantı gösterilmiştir. Çocukluk çağındaki sosyoekonomik koşullar yetişkin obezitesini etkileyebilir. Özellikle daha düşük sosyal statüde olanlar genel olarak daha kötü sağlık deneyimlerine eğilimlidir (20).

Ailesinde obezite bulunan kişiler, ailesiyle birlikte yaşamasalar bile obezite açısından riskli görülmektedir, bu da obezitenin aile geçişli olabileceğini göstermektedir. Çocukluk ve adolesan dönemindeki bireyler için, anne babalarında obezite görülmesi oldukça önemli bir risk oluşturmaktadır (21).

Çevresel faktörler obezitede önemli bir rol oynasa da, genetik varyantlar da patogeneze önemli ölçüde katkıda bulunur. Obezite, genetik etiyojisi temelinde üç ana kategoriye ayrılmaktadır. Bu monogenik, sendromik ve poligenik obezitedir.

Tek mutasyonda meydana gelen obeziteye monogenik obezite denir. Monogenik obezite çoğunlukla çocukluk döneminde başlar ve nadir görülen bir obezite çeşididir.

Obezite beraberinde mental retardasyon, gelişimsel bozukluklar ve dismorfik bulguların eşlik ettiği sendromik obezite, gen veya kromozom bozukluklarındaki farklılaşmayla birlikte görülür. Klinikte yaygın olarak görülen obezite sendromları Prader-Willi sendromu(PWS), Alström sendromu(ALMS) ve Bardet-Biedl sendromlarıdır (22, 23).

4.1.5.Obezitenin Komplikasyonları

Obezitenin neden olduğu birçok hastalık ve durum vardır. Diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, eklem rahatsızlıkları, kanser, metabolik sendrom bunların başlıcalarıdır(Tablo 4.1.5.1) (24)

Tablo 4.1.5.1. Obezite ile ilişkili hastalıklar

| Obeziteyle ilişkili hastalıklar ve durumlar | |
|---|--------------------------------|
| • İnsülin direnci | • Hipertrigliseridemi |
| • Uyku apnesi | • Hipertansiyon |
| • Kan basıncı yüksekliği | • Hormon bozuklukları |
| • Enfeksiyonlar | • Oksidatif stres |
| • Yara iyileşmesinde sorunlar | • Kardiyometabolik hastalıklar |
| • Solunum sıkıntısı | • Ateroskleroz |
| • Pıhtılaşma sorunu | • Endotel disfonksiyonu |
| • Yağ üretimi | • Kanser |
| • Metabolik sendrom | • Depresyon |
| • Diyabet | • Koagülasyonda bozulma |

T2D esas olarak obeziteden kaynaklanır. Pankreas β hücreleri tarafından düşük insülin üretiminin ve insülin direncinin birleşik sonucu olarak tanımlanabilir. İnsüline bağımlı olmayan diyabet (NIDDM) ve obezite arasında çok güçlü bir ilişki vardır. Bu ilişkiyi doğrular nitelikte NIDDM hastalarının %80'inde obezite görülmüş olup belirgin derecede obez olan kişilerin %40-60'ında diyabet geliştirme riski yüksektir.

Aşırı kilo, hem yetişkinlikte hem çocuklukta diyabetin başlaması için güçlü bir nedendir. Obezitenin diyabet geliştirmesinde; BKİ ile saptanan obezite derecesi kadar bel kalça oranını etkileyen yağ dağılımı,obezitenin ne kadar süreyle devam ettiği ve sonradan edinilmiş olan kiloların önemini gösteren çok fazla çalışma vardır.

18 yaşındaki bireylerin ağırlıklarıyla orantılı olarak, artmış olan diyabet riskleri sonradan kazanılmış kilolar ile daha fazla artış göstermektedir. Her 1 kilogram kilo fazlası, tip 2 diyabet olma olasılığını %4.5 artırır (25, 26).

Çalışmalar, kan basıncının beden kitle indeksi (BKİ) ve obezitenin diğerk antropometrik ve biyokimyasal endeksleri ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Vücutta fazla olan yağ dokusu kendisine gerekli olan oksijen ve besini almak için ,daha fazla kan dolaştırılması gerekir. Kalp, bu görevi yerine getirmek için kan damarlarına daha fazla kan pompalar. Arter duvarları üzerindeki basınç da pompalanan yüksek kan miktarı ile artar. Böylece kan basıncında bir artış meydana gelir. Yüksek hipertansiyon yaygınlığı ve bir dizi ilişkili kardiyorenal ve metabolik bozukluklar, obez veya aşırı kilolu kişilerde gözlenen bir sonuçtur (27).

Ateroskleroz obez kişilerde obez olmayanlara göre 10 kat daha fazla görülür. Ateroskleroz, diğerk KVH'lar arasında da risk faktörü oluşturan hiperkolesterolemi tarafından başlatılır. Çocukluk veya ergenlik döneminde obezite nedeniyle, koroner kalp hastalığı ve inme olasılığı iki kat veya daha fazladır (28).

Ekstra kilo alındıkça eklemlere stres uygulanır, bunun sonucunda kalça ve dizi etkilenebilir. En yaygın kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarından biri osteoartrittir (OA). Obezite, OA gelişmesinde bir risk faktörü olarak kabul görmektedir, her 5 kg kilo artışı diz OA riskinde %36'lık bir artış sağlar. Riskin yetişkinlikte yüksek BKİ'ye maruz kalma ile arttığına dair kanıtlar vardır. Ek olarak, vücut ağırlığı OA'nın şiddetini etkiler; obez bireyler, normal kilolu veya zayıf kişilere kıyasla dizlerde belirgin olarak daha şiddetli eklem dejenerasyonuna sahiptir (29,30).

Obezitenin bazı kanser türleriyle yakın bir ilişkisi vardır. Obeziteyle birlikte erkeklerde kolon, prostat ve rektum kanserininin artışı görülürken, kadınlarda da safra yolları, rahim, yumurtalık ve meme kanseri oranı artış göstermektedir (3).

Metabolik sendrom (MS), insülin direnci ile başlayan, diyabet ve glikoz intoleransı ile birlikte; abdominal obezite, kan basıncı artışı, dislipideminin görüldüğü bulgular bütününe denilmektedir. Obezite , metabolik sendromun ana bileşenidir.

MS tanısı için aşağıda belirtilen beş kriterden en az üçünün olmasının yeterli olduğu bildirilmiştir (31).

Tablo 4.1.5.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

| Faktör | Kriter |
|------------------------|---|
| 1. Abdominal Obezite | Bel Çevresi: Kadınlarda 88 cm üzeri, Erkeklerde 102 cm üzeri olması |
| 2. Hipertrigliseridemi | Trigliserit düzeyinin 150 mg/dl üzerinde olması |
| 3. HDL Kolesterol | HDL Kolesterol: Kadınlarda 50 mg/dl'den düşük, Erkeklerde 40 mg/dl'den düşük olması |
| 4. Hiperglisemi | Açlık kan glukozu 110 mg/dl'den yüksek olması |
| 5. Hipertansiyon | Kan basıncının 135/85 mm/Hg'den yüksek olması |

4.1.6. Obezite Tedavisi:

Yaşam tarzı değişikliği (diyet ve egzersiz) ve farmakoterapi gibi geleneksel tedaviler obezite tedavisinde önemini korumaktadır. Obezite tedavisi için ilk hedef yaşam tarzı değişikliği olmalıdır. Bu şekilde başarılı olunamadığında tıbbi tedavi uygulaması önerilmektedir. Diyet ve egzersiz gibi ilaç dışı uygulamaların risk taşıması ve maliyetli olmasının yanında yaşam kalitesini ve ruh sağlığını tedavi etmede de oldukça etkili olduğu bildirilmiştir.

Aynı zamanda birçok uluslararası toplum tarafından, bariatrik ve metabolik cerrahi müdahaleler, Tip 2 diyabet gibi ilişkili komorbiditelerde önemli iyileşme sağlayıp kilo kaybı için etkin bir tedavi olarak kullanılmaktadır (32, 33).

4.2.İnsülin direnci

İnsülin, 51 amino asitten oluşur ve 5.8 kDa molekül ağırlığında olan insan insülini, iki polipeptit zinciri (A, B) içeren küçük globüler bir proteindir. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) I ve II, relaksin ve diğer insülin benzeri peptitleri içeren bir peptit ailesinin bir parçasıdır. Glukoz ve amino asitlerin artan plazma seviyelerine yanıt olarak insülin, pankreas beta hücreleri tarafından salgınır ve fizyolojik seviyelere normalize edilir.

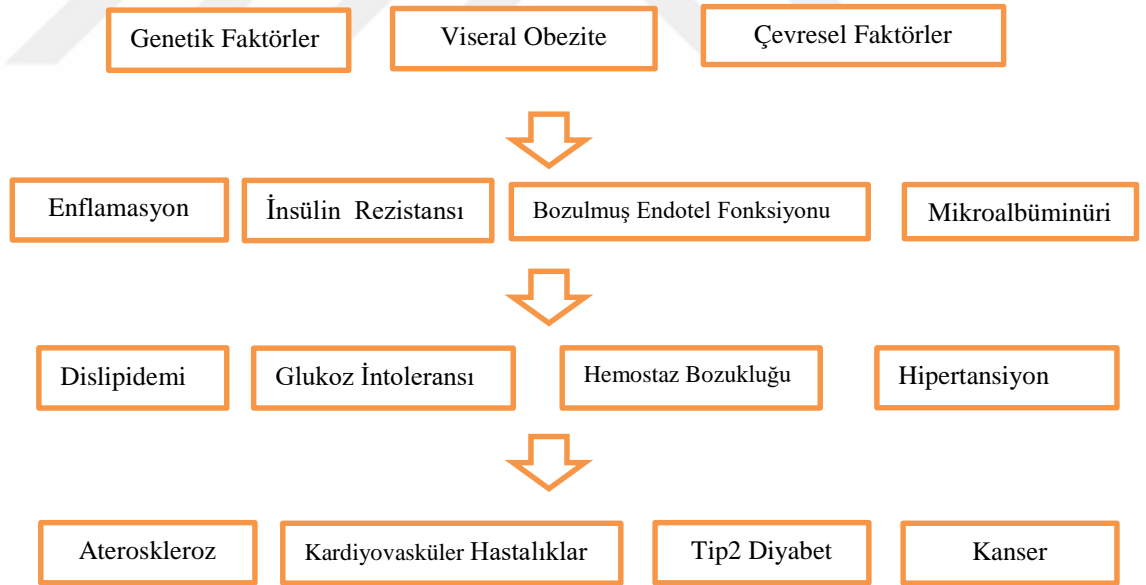
Plazma glukoz konsantrasyonunun artması insülin sentezini ve salınımını en güçlü fizyolojik uyarandır . İnsülin salınımı için eşik değeri yaklaşık 80 mg/dL'dir. İnsülin salgınırken yeni insülin moleküllerinin sentezi de uyarılarak kan glukoz düzeyi düşene kadar devam eder. En yüksek insülin seviyelerine karbonhidrattan zengin bir yemekten yaklaşık 30-45 dakika sonra ulaşılır. Yaklaşık 120 dakika sonra, kan glukoz konsantrasyonunun düşmesi ile birlikte bazal seviyelere geri döner (34).

İnsülin salınımı öncelikle GLUT2 ile kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla hepatik beta hücrelerine giren glukoz ile uyarılır. Beta hücreleri içinde glukoz, "glukoz sensörü" olarak kabul edilen glukokinaz aktivitesi ile G6P'ye fosforile edilir bu da beta hücrelerde glukoz tutma oranını kontrol ederek insülin salgın hızını ayarlar (35,36).

İnsülin, kas ve yağ gibi hücrelere glukoz taşıyarak glikojen olarak depo edilmesini veya enerji üretiminde kullanmak üzere glukozun okside olmasını sağlar ve bununla birlikte glikojenoliz ve glikoneogenez ile ters etkili çalışarak karaciğerde glukoz üretimini inhibe eder. İnsülinin glukozu hücrelere gönderme etkinliğinin azalması ya da tamamen kaybolması olayına insülin direnci denir.Kanda glukoz artışının olması insülin salgılanmasını uyarır böylelikle hiperinsülinemi ve hiperglisemi tablosu birlikte oluşur. Bu durum insülin direncinde en önemli göstergelerden biridir (37).

IR, insüline bağımlı dokulardaki insülin duyarlılığı ile ters orantılıdır ve tercih edilen metabolik substrat olan glikozu alma ve kullanma yeteneklerini devre dışı bırakır. İnsülin duyarlılığında meydana gelen düşüş dokuyu metabolik sapmalara ve IR'ye maruz bırakır (35).

Obezite, T2DM, plazma trigliseritlerin yükselmesi, plazma HDL kolesterol seviyelerinin düşmesi ile insülin direnci ve bunun doğrultusunda kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki birçok çalışmada belirtilmiştir. Metabolik sendromun tanımlanmasından bu zamana kadar kardiyovasküler risk faktörlerine ait klinik, epidemiyolojik ve deneysel araştırmalarda ortaya çıkan bulgular giderek netlik kazanmıştır. Enflamasyon, bozulmuş endotel fonksiyonu, fibrinoliz gelişimiyle kardiyovasküler risk artışı meydana geldiği bildirilmiştir. Obezite, genetik eğilim ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesiyle insülin rezistansı, endotel disfonksiyonu, obezite ve mikroalbüminüri gelişimi olmaktadır. Sonuçta, glukoz intoleransı, hipertansiyon, hemostaz bozukluğu ve hipertrigliseridemi meydana gelerek başta kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturur, sonrasında ise tip 2 diyabet ve obezite gibi önemli hastalıkların oluşumuna katkı sağlar (Şekil 4.2.1.) (38).



Şekil 4.2.1. İnsülin direnci ile kardiyovasküler hastalık ve diğer riskler arasındaki bağlar

4.2.1. İnsülin Direnci ve Obezite

İnsülin direnci ve abdominal obezite kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde önemli bir rol oynar. Bunun yanı sıra genetik geçişli durumlar ile hareketsiz yaşam şeklinin benimsenmesi ve beslenmede fazla kalori alımı gibi çevresel faktörler de etkilidir (37) .

İnsülin direnci sıklıkla artmış yağ doku kitlesi ile yakın ilişkilidir. Adipoz dokunun en iyi bilinen özelliği triaçilgliseroller için depo görevi görmesidir ama aynı zamanda çeşitli hormon, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılayan bir endokrin organ olarak da görev yapar. Salgılanan maddeler arasında, leptin, adiponektin, rezistin, TNF- α sayılabilir. Adipoz dokudan salınan bu maddeler enerji metabolizmasını ve insülin duyarlılığını etkiler. İnsülin direncinde adipoz dokunun çok önemli olduğu konusu üzerinde son zamanlarda fazlaca durulmaktadır. İntra-abdominal obezite tip 2 diyabetle yakın ilişkilidir. Tip 2 diyabetlilerin yaklaşık % 85' i obezdir. 35 kg/m² üzerinde BKİ'si olan bireylerde diyabet görülme olasılığı 80 kat daha fazladır. Obezite, insülin direnci kaynaklı 2 diyabet oluşumunu kolaylaştırır ve böylelikle kan şekerinin kontrolünü ve diyabet tedavisini zorlaştırır. Glukoz intoleransına neyin tam olarak neden olduğu net değildir. Bunun nedeni tek başına obezite olabilir veya başka bir faktör hem obezite hem de diyabet gelişmesine neden olmuş olabilir. Yaygınlığı kabul edilen görüş ise, obezitenin tip 2 diyabette görülen insülin direncini ağırlaştırdığıdır (34, 39).

Obezite ve insülin direnci birlikteliği diyabet daha ortada yokken meydana gelebilir. İnsülin rezistansını normalize etmek için, pankreastaki β hücre fonksiyonu bozulmamış olan obezlerde insülin salgılanması artış gösterir. Sağlıklı kişilere göre, obezlerde insülin salgılanması üç kat daha fazladır. Normal koşullar altında, pankreatik adacık β -hücreleri, insülinin azalmış etkinliğinin üstesinden gelmek için insülin salınımını yeterince artırır böylece normal glikoz toleransını korur. Bunun neticesinde glukoz konsantrasyonu, sağlıklı kişiler ve obez kişilerle karşılaştırıldığında aynı aralıkta tutulabilir bu da demek oluyor ki obez kişilerde

diyabetin oluşumu, insülin direnci oluşumuna göre çok daha uzun zaman sonra gerçekleşebilir (38, 40).

Yaşamımız boyunca, insülin duyarlılığındaki dalgalanmalar; ergenlik, hamilelik ve yaşlılık döneminde gözlenmiştir. Fiziksel aktivite düzeyinin ve karbonhidrat alımının artması gibi yaşam tarzı değişiklikleri de artmış insülin duyarlılığı ile ilişkilidir (40).

Diabetes Research and Care dergisinde yayımlanan bir çalışma; BKİ baz alınarak tanımlanan obezitenin erkeklerde ve kadınlarda gözlenen yağ dokusuna insülin direncinin yaklaşık üçte ikisine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bel Çevresi(WC) ve BKİ adipoz doku-insülin direnci ile ilişkili en güçlü göstergelerden biri olduğu; özellikle erkeklerde WC'yi ve kadınlarda BKİ'yi uygun aralıklarda tutmanın önemli bir strateji olacağı düşünülmektedir. Yağ dokusu insülin direnci olan kişilerde, yağ dokusu insülin direnci olmayan aynı obezite fenotipine göre, nispeten daha yüksek metabolik hastalık riski görülmüştür (41).

4.2.2. İnsülin Direnci Tanısı

İnsülin direncini ölçmek için birçok farklı yöntem vardır, bunlardan öglisemik insülin klemp testi periferik insülin direnci belirlenmesinde ‘altın standart’ olarak kullanılır. Rutin klinik uygulamalarda kullanılması zor olan intravenöz glukoz tolerans(IVGTT), insülin tolerans testi (ITT) gibi testler de insülin direncini ölçmek için kullanılabilir. İnsülin direncini değerlendirmede çoğunlukla Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) ve QUIC-KI (Quantitative insülin sensitivity check index) indeksleri epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır (42).

4.2.2.1.HOMA-IR Ölçümü:

İnsülin direncinin hesaplanmasında en sık kullanılan yöntem HOMA-IR yöntemidir. HOMA-IR testi Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. İnsülin direnci ve beta hücre fonksiyonunu birlikte gösterebilmesi bakımından diğer yöntemlere kıyasla klinikte uygulanması daha kolay olan bir testtir. HOMA-IR testi insülin ve glukoz değerlerini kullanarak insülin rezistansını ve beta hücre fonksiyonunu

değerlendirir. Böylelikle büyük hasta gruplarını kolay bir şekilde inceleme olanağı sağlar.

HOMA-IR değerinin ölçülmesi için 12 saat açlıktan sonra hastadan kan alınır. Alınan kandan kan glukoz seviyesi ve insülin değeri ölçüldükten sonra bu iki değer çarpımı aşağıdaki formülde olduğu gibi 22,5'a bölünür(değer mmol / L olarak hesaplanacaksa) (42,43).

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık glukozu (mmol/L)} \times \text{Açlık insülini (mU/ml)}] / 22,5$$

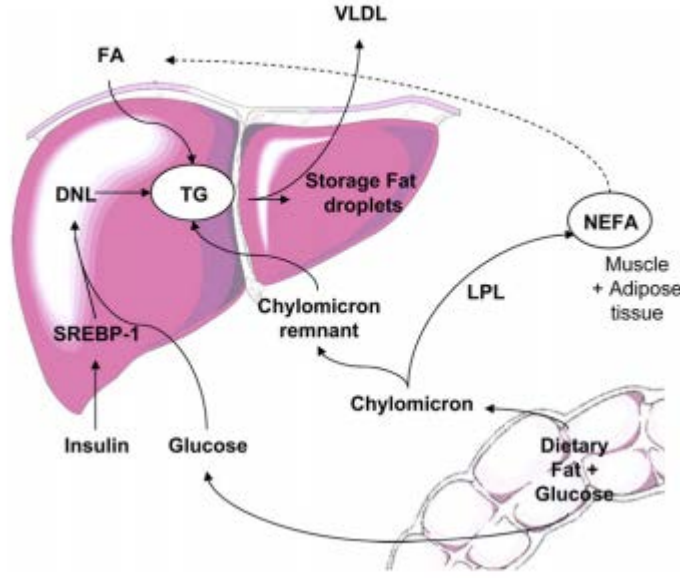
4.3. Lipid Metabolizması

Kolesterol ve trigliseridler(TG) membran bütünlüğü ve yapısı için gereklidir, aynı zamanda bir enerji kaynağı ve sinyal molekülü olarak hizmet ederler (44).

Kolesterol ve TG'ler suda çözünmez olduklarından lipoproteinler gibi suda çözünür özel parçacıklarda taşınmaları gerekir. Klinikte önemli olan ve plazmada saptanabilen beş temel lipoprotein; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli lipoproteinler (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), ve yüksek dansiteli lipoproteinlerdir (HDL). Bu sınıflandırma lipoproteinlerin yoğunluklarına göre yapılmaktadır (45).

Şilomikronlar dolaşımdaki trigliseritlerin eksojen taşınımını yaparken, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) endojen trigliserit taşınımını gerçekleştirir. Şilomikronlar karaciğere; VLDL ise adipoz doku ve kaslara ulaşır.

Bağırsak tarafından emilmeden ve şilomikron olarak dolaşıma taşınmadan önce, yemekten sonra yükselen diyet TG'leri pankreatik lipaz tarafından sindirilir. Bu parçacıklar TG'leri hedef dokulara; yağ dokusuna ve kasa taşırlar, burada endotelial yüzeyde bulunan lipoprotein lipaz enzimi (LPL) ile hidrolize edilirler. TG'lerin hidroliziyle, depolanmak üzere yağ dokusu veya bir enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere iskelet kası tarafından alınabilen, non-esterifiye yağ asitleri (NEFA) oluşur. LPL bu sürece dahil olur ve esas olarak yağ dokusu ve kas tarafından üretilir, sentezi ve fonksiyonunda insülin işlev görür.



Şekil 4.3.1.Şilomikron taşınımı

Açlık durumunda hormon duyarlı lipaz aktif olur. Dolaşımdaki yağ asitlerinin diğer dokulara taşınımı albümine bağlı olarak gerçekleşir. İnsülin hormonu, hormon duyarlı olan lipazı baskılamaktadır. Açlık durumunda azalan insülin seviyeleriyle birlikte hormon duyarlı lipaz aktivasyonu, NEFA düzeylerinin artmasının sebebidir.

Lipolizle oluşan adipoz dokudaki yağ asitleri, trigliserit oluşumu için tekrar kullanılabilirler ama bu durumun çoğunlukla karaciğerde gerçekleşmesinin sebebi TG sentezlemek için, adipositlerdeki gliserol kinaz aktivitesinin düşük olmasıdır. Yağ asitleri ya karaciğerde yeniden esterleştirilip trigliserit olarak VLDL yapısına katılır ya da glukoneogenezde(glukoz sentezinde) kullanılır (44,46).

4.3.1.Dislipidemi

Kardiyovasküler hastalıklar açısından bir risk faktörü olarak gösterilen dislipidemi, kolesterol ve trigliserid miktarının kanda yüksek oranda bulunması olarak tanımlanmaktadır. Obezite ve dislipidemi arasındaki ilişki genel olarak şöyle bir tablo sergiler; plazmada serbest yağ asitleri ve trigliserid seviyelerinde artış olur, HDL kolesterol seviyelerinde azalma olur ve bunun yanı sıra LDL kolesterolde anormal seviyeler görülür (47).

Lipolizle adipoz dokudan kontrolsüz olarak serbest yağ asidi(SYA) salgılanması dislipidemide görülen en ciddi nedenlerden biridir. SYA artışının olması adipoz doku ve kasta olan lipoprotein lipaz aktivasyonunu azaltır veya mRNA ekspresyonunun azalmasını sağlayarak VLDL sentezini artırır böylelikle şilomikronların lipolizini karaciğerde baskılar. Bu da hipertrigliseridemi artışı olarak görülür. Hipertrigliseridemi artışıyla birlikte, trigliserid zengini olan kolesterol esterlerinin artışı ve HDL seviyelerinin azalması görülmektedir. Trigliserid düzeylerinin artışıyla, TG'den zengin LDL karaciğerde hepatik lipazla hidrolize olur ve kardiyovasküler hastalıkların önemli belirteçlerinden biri olan küçük yoğun LDL partiküllerine dönüşür (48).

150 mg/dl üzerinde trigliserid seviyesinin olması ya da kadında 50 mg/ dl'nin, erkekte ise 40 mg/dl'nin altında olan HDL seviyeleri dislipidemi gösterir (49).

4.3.1.1. Obezite ve Dislipidemi İlişkisi

Obezite, aşırı enerji alımı ve düşük enerji harcamasının bir sonucudur. Yağ dokusu artık basitçe bir enerji depolama organı olarak tanınmamaktadır, endokrin fonksiyonları, serbest yağ asitlerinin salınmasına ve çok çeşitli pro- ve anti-inflamatuar sitokinlere katkıda bulunmaktadır. Viseral yağ hücreleri tarafından salınan serbest yağ asitleri, karaciğere yönlendirilmek üzere kan dolaşımına girerek, orada lipit metabolizmasına müdahale eder ve kolesterol sentezini uyarır(50)

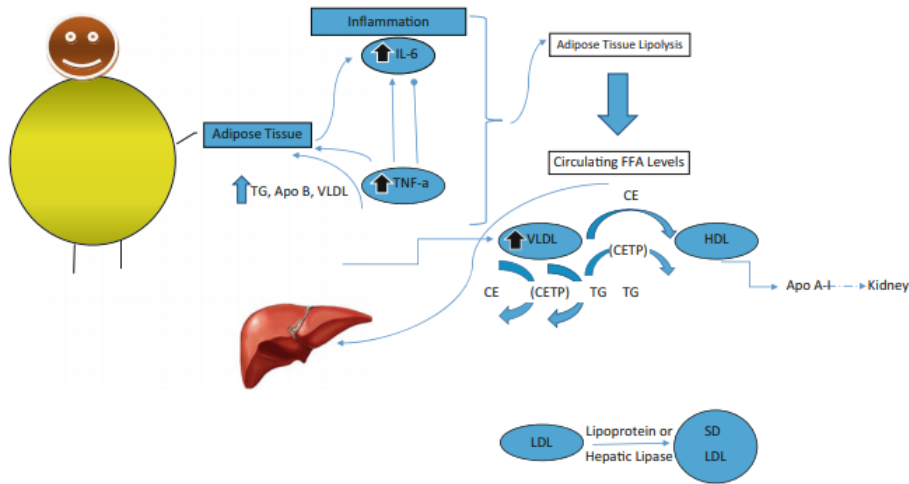
Yağ dokusundan SYA salınımı hem zayıf hem de obez bireylerde insülin tarafından bastırılır, ancak obezitede süreç insüline dirençlidir. Literatürdeki çok sayıda rapor, artmış SYA düzeylerinin obezite ile ilişkili metabolik hastalıklar için önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, plazma SYA düzeylerinin normalleştirilmesi obezite ve metabolik hastalıklar için yeni bir tedavi olarak kabul edilmektedir (51).

Şilomikronlar ve VLDL, lipoprotein lipaz (LPL) ile lipolize uğrar ve ardından FFA'nın dolaşıma salınması sağlanır. FFA daha sonra çöpçü reseptörü CD36 ve C3adesArg'ın, adipositlerdeki lipidlerin depolanması için sonraki TG sentezinde önemli bir rol oynadığı diğer taşıyıcılar tarafından altentodelyal boşluğa taşınır.

TG bakımından zengin lipoproteinlerin lipolizi, yağ dokusunda LPL'nin mRNA ekspresyon seviyelerinin azalması , iskelet kasında LPL aktivitesinin azalması ve VLDL ile şilomikronlar arasındaki lipoliz için rekabet nedeniyle obezitede bozulur. Karaciğerde artan VLDL sentezi, hipertrigliseridemi teşvik eden şilomikronların lipolizini inhibe edebilir

Serbest VLDL partikülleri, kolesterilester transfer proteini (CETP) yoluyla HDL ve LDL gibi diğer lipoprotein partikülleri ile enzimatik değişimlere uğrar. Bu TG bakımından zengin lipoprotein parçacıkları çeşitli lipazlara maruz bırakıldıktan sonra, HDL parçacıkları küçülür ve böbrek tarafından metabolizmaya ve atılmaya uğrar, bu da HDL seviyelerinin düşmesine neden olur. Hipertrigliseridemi varlığında LDL'nin kolesterol-ester içeriği azalırken, LDL'nin TG içeriği CETP'nin aktivitesiyle artar. LDL içindeki artan TG içeriği, küçük, yoğun LDL partiküllerinin oluşumuna yol açan hepatik lipaz tarafından hidrolize edilir. VLDL partikülleri ayrıca lipolize uğrar, bu da VLDL kalıntılarına ve sonuç olarak küçük, yoğun LDL partiküllerinin oluşumuna neden olur

Obeziteyle ilişkili dislipidemi mekanizmaları Şekil 4.3.1.1.2.'de gösterilmiştir.



Şekil: 4.3.1.1.2 Obezite ve lipoprotein mekanizması

Enflamasyon, obezite kaynaklı dislipidemide özel bir role sahiptir. Makrofaj, TNF-α, IL-6, IL-1 ve serum amiloid A (SAA) dislipidemi teşvik edebilir. Obezitede adipoz

dokudaki makrofaj varlığı artar. Obez insanlar, zayıf insanlara kıyasla yağ dokusuna daha yüksek makrofaj infiltrasyonuna sahiptir ve bu, daha yüksek TG'ler ve daha düşük HDL ile ilişkilidir (53).

4.3.1.2.İnsülin Direnci ve Dislipidemi İlişkisi

Lipid ve lipoprotein metabolizmasındaki anormallikler, insülin direncinde KVH için başlıca risk faktörleri arasındadır.

İnsüline dirençli durumlardaki dislipideminin yani, düşük HDL kolesterol seviyeleri, küçük yoğun LDL kolesterol parçacıkları ve hipertrigliseridemi arkasındaki ana mekanizmalardan biri, yağ dokusundan karaciğere artan serbest yağ asitleri akışının artmasıdır. Serbest yağ asitleri karaciğerde artmış trigliserit sentezini teşvik eder, bu da çok düşük yoğunluklu lipoprotein salgılanmasına yol açabilir. Karaciğerde hücre içi lipid metabolitlerinin birikmesi hepatik insülin direncine neden gibi görünmektedir.

İlginç bir şekilde, az miktardaki kilo kaybı bile tip 2 diyabetli hastalarda hepatik insülin duyarlılığını artırır ve dolaşımdaki adipositokinlerde herhangi bir değişiklik olmaksızın intrahepatik yağda önemli bir azalmaya karşılık gelir.

Düşük HDL kolesterol seviyesi, insülin direnci olan hastalarda hipertrigliseridemiden daha yaygındır. (54,55)

4.4.CD36 işlevi Obezite, İnsülin Direnci ve Ateroskleroz Arasındaki ilişki

İlk kez trombositler üzerinde tanımlanmış olan CD36, glikoprotein IV (GPIV) olarak adlandırılmıştır. CD36; mikrovasküler endotelyum, adipositler, iskelet kası, dendritik hücreler, retina epiteli, meme ve bağırsak, düz kas hücreleri ve eritroid öncülleri, trombositler, monositler / makrofajlar ve megakaryositler dahil hematopoetik hücreleri de içeren birçok yüzeyden eksprese edilen 88 kd ağırlığında glikoproteindir (56).

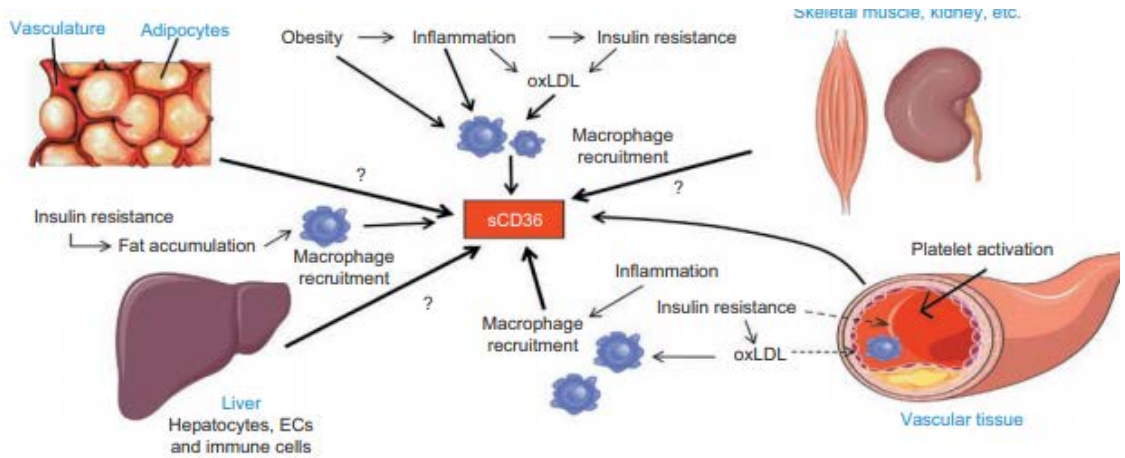
CD36, caveolae olarak bilinen özel plazma membran mikro bölgelerinde caveolin-1 ile birlikte lokalize olur. Bu kolesterol ve sfingolipid ile zenginleştirilmiş yapılar,

sinyalleme moleküllerini konsantre etmeye ve sinyalleme kaskadlarının entegrasyonunu kolaylaştırmaya hizmet eder. Çok sayıda kanıt, caveolae'nin hücrelerde kolesterol taşınmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir (57).

B sınıfı çöpçü reseptörü CD36'nın artan ekspresyonu, vücuttaki birçok hücre tipinde ve dokuda gözlenmiştir ve ateroskleroz ve metabolik hastalıkların patogenezinde rol oynamıştır. Aynı şekilde çevresel ve genetik faktörler arasındaki etkileşimlerin sonucu olarak ortaya çıkan enerji dengesi düzensizliğinden kaynaklı obezite patogenezinde de rol oynar.

CD36 genini içeren kromozom 7q boyunca bir bölge, birkaç genom çapında bağlantı çalışmasında metabolik sendromun bileşenlerine bağlanmıştır.

CD36 üzerine yapılan araştırmalar, metabolik sendroma duyarlılığını etkilediği ,kalp hastalığı ve Tip 2 Diyabet (T2D) riski ile ilişkili olduğu ve serum lipidlerindeki bireysel farklılıklara ve obezitenin bazı metabolik komplikasyonlarına olan katkısını vurgulamıştır(Şekil 4.4.1.) (5, 58).



Şekil 4.4.1. Metabolik sendromda plazmada yükselen sCD36'nın arkasındaki patofizyoloji

Geniş bir ligand bağlama özelliğine sahip olan CD36 'nın yapılan çalışmalarda doğuştan gelen bağışıklık ile ilgili çöpçü işlevinin en eski rolü olduğu öne

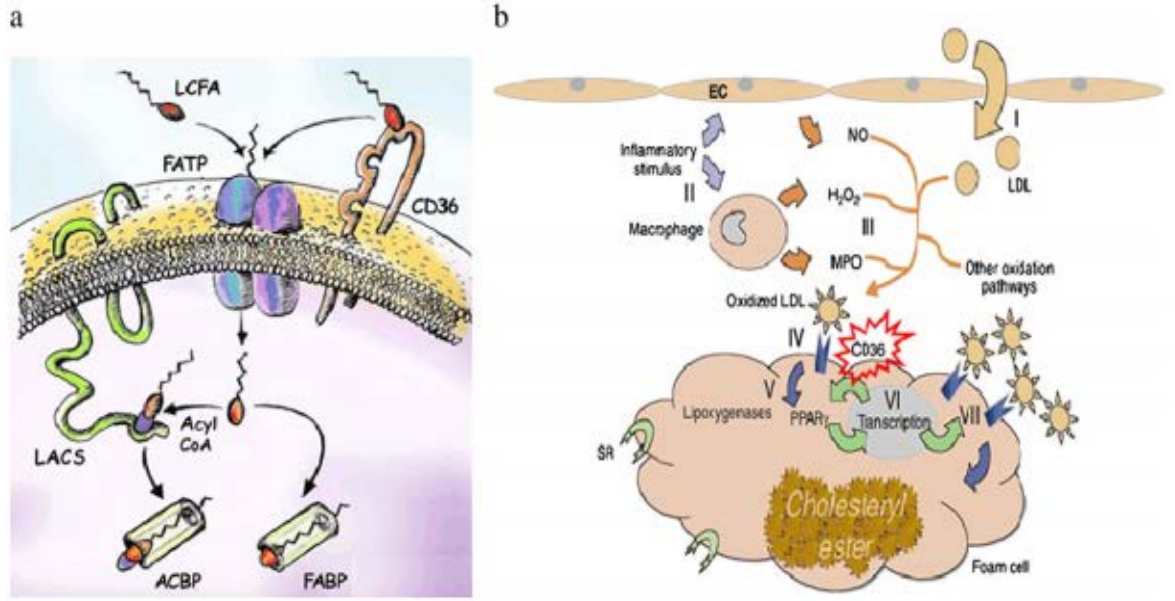
sürülüyordu, ancak lipid taşınması, hemostaz, sinyal iletimi, adezyon, anjiyogenez ve aterosklerozda çeşitli fonksiyonlara sahip olduğu ortaya çıkmıştır (57, 59).

CD36 ve yağ asidi sinyallemesinin yağ kullanımını koordine ettiği görüşü; oral yağ algısı, bağırsakta yağ emilimi, peptid kolesistokinin ve sekretinin salgılanması, hepatik lipoprotein çıkışının düzenlenmesi, kas tarafından beta oksidasyonunun aktivasyonu ve yağ asidi üretiminin düzenlenmesini de içeren yeni tanımlanmış CD36 aktivasyonlarını içerir.

Bu nedenle, yağ metabolizması anormallikleri ve ilişkili patoloji, yağ asidi alımındaki değişikliklere ek olarak CD36 aracılı sinyal transdüksiyonunun işlevsizliğini içerebilir (60).

CD36 uzun zincirli yağ asidi (UZYA) taşınmasının kolaylaştırıcısı olarak adipositler, kas hücreleri, enterositler ve hepatositler üzerinde de işlev görür. İlk çalışmalar CD36'nın doğal lipoproteinlerden lipidi transfer etmediğini öne sürmesine rağmen, bu varsayım, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) metabolizmasında CD36'yı içeren son bulgulara dayanarak güncellenmiştir.

UZYA translokasyonuna, yağ asidi taşıyıcı proteinler (FATP'ler) aracılık eder. Yer değiştirmiş UZYA ayrıca doğrudan ya da açıl-coA sentazından (LACS) sentezlenen açıl-coA'nın eklenmesinden sonra yağ asidi bağlayıcı protein (FABP) ile bağlanır. İnsanlarda, UZYA alımının olmaması diyabet ve kardiyomiyopati ile bir korelasyon göstermiştir. Bununla birlikte, makrofajlarda CD36 geninin translokasyonunun yüksek plazma glukoz konsantrasyonu altında artması gerçeği, hiperglisemi ile diyabette hızlandırılmış ateroskleroz patofizyolojisi arasında doğrudan bir bağlantı sağlamıştır (Şekil 4.4.2.).



Şekil 4.4.2.LDL'nin makrofajla CD36 aracılı alımı ve köpük hücre oluşumu

CD36'nın oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteini (Ox-LDL) 'yi makrofajlara bağlama ve endositoz yapma yeteneğine sahiptir. Ox-LDL'nin makrofajlar üzerindeki CD36'ya bağlanmasının proinflatuar sitokinlerin üretimini arttırdığına, dolayısıyla ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık patogenezinde kritik bir rol oynadığına dair raporlar bulunmaktadır.

Obezite, ateroskleroz ve kalp-damar hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür. Ateroskleroz gelişiminde öncelikli durum olarak vasküler endotel hücre fonksiyonunun değiştiği düşünülmektedir. Obezite ve ateroskleroz arasındaki bağlantı, vasküler endotel hücrelerinin bütünlüğünü etkileyen ve adipoz doku inflamatuar makrofaj infiltrasyonuna aracılık eden adipositokinler üretmek için adipoz dokunun salgılama işlevini içerir .

Makrofajlarda lipid birikimi, köpük hücre oluşumuna ve aterosklerotik plak oluşumu için kritik olaylar olan proinflatuar sitokin salgılanmasına katkıda bulunur.

Hayvan modelleri, obezite sırasında yağ dokusuna monositten türetilmiş makrofaj alımının arttığını göstermiştir.

CD36'nın, makrofaj aktivasyonunun ve enflamasyonunun bir belirteci olduğu ve vasküler duvarda hızlandırılmış yağ birikiminin bir işareti olduğu öne sürülmüştür (58, 61, 62).

CD36'yı kodlayan genin ekspresyonu, lipojenik transkripsiyon faktörleri PPAR γ , karaciğer X reseptörü (LXR) ve pregnan X reseptörü (PXR) tarafından kontrol edilir ve iskelet kasında bolluğu oksidatif potansiyel ile ilişkilidir ve egzersiz ve insülin ile düzenlenir. Kasta, yağ asidi alımını artırmak için plazma zarına taşınabilen hücre içi bir CD36 havuzu olduğuna dair kanıt vardır .

Kemirgenler ve insanlarda yapılan çalışmalar, CD36-yağ asidi etkileşimlerinin, insülin direnci, obezite ve alkolsüz hepatik steatoz gibi metabolik bozuklukların patogeneze katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir . CD36, hücre içi lipid birikimine katkıda bulunur ve bu nedenle, lipotoksiteyi ve dolayısıyla insülin direncini teşvik etmesi beklenebilir.

CD36'nın karaciğerde yağ asidi alımında önemli bir rol oynadığına inanılmasa da yapılan çalışmalar, karaciğerde artmış CD36 ekspresyonunun, yağ asitleri yönünden zengin diyetlere yanıt olarak gerçekleştiğini ve bunun hepatik yağ asidi alımını artırdığını ve hepatik trigliserit depolanmasını ve salgılanmasını şiddetlendirdiğini göstermektedir . CD36 ekspresyonundaki bu artış muhtemelen ekstrahepatik organları insülin direncinden korumak için fazla plazma yağ asitlerini uzaklaştırabilen erken bir adaptif süreç olsa da, karaciğerde artmış CD36 ekspresyonunun, uzun süreli ve daha şiddetli hepatik yağ asidi alımını ve trigliserit depolamasını teşvik ederek ve hepatik trigliserit sekresyonunu şiddetlendirerek uyumsuz hale gelir. Yani CD36, insülin direnci ve tip2 diyabet gelişmesini önlemek için bir belirteç olarak kullanılabilir (63, 64).

Yapılan hayvan çalışmalarında CD36'dan yoksun fare kalp, oksidatif iskelet kası ve adipoz dokuları tarafından YA alımında ve kullanımında% 60'tan fazla bir azalma sergilemiştir. Bunun tersine, kas CD36 aşırı ekspresyonu olan farelerde ,kontraksiyona yanıt olarak artmış YA oksidasyonu vardır (65).

CD36 transgenik ve nakavt fareler üzerine yapılan çalışmalar, yağ asidi taşıyıcıları için fizyolojik bir rolü doğrulamıştır. CD36, yağ asidi translokasyonunu sadece adipositlerde değil, aynı zamanda UZYA'ların enerji üretimi için önemli substratlar olduğu kalp ve iskelet kasında da kolaylaştırır.

CD36 kaybının kilo alımından koruyup korumadığını belirlemek için wild tip (WT) ve CD36 nakavt fareler(KO) 13 hafta boyunca yüksek yağlı diyet (HF) ve normal bir diyet (ND) ile beslendi . Vücut ağırlığı 13 hafta boyunca kaydedildi. HF diyeti, ND ile beslenen farelere kıyasla 4. haftadan itibaren WT farelerinde vücut ağırlığını kademeli olarak arttırdı; bu 13. haftada daha belirgindi. WT fareleri, 13 haftalık HF diyetinden sonra vücut ağırlığını %37 artırdı.Tersine, bir HF diyeti ile beslenen CD36 KO fareleri, WT HF grubuna kıyasla vücut ağırlığı artışında azalma gösterdi. Bu değişiklikler UZYA'ların enerji kullanımı üzerindeki etkiyi yansıtır ve lipoprotein ve lipit homeostazında CD36 için önemli bir rol önerir (57, 66).

Bununla birlikte insan genetik çalışmaları, CD36 geninde lipid metabolizması ve obeziteyi yansıtan özelliklerle ilişkili olan birkaç genetik varyant belirlemiştir.

CD36'nın çözünür formu (sCD36) formu, insan plazmasında tanımlandı ve obezite ve tip 2 diyabette yüksek seviyeler bulundu. Son araştırmalar , depolanan plazma örneklerinde plazma CD36'nın değerlendirilmesini mümkün kıldı . Plazma CD36 seviyeleri, CD36 ekspresyonu ve vücut kitle indeksi (BKI) ve vücut yağ dağılımının diğer indeksleri ile korelasyon göstermiştir (7, 67).

Aynı zamanda plazmadaki çözünür CD36 (sCD36) 'nın doku CD36 ekspresyonunu yansıttığı ve bu nedenle ateroskleroz ve insülin direnci ile ilişkili potansiyel bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (68,69).

5.MATERYAL VE METOD

5.1.Araştırmanın Örnekleme ve Yeri

Bu çalışma Aralık 2018- Mayıs 2019 tarihleri arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Medipol Mega Hastanesine başvuran hastalarla gerçekleştirilmiştir. Hastalardan talep edilen tetkiklerden alınan kanlar üzerinden serumlar çalışılmıştır. Başvuran hastaların öncelikle bilgilendirilmiş gönüllü onam formu (EK-1) alınmış ve yüzyüze görüşme tekniğiyle boy ve kilo değerleri kaydedilmiştir. Kaydedilen boy ve kilo oranları üzerinden beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplanmıştır.

18-65 yaş arası 60 kişilik çalışma grubundan 30'u kontrol grubu (BKİ= 18.5 - 24.9 kg/m² olan kişiler), diğer 30 kişi ise obez grubu (BKİ> 30 kg/m²olan kişiler) olarak belirlenmiştir.

Biyokimyasal analizler İstanbul Medipol Üniversitesi Medipol Mega Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapılmıştır.

Dışlama kriterleri olarak; 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük olmak, obezite dışında bir metabolik, genetik, nörolojik, kanser gibi hastalıkları olanlar ve zayıflama ilacı gibi farklı ilaçları kullananlar

5.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

12 saatlik açlık sonrası, kontrol (n=30) ve obez (n=30) grubundan ölçülen total kolesterol, TG, LDL kolesterol, HDL kolesterol, insülin ve HOMA-IR değerleri için alınan kanlar vakumlu jelli tüpe 10 mL alınmış ve oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakılmıştır. Kanın oda sıcaklığında pıhtılaşması sonrası koagülasyonu takiben 3000 rpm'de 10 dk sanrifüj edilmiş ve serumlara ayrılmıştır. Ayrılan serumlar eppendorf tüplerine alındı ve çalışma günü gelene kadar -80°C'de saklandı.

5.3.Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri

Toplanan kan örneklerinden; serumda total kolesterol (TK) düzeyi Roche cobas 6000 modüler sistemlerinde "Cholesterol Gen.2" cihaz kiti kullanılarak enzimatik, kalorimetrik yöntem ile , trigliserit düzeyi tayini Roche cobas 6000 sistemlerinde "Triglycerides" cihaz kiti kullanılarak enzimatik, kalorimetrik yöntemle, HDL

Kolesterol düzeyi tayini Roche cobas 6000 sistemlerinde "HDL-Cholesterol plus 3rd generation" cihaz kiti kullanılarak homojen kolorimetrik enzim test prensibiyle çalışılmıştır. Serum LDL düzeyi tayini enzimatik,kolorimetrik yöntemle Roche Cobas c 311/501 analizör (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazında orjinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

Serumda insulin, Roche Cobas 6000 modüler sistem cihazı kullanılarak ECLIA (Elektrokemilüminesans immünolojik test) yöntemi ile ölçülmüştür.

Serumda glikoz, Roche Cobas 6000 modüler sistem cihazı kullanılarak Hekzokinaz enzimatik referans yöntemiyle ölçülmüştür. İnsülin direnci hesaplaması glikoz x insulin/405 formülüyle yapılacaktır.

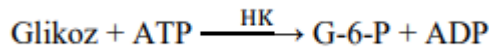
5.3.1.Serum Glukoz Tayini

Kan glukozu otoanalizör ile fotometrik (Hekzokinaz) metodla Roche Cobas c 311/501 analizör (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazında ölçüldü.

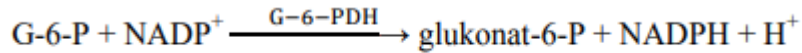
Test Prensibi

Enzimatik hekzokinaz referans yöntemi esasına göre çalışıldı(70)

Hekzokinaz glikozun glikoz-6-fosfata ATP ile fosforilasyonunu katalize eder.



Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz, ortamda NADP bulunduğunda glikoz-6-fosfatıglukonat-6-fosfata yükseltgenir.



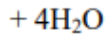
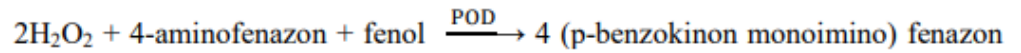
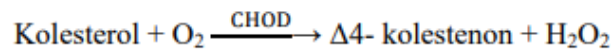
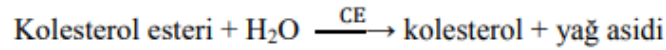
Reaksiyon sırasında NADPH oluşum miktarı glikoz konsantrasyonuyla direkt olarak ilişkilidir ve absorbansı spektrofotometrik yöntemle 340nm dalga boyunda mg/dL olarak ölçülür.

5.3.2.Serumda Total Kolesterol Düzeyi Tayini

Total kolesterol (TC) düzeyi Roche cobas 6000 modüler sistemlerinde "Cholesterol Gen.2" cihaz kiti kullanılarak enzimatik, kalorimetrik yöntem ile çalışılmıştır.

Test Prensipleri:

Kolesterol esterazın etkisiyle bölünen kolesterol esterleri ile yağ asitleri ve serbest kolesterol meydana gelir. Kolesterol oksidaz daha sonra kolesterolün kolest-4-en-3-on ve hidrojen peroksit oksidasyonunu katalize eder. Ortamda peroksidaz bulunmasıyla, oluşan hidrojen peroksit fenol ve 4-aminofenazonun oksidatif bağlanmasını etkileyerek kırmızı bir kuinon-imin boya oluşturur.



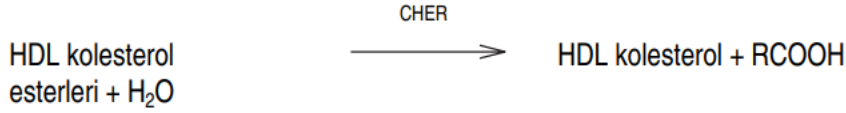
Kolesterol konsantrasyonu, reaksiyon sonucu oluşan boyanın renk yoğunluğuyla doğru orantılıdır ve absorbanstaki artış ölçülerek bulunur.

5.3.3.Serumda HDL Kolesterol Düzeyi Tayini

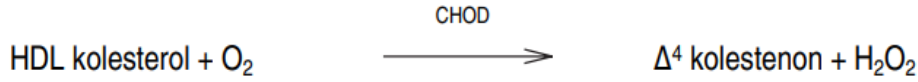
HDL Kolesterol düzeyi tayini Roche cobas 6000 sistemlerinde "HDL-Cholesterol plus 3rd generation" cihaz kiti kullanılarak homojen kolorimetrik enzim test prensibiyle çalışılmıştır

Test Prensipleri:

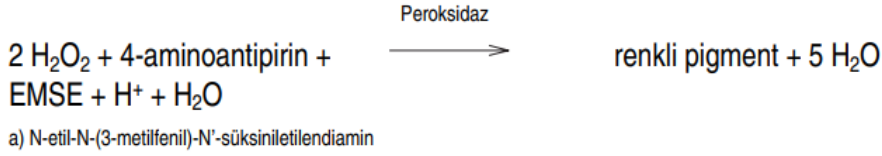
LDL, VLDL ve şilomikronlar gibi HDL dışı lipoproteinler, polianyonlar ve bir deterjan ile birleştirilerek suda çözünür bir kompleks oluşturulur. Bu komplekste, CHER ve CHOD'nin HDL dışı lipoproteinlere doğru enzimatik reaksiyonu bloke edilir ve bunun sonucunda sadece HDL partikülleri CHER ve CHOD ile reaksiyona girebilir. HDL kolesterolün konsantrasyonu CHER ve CHOD ile enzimatik olarak bulunur. Kolesterol esterleri CHER tarafından kantitatif olarak serbest kolesterol ve yağ asitlerine bölünür.



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



Peroksidaz bulunan ortamda oluşan hidrojen peroksit 4-aminoantipirin ve EMSE ile reaksiyona girerek bir boya oluşturur. Oluşan boyanın renk şiddeti kolesterol konsantrasyonuyla doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.



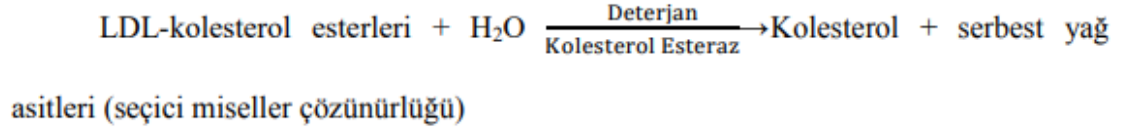
5.3.4.Serumda LDL Kolesterol Tayini

Serum LDL kolesterol seviyeleri enzimatik,kolorimetrik yöntemle Roche Cobas c 311/501 analizör (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazında orjinal kitleri kullanılarak ölçüldü ve bazı örnekler Friedewald formülüyle hesaplandı.

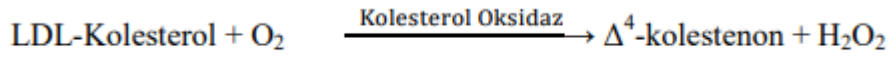
Test Prensipleri

Seçici olarak sadece LDL'yi çözümler hale getiren yüzey aktif maddelerin varlığında kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz kullanılan bir enzimatik kolesterol yöntemine dayanarak LDL'deki serbest kolesterol ve kolesterol esterleri ölçülür. LDL dışındaki lipoproteinlere karşı enzim reaksiyonları yüzey aktif maddeler ve bir şeker

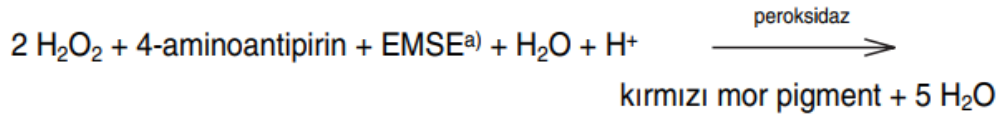
bileşiyiyle inhibe edilir. HDL, VLDL ve şilomikron içindeki kolesterol tayin edilmez.



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.



a) N-etil-N-(3-metilfenil)-N-süksiniletilediamin

Peroksidaz varlığında, oluşan hidrojen peroksit 4-aminoantipirin ve EMSE ile reaksiyona girerek kırmızı mor bir boya oluşturur. Bu boyanın renk şiddeti kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.

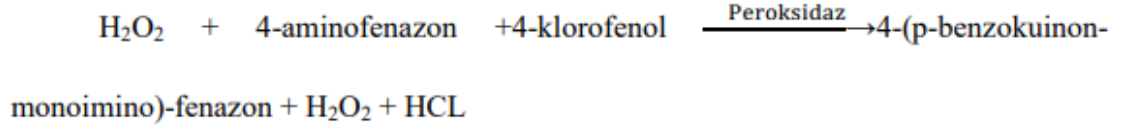
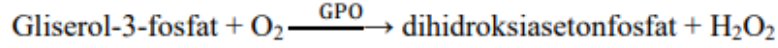
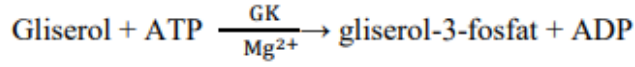
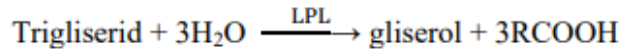
Örneklerin bazılarında Friedewald formülüyle LDL düzeyi hesaplandı (71)

$$\text{LDL} = \text{TC} - (\text{HDL} + \text{TG}/5)$$

5.3.5.Serumda Trigliserit Düzeyi Tayini

Trigliserit düzeyi tayini Roche cobas 6000 sistemlerinde "Triglycerides" cihaz kiti kullanılarak enzimatik, kalorimetrik yöntemle çalışılmıştır.

Test Prensipleri



Trigliserit konsantrasyonuyla oluşan kırmızı boyanın renk yoğunluğu doğru orantılıdır ve absorbanstaki artış spektrofotometrik yöntemle 505 nm dalga boyunda, mg/dL olarak ölçülür (GPO: Gliserol fosfat oksidaz).

5.3.6.Serumda İnsülin Düzeyi Tayini

Serumda insulin, Roche Cobas 6000 modüler sistem cihazı kullanılarak ECLIA (Elektrokemilüminesans immünolojik test) yöntemi ile ölçülmüştür.

5.3.7.Serumda HOMA-IR Tayini

İnsülin direnci HOMA-IR formülüyle hesaplanmıştır.

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık Glikoz}(\text{mmol/l}) \times \text{Açlık İnsülin}(\text{mU/l}) / 22,5 \quad (41).$$

5.3.8.Serumda CD36 Düzeyi Tayini

Serumda çözünür CD36, platelet membranı glikoprotein4 ELİSA kiti (ELISA Kit for Platelet Membrane Glycoprotein IV) ile ölçülmüştür.

Test Prensipleri: Bu kittede sağlanan mikrotitre plakası, CD36'ya özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Standartlar veya örnekler daha sonra CD36'ya özgü bir biyotin-konjuge antikor ile uygun mikrotitre plakası kuyucuklarına eklenir. Daha sonra, her bir mikroparka kuyusuna Horseradish Peroksidaz (HRP) konjuge Avidin eklenir ve inkübe edilir. Sonra TMB substrat solüsyonu eklenir, sadece CD36, biyotin-konjuge antikor ve enzim- konjuge Avidin içeren kuyucuklarda renk değişikliği görülür. Enzim-substrat reaksiyonu, sülfürik asit çözeltisi ilave edilerek

sona erdirilir ve renk değişimi, 450 nm \pm 10 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçölür.

5.4. İstatiksel Analiz

Çalışmaya katılan 30 obez ve 30 normal kilolu kişilerin verileri Windows işletimi sistemi SPSS (versiyon 25, Chicago, IL, USA) programı ile değerlendirildi.

Normal dağılıma uymayan parametreler için Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

Korelasyon Hesabi icin Kendall TAU korelasyon hesabi yapılmıştır.



6.BULGULAR

Bu çalışma, 30 obez (deney grubu) ve 30 normal kilolu (kontrol grubu) olmak üzere toplam 60 kişi üzerinde yapıldı. Çalışmaya katılan normal kilolu kişilerin 18'i kadın, 12'si erkek; obez katılımcıların 13'ü kadın, 17'si erkektir.

Tablo 6.1.Obez ve kontrol grubunun demografik verilerinin karşılaştırılması

| | KONTROL (n=30) | OBEZ (n=30) | P* |
|-------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------|
| | $\bar{x} \pm SD$ | $\bar{x} \pm SD$ | |
| Yaş(yıl) | 36.87 ± 9.66 | 40.03 ± 11.91 | >0.05 |
| Boy(cm) | 169.43 ± 8.25 | 168.90 ± 11.25 | >0.05 |
| Kilo(kg) | 65.70 ± 8.20 | 97.13 ± 13.00 | <0.05 |
| BKI(kg/m ²) | 22.84 ± 1.59 | 34.00 ± 2.99 | <0.05 |

***p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.**

Normal kilolu bireylerin yaş ortalaması 36.87 ± 9.66 iken obez bireylerin yaş ortalaması 40.03 ± 11.91 olarak bulundu (p>0.05). Kontrol grubunun kilo (kg) ortalaması 65.70 ± 8.20 iken obez bireylerin kilo (kg) ortalaması 97.13 ± 13.00 olarak bulundu (p<0.005). Kontrol grubunun boy (cm) ortalaması 169.43 ± 8.25 iken obez bireylerin boy (cm) ortalaması 168.90 ± 11.25 olarak bulundu (p>0.005). Kontrol grubunun BKİ ortalaması 22.84 ± 1.59 iken obez bireylerin BKİ ortalaması 34.00 ± 2.99 olarak bulundu (p<0.005).

Tablo 6.2. Obez ve kontrol grubunun lipit parametrelerinin karşılaştırılması

| | KONTROL (n=30) | OBEZ (n=30) | P* |
|-------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------|
| | $\bar{x} \pm SD$ | $\bar{x} \pm SD$ | |
| Trigliserit(mg/dl) | 109.97 ± 101.91 | 150.30 ± 84.29 | <0.05 |
| LDL Kolesterol(mg/dl) | 104.63 ± 37.20 | 124.80 ± 34.29 | <0.05 |
| HDL Kolesterol(mg/dl) | 59.78 ± 16.72 | 43.68 ± 8.05 | <0.05 |
| Total Kolesterol(mg/dl) | 180.14 ± 48.64 | 200.85 ± 38.88 | <0.05 |

***p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.**

Kontrol grubunun TG düzeyi ortalaması 109.97 ± 101.91 ,obez grubun TG düzeyi ortalamasına göre 150.30 ± 84.29 daha düşük ve bu da istatiksel olarak anlamlıdır ($p<0.005$).İki grup karşılaştırıldığında kontrol grubun LDL düzeyi 104.63 ± 37.20 ,obez grubun LDL düzeyinden 124.80 ± 34.29 daha düşük ve istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.005$). Kontrol grubun HDL düzeyi ortalaması 59.78 ± 16.72 , obez grubun HDL düzeyi ortalamasından 43.68 ± 8.05 daha yüksek bulunmuştur ve istatiksel olarak anlamlıdır($p<0.05$) Kontrol grubun total kolesterol düzeyi ortalaması 180.14 ± 48.64 ,obez grubun total kolesterol düzeyi ortalamasından 200.85 ± 38.88 daha düşük bulundu ve istatiksel olarak anlamlıdır ($p<0.005$).

Tablo 6.3. Obez ve Kontrol Grubun Glikoz, İnsülin, HOMA-IR parametreleriyle karşılaştırılması

| | KONTROL (n=30) | OBEZ (n=30) | P* |
|------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------|
| | $\bar{x} \pm SD$ | $\bar{x} \pm SD$ | |
| Glikoz(mg/dl) | 94.53 ± 8.83 | 109.16 ± 44.88 | <0.05 |
| İnsülin(uIU/mL) | 8.28 ± 2.82 | 17.70 ± 10.08 | <0.05 |
| HOMA-IR | 1.94 ± 0.72 | 4.68 ± 2.91 | <0.05 |

***p<0.05 istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.**

Kontrol grubun glikoz düzeyi ortalaması 94.53 ± 8.83 iken, obez grubun glikoz düzeyi ortalaması 109.16 ± 44.88 olarak bulundu ve iki grup karşılaştırıldığında kontrol grubunun glikoz ortalaması, obez gruba göre anlamlı derecede düşüktür.($p<0.05$). Kontrol grubun insülin düzeyi ortalaması 8.28 ± 2.82 , obez grubun insülin düzeyi 17.70 ± 10.08 ortalamasına göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0.005$). Kontrol grubun HOMA-IR düzeyi 1.94 ± 0.72 iken, obez grubun HOMA-IR düzeyi 4.68 ± 2.91 olarak bulundu ve kontrol grubun HOMA-IR ortalaması, obez gruba göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0.005$).

Tablo 6.4. Kontrol ve obez grubun CD36 değerlerinin karşılaştırılması

| | KONTROL (n=30) | OBEZ (n=30) | P* |
|------|---------------------------|------------------------|-----------------|
| | $\bar{x} \pm SD$ | $\bar{x} \pm SD$ | |
| CD36 | 1.28 \pm 0.77 | 2.03 \pm 1.29 | <0.05 |

***p<0.05 istatiksels olarak anlamlı kabul edildi.**

Kontrol grubun CD36 düzeyi 1.28 \pm 0.77 iken, obez grubun CD36 düzeyi 2.03 \pm 1.29 olarak bulunmuştur ve iki grup arasında kontrol grubunun CD36 düzeyi, obez gruba gore anlamlı derecede duşuktur (p<0.005).

Tablo 6.5. Çalışma parametrelerinin korelasyon tablosu

| | CD36 | YAS | BOY | KILO | BKI | GLIKOZ | TG | LDL | HDL | TKol | INSULIN | HOM A_IR |
|---------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------------|----------|
| CD36 | 1.000 | | | | | | | | | | | |
| YAS | r: -0.095 p:0.295 | 1.000 | | | | | | | | | | |
| BOY | r:-0.103 p:0.255 | r:-0.059 p:0.517 | 1.000 | | | | | | | | | |
| KILO | r:0.157 p:0.080 | r:0.067 p:0.462 | r:0.346** p:0.000 | 1.000 | | | | | | | | |
| BKI | r:0.203* p:0.023 | r:0.115 p:0.203 | r:-0.026 p:0.773 | r:0.645** p:0.000 | 1.000 | | | | | | | |
| GLIKOZ | r:0.061 p:0.495 | r:0.544** p:0.000 | r:0.050 p:0.578 | r:0.141 p:0.118 | r:0.135 p:0.129 | 1.000 | | | | | | |
| TG | r:0.049 p:0.583 | r:0.187* p:0.038 | r:0.064 p:0.482 | r:0.271** p:0.003 | r:0.293** p:0.001 | r:0.212* p:0.017 | 1.000 | | | | | |
| LDL | r: -0.068 p: 0.447 | r:0.191* p:0.035 | r:0.178 p:0.050 | r:0.207* p:0.022 | r:0.138 p:0.122 | r:0.184* p=0.040 | r:0.293** p:0.001 | 1.000 | | | | |
| HDL | r:-0.101 p:0.259 | r:-0.079 p:0.381 | r:-0.281** p:0.002 | r:-0.519** p:0.000 | r:-0.389** p:0.000 | r:-0.170 p:0.057 | r:-0.437** p:0.000 | r:-0.279** p:0.002 | 1.000 | | | |
| TKol | r: -0.065 p:0.467 | r:0.156 p:0.084 | r:0.022 p:0.808 | r:0.103 p:0.250 | r:0.118 p:0.187 | r:0.130 p:0.144 | r:0.311** p:0.000 | r:0.743** p:0.000 | r:-0.188* p:0.035 | 1.000 | | |
| INSULIN | r:0.202* p:0.023 | r:0.056 p:0.535 | r:0.056 p:0.535 | r:0.443** p:0.000 | r:0.470** p:0.000 | r:0.142 p:0.111 | r:0.259** p:0.004 | r:0.122 p:0.172 | r:-0.292** p:0.001 | r:0.153 p:0.086 | 1.000 | |
| HOMA IR | r:0.149 p:0.096 | r:0.161 p:0.075 | r:0.068 p:0.454 | r:0.463** p:0.000 | r:0.478** p:0.000 | r:0.273** p:0.002 | r:0.273** p:0.002 | r:0.138 p:0.122 | r:-0.325** p:0.000 | r:0.158 p:0.077 | r:0.871** p:0.000 | 1.000 |

*Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır

**Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.

CD36 ile Yaş(r:-0.095, p:0.295), LDL(r:-0.068, p:0.447), HDL(r:-0.101, p:0.259), T.Kol(r:-0.065, p:0.467) arasında negatif yönde bir korelasyon vardır ve istatistiksel olarak anlamlı değildir.

CD36 ile Kilo(r:0.157, p:0.080), Glikoz(r:0.061, p:0.495), TG(r:0.049, p:0.583), HOMA-IR(r:0.149, p:0.096) arasında pozitif yönde zayıf ilişkili bir korelasyon vardır ve istatistiksel olarak anlamlı değildir(p>0.05).

CD36 ile BKİ(r:0.203, p:0.023) ve İnsülin(r:0.202, p:0.023) arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki vardır ama istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

Yaş ile Glikoz (r:0.544, p:0.000), TG (r:0.187, p:0.038), LDL(r:0.191, p:0.035) arasında pozitif yönlü bir korelasyon vardır ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

BKİ ile Glikoz(r:0.135, p:0.129), LDL(r:0.138, p:0.122), T. Kol(r:0.118, p:0.187) arasında pozitif yönlü bir korelasyon vardır ama istatistiksel olarak anlamlı değildir.

BKİ ile TG(r:0.293, p:0.001), İnsülin(r:0.470, p:0.000), HOMA-IR(r:0.478, p:0.000) arasında pozitif yönde bir korelasyon vardır ve istatistiksel olarak anlamlıdır(p≤0.01) pozitif yönde zayıf bir ilişki vardır.

BKİ ile LDL(r:0.138, p:0.122) arasında pozitif yönde bir korelasyon vardır ama istatistiksel olarak anlamlı değildir.

BKİ ve HDL(r:-0.389, p:0.000) arasında ise negatif yönde zayıf bir ilişki vardır ama istatistiksel olarak anlamlıdır(p<0.001)

Kilo ile TG(r:0.271, p:0.003), LDL(r:0.207, p:0.022), İnsülin(r:0.443, p:0.000), HOMA-IR(r:0.463, p:0.000) arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlıdır.Kilo ile HDL(r=-0.519) arasında negatif yönde bir korelasyon vardır ve istatistiksel olarak anlamlıdır(p<0.01).

Glikoz ile TG(r:0.212, p:0.017), LDL(r:0.184, p:0.040), HOMA-IR(r:0.273, p:0.002) arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ama istatistiksel olarak anlamlıdır.Glikoz

ile HDL($r:-0.170$, $p:0.057$) arasında ise negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ve istatistiksel olarak anlamlı değildir($p>0.05$)

TG ile LDL($r:0.293$, $p:0.001$), T. Kol($r:0.311$, $p:0.000$), İnsulin($r:0.259$, $p:0.004$), HOMA-IR($r:0.273$, $p:0.002$) arasında pozitif yönde bir korelasyon vardır ve istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0.01$). TG ile HDL ($r:-0.437$, $p:0.000$) arasında ise negatif yönlü bir korelasyon vardır ve istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0.01$).

LDL ile T.Kol($r:0.743$, $p:0.000$) arasında pozitif yönlü güçlü bir ilişki vardır ve istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0.01$), LDL ile HDL($r:-0.279$, $p:0.002$) arasında ise negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ama istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0.01$).

HDL ile T.Kol($r:-0.188$, $p:0.035$), İnsülin($r:-0.292$, $p:0.001$), HOMA-IR($r:-0.325$, $p:0.000$) arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon vardır ama istatistiksel olarak anlamlıdır.

T.Kol ile İnsulin($r:0.153$, $p:0.086$) ve HOMA-IR($r:0.158$, $p:0.077$) arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ve istatistiksel olarak anlamlı değildir($p>0.05$).

7.TARTIŞMA VE SONUÇ

Fazla kilo ve obezite, sağlığı olumsuz yönde etkileyerek küresel salgın oranlarına ulaştı (74). DSÖ'ye göre 1980 yılından bu zamana obezitenin görüme oranı iki katından da fazla artış göstermiştir. 2014 yılında 1,9 milyar kilolu, 600 milyondan fazla 18 yaş üzeri obez kişiye ulaşılmıştır. On sekiz yaşından büyük kişilerin % 39'u fazla kiloluyken %13'ü ise obezdir (73).

Obezite, günümüzde kardiyovasküler hastalılar açısından bir risk faktörü olarak kabul edilir. Doğrudan ve dolaylı olarak kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalitesini artırabilir. Dolaylı olan etkilere; tip 2 diabetes mellitus, viseral adipozite,insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi eşlik eden kardiyovasküler hastalık risk faktörleri aracılık eder (74, 75).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre obezite. hem erkekler hem de kadınlar için BKİ ≥ 30 kg / m² olarak tanımlanmaktadır . Normal kiloya göre obezite, önemli ölçüde tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilendirilmiştir Birçok çalışma, BKİ ile tanımlanan obezitenin sürekli olarak artan kan basıncı , olumsuz lipid profili ve glikoz metabolizması ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (76,77).

Dislipidemi ve obezite ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Hiperinsülinemiyle birlikte abdominal obezite, subkütan yağ dokusundan salgılanan serbest yağ asitlerinin artışına bağlı karaciğerde VLDL sentezi ve salınımını teşvik eder. Böylelikle LDL ve trigliserid seviyelerinde artış olurken, HDL düzeyleri azalmaktadır (3) .

Obezitesi olan ve olmayan 371 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, obez grupta plazma trigliserid, total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (78).

Batman ilinde obez ve normal kilolu çocuklar arasında yapılan bir çalışmada; normal kilolu çocuklarda obez çocuklara kıyasla anlamlı derecede daha düşük

seviyede total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterole sahip olduğu gösterilmiştir (79) .

Diğer bir çalışmada ise obez kişilere ait TK ve trigliserit düzeyleri normal kilolu kişilere göre daha yüksek, HDL kolesterol seviyeleri ise daha düşük bulunmuştur (80).

Bizim çalışmamız da bu araştırmaları destekler niteliktedir Çalışmamızda kontrol grubunun TG düzeyi (109.97 ± 101.91) ,LDL kolesterol düzeyi (104.63 ± 37.20) ve Total Kolesterol düzeyi(180.14 ± 48.64), obez grubun TG düzeyi (150.30 ± 84.29), LDL düzeyi (124.80 ± 34.29) ve Total Kolesterol düzeyinden(200.85 ± 38.88) daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.005$).

Kontrol grubun HDL düzeyi (59.78 ± 16.72), obez grubun HDL düzeyinden (43.68 ± 8.05) daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Fortmeier-Saucier ve ark. yaptığı BKİ ve lipit parametrelerinin incelendiği bir çalışmada BKİ ile ölçülen obezite ile anormal toplam kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. BKİ'deki artış Total Kolesterol seviyelerinin artmış olasılığı ile ilişkiliydi. Ayrıca, BKİ ile düşük HDL seviyeleri ve BKİ ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada, BKİ ile ölçülen obezite ile anormal LDL arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı belirlenmiştir (81).

Bizim çalışmamızda da BKİ ile TG ve HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. BKİ ile TG($r:0.293$, $p:0.001$), arasında pozitif yönde bir korelasyon olmasına karşın; BKİ ile HDL($r:-0.389$, $p:0.000$) arasında ise negatif yönde zayıf bir ilişki vardır($p<0.01$) Aynı şekilde çalışmamızda BKİ ile LDL($r:0.138$, $p:0.122$) arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamadı.

Metabolik sendrom patogenezinde insuline biyolojik yanıtızsızlık olan insulin direnci artışı önemli bir rol oynar. Metabolik sendromun tanı kriterlerini, abdominal obezite, dislipidemi, insulin direnci ve hipertansiyon oluşturur (49).

Serbest yağ asitleri karaciğerde artmış trigliserit sentezini teşvik eder .Plazma SYA seviyesi, insülin tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. SYA düzeylerinin obezite ile ilişkili metabolik hastalıklar için önemli risk faktörü olduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir. SYA'lar ısrarla yüksek bir seviyede tutulursa, sistemik insülin direnci ve tip 2 diyabete yol açar. Obezite, insülin direncinin indüksiyonu yoluyla tip 2 diyabet riskini artırır. İnsülin direncinin hesaplanmasında en sık kullanılan yöntem Homa-IR yöntemidir (42,51, 54, 82).

Shashaj, Blegina ve ark. yaptığı çalışmada obez kişilerin normal kilolu akranlarına göre daha yüksek HOMA-IR seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (83).

Chang-Rueda, Consuelo ve ark. 112 çocukta BKİ sınıflamasına göre oluşturduğu obez ve normal kilolu grubun karşılaştırmasında, obez grubun insülin ve HOMA-IR değerlerinin normal kilolu gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunduğunu (84). Korelasyon analizinde ise HOMA-IR'nin BKİ'deki artışla pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.05$).

Yaptığımız çalışmada, yapılan çalışmalara benzer sonuçlar çıkmıştır.. Kontrol grubun insülin (8.28 ± 2.82) ve HOMA-IR (1.94 ± 0.72) değerleri, obez grubun insülin (17.70 ± 10.08) ve HOMA-IR(4.68 ± 2.91) değerlerine göre göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0.005$).

Chang-Rueda, Consuelo ve ark. yaptığı korelasyon analizinde ise HOMA-IR'nin BKİ'deki artışla pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.05$) (84). Bizim çalışmamız da BKİ ile HOMA-IR($r:0.478$, $p:0.000$) arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonun olduğunu gösteriyor($p\leq 0.01$).

CD36 çok yönlü bir transmembran proteindir. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) partiküllerinin bağlanmasında rol oynayan B sınıfı çöpçü reseptör ailesinin bir üyesidir. CD36, çeşitli dokularda eksprese edilir ve oksitlenmiş LDL partikülleri, yağ asitleri, kollajenler, trombospondin-I, apoptotik hücreler ve fosfolipidler gibi lipid ile ilişkili birçok ligandı bağlar. CD36 yağ

asitlerinin transmembran taşınmasını kolaylaştırır ve CD36'ya genel olarak "yağ asidi taşıyıcısı" adı verilir (85).

CD36 üzerinde yapılan araştırmalar serum lipidlerindeki değişikliklere ve obezitenin bazı metabolik komplikasyonlarına olan katkısını vurgulamıştır. CD36, uzun zincirli yağ asitlerinin ve oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (oxLDL) alımında işlev görür. İnsülin direnci, iltihaplanma, ateroskleroz ve tromboz gibi obezitenin bazı metabolik komplikasyonları ile ilgili CD36'nın etkinliği bazı alışmalardarda gösterilmiştir (65).

Yakın zamanda tanımlanan sCD36'nın, özellikle monositlerde ve makrofajlarda CD36 ekspresyonunu yansıttığı ne sürülmüştür ve bu nedenle potansiyel olarak insülin direnci ve ateroskleroza entegre eden bir belirteç olabileceği düşünülmektedir(86).

Plazma CD36'nın tip 2 diyabetin önemli belirleyicilerinden olan insülin direnci ve metabolik sendromun önemli bir belirteçi olduğu gösterilmiştir(86). Ekici ve ark yaptığı 38 Tip 2 Diyabetli ve 37 sağlıklı kişinin plazma CD36 ile diyabet ve insülin direnci arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada diyabetli hastalarda kan CD36 seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ve HOMA-IR ve CD36 seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (87). Bu çalışmayı destekler nitelikte bizim çalışmamızda da CD36 ile HOMA-IR(r:0.149, p:0.096) arasında pozitif yönde bir korelasyon bulundu.

Plazma CD36'nın ilk tanımlandığı araştırmada Handberg ve arkadaşları sCD36'yı obez kontrol grubunda , obez olmayan kontrol grubuna kıyasla 3 kat daha yüksek bulmuştur (7). Yaptığımız çalışmada obez ve kontrol grubunun sCD36 düzeyi sırasıyla 1.28 ± 0.77 ve 2.03 ± 1.29 olarak bulunmuştur ve obez grubun sCD36 düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0.005$).

Handberg ve ark. plazma CD36 ile açlık plazma insülini (r 0.58, P 0.001), BKİ (r 0.52, P 0.0025) ve trigliseridler (r 0.44, P 0.05) arasında korelasyon bulmuştur(7). Bizim yaptığımız çalışmada sCD36 ile BKİ(r:0.203, p:0.023) ve İnsülin(r:0.202, p:0.023) arasında pozitif korele bir ilişki bulduk ve bu istatiksel olarak

anlamlıdır($p<0.05$). sCD36 ile TG ($r:0.049$, $p:0.583$) arasında da pozitif korelasyon görülmüsüne karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.

Normal kilolu ve obez bireylerde CD36'nın incelendiği bir çalışmada; CD36 düzeyleri yönünden kontrol grubu ile obez gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ama obez grupların kendi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır(88). Bizim çalışmamızda bunun aksine obez grubun CD36 seviyeleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Barrios ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada BKİ, sCD36 seviyeleri ile negatif yönde ilişkili bulunmuştur. Plazma CD36 seviyeleri ise normal kilolu bireyler grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (89). Yaptığımız çalışmada ise tam tersidir ve BKİ ile CD36 pozitif yönlü korelasyon göstermiştir. Aynı zamanda CD36 seviyeleri normal kilolularda anlamlı olarak daha düşük bulundu(Tablo 6.5.)

Heebøll ve ark. yaptığı çalışmada; sCD36 seviyeleri plazma HDL ile negatif, HOMA-IR ve plazma trigliseridleri ile pozitif korelasyon göstermiştir($p<0.01$) (90). Bizim çalışmamızda da bu sonuçları doğrular nitelikte sCD36 seviyeleri ile HDL negatif, TG ve HOMA-IR düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermiştir (Tablo 6.5.). Obezite de yüksek trigliserit ve düşük HDL seviyeleri olmasıyla (75), CD36 ile paralel bir görünüm sergilemiştir.

Bariatrik cerrahi sonrası CD36 düzeylerinin azaldığını gösteren ilk çalışmada, 20 morbid obezin operasyon öncesi ve operasyondan 3 ay sonra ölçümleri yapılmıştır. Postop BKİ'nin %20 azaldığı ve bununla birlikte plazma CD36 seviyesinin %31 azaldığı bulunmuştur($p=0.001$) (91). Bu çalışma da bizim çalışmamızda olduğu gibi BKİ ve ve CD36 arasındaki pozitif korelasyonlu ilişkiyi desteklemiştir.

Sonuç olarak, CD36'nın obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkisini incelediğimizde çalışmamızda obez grubun plazma CD36 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. CD36 ve BKİ arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Plazma CD36 ile HDL negatif yönlü korelasyon

sergilemesine karşın TG ile pozitif yönlü bir korelasyon görülmüştür. Bu sonuçlar ışığında CD36'nın multifaktöriyel bir hastalık olan obezitenin belirteçlerinden biri olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Daha etkin sonuçlar için ileride daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



8. EKLER

EK-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Obez ve Obez Olmayan Kişilerde CD36'nın Lipit Parametreleri ve İnsülin Direnci ile Karşılaştırılması : Tez Çalışması

Sayın.....

Yukarıda ismi verilen çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, sizden rutin tahliller için alınacak kan örneğinde çalışmaya ait parametreler bakılacaktır. Çalışma ile amaçlanan literatürde az çalışılan CD36 proteininin lipit ve insülin direnci ile karşılaştırılmasıdır.

Çalışma ile ilgili bazı kişisel bilgilerinizi kaydedilecektir(adınız,soyadınız,vb). Bu bilgiler gizlilik esaslarına göre korunacaktır. Çalışmaya katılmak tamamen kendi onayınıza bağlı olup,isterseniz çalışma dışı kalmayı talep edebilirsiniz. Araştırmacı da sizi çalışma dışı bırakabilir. Yapılacak testler için sizden ücret talep edilmeyeceği gibi, istediğiniz takdirde çalışma sonucu size bildirilecektir. Çalışmaya, ihtiyaç durumunda başka parametreler de eklenebilir.

- Araştırma sonucundan bilgi sahibi olmak istiyorum
- Araştırma sonucundan bilgi sahibi olmak istemiyorum

Aklınıza takılan herhangi bir soru olduğu takdirde arayabileceğiniz numaralar: Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

Ad Soyad: Zeynep Doğan Tel: 05386680016

Onam Formu:

' Obez ve Obez Olmayan Kişilerde CD36'nın Lipit Parametreleri ve İnsülin Direnci ile Karşılaştırılması' : Tez Çalışması başlıklı araştırma bana sözlü olarak anlatıldı. Tüm sorularım cevaplandırıldı. Araştırmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın Adı-Soyadı:

İmza:

Tarih:

9.KAYNAKLAR

1. Altunkaynak, BZ., & Özbek, E. Obezite: nedenleri ve tedavi seçenekleri. *Van Tıp Dergisi*, 13(4), 138-142, 2006.
2. İslamoğlu, Y., Koplay, M., Sunay, S., & Açikel, M . Obezite ve metabolik sendrom. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 6(3), 168-174, 2008.
3. Kalan, I., & Yeşil, Y. Obezite ile ilişkili kronik hastalıklar. *Diyabet ve Obezite*, 78, 2010.
4. Kim, H. J., Moon, J. S., Park, I. R., Kim, J. H., Yoon, J. S., Won, K. C., & Lee, H. W. A Novel Index Using Soluble CD36 Is Associated with the Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus: Comparison Study with Triglyceride-Glucose Index. *Endocrinology and Metabolism*, 32(3), 375-382, 2017.
5. Koonen, D. P., Jensen, M. K., & Handberg, A. Soluble CD36– a marker of the (pathophysiological) role of CD36 in the metabolic syndrome. *Archives of physiology and biochemistry*. 117(2), 57-63, 2011.
6. Abumrad, N. A., & Goldberg, I. J. CD36 actions in the heart: lipids, calcium, inflammation, repair and more. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1861(10), 1442-1449, 2016.
7. Handberg, A., Levin, K., Højlund, K., & Beck-Nielsen, H. Identification of the oxidized low-density lipoprotein scavenger receptor CD36 in plasma: a novel marker of insulin resistance. *Circulation*. 114(11), 1169-1176, 2006.
8. WHO(World Health Organization). Obesity and Overweight.Erişim adresi [<https://www.who.int/health-topics/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>], 2019. Erişim tarihi 8/4/2019.

9. Cordeiro, A., Bento, C., de Matos, A. C., & Ramalho, A. Vitamin A deficiency is associated with body mass index and body adiposity in women with recommended intake of vitamin A. *Nutrición hospitalaria: Organo oficial de la Sociedad española de nutrición parenteral y enteral*, 35(5), 1072-1078, 2018.
10. Lee, O., Lee, D. C., Lee, S., & Kim, Y. S. Associations between physical activity and obesity defined by waist-to-height ratio and body mass index in the Korean population. *PLoS one*, 11(7), e0158245, 2016.
11. Ay, D., Yetkin, Z., & Çağlar, D. The Investigation of the relationship between obesity and periodontal status with antropometric and bioelectric impedance methods. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi; Sayı 3, 2010*.
12. TÜİK. Türkiye Sağlık Araştırması. Erişim adresi: http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1095 . Erişim tarihi: 18.04.2019.
13. Okorodudu, D. O., Jumean, M. F., Montori, V. M., Romero-Corral, A., Somers, V. K., Erwin, P. J., & Lopez-Jimenez, F. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *International journal of obesity*, 34(5), 791, 2010.
14. Nimptsch, K., Konigorski, S., & Pischon, T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism*, 2018.
15. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation*. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO Technical Report Series, No. 894).
16. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20180516162841-2018-05-16tbl_kilavuz162840.pdf. Erişim tarihi: 22.04.2019.
17. UĞUR, K., ŞENER, Y. S., & ÖZKAN, Y. Obezitenin Etiyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri Journal of Cosmetic Dermatology Special Topics*, 9(2), 8-12, 2016.

18. Serra-Majem, L., & Bautista-Castaño, I. Etiology of obesity: two “key issues” and other emerging factors. *Nutricion hospitalaria*, 28(5), 2013.
19. Tam, A., & Çakır, B. Birinci basamakta obeziteye yaklaşım. *Ankara Medical Journal*, 12(1), 2012
20. Power, C., Manor, O., & Matthews, S. Child to adult socioeconomic conditions and obesity in a national cohort. *International journal of obesity*, 27(9), 1081-1086, 2003.
21. KILINÇ, F., & GÖZEL, N. Obezite ve Genetik. *Fırat Tıp Dergisi/Firat Med J (Özel Sayı/Supp)23*: 9-13, 2018.
22. Albayrak, H. M., & Eklioğlu, B. S. Çocukluk Çağında Sık Görülen Obezite Sendromları. *Journal of Current Pediatrics/Guncel Pediatri*, 14(2), 2016.
23. Ichihara, S., & Yamada, Y. Genetic factors for human obesity. *Cellular and molecular life sciences*, 65(7-8), 1086-1098, 2008.
24. Aygün, N. Obezite tanımı, komplikasyonları, endokrin kontrolü ve beslenme tedavisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 30(1), 45-49, 2014.
25. Paramanya, A., Jain, Y., & Ali, A. Obesity: Its Complications and Available Medications. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(1), 68-76.
26. KARSLIOĞLU, D. H. Obezite, Tip 2 Diyabet ve Beslenme. *Klinik Tıp Bilimleri*, 7(3), 36-43.
27. Hall, J. E., Crook, E. D., Jones, D. W., Wofford, M. R., & Dubbert, P. M. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *The American journal of the medical sciences*, 324(3), 127-137, 2002.
28. Juonala, M., Magnussen, C. G., Berenson, G. S., Venn, A., Burns, T. L., Sabin, M. A., ... & Sun, C. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*, 365, 1876-1885, 2011.

29. Reijman, M., Pols, H. A. P., Bergink, A. P., Hazes, J. M. W., Belo, J. N., Lieveense, A. M., & Bierma-Zeinstra, S. M. A. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(2), 158-162, 2007.
30. Bliddal, H., Leeds, A. R., & Christensen, R. Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons—a scoping review. *Obesity reviews*, 15(7), 578-586, 2014
31. Korkut, Y., Koçak, F. E., Kilit, T. P., Arıkan, İ., Tekşen, Y., Yöntem, M., & Birgül, M. Obez Kadınlarda Metabolik Sendrom ve Lipid Profilinin Değerlendirilmesi. *Konuralp Medical Journal/Konuralp Tıp Dergisi*, 7(1), 2015.
32. Ruban A. , Stoenchev K. , Ashrafian H. , Teare J. Current treatments for obesity . *Clinical Medicine* 2019 Vol 19, No 3: 205–12.
33. TEDİK, S. E. Fazla kilo/obezitenin önlenmesinde ve sağlıklı yaşamın desteklenmesinde hemşirenin rolü. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 1(2), 54-62, 2017.
34. Yücel, K. İnsülin Direnci ve Güncel Gelişmeler. *Güncel Biyokimya Çalışmaları II*, 2019.
35. Yaribeygi, H., Farrokhi, F. R., Butler, A. E., & Sahebkar, A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 8152-8161, 2019.

36. Koeppen, B. M., & Stanton, B. A. Berne and levy physiology e-book. Elsevier Health Sciences: Amsterdam, 2017.
37. Ulu MS., Yüksel Ş. İnsülin Direnci. Kocatepe Tıp Dergisi. 16:238-243, Temmuz, 2015
38. SAVAŞ, H. B., & Gültekin, F. İnsülin direnci ve klinik önemi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 24(3), 116-125, 2017.
39. Ertuğ, E. Y., & Algemi, M. TİP 2 diyabetli hastalarda serum resistin düzeyleri ile obezite ve insülin direnci arasındaki ilişki. *Namık Kemal Tıp Dergisi*, 5(3), 109-117, 2017.
40. Kahn, S. E., Hull, R. L., & Utzschneider, K. M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444(7121), 840-846, 2006.
41. Jiang, J., Cai, X., Pan, Y., Du, X., Zhu, H., Yang, X., ... & He, Y. Relationship of obesity to adipose tissue insulin resistance. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 8(1), e000741, 2020.
42. Yiğitbaşı, T., Emekli N. *Obezite biyokimyası. İçinde: Klinik Biyokimya, Editörler: Emekli & Yiğitbaşı, Akademi Basım Yayın, Yayımcı Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti*, 311-322. İstanbul, 2015.
43. Şanlı Ak, G. *Abdominal obezite ile insülin direnci arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi*, Doctoral dissertation, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.
44. Franssen, R., Monajemi, H., Stroes, E. S., & Kastelein, J. J. Obesity and dyslipidemia. *Medical Clinics of North America*, 95(5), 893-902, 2011.

45. YALÇIN, A., & ÇETİN, M. Plazma Lipoproteinleri ve Klinik Önemi. *J Fac Vet Med*, 20, 123-129, 2001.
46. Çetinkalp, Ş., Koylan, N., Özer, N., Onat, A., Özgen, A. G., Koldaş, Z. L., ... & Kayıkçıoğlu, M. 33 Questions about Triglycerides and Cardiovascular Effects: Expert Answers. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*, 45(Suppl 1), 1, 2017.
47. Després, J. P., & Lemieux, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121), 881-887, 2006.
48. Mert, M., & Adaş, M. Obezitenin Endokrin ve Metabolik Komplikasyonları. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 30 (Ek sayı 1), 1-4, 2014.
49. Çakmak, T., & Aşık, Z. Aile Hekimliği Polikliniğine başvuran hastalarda obezite ve Metabolik Sendrom değerlendirmesi. *The Journal of Turkish Family Physician*, 7(4), 94-102, 2016.
50. Taverne, F., Richard, C., Couture, P., & Lamarche, B. Abdominal obesity, insulin resistance, metabolic syndrome and cholesterol homeostasis. *PharmaNutrition*, 1(4), 130-136.
51. Ma, Y., Qiu, T., Zhu, J., Wang, J., Li, X., Deng, Y., ... & Xie, J. (2020). Serum FFAs profile analysis of Normal weight and obesity individuals of Han and Uygur nationalities in China. *Lipids in health and disease*, 19(1), 13 2013.
52. Klop, B., Elte, J. W. F., & Cabezas, M. C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 5(4), 1218-1240 , 2013.
53. Kotsis, V., Antza, C., Doundoulakis, G., & Stabouli, S. Obesity, Hypertension, and Dyslipidemia 11. Paolo Sbraccia, 227, 2019.
54. Rader, D. J. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *The American journal of medicine*, 120(3), S12-S18, 2007.

55. Petersen, K. F., & Shulman, G. I. Etiology of insulin resistance. *The American journal of medicine*, 119(5), S10-S16, 2006.
56. Febbraio, M., & Silverstein, R. L. CD36: implications in cardiovascular disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(11), 2012-2030, 2007.
57. Febbraio, M., Hajjar, D. P., & Silverstein, R. L. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *The Journal of clinical investigation*, 108(6), 785-791, 2001.
58. Love-Gregory, L., & Abumrad, N. A.. CD36 genetics and the metabolic complications of obesity. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 14(6), 527, 2011.
59. Andersen, M., Lenhard, B., Whatling, C., Eriksson, P., & Odeberg, J. Alternative promoter usage of the membrane glycoprotein CD36. *BMC molecular biology*, 7(1), 8, 2006.
60. Pepino, M. Y., Kuda, O., Samovski, D., & Abumrad, N. A. Structure-function of CD36 and importance of fatty acid signal transduction in fat metabolism. *Annual review of nutrition*, 34, 281-303, 2014.
61. Gautam, S., & Banerjee, M. The macrophage Ox-LDL receptor, CD36 and its association with type II diabetes mellitus. *Molecular genetics and metabolism*, 102(4), 389-398, 2011.
62. Krzystolik, A., Dziedziejko, V., Safranow, K., Kurzawski, G., Rać, M., Sagasz-Tysiewicz, D., ... & Rać, M. E. Is plasma soluble CD36 associated with cardiovascular risk factors in early onset coronary artery disease patients?. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 75(5), 398-406, 2015
63. Silverstein, R. L., & Febbraio, M. CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior. *Science signaling*, 2(72), re3-re3. 2009.

64. Koonen, D. P., Jacobs, R. L., Febbraio, M., Young, M. E., Soltys, C. L. M., Ong, H., ... & Dyck, J. R. Increased hepatic CD36 expression contributes to dyslipidemia associated with diet-induced obesity. *diabetes*, 56(12), 2863-2871, 2007.
65. Fernández-Real, J. M., Handberg, A., Ortega, F., Højlund, K., Vendrell, J., & Ricart, W. Circulating soluble CD36 is a novel marker of liver injury in subjects with altered glucose tolerance. *The Journal of nutritional biochemistry*, 20(6), 477-484, 2009.
66. Verpoorten, S., Sfyri, P., Scully, D., Mitchell, R., Tzimou, A., Mougios, V., ... & Matsakas, A. Loss of CD36 protects against diet-induced obesity but results in impaired muscle stem cell function, delayed muscle regeneration and hepatic steatosis. *Acta Physiologica*, 228(3), e13395, 2020.
67. Wang, Y., Koch, M., di Giuseppe, R., Evans, K., Borggrefe, J., Nöthlings, U., ... & Lieb, W. Associations of plasma CD36 and body fat distribution. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(9), 4016-4023, 2019.
68. Handberg, A., Skjelland, M., Michelsen, A. E., Sagen, E. L., Krohg-Sørensen, K., Russell, D., ... & Halvorsen, B. Soluble CD36 in plasma is increased in patients with symptomatic atherosclerotic carotid plaques and is related to plaque instability. *Stroke*, 39(11), 3092-3095, 2018. (70)
69. Jiang, X., Zhao, X., Chen, R., Jiang, Q., & Zhou, B. Plasma soluble CD36, carotid intima-media thickness and cognitive function in patients with type 2 diabetes. *Archives of medical science: AMS*, 13(5), 1031, 2017.
70. PolatT, H. (2014). Bazı Biyokimyasal Testlerin Referans Aralık Belirleme Çalışması (Doctoral dissertation).
71. Fridewald WT, Lively RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative centrifuge. *Clin. Chem.* 18: 499-502, 1972.
72. Carbone, S., Lavie, C. J., Elagizi, A., Arena, R., & Ventura, H. O. The impact of obesity in heart failure. *Heart failure clinics*, 16(1), 71-80, 2020.
73. Demirel, M. D., & Karabudak, E. Diyetin Mikrobiyotaya Etkisi ve Obeziteye Yansımaları, 2019.


74. Helvacı, A., Tipi, F. F., & Belen, E. Obeziteye bağlı kardiyovasküler hastalıklar. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 30(1), 5-14, 2014.
75. Koliaki, C., Liatis, S., & Kokkinos, A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*, 92, 98-107, 2019.
76. Zhu, S., Heshka, S., Wang, Z., Shen, W., Allison, D. B., Ross, R., & Heymsfield, S. B. Combination of BMI and waist circumference for identifying cardiovascular risk factors in whites. *Obesity research*, 12(4), 633-645, 2004.
77. Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H., & Graubard, B. I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 309(1), 71-82, 2013.
78. Atar, A. Obezlerde plazma lipid düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkinin incelenmesi. Tıpta uzmanlık tezi, Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2005.
79. Bulut, S. Batman ilinde yaşayan 13-18 yaş aralığındaki obez olgulara ait tiroit hormonu, lipid profili ve bazı kan biyokimya parametrelerinin retrospektif incelenmesi (Master's thesis, Batman Üniversitesi), 2017.
80. Gökçe, S. Obez ve sağlıklı kişilerde kan dheA, insülin rezistansı, melatonin ve lipid düzeyinin araştırılması (Doctoral dissertation, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).2012
81. Fortmeier-Saucier, L., Savrin, C., Heinzer, M., & Hudak, C. BMI and lipid levels in Mexican American children diagnosed with type 2 diabetes. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 5(3), 142-147, 2008.
82. Ye, J.. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers of medicine*, 7(1), 14-24, 2013.
83. Shashaj, B., Luciano, R., Contoli, B., Morino, G. S., Spreghini, M. R., Rustico, C., ... & Manco, M. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta diabetologica*, 53(2), 251-260, 2016.

84. Chang-Rueda, C., Cañas-Urbina, A., Trujillo-Murillo, K., Espinoza-Ruiz, M., Feliciano-Díaz, J., Vázquez-Moreno, M., & Lugo-Trampe, Á. Correlation of HOMA-IR with BMI-for-age percentile in children and adolescents from the Soconusco region of Chiapas, Mexico. *Revista de la Facultad de Medicina*, 67(4), 447-450, 2019
85. Luiken, J. J., Chanda, D., Nabben, M., Neumann, D., & Glatz, J. F. Post-translational modifications of CD36 (SR-B2): Implications for regulation of myocellular fatty acid uptake. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1862(12), 2253-2258, 2016.
86. Handberg, A., Norberg, M., Stenlund, H., Hallmans, G., Attermann, J., & Eriksson, J. W. Soluble CD36 (sCD36) clusters with markers of insulin resistance, and high sCD36 is associated with increased type 2 diabetes risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(4), 2010.
87. Ekici, M., Kisa, U., Durmaz, S. A., Ugur, E., & Nergiz-Unal, R. Fatty acid transport receptor soluble CD36 and dietary fatty acid pattern in type 2 diabetic patients: a comparative study. *The British journal of nutrition*, 119(2), 153, 2018.
88. Aydın, Yusuf. Normal Kilolu ve Obez Bireylerde CD36 ve İnsülin Direnci Parametrelerinin İlişkisi. İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2011.
89. Barrios, J. A. B., Equihua, M. D. T., Huerta, M., Silva, M. R., Cárdenas, Y., López, M., ... & Contreras, J. A. G. Oral fatty acid taste sensitivity in healthy young individuals of both sexes is related to body mass index and soluble CD36 serum levels. *Nutrición hospitalaria: Organo oficial de la Sociedad española de nutrición parenteral y enteral*, 36(5), 1133-1138, 2019.
90. Heebøll, S., Poulsen, M. K., Ornstrup, M. J., Kjær, T. N., Pedersen, S. B., Nielsen, S., ... & Handberg, A. Circulating sCD36 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease and controls. *International journal of obesity*, 41(2), 262-267, 2017.


91. Knøsgaard, L., Thomsen, S. B., Støckel, M., Vestergaard, H., & Handberg, A. Circulating sCD36 is associated with unhealthy fat distribution and elevated circulating triglycerides in morbidly obese individuals. *Nutrition & diabetes*, 4(4), e114-e114, 2014.



10. ETİK KURUL ONAYI



MEDİPOL
UNV
İSTANBUL
MEDİPOL
ÜNİVERSİTESİ



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

Sayı : 10840098-604.01.01-E.47606
Konu : Etik Kurulu Kararı

E-İmzalıdır
30/10/2018

Sayın Zeynep DOĞAN

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Obez ve Obez Olmayan Kişilerde CD36’nın Lipit Parametreleri ve İnsülin Direnci İle Karşılaştırılması” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

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

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 30.10.2018 tarihinde e-imzalanmıştır.
Evrakınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 0B3BD15FX3 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi
Kavacık Mah. Ekinçiler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz
34810 İstanbul

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

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU






| | | | | | |
|--------------------------|---|--|--|---|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Obez ve Obez Olmayan Kişilerde CD36'nın Lipit Parametreleri ve İnsülin Direnci İle Karşılaştırılması | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Zeynep DOĞAN | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Diyetisyen | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | İstanbul | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | - | | | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input 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 | | | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> | |
| Karar Bilgileri | Karar No: 603 | Tarih: 24/10/2018 | | |
| | Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir. | | | |

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

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

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

* :Toplantıda Bulunma

11.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

| | | | |
|------------|-----------------------------|--------------|-----------------|
| Adı | Zeynep | Soyadı | Doğan |
| Doğum Yeri | İstanbul | Doğum Tarihi | 06.03.1993 |
| Uyruğu | T.C. | TC Kimlik No | 20450300666 |
| E-mail | zeynephilal.dogan@gmail.com | Tel | +90 538 6680016 |

Eğitim Düzeyi

| Mezun Olduğu Kurumun Adı | Mezuniyet Yılı | |
|--------------------------|---|------|
| Doktora/Uzmanlık | | |
| Yüksek Lisans | | |
| Lisans | İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü | 2015 |
| Lise | Okyanus Koleji Fen ve Proje Lisesi | 2011 |

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

| Yabancı Dilleri | Okuduğunu Anlama | Konuşma | Yazma |
|-----------------|------------------|---------|-------|
| İngilizce | İyi | Orta | Orta |
| | | | |
| | | | |

| | Sayısal | Eşit Ağırlık | Sözel |
|------------|---------|--------------|-------|
| ALES Puanı | 76,7 | 76,6 | 67,6 |

Sertifikalar

| Sertifika Adı | Kurumu |
|---|-------------------------------|
| 1. IX. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi | Türkiye Diyetisyenler Derneği |
| 2. Yeme Bozuklukları Diyetisyeni Kursu | Türkiye Diyetisyenler Derneği |
| 3. Çocukluk ve Ergenlik Döneminde Tip 1 Diyabette Beslenme ve Karbonhidrat Sayımı Kursu | İstanbul Medipol Üniversitesi |

