



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OBEZİTEDE IL-33 OKSİDATİF STRES
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Maide Hacer TEKİN

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Türkan YİĞİTBAŞI

İSTANBUL-2016

TEŞEKKÜR

Bilgi, birikim ve tecrübeleriyle eğitimime büyük emeği geçen, her zaman güleryüz ve ilgiyle desteklerini gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Nesrin Emekli'ye,
Bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, bu çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde güleryüz ve anlayışla bana yardımcı olan değerli danışman hocam Doç.Dr.TürkanYiğitbaşı'na,

Biyokimya İhtisas eğitimime destek ve katkılarından dolayı hocam Tıbbi Biyokimya Uzmanı MüberraVardar'a

Tezimin veri tabanının dijital ortamda hazırlanmasında ve sonuçların analizinde bana yardımcı olan ve özverisini esirgemeyen hocam Doç.Dr. Osman Evliyaoğlu'na,
Sekiz ay beraber çalışma fırsatı bulduğum hocam Prof.Dr. Sembol Yıldırım'a,
İstatistiksel analizlerdeki katkısı için Y.Doç.Dr. Pakize Yiğit'e,

Dönem arkadaşlarım sevgili Ramile Hajiyeva'ya, F.Betül Fakıoğlu'na, Aslıhan Tenekeciğil'e, Çağrı Çakıcı'ya,

Ve yaşamımın her anında destek ve sevgileriyle yanımda olan aileme,

Sonsuz teşekkürler...

SİMGELER VE KISALTMALAR

-/-	gen eksik fareler
AAM	alternatif aktive makrofajlar, M2 alt kümesidir.
ABTS	2,2'-Azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat)
ADA	American Diabetes Association; Amerikan Diyabet Derneği
AP1	Aktivator Protein-1
BKİ	Beden Kitle İndeksi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü, WHO
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbant Assay
FALC	Yağ-ilişkili lenfoid küme hücreleri
HEV	Yüksek endotelyalvenül
HMGB1	high mobility group box 1
HTH	helix-turn-helix
I/R hasar	İskemi Reperfüzyon hasarı
IL-1	İnterlökin-1
IL-1R	İnterlökin 1 reseptörü
IL-1R1	IL-1 Reseptörü
IL-1RAcP	IL-1 Reseptör yardımcı protein
IL-33	İnterlökin-33
IRAK1	IL-1 reseptör ile ilişkili kinaz
M1	Klasik makrofaj aktivasyonu

M2	Alternatif makrofaj aktivasyonu
MAPK	Mitogenle aktive edilmiş protein kinaz
MCP-1	Makrofaj ve monosit kemotatraktan protein-1
MyD88	Insan miyeloid farklılaşma birincil yanıt gen 88
NF-HEV	Nuclearfactorfromhighendothelial
NF-kB	NükleerFaktör kappa B
NK	Natural killer cell; Doğal öldürücü hücre
NLR	NLR ailesi(pirin alanı içeren 3)
sST2	Çözünebilir ST2
ST2L	Zara bağlı ST2
TAK1	TGF- β ile aktive edilmiş protein kinaz
IKK	NF-kB (IKB) kinaz inhibitörü
Th	Yardımcı T hücresi
TGF- β	Transforme edici büyüme faktörü β
THSK	Türkiye Halk Sağlığı Kurumu
TIR	Toll-interlökin-1 reseptör
TLR	Toll-benzeri reseptör
TNFR	Tümör nekroz factor reseptörü
tPAI-1	Doku plazminojenaktivatör inhibitörü-1
TRAF6	Tümör nekroz faktörü (TNF) reseptör ile ilişkili factor 6
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu

TABLÖLAR

Tablo 4.3.1. BKİ değerlerine gore yapılan obezite sınıflaması

Tablo 4.3.2. Obezitede vücuttaki yağ dağılımının değerlendirilmesi

Tablo 4.17.2. Radikal ve radikal olmayan reaktif oksijen türleri

Tablo 4.18.2. Radikalleri yakalayıp nötrale eden antioksidanlar

Tablo 6.1. Kontrol ve Hasta Grubunun Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırması

Tablo 6.2. Normal, Fazla Kilolu, Obez Grupların Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırması

Tablo 6.3. Klinik laboratuvar parametreler ile IL-33, TAK, TOS, OSİ ve BKİ arasındaki ilişkiler

ŞEKİLLER

Şekil 4.3. Beden Kitle İndeksi Hesaplaması

Şekil 4.7. Adipoz dokudan salgılanan ve çeşitli metabolik fonksiyon gösteren bazı adipokinler

Şekil 4.8. Sitokinlerin etki biçimi

Şekil 4.9. İnsan IL-1 ailesinin temsilci üyeleri için Filogenetik ağaç modeli

Şekil 4.9.1.1. İnterlökin-1 (IL-1) ailesi sitokinleri için heterodimerik reseptörler

Şekil 4.9.1.2. IL-33, ST2 ve IL-1RAcP'in bir dimeri olan IL-33 reseptörüne bağlanmsı sonucu

Şekil 4.9.1.3. Hücre ölümü ve IL-33 salınım biçimleri

Şekil 4.9.2.1. IL-1 β ve IL-18'in kaspaz-1 bağımlı işlenmesi

Şekil 4.9.2.2. IL-33 etki mekanizması

Şekil 4.9.4. Yağ doku inflamasyonunda IL-33'ün potansiyel anti-inflamatuar rolünün şematik sunumu.

Şekil 4.18.1. Enzim olan endojen antioksidanlar

Şekil 5.3.1. Standart çalışma dilüsyonlarının hazırlanması

Şekil 6.1. Kontrol ve Obez hasta gruplarında TAK için boxplot grafiği

Şekil 6.2. Kontrol ve Obez hasta gruplarında TOS için boxplot grafiği

Şekil 6.3. Kontrol ve Obez hasta gruplarında OSİ için boxplot grafiği

Şekil 6.4. Kontrol ve Obez hasta gruplarında IL-33 için boxplot grafiği

Şekil 6.5. Gruplar arasında TAK için boxplot grafiği

Şekil 6.6. Gruplar arasında TOS için boxplot grafiği

Şekil 6.7. Gruplar arasında OSİ için boxplot grafiği

Şekil 6.8. Gruplar arasında IL-33 için boxplot grafiği



İÇİNDEKİLER

Tez Onayı.....	i
Beyan.....	ii
Teşekkür.....	iii
Kısaltmalar.....	iv
Tablo Altları.....	v
Şekil Altları.....	vi
1-ÖZET.....	1
2-ABSTRACT.....	2
3-GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
4-GENEL BİLGİLER.....	6
4.1.Obezite ve Tanımı.....	6
4.2.Obezitenin epidemiyoloji.....	6
4.3.Obezitin tanısı.....	6
4.4.Obezitenin nedenleri.....	8
4.4.1.Beslenme.....	8
4.4.2.Psikojenik Faktörler.....	8
4.4.3.Nörojenik Bozukluklar.....	9
4.4.4.Genetik Faktörler.....	9
4.5.Obezitenin Komplikasyonları.....	9
4.6.İnsülin Direnci.....	9

4.6.1.Obezite ve İnsülin Direnci.....	10
4.7.Obezite ve İnsülin Rezistansında Adipokinler.....	11
4.8.Adipokinler.....	11
4.9.İnterlökin 33.....	14
4.9.1.İnterlökin-33 Moleküler Yapısı ve Özellikleri.....	15
4.9.2.İnterlökin -33'ün inflamasyonla ilişkisi.....	19
4.9.3.İnterlökin-33'ün Çeşitli hastalıklarla ilişkisi.....	21
4.9.4.İnterlökin -33 ve Obezite.....	24
4.10.Leptin.....	26
4.11.Adiponektin.....	26
4.12.Visfatin.....	26
4.13.Omentin.....	26
4.14.Resistin.....	27
4.15.Adipsin.....	27
4.16.Diğer Adiposit Proteinleri.....	27
4.17.Obezite ve Oksidatif Stres.....	28
4.17.1.Serbest Radikaller.....	28
4.17.2.Reaktif Oksijen Türleri.....	28
4.18.Antioksidan Savunma Sistemleri.....	29
4.18.1.ROT'u daha az toksik ürünlere dönüştüren detoksifiye edici enzim sistemleri (Enzimatik antioksidanlar).....	30
4.18.2.Radikalleri yakalayıp nötralize eden antioksidanlar (Nonenzimatik antioksidanlar).....	32

4.18.3.ROT oluşumunu önleyen ve oluşanın yayılmasını engelleyen sistemler....	32
4.19.Total Oksidan Seviye(TOS).....	33
4.20.Total Antioksidan Kapasite (TAK).....	33
4.21.Glukoz.....	34
4.22.HDL Kolesterol.....	34
4.23.LDL Kolesterol.....	34
4.24.Trigliserit.....	34
4.25.Total Kolesterol.....	35
4.26.İnsülin.....	35
4.27.C-Reaktif Protein(CRP).....	35
4.28.HbA1c.....	36
5.MATERYAL VE METOD.....	37
5.1.Hasta ve Kontrol Gruplarının Özellikleri.....	37
5.2.Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması.....	37
5.3.Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri.....	38
5.3.1.ELISA Yöntemi ile Serumda IL-33 Ölçülmesi.....	38
5.3.2.TAK Ölçümü.....	42
5.3.3.TOS Ölçümü.....	43
5.5.4.Oksidadif Stresin Hesaplanması.....	44
5.3.5.Glukoz ölçümü.....	44
5.3.6.HDL Ölçümü.....	45
5.3.7.LDL Ölçümü.....	46

5.3.8. Trigliserit Ölçümü.....	47
5.3.9. Total Kolesterol Ölçümü.....	49
5.3.10. İnsülin Ölçümü.....	50
5.3.11. C-Reaktif Protein Ölçümü.....	50
5.3.12. HbA1c Ölçümü.....	51
5.4. İstatistiksel analiz.....	52
6. BULGULAR.....	53
7. TARTIŞMA.....	64
8. SONUÇ.....	71
9. KAYNAKLAR.....	72
10. ETİK KURUL ONAYI.....	86
11. ÖZGEÇMİŞ.....	87

ÖZET

Bu çalışmanın amacı obez bireylerin IL-33 düzeyleri ile oksidatif stres ilişkisini araştırmaktır. Çalışmamız Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarında 61 obez hasta ve 24 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 85 birey üzerinde yapıldı. Bu çalışma BKİ'ne göre gruplama yapılan bireylerin açlık kan glukozu, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol düzeyleri fotometrik yöntemle, HbA1c ve CRP düzeyleri immunokemüliminesans yöntemle çalışıldı. IL-33 düzeyleri ELISA metodu ile ölçüldü. Total oksidan kapasite ve total antioksidan kapasite Erel tarafından tanımlanan metodla kolorimetrik olarak ölçüldü. Total Oksidan Düzeyi x100 / Total Antioksidan Düzeyi formülü kullanılarak total Oksidatif stres indeksi hesaplandı. Obez hasta grubunda serum TAK seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p<0,001$) ve TAK ile BKİ arasında negatif yönde korelasyon görüldü ($p<0,05$). Obez hasta grubunda serum TOS seviyeleri değişmezken ($p>0,05$), OSİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p<0,001$). HbA1c ve glukoz değerleri obez hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). CRP ile BKİ arasında pozitif yönde korelasyon görüldü ($p<0,05$) ancak obez grupta rakamsal olarak yüksek tespit edilen CRP düzeyi istatistiksel anlamda farklılık göstermedi ($p>0,05$). Rakamsal olarak IL-33 değerleri obez hasta grubunda daha yüksek olarak gözlemlendi ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Oksidatif savunma sistemini azalttığını gözlemlediğimiz obezitede IL-33'ün obezitede muhtemel antioksidan, antienflamatuvar ve koruyucu metabolik etkilerinin anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Obezite, IL-33, TAK, TOS, OSİ

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

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

The aim of this study was to investigate the relationship between IL-33 levels of oxidative stress in obese individuals. 85 patients were enrolled in the study. Body mass index was calculated as kg/m^2 . 24 adults with a body mass index between 18.9-24.9 were included in the control group and 61 adults with a body mass index greater than 24.9 were included in the obese group. In this study, we evaluated fasting blood glucose, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, total cholesterol levels measured by photometric method. HbA1c, CRP levels measured by chemiluminescence immunoassay method. IL-33 levels measured by ELISA method. Total oxidant capacity and total antioxidant capacity measured by colorimetric method defined by Erel and Total oxidative stress index was estimated with regard to the formula= Total oxidant level x100 / Total Antioxidant Levels. TAC levels were significantly decreased in obese group ($p<0.001$) and negative correlation was found between BMI and TAC ($p <0.05$). No difference in TOS levels between the control and obese group was detected ($p>0.05$). OSI levels were found to be significantly higher in obese adults ($p <0.001$). CRP and IL-33 levels were found to be numerically higher in obese adults compared to controls. However, no significant difference was found to be existing in CRP and IL-33 levels in obese adults compared to controls ($p>0.05$). Our results suggest that diminished levels of TAC and increased levels of OSI may be associated with obesity. We concluded that further studies were needed to understand possible antioxidant, anti-inflammatory and protective metabolic effects of IL-33 in obesity.

Keywords: Obesity, IL-33, TAC, TOS, OSI

3.GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Başta kardiovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezite, beden yağ kütlesinin yağsız kütleyle oranının aşırı artması sonucu, boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının arzu edilen düzeyin üstüne çıkması ile karakterizedir, WHO, Akbulut ve ark. (1,2).

Obezite üç şekilde sınıflandırılmaktadır:

1. Vücut yağ dağılımına göre: Vücutta yağlanmanın yerleşim yerlerine göre Bouchard tarafından dört tip şişmanlık tanımlanmıştır:

a. Tip-I: Vücut yağı tüm vücuda benzer oranlarda dağılmaktadır, ovoid tip olarak adlandırılır.

b. Tip-II: Deri altı yağ gövdede yoğunlaşmıştır, android yağ depolanması veya elma tipi şişmanlık denir. İnsülin direnci ile ilişkisi gösterilmiştir.

c. Tip-III: Viseral yağ karın bölgesinde yoğunlaşmıştır. Glukoz intoleransı, hiperlipidemi ve hipertansiyon ile aralarında ilişki gösterilmiştir.

d. Tip-IV: Uyluk ve kalçada yağ depolanmasıdır, armut tipi şişmanlık denir.

2. Yağ hücresine göre: İnsan vücudundaki yağ miktarının artması, yağ hücrelerinin sayısında (hiperplazi) veya yağ hücresinin hacminde (hipertrofi) artış ile oluşur. Çocuklukta oluşan şişmanlık hiperplazi, yetişkinlikte oluşan hipertrofi ile karakterizedir.

3. Beden kitle indeksine göre: Beden kitle indeksi (BKİ) vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun karesine (m²) bölünmesi ile elde edilen değerdir. En sık kullanılan ölçüm yöntemidir. DSÖ tarafından yapılan sınıflandırmaya göre; BKİ 25-29,9 arasında olanlar fazla kilolu, 30 üzerinde olanlar obez olarak değerlendirilir, 40 üzerinde ise morbid obez kabul edilir. BKİ'nin 27 kg/m² 'nin üzerinde olması bazı kronik hastalıkların görülme riskini artırabilir, Semin (3).

Vücut yağ oranı ve BKİ ile orantılı olarak obez bireylerde oksidatif zedelenme biyolojik belirteçleri daha yüksek bulunmuştur, Pihl ve ark.(4). Obeziteye neden olan etkenlerden biri olan oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROT) ile hücrenin antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlikten ortaya çıkar, Lobo ve ark., Valko ve ark.(5,6). Obezitede, mekanik yük ve miyokardiyal metabolizma arttığından, oksijen tüketimi de artar. Dolayısıyla mitokondriyal solunum kaynaklı süperoksit, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit oluşumunda artış görülür, Furukawa ve ark. (7). Obeziteye bağlı oksidatif stres artışı, adipoz dokunun artışı ile orantılıdır. Aşırı yağ birikmesi, yağ hücrelerinden kaynaklanan baskı nedeniyle hücre zedelenmesi oluşturabilir. Hücre zedelenmesi, fazla miktarda sitokinlerin oluşumuyla sonuçlanır. Sitokinler dokularda lipit peroksidasyonunu artırarak ROT üretimini gerçekleştirirler. Dolayısıyla sitokin derişimindeki artış, oksidatif stres artışından sorumludur, Büyüksü ve Yiğitbaşı(8).

Obezite adipoz dokudan kaynağını alan sistemik inflamasyon ile ilişkilendirilmektedir, Cruz ve ark., Huffman ve ark. (9,10). Steril inflamatuvar yanıtlarda, mikrobiyal inflamasyona benzer şekilde, nötrofil ve makrofajların birikimi ve tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) ve interlökin-1- β (IL-1 β) gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salgılanması göze çarpar. IL-1 β 'nin ateroskleroz, tip 2 diyabet gibi çeşitli proinflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir ve tip 2 diyabetli hastaların pankreas adacık hücrelerinde de artmış IL-1 β üretimi gösterilmiştir, Kesikli ve Güç (11).

İnterlökin-33 (IL-33), interlökin-1 (IL-1) ailesinden yeni tespit edilmiş bir sitokindir. Endotel, epitel, myokard hücreleri, pre-adipozit ve adipozitler olmak üzere çeşitli hücrelerde tespit edilmiştir. Reseptörü IL-1 reseptör ailesinden olan ST2 dir. IL-33; allerji ve otoimmünite, obezite, ateroskleroz, kardiyak fibrozis gibi bazı

koşullarda koruyucu özellik gösterebileceği düşünülmektedir. Son çalışmalar obezite ile ilişkili inflamasyon, ateroskleroz ve metabolik anormalliklere karşı IL-33'ün koruyucu bir rolü olabileceğine işaret etmektedir. Düşük IL-33 düzeylerinin artmış ateroskleroz riski ve insulin direnci ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Obezitede, IL-33'ün metabolik etkileri çoğunlukla fare modellerinde incelenmiştir ancak insanda IL-33'ün obezitedeki metabolik etkileri bilinmemektedir, Hasan ve ark., Miller ve ark. (12,13).

Biz bu çalışmada obez bireylerin IL-33 düzeyleri ile oksidatif stres ilişkisini araştırmayı amaçladık.



4.GENEL BİLGİLER

4.1.Obezitenin Tanımı

Vücut kompozisyonu yağsız vücut kitlesi (kas, kemik, su, sinir damarlar ve diğer organik maddeler) ve yağ kitlesinden (deri altı-depo yağlar ve esansiyel yağlar) oluşmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezite, beden yağ kütesinin yağsız kütleyle oranının aşırı artması sonucu, boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının arzu edilen düzeyin üstüne çıkması ile karakterize kronik bir hastalıktır, WHO 1997, Akbulut ve ark. (1,2).

4.2.Obezite Epidemiyolojisi

Obezite prevalansı ülkeden ülkeye farklılık göstermekle beraber tüm dünyada endişe verici biçimde artmaktadır. Dünyada obezite prevalansı 1980-2014 tarihleri arasında iki kattan fazladır. DSÖ 2014 verilerine göre 1,9 milyardan daha çok erişkin fazla kilolu olup, bunlardan 600 milyonu obezdır. Bu oran dünya erişkin nüfusunun yaklaşık % 13'üne tekabül etmektedir, WHO 2012 (14). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafında yapılan Türkiye Sağlık Araştırmasına göre ülkemizde obezite oranı 2008 yılında % 15,2 iken 2014 yılında % 31,1 oranında artış göstererek % 19,9'a ulaşmıştır. Artış oranı, kadınlarda % 32,3 erkeklerde ise % 24 olarak saptanmıştır, TÜİK (15).

4.3.Obezitenin Tanısı

Obezite, sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır, WHO 2012 (14).

Beden kitle indeksi (BKİ) 1990'lı yıllardan itibaren obezitenin ölçümünde genel kabul gören bir ölçüt haline gelmişti, THSK (16). BKİ, bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine ($BKİ=kg/m^2$) bölünmesiyle elde edilen bir değerdir (Şekil 4.3), WHO 2012 (14).

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

Şekil 4.3. Beden Kitle İndeksi Hesaplaması

DSÖ'nün BKİ değerlerine göre yaptığı sınıflamada yetişkinler; zayıf (underweight), normal, fazla kilolu (overweight) ve obez olarak değerlendirilmektedir (Tablo 4.3.1), WHO 2000 (17).

Tablo 4.3.1. BKİ değerlerine göre yaptığı sınıflama

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

Vücuttaki yağın bulunduğu bölge ve dağılımı hastalıkların morbidite ve mortalitesi ile ilişki göstermektedir. Boy uzunluğuna göre vücut ağırlığını değerlendiren BKİ vücutta yağ dağılımı hakkında bilgi vermemektedir, THSK (16).

Bel çevresi / kalça çevresi oranı, karın (abdominal) yağ miktarını yansıtan yöntemlerden en çok kullanılanıdır. Bu oranda payda bulunan bel çevresi değeri başlıca visseral organlar ve karın yağ dokusunu yansıtmakta, paydada yer alan kalça çevresi ölçümü ise kas kitlesi ve iskelet dokusundan oluşmaktadır. DSÖ'ye göre bel çevresinin kalça çevresine oranı kadınlarda 0,85'den ve erkeklerde 1'den fazla olması obezite olarak kabul edilmektedir. Tek başına bel çevresi ölçümü de karın

bölgesindeki yağ dağılımı ve sağlığın bozulmasında önemli ve pratik bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Tek başına bel çevresi ölçümünün erkeklerde 94cm, kadınlarda 80cm ve üzerinde olması hastalık riskinin artmasına neden olmaktadır (Tablo 4.3.2), THSK, Taşan (16,18).

Tablo 4.3.2. Obezitede vücuttaki yağ dağılımının değerlendirilmesi

YAĞ DAĞILIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ		
Santral Obezite Kriterleri		
Bel/kalça oranı		
Erkeklerde	>0.95	
Kadınlarda	>0.85	
Bel çevresi ölçümü		
	Risk	Yüksek Risk
Erkeklerde	>94 cm	>102 cm
Kadınlarda	>80 cm	>88 cm

4.4.Obezitenin nedenleri

4.4.1.Beslenme: Günümüzde çevremiz kolaylıkla elde edilebilen, oldukça ucuz, lezzetli ve enerji içeriği yüksek, porsiyonu büyük gıdalarla doludur. Bu tarz fast-food tarzı beslenme şekli kilo alımını kolaylaştırmakta veya kaybedilen kilonun tekrar alınmasına neden olmaktadır, Schrauwen ve Westerterp (19). Bu beslenme şekline bir de düşük fiziksel aktivite eklendiğinde obezitenin oluşumu kolaylaşmaktadır, Schrauwen ve Westerterp, Gedik (19,20)

4.4.2. Psikojenik Faktörler: Sağlıklı beslenme için esas olan, fazla miktarda olmayan 3 öğün olarak alınan normal diyetin hafif ara öğünlerle desteklenmesidir, Guyton ve Hall (21). Saldırganlık ve öfke yeme bozukluğu olan hastalarda görülen önemli psikopatolojik özellikler arasındadır, Fassino ve ark.(22). Mevcut bulgularla aşırı yemenin neden mi sonuç mu olduğunu ayırt etmek oldukça güçtür, Lowe(23). Ayrıca bir yakının ölmesi, ağır hastalık, stres gibi durumlarda büyük ölçüde kilo alındığı sık görülen bir durumdur, Guyton ve Hall (21).

4.4.3. Nörojenik Bozukluklar: Hipotalamusun ventro-medial çekirdeklerinde görülen lezyonlar hayvanda aşırı yeme sonucu şişmanlığa ve aynı zamanda yağ depolanmasını sağlayan insülin yapımına neden olur, Guyton ve Hall (21).

4.4.4. Genetik Faktörler: İştahı açan yada kişiyi yemeye sevkeden anormal ve kalıtsal psikolojik faktörler, karbonhidrat ve yağ depolanmasıyla ilgili genetik bozukluklar beslenmenin miktarını etkilerler, Guyton ve Hall (21). Monogenetik rat modellerine tamamen uyan juvenil başlangıçlı morbid obezitesi olan ailelerde çeşitli mutasyonlar saptanmıştır. Bunlar leptin, leptin reseptör, proopiomelanokortin, prohormone konvertaz- 1, melanokortin-4 reseptör gen mutasyonlarıdır, Gedik (20).

4.5. Obezitenin komplikasyonları

İnsan vücudunda kalp ve damar sistemi, solunum sistemi, hormonal sistem, sindirim sistemi gibi sistemleri etkileyen ve birçok rahatsızlığı beraberinde getiren obezite, insülin direnci, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, hiperlipidemi, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, bazı kanser türleri, obstrüktif uyku apne sendromu ve osteoartrit gibi hastalıklara zemin hazırlar, Efil, THSK (16,24).

4.6. İnsülin Direnci

İnsülin direnci (IR), insüline normalde cevap veren yağ ve karaciğer dokuları, iskelet kası ile kalp kası gibi hedef dokularda insülin sinyali yolunda yetersizlik olarak tanımlanabilir, Ganong(25). İnsülin direnci hastalarda doğal olarak gelişebildiği gibi, insülin tedavisi sırasında antiinsülin antikorların oluşması ve insüline duyarlılığın azalması sonucu da gelişebilir. İnsülin direnci nedenleri, Ganong, Ergün, Buse ve ark. (25,26,27).

1. Obezite
2. Fazla glukokortikoid salınımı

3. Polikistik over sendromu (PKOS)
4. PPAR γ mutasyonu
5. Reseptör otoantikör mutasyonu
6. Melanokortin mutasyonu
7. Reseptör duyarlılığının azalması
8. Reseptör yapımında genetik bozukluk
9. G proteini yapımında bozukluk
10. GH artışı

4.6.1. Obezite ve İnsülin Direnci

IR, obezitenin yol açtığı Tip 2 Diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve koroner arter hastalıkları arasındaki ilişkiyi sağlayan en önemli faktördür, Onat (29).

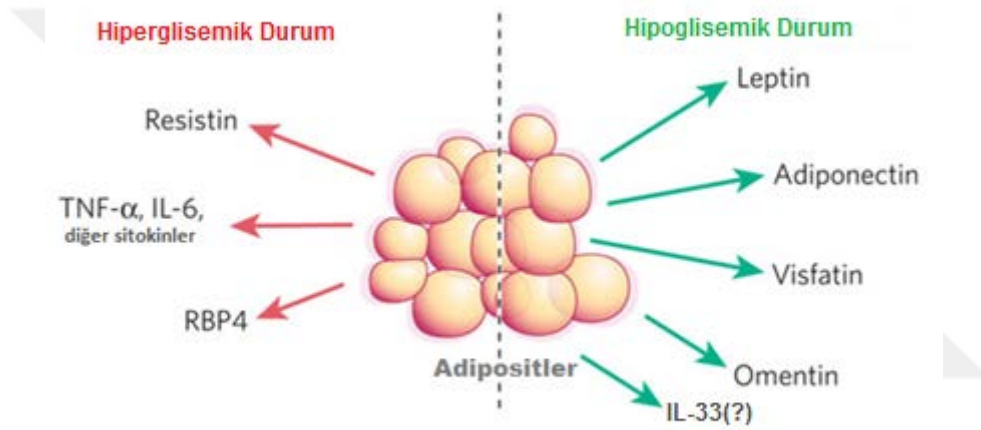
Obezitede başta gelen değişiklik, adipozitlerde trigliserid (TG) birikimi olarak kabul edilmekte ve artmış adipoz doku kitlesi ile ilişkili bir faktörün diğer dokularda IR gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir. En belirgin aday, uygunsuz olarak artan Serbest Yağ Asit(SYA) konsantrasyonlarıdır. Dolaşıma SYA dağıtımının artmasının insülin direncini başlatabileceği gösterilmiştir, Frayn ve ark. (30). Adipozitlerden lipoliz ile serbestleşen SYA'nın dolaşımdaki düzeyleri obezitede artar, Boden (31). Artmış SYA konsantrasyonları hepatik glukoz üretiminin artmasına ve kas tarafından glukoz alımının azalmasına yol açar. Böylece kan glukoz konsantrasyonunu artırma eğilimi gösterir ve insülinin etkisine etkili bir biçimde karşı koyar. Artmış SYA konsantrasyonları ayrıca insülinin karaciğer tarafından dolaşıma verilmesini inhibe ederek, dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarını daha da azaltır. Portal dolaşıma doğrudan salgılanan SYA, doğrudan karaciğere gönderildiği için özellikle diabetojenik olabilir. Bu nedenle Bu visseral yağ depolanması ile insülin arasında var olduğu bildirilen ilişkiyi de açıklayabilir, Boden, Abate ve ark.(31,32).

4.7. Obezite ve İnsülin Direncinde Adipokinler

Adipokinler enerji dengesi, lipit ve glukoz metabolizması, anjiyojenez, vasküler yapı ve kan basıncı regülasyonuna katılan yağ hücresi ürünleridir, Vettor ve ark.(33).

Obezite şimdilerde yağ hücrelerinden sitokin salınımını uyaran kronik bir inflamatuvar durum olarak düşünülmektedir, Sismanopoulos ve ark.(34).

Tümör Nekroz Faktörü (TNF), İnterlökin-6 ve resistin gibi inflamatuvar sitokinler, insülin direnci ve plazma serbest yağ asidi artışında önemli rol oynarlar, Chen ve ark.(35). Son yıllarda yapılan çalışmalarla, başlangıçta pasif bir depo olarak düşünülen yağ dokusunun, adipokinlerin sekresyonunda aktif rol oynadığı ve diğer dokularda lipit birikmesinde aktif olarak işlev yaptığı ve insülin direncini değiştirebileceği anlaşılmaktadır (Şekil 4.7), Lacquemant ve ark.(36).



Şekil 4.7. Adipoz dokudan salgılanan ve çeşitli metabolik fonksiyon gösteren bazı adipokinler

4.8. Adipokinler

Sitokinler çeşitli hücrelerden salgılanan polipeptid ve glikoprotein yapıda olup, Huleihel ve ark. (37), organizmada immün sistemin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan moleküllerdir, Baykal ve ark. (38). Belli bir sitokin çeşitli hücreler tarafından farklı dokularda salgılanır ve aynı biyolojik etkiyi gösterir. Sitokinlerin etkileri sistemik veya lokaldir. Bazıları klasik hormon gibi davranırlar, Kubly (39). Ancak hormonlar gibi özelleşmiş dokulardan değil de, çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları için hormon kabul edilmezler, Baykal ve ark. (38).

Sitokinler çok geniş bir protein grubu olmakla birlikte bu moleküllerin ortak birçok özellikleri vardır, Kuby, Oppenheim ve ark., Abbas ve ark., Nororiha ve ark.(39-42).

1) Sitokinler naturel ve spesifik immunitenin efektör fazında üretilirler ve bağışıklık ve inflamatuvar yanıtların oluşmasını ve düzenlenmesini sağlarlar. Doğal bağışıklıkta lipopolisakkarid gibi mikrobik ürünler mononükleer fagositleri direkt olarak uyarak kendi sitokinlerini salgılatırlar. T hücrelerinden türeyen sitokinler yabancı antijenlerin özel olarak tanınmasına yanıt sonucu meydana gelirler.

2) Sitokin salınımı kısa, kendini sınırlayan bir durumdur. Genel olarak sitokinler öncül moleküller olarak depolanmazlar ve sentezleri yeni gen transkripsiyonu ile başlatılır. Bu transkripsiyonel aktivasyon genellikle geçici olup, sitokinleri kodlayan mRNA'lar stabil değildir. Bu nedenle sitokin salınımı geçicidir ve bir kez sentezlendiğinde, sitokinler hızla salınırlar.

3) Sitokinler çeşitli hücreler tarafından üretilir. Yani bu moleküllere toptan sitokin demek ve lenfokin ya da monokin gibi sellüler kökenlerini belirtmemek daha uygundur.

4) Sitokinler birçok farklı hücre tiplerine etki ederler. Bu özelliğe pleiotropizm denir.

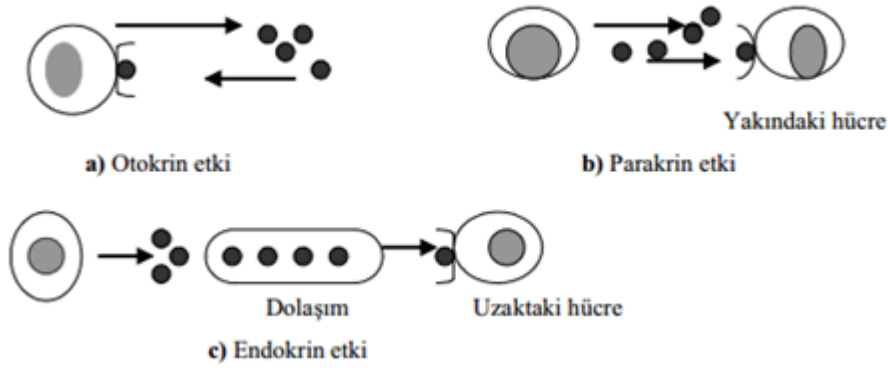
5) Sitokinlerin aynı hedef hücrede farklı bir çok etkileri vardır. Bazı etkiler aynı anda meydana gelirken, bazı etkiler farklı zaman aralıklarıyla oluşabilir (dakikalar, saatler, günler).

6) Sitokin etkinliği genellikle gerektiğinden fazladır.

7) Sitokinler diğer sitokinlerin sentezini etkiler; şöyle ki, ikinci, üçüncü sitokin, birinci sitokinin biyolojik etkisine ortam hazırlayabilir.

8) Sitokinler genellikle diğer sitokinlerin fonksiyonlarını etkilerler. İki sitokin birbirini antagonize eder veya additif etki gösterebilir. Ya da bazı durumlarda sinerjik etki gösterebilirler.

9) Sitokinler, diğer polipeptid hormonlarda olduğu gibi hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar. Bu reseptörler transmembran proteinler olup, ekstrasellüler etki alanları vardır ve özel olarak sitokinleri ve büyüme faktörlerini tanır ve bağlarlar. Söz konusu hücre sitokini salgılayan hücrenin kendisi olabilir (Otokrin etki) veya komşu hücre olabilir (parakrinetki) veya diğer gerçek hormonlarda olduğu gibi dolaşıma salınan sitokinler tarafından uyarılan uzaktaki bir hücre olabilir (Endokrin etki) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8.Sitokinlerin etki biçimi

10) Birçok sitokin reseptörünün ekspresyonu özel sinyaller tarafından üretilir.

11) Sitokinlere verilen hücresel yanıtların çoğu yeni mRNA ve protein sentezini gerektirmektedir.

12) Bir çok hedef hücre için sitokinler hücre bölünmesini düzenlerler yani büyüme faktörü gibi etki ederler.

Sitokinler, fonksiyonlarına göre de sınıflandırılabilir :

I. Doğal immünite mediyatörleri : Tip 1 interferonlar, kemokinler, TNF, IL-1

II. Lenfosit çoğalma ve farklılaşmasını düzenleyenler : IL-2, IL-4, TGF β
III. İnflamasyonu düzenleyenler : IFN γ , IL-1, IL-5, IL-6, IL-10, rezistin
IV. Hematopoezi uyaranlar : c-kit ligand, IL-3, GM-CSF, M-CSF, G-CSF, IL-7, IL-9, IL-11. Bununla birlikte son zamanlarda visfatin, apelin, vaspin, hepcidin gibi yeni üyeler de tanımlanmıştır, Ata (43).

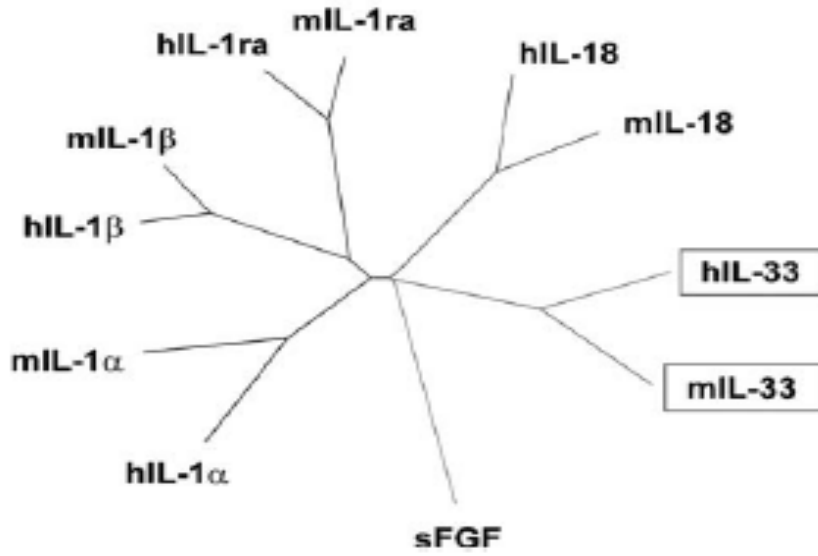
Lökositler arasındaki haberleşmeyi düzenlemede görev yapan monositler, doku makrofajları ve lenfositler tarafından üretilen moleküllere II. Uluslararası Lenfokin kongresinde “ İnterlökin” adı verilmiştir, Önder ve Keskin (44). Yağ dokusunca salgılanan sitokinlere adipokin denir, Aydınтуğ (45).

Yağ dokusundan salınan başlıca adipokinler şunlardır:

4.9. İnterlökin-33 (IL-33)

İnterlökin-33 (IL-33), ilk olarak Onda ve ark. tarafından subaraknoid kanama sonrası vazospastik serebral arterlerde upregüle edilen bir gen olan "DVS27"olarak, Onda ve ark.(46) bulundu. 2003 yılında Baekkevold ve ark.tarafından endotel hücre çekirdeklerinde eksprese edilen "yüksek endotel venülden bir nükleer faktör(NF-HEV)", Baekkevold ve ark. (47) olarak tanımlandı. 2005 yılında, DVS27, IL-1 ve FGF-benzeri proteinlerde görülen β -yonca yapısını içeren dizileri incelemek için hesaplama araçları kullanılarak IL-33 olarak Schmitz ve ark. tarafından yeniden tespit edildi (Şekil 5).

Şu anda IL-1F11 olarak da isimlendirilen IL-33, IL-1 sitokin ailesinde 11. üye olarak kabul edilir. IL-1 α , IL-1 β ve IL-18 de bu ailedendir (Şekil 4.9), Schmitz ve ark.(48).

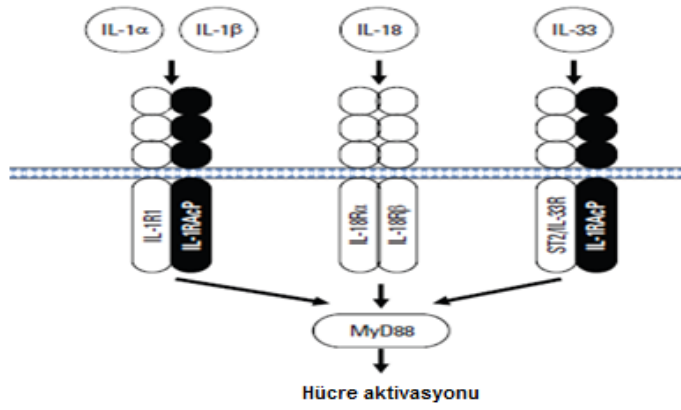


Şekil 4.9. İnsan IL-1 ailesinin temsilci üyeleri için Filogenetik ağaç modeli, Schmitz ve ark.(48)

4.9.1. IL-33'ün Moleküler Yapısı ve Özellikleri

2005 yılında, Schmitz ve ark. IL-33 için bir reseptör olarak (aynı zamanda, IL-1R4 adlandırılır) orfan reseptörü "ST2" yi belirledi, Schmitz ve ark.(48). IL-33 reseptörü, (IL-33r) ST2 ve diğer IL-1 ile ilişkili sitokinlere de reseptör olan IL-1R yardımcı proteini (IL-1RAcP) 'den oluşan heterodimerik moleküllerden oluşur (Şekil 4.9.1.1),Chackerian ve ark.,Ali ve ark.(49,50).

IL-1RAcP; IL-1 α , IL-1 β , IL-1F6, IL-1F8 ve IL-1F9 için reseptörlerin ortak bir bileşenidir, Hueber (51).

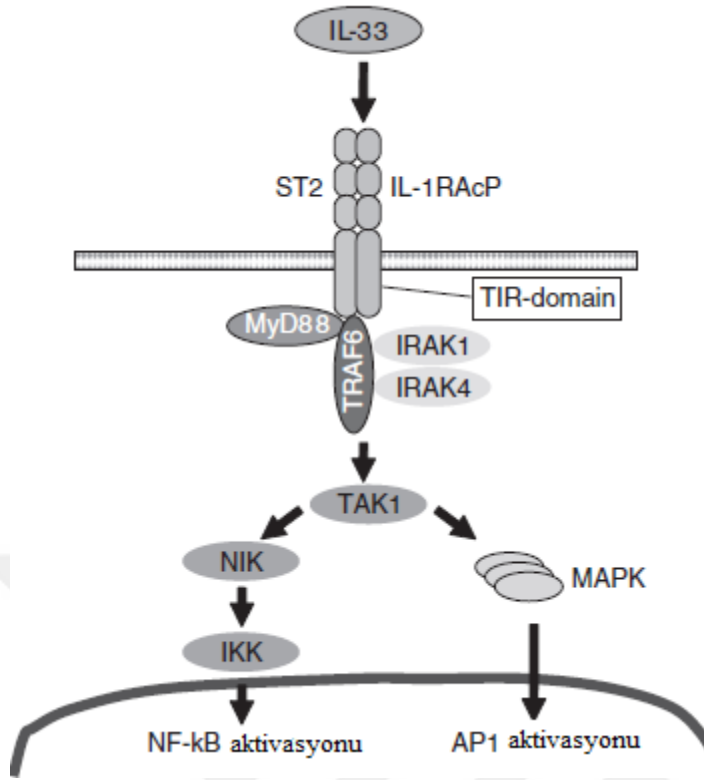


Şekil 4.9.1.1. İnterlökin-1 (IL-1) ailesi sitokinleri için heterodimerik reseptörler, Oboki ve ark. (52).

(IL-1R1: IL-1 Reseptörü; IL-1RAcP: IL-1 ve IL-33 reseptörü reseptör sinyalleşmesini amplifiye eden IL-1 reseptör yardımcı proteinini; MyD88: İnsan miyeloid farklılaşma birincil yanıt gen 88)

ST2 genin iki önemli ürünü (transmembran şekil ST2 (ST2 veya ST2L) ve çözünür şekil ST2 (sST2)) iki farklı promotor kontrolü altında alternatif birleşmeyle üretilir, Iwahana ve ark. (53). Buna ek olarak, ST2L ve sST2 için diğer birleştirme varyantları sırasıyla ST2LV ve sST2V, aynı zamanda tavuklar ve insanlarda tespit edilmiştir. sST2, IL-33 için tuzak reseptör olarak etki ederken ST2'nin IL-33 biyoaktivitesini başlatan işlevsel bileşen olduğu düşünülür, Hueber (51).

IL-33R1 bölgesinin akış yönünde sinyal iletimi IL-1R ve IL-18R gibi diğer IL-1 reseptör ailesi üyeleri tarafından paylaşılan adaptör molekülleri ile aracılık eder. IL-33R1'e IL-33 bağlanarak IL-1 reseptör ile ilişkili kinaz (IRAK), Tümör nekroz faktörü (TNF) reseptör ile ilişkili faktör 6 (TRAF6) ve/veya MAP kinazlar yoluyla Nükleer Faktör kappa B (NF-κB) ve aktivator protein-1 (AP-1) gibi transkripsiyon faktörlerini aktive ederek inflamatuvar mediatörlerin uyarılmasına yol açan ST2 sitoplazmik bölgesinde Toll-İnterlökin-1 reseptör (TIR) alanına MyD88 temini ile sonuçlanır (Şekil 4.9.1.2), Schmitz ve ark., Oboki ve ark. (48,54)



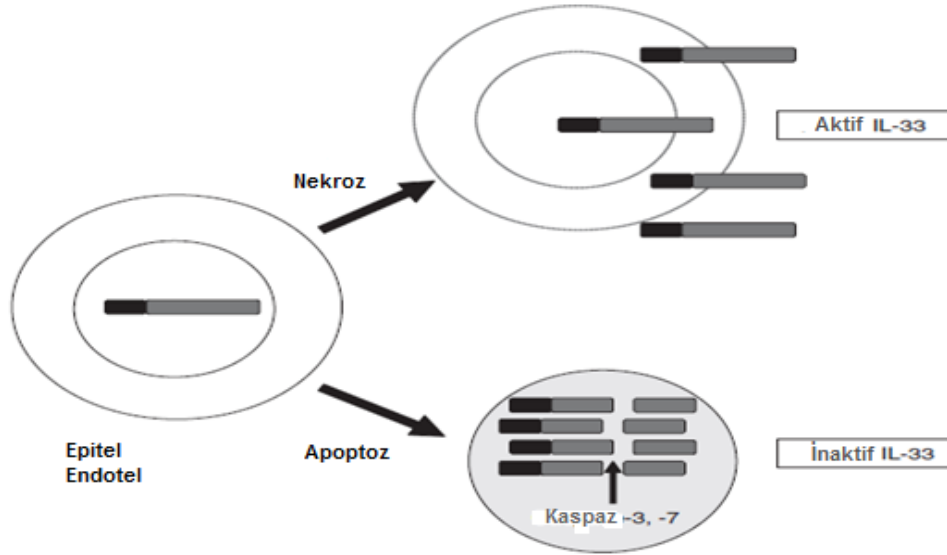
Şekil 4.9.1.2.IL-33, ST2 ve IL-1RAcP'nin bir dimeri olan IL-33 reseptörüne bağlanması sonucu.

(IL-1RAcP: IL-1Reseptör aksesuar protein; TIR-domain: Toll interlökin 1 reseptör alanı; MyD88: İnsan miyeloid farklılaşma birincil yanıt geni 88; TRAF6: Tümör nekroz faktörü (TNF) reseptör ile ilişkili faktör6; IRAK1: IL-1 reseptör ile ilişkili kinaz; TAK1: transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) aktive edilmiş protein kinaz; IKK: NF-kB (IKB) kinaz inhibitörü; MAPK: Mitogenle aktive edilmiş protein kinaz; AP1: Aktivator protein-1; NF- κ B:Nükleer Faktör kappa B)

IL-33, ST2 ve IL-1RAcP'nin bir dimeri olan IL-33 reseptörüne bağlanır. IL-33 reseptörünün TIR alanı MyD88 ve TRAF6'yı çalıştırır ve NF-kB ya da AP-1 aktivasyonunda reseptör sinyali ile sonuçlar, Oboki ve ark.(54).

IL-1 ailesinin diğer üyelerine benzer olarak, IL-8 ve IL-1 β gibi,IL-33 ün N terminalinde sinyal peptidi yoktur bu durum endoplazmik retikulum(ER) ile başarılı bir birleşimi için golgi aparatı vasıtasıyla transpot için gereklidir, Schmitz ve ark.(48)

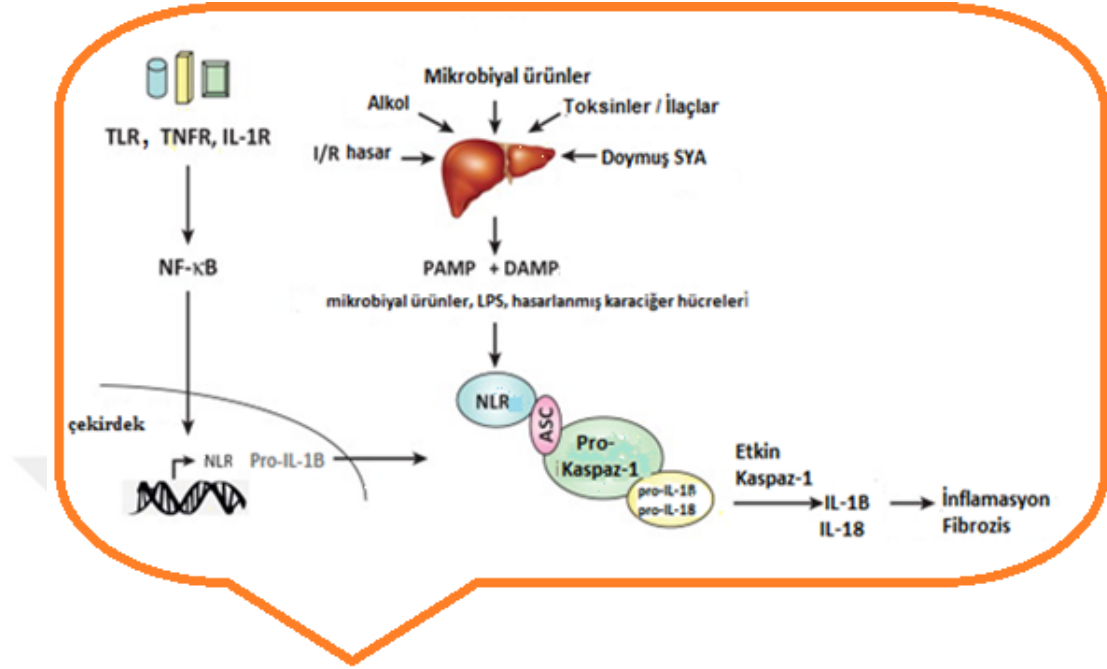
Bununla beraber erken tespitine rağmen IL-33 proteazlarla ayrılmasıyla iki sitokinden bariz derecede farklılaşır. İnvitro çalışmalar pro-IL-33 30 kDa'dan gerçekte varsayılan bir aktif matür 20-22kDa formu olan pro-IL-33 den kaspaz-1 vasıtasıyla IL-33 ortaya çıktığını göstermiştir, reaksiyon IL-1 β , Stolarski (55), nın bölünmesine kıyasla oldukça verimsizdir ve diğer proteazlardan yoksun bir ortamda meydana gelmemektedir, Talabot ve ark.(56). IL-33 ekprese etmek için potansiyel kaspaz-1 bağlama bölgesi taşıyan mutasyonlarla karşılaşmasıyla hücreler modifiye olduğunda bile 30kDa pro-IL-33 hala dominanttır. Bununla beraber, diğer gruplarla yapılan çalışmalar göstermektedir ki; bölünme spesifik kaspaz-1 inhibitörü kullanılarak engellenebilir. Nod benzeri reseptör (NLRP3) ün aktivasyonunun kaspaz-1'i aktive ettiği öngörülmektedir ki bu pro-IL-33 ü böler, bu da kendi sekresyonuna yol açar, Li ve ark.(57). IL-33'ün matür formu kalpain-aracılı ayrılmayla üretilebilir. Deneyler göstermektedir ki; hücre apoptozu sırasında aktive olan proteazlar, kaspaz-3 ve kaspaz-7 gibi ayrılmayı yapabilirler (Şekil 4.9.1.3), Oboki ve ark.,Stolarski ve ark.(54,55).



Şekil 4.9.1.3.Hücre ölümü ve IL-33 salınım biçimleri.

Nekrotik hücreler tarafından IL-33'ün pasif serbest olduğu düşünülmektedir. Öte yandan, apoptoz sırasında IL-33'ün inaktivasyonu ile sonuçlanarak kaspazlar IL-33'ü ayırır, Oboki ve ark.(54).

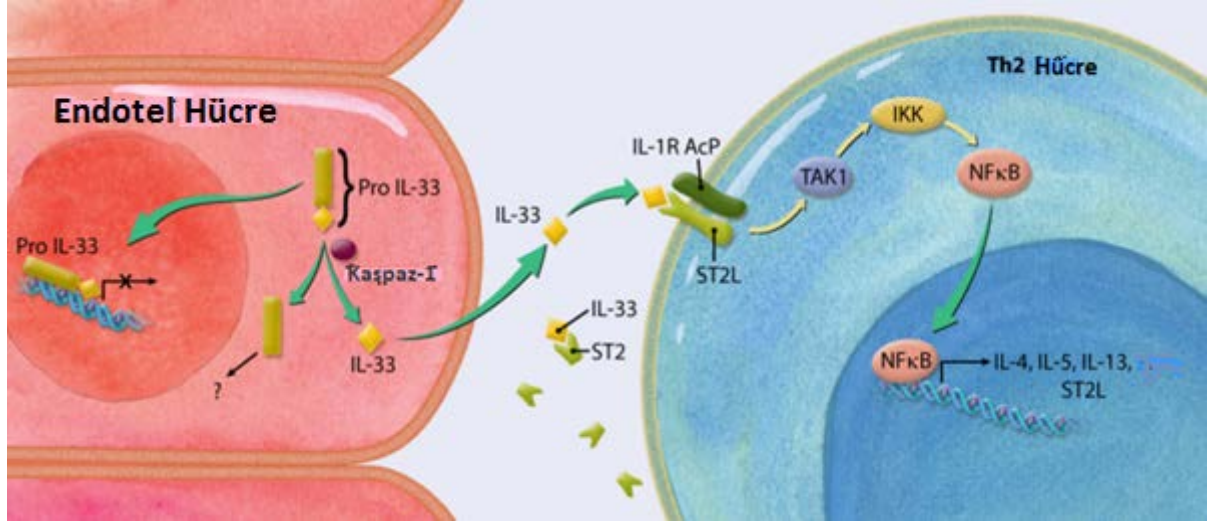
4.9.2. IL-3' ün İnflamasyonla İlişkisi



Şekil 4.9.2.1. IL-1β ve IL-18'in kaspaz-1 bağımlı işlenmesi, Bieghs ve Trautwein(58).

(TLR: Toll-benzeri reseptör; TNFR: Tümör nekroz faktör reseptörü; IL-1R: İnterlökin 1 reseptörü; NF-κB: Nükleer Faktör kappa B; PAMP: Patojen ilişkili moleküler model; DAMP: Tehlike-ilişkili moleküler kalıp; I/R hasar: İskemi Reperfüzyon hasarı; NLR:NLR ailesi, pyrin domain-containing -pirin alanı içeren 3)

İlk çalışmalar IL-33'ün kaspaz-1'e bağımlı bir şekilde salındığını işaret etmektedir. Patojen-ilişkili moleküler paternler (PAMP) yada hasar-ilişkili moleküler paternler (DAMP) tarafından oluşan inflamasyon NLRP3 (NLR ailesi, pyrin domain-containing -pirin alanı içeren 3)'ün oligomerizasyonuna ve prokaspaz-1 kümelenmesine yol açar. Bu durum kaspaz-1'in otoaktivasyonu ve sitoplazmik hedeflerin proinflamatuvar sitokinlerden IL-1β ve IL-18'in kaspaz-1 bağımlı işlenmesiyle sonuçlanır (Şekil 4.9.2.1), bu da anjiogenez gibi onarım/inflamasyon cevaplarına aracı olur ve hücrel artıkların atılması yada patojenlerle savaşmak için nötrofil akışına aracı olur (Şekil 10), Hueber (51).



Şekil 4.9.2.2.IL-33 etki mekanizması.

(IL-1RAcP: IL-1 Reseptör yardımcı protein; NF-κB: Nükleer Faktör kappa B; TAK1: transforme edici büyüme faktörü β(TGF-β) aktive edilmiş protein kinaz; IKK: NF-κB (IKB) kinaz inhibitörü)

30 kDa olan IL-33'ün tüm uzunluğu başlangıçta, IL-1 ve IL-18'e benzer yollarla 20-22 kDa ürününe bölünür (Schmitz ve ark. (48)). IL-1 ve IL-18 gibi IL-33 proteolitik olarak olgun protein formunu oluşturmak için kaspaz-1 ile in vitro olarak bölünebilir (Şekil 4.9.2.2), Chackerian ve ark. (49). Şimdiye kadar, işe yarar belirteçlerin yokluğundan dolayı serum ve doku kültürü süpernatantında nadiren saptanabilmişti, bununla beraber IL-33'ün aktivasyon/deaktivasyonu ile ilgili yeni bilgiler onun sekresyonu hakkında daha fazla netlik sağlamıştır. Bütün bir IL-33'ün zayıf sekresyonu, lipopolisakkarit (LPS)'e yanıt olarak monosit hücre dizisinde saptanmıştır. Daha şaşırtıcı olan bazı nekrozlarda hücre ölümü IL-33 salgılar. Farklı gruplarda; IL-33 ekprese eden hücrelerin kimyasal (H₂O₂, NaN₃, Daunorubicin, TritonX100) yada mekanik (sürtme, kaşıma, donma, erime) nekrozu ortama tam uzunlukta IL-33 salgıladığı saptanmıştır. Dahası, yüksek miktarda hücre ölümü olan hastalıklarda serum IL-33 tespit edilebilir düzeylerdeydi. IL-33'ün Romatoid Artrit (RA) de sinovyal sıvıda, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) da serumda ve sepsis hastalarında serumda saptayan raporlar mevcuttur. IL-33'ün bu tip hastalıklarda nasıl salındığına dair mekanizma yolu hala iyi tanımlanmamıştır. IL-33 hasarlı dokulardan salınarak immün sistemi aktivasyonunu ve onarımını başlatan homeostatik yanıtları tetikleyen diğer sinyallere benzer rol oynuyor gibi

görülmektedir. Bu sinyaller, toplu olarak hasar-ilişkili moleküler paternler (DAMP) yada alarminler olarak tanımlanır. Muhtemelen bazı fonksiyonel özellikleri paylaşan oldukça heterojen molekülleri ihtiva eder. IL-33 hücre ölümü sırasında nükleer ekspresyon ve salınım göstererek HMGB-1 ((highmobilitygroupbox 1) ile benzer özellikler gösterir. Buna ek olarak, HMGB1 memelilerde IL-33 gibi oldukça korunmuştur. IL-33 eksikliği emrionik olarak ölümcülken HMGB1 eksikliği olan fareler doğumdan hemen sonra ölürlür. HMGB1, transkripsiyon, replikasyon, rekombinasyon, DNA onarımı ve genomik stabilitesi gibi kromatindeki birçok süreçleri etkileyen DNA refakatçisi olarak farklı bir hücreiçi rol oynar. HMGB1'in hücre salınımı pek çok yolla iş görebilir. Uyarılmış hücreler aktif olarak HMGB1 salgılayabilir, hücre ölümü özellikle nekroz pasif olarak bu proteinleri salar. Apoptoz sırasında HMGB1 kromatine sıkı bir şekilde bağlanır ve apoptotik kısımda kalır. Ekstrasellüler HMGB1 bir çok sinyal gönderir, inflamasyon hedefi gibi davranır, inflamatuvar hücreleri çeker, bunun yanında kök hücreleri görevlendirerek ve onların çoğalmasını başlatarak doku onarımını başlatır. Dendritik hücreleri aktive eder, antijen-spesifik T hücrelerini destekleyen işlevleri başlatır ve onların T-helper 1 fenotipine polarizasyonun destekler, Hueber(51).

4.9.3. IL-33 ün çeşitli hastalıklarla ilişkisi

Kronik enflamatuvar deri hastalığı olan atopik dermatit (AD) ile ST2 genin bir polimorfizmi arasında yapılan bir araştırmada IL-33-ST2 eksenin AD 'de önemli bir rol oynadığını ileri sürülmüş ve son çalışmalar epidermiste IL-33 'ün upregülasyonunu ve AD hastalarının deri lezyon dermisinde ST2 pozitif hücre infiltrasyonunu bildirilmiştir. Bu gözlemlere dayanarak IL-33, AD'de hastalığa yol açan bir etmen olarak kabul edilir, Saluja ve ark.(59).

Astımlı hastaların serum ve akciğer dokularında çözülebilir ST2 proteinleri ve IL-33 mRNA / proteinlerin düzeyleri artmıştır, Oboki ve ark.(52). IL-33 ekspresyonu kontroller ile karşılaştırıldığında astımlı hastalarda endobronşiyal biyopsilerde yüksek seviyelerde bulunmuştur, Prefontaine ve ark. (60).

Romatoid artrit (RA), osteoartrit (OA), psoriatik artrit (PsA) ve sistemik lupus eritematoz (SLE) dahil olmak üzere birbirinden farklı romatizmal hastalıkta IL-33 / ST2'nin rolü olduğunu son çalışmalar öne sürmüştür ve RA, PsA ve OA hastalarının alt tiplerinde sinovyal dokunun endotelial hücrelerinde ve sinovyal fibroblastlar ile morfolojik olarak uyumlu hücrelerde IL-33 proteini bulunmuştur, Carriere ve ark., Lee ve ark.(61,62). RA hastalarında artmış plazma IL-33 seviyeleri kemik erozyonu potansiyel riskleri yansıtacak şekilde olası bir biyolojik belirteç olabileceğini iddia ederler, Lee ve ark.(62). Yang Z. Ve ark. SLE hastalarında serum IL-33 düzeyi RA hastalarından daha düşük ancak anlamlı bir şekilde sağlıklı kontrollere göre artmış olduğunu farketmişler ve IL-33 hastalığın seyri ile ilişkili olmayıp SLE akut fazda bir rol oynayabileceğini düşünürler, Yang ve ark.(63).

Eski çalışmalar ST2'nin ekspresyonunu lösemik hücre dizilerinde ve T hücreli lenfomalı hastalarda göstermelerine rağmen, az sayıda araştırma IL-33/ST2 sinyalizasyonunun anti-tümör immün yanıt, tümör büyümesi ve/veya metastaz üzerindeki rolünün sorgulamaktadır. Ancak meme tümörlü, tümör büyümesi ve metastazı zayıflatılmış, ST2 -/- farelerde yapılan yeni bir çalışmada; proinflatuar sitokinlerin dolaşımdaki seviyelerinin arttığı ve doğal öldürücü (NK:Natural killer) ve sitotoksik T (CD8+T) hücrelerinin aktive olduğu gösterilmiştir. Dahası, IL-33, anjiogeneze etkisiyle uyumlu olarak endotelial hücrelerin morfolojik farklılaşması, migrasyonu ve proliferasyonunu indükler. IL-33 ekspresyonu sağlıklı hücrelerin endotelial hücrelerinde de mevcut iken tümörde gözlenmemiştir. Bu nedenle, IL-33 immün kontrolden tümörün kaçışında ve tümör anjiogenezinde önemli bir mediatördür, Miller (64).

IL-33 temel olarak sekonder lenfoid dokuların yüksek endotelial venüllerinin (HEV) çekirdeğinde bulunur. Yakın zamanda IL-33 ekspresyonunun koroner arter düz kas hücrelerinde, koroner arter endotelinde, non-HEV endotelial hücrelerde, yağ hücrelerinde ve kardiyak fibrozda gösterilmiştir ve IL-33 ün çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda rolünün olabileceği önerilmektedir, Miller (64).

Kardiyovasküler biyomarker olarak sST2 bu konsept klinik bulgularla desteklenmiştir; IL-33 tuzak reseptörü sST2 akut miyokard enfarktüsü (AMI)'nden

sonra erken dönemde serumda yükselmiştir ve kreatin kinaz ile ilişkili ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters ilişkili bulunmuştu, Ellen ve ark. (65). Bu primer gözlemden beri birçok çalışma çeşitli kardiyovasküler hastalıklarında serum sST2'nin ölçülmesinin prognostik değerini, sST2 yüksek bazal seviyelerinin kardiyovasküler mortalite ve kalp yetmezliği için belirgin bir belirleyici olduğunu sergileyerek göstermişti. Birlikte değerlendirildiğinde bu çalışmalar sST2'nin AMI, kalp yetmezliği ve dispneli hastalarda kardiyovasküler riski belirteci olma potansiyelinin olduğunu bildirmektedir. Şimdiye kadar kardiyovasküler hastalıklarda serum yada plazma IL-33 ölçülmemiştir. Atopide, Pushparaj ve ark.(66) ve bazı romatolojik hastalıklarda seviyeleri yükselmekle birlikte kardiyovasküler hastalıklarda seviyeleri düşük olabilmektedir (muhtemelen yükselmiş sST2 seviyeleri sebebiyle) ve geçerli olan mevcut tahlillerle ölçülmesi zordur. Ancak yakın zamandaki çalışmalar serum ya da plazmada IL-33'ün düşük seviyelerini ölçmekte multipleks tahlillerin önemini vurgulamakta ve kalp hastalıklarında daha fazla araştırmaya gerek duyulduğunu göstermektedir, Kuhn ve ark. (67).

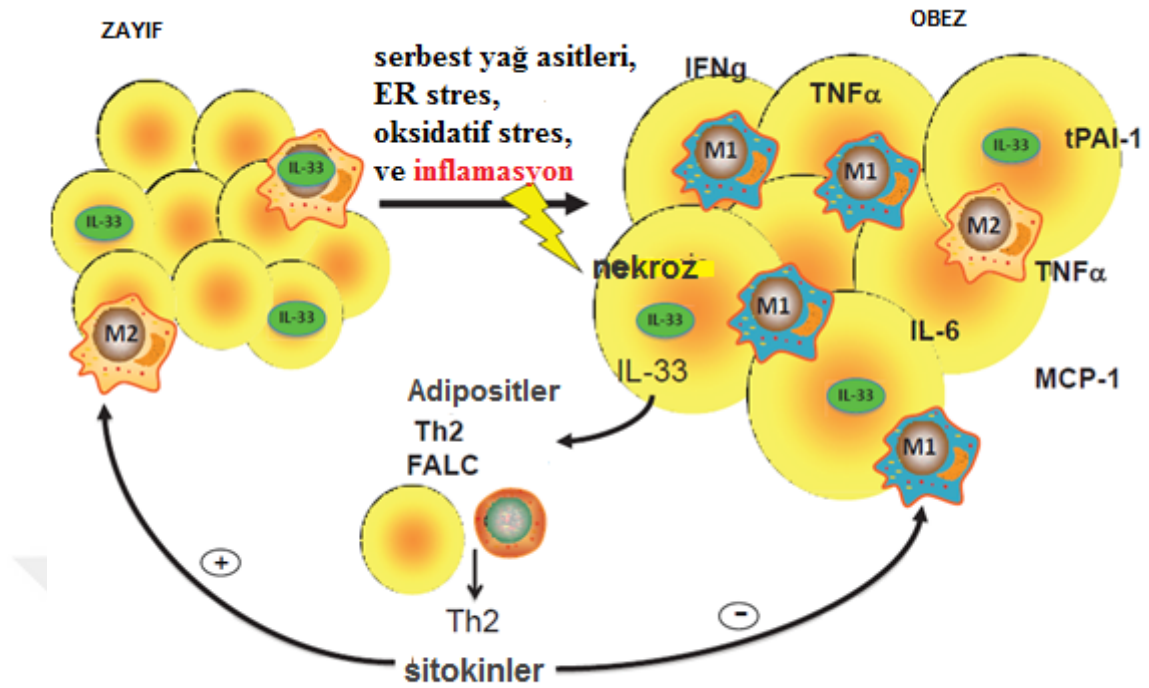
Kardiak fibroz ve hipertrofi: hayvan modellerinde yapılan çalışmalar sST2'nin kardiyovasküler hastalıklar için sadece bir belirleyici olmaktan daha fazlası olduğu ve IL-33/ST2 sinyalizasyonunun çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir koruyucu yol olduğunu işaret etmektedir. Aşırı IL-33 tedavisi modelinde kardiak hipertrofi ve fibrozisi azalmıştır ve yabani tip farelerde fakat ST2 -/- farelerde değil transvers aort daralmasını takiben sağ kalımı artırmıştır, Sanada ve ark. (68).

Ateroskleroz sırasında monosit, T hücreleri ve mast hücreleri gibi immün hücreler arter duvarının intimasında plakları infiltre ederler. Bu hastalık yardımcı T (Th1)'nin IL-1 gibi sitokinlere ve interferon gama (IFN γ) indükleyici patogeneze immün yanıtıyla yönetiliyor gibi görünmektedir, Miller (64). Ayrıca IL-33'ün ateroskleroz sırasında immün yanıtta Th1-Th2 dönüşümünü indükleyerek koruyucu etki gösterebildiği varsayılmaktadır. Aslında ApoE -/- farelerine IL-33 verilmesi aortik sinüste aterosklerotik lezyonun boyutunu bariz olarak azaltmıştır ve plaktaki F4/80+ makrofajların ve CD3+T hücre içeriğini azaltmıştır, Miller (69). IL-33 tedavisi Th2 sitokinleri olan IL-4, IL-5 ve IL-13'ün seviyelerini artırmıştır fakat Th1 sitokini

IFN γ 'nın serumda ve lenf nodu hücrelerinde seviyelerini azaltmıştır. Ayrıca, IL-33 alan ApoE -/- farelerde bariz olarak anti-okside düşük dansiteli lipoprotein (ox-LDL) IgM antikorları seviyesindeki yükselmeyi sağlamıştır. Aksine, periton içi sST2 enjeksiyonu verilen farelerde bariz olarak daha geniş aterosklerotik plaklar oluşmuş ve IFN γ seviyeleri yükselmiştir. Şimdiye kadar aterosklerotik gelişmeler ApoE -/- yada LDLR -/- farelerinde incelenmiştir, ayrıca bunlarda IL-33 yada ST2'den birini kodlayan genlerde eksiklik vardır, bu çalışmalar IL-33'ün endojen rolünü incelemek için gereklidir. Hücre-bazlı deneyler IL-33'ün in vitro makrofaj deri ve köpük hücresi fonksiyonuna potent etkilerinin olduğunu da göstermektedir, bu da IL-33'ün anti-aterosklerotik etkisi için daha fazla kanıt sunmaktadır, McLaren (70).

4.9.4.IL-33 ve Obezite

Günümüzde IL-33 ve ST2 ekspresyonu adipozit ve yağ dokularında tespit edilmiştir. Sonrasında IL-3'ün in-vitro olarak yağ dokusuna verilmesinin Th2 sitokin üretimini indüklediği (IL-5 ve IL-13), lipid depolanmasını azalttığı ve lipid metabolizması ve adipogenezle ilgili bir çok genin (C/EBP α , SREBP-1c, LXRA, LXRb, andPPAR γ) ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Dahası, genetik olarak obez diyabetik (ob/ob) farelere IL-33 verilmesi koruyucu metabolik etkilere yol açmıştır : azalmış adipozite, azalmış açlık şekeri, ve glukoz ve insülin toleransında düzelme gibi. Tam tersine, 6 ay boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen ST2 -/- farelerde vücut ağırlığı ve yağ kitlesi artmıştı ve yabani tip kontrollere kıyasla insülin sekresyonu ve glukoz regulasyonu bozulmuştu. Yağ dokusundaki IL-33'ün koruyucu etkileri, Th₂ sitokinlerinin artmış üretimi ve makrofaj polarizasyonunun M1'den M2 fenotipine dönüşümü vasıtasıyla olduğu görülmektedir (Şekil.4.9.4). Yakın zamanlarda yeni tanımlanmış, ST2 eksprese eden hücre popülasyonu yağ dokusunda bulunmuştur, doğal yardımcı hücreler yada yağ-ilişkili lenfoid küme hücreleri (FALC) olarak isimlendirilirler ki bunlar IL-33'e yanıt olarak Th₂ sitokinleri büyük miktarda üretirler, fakat bu hücrelerin obezitedeki direkt rolleri hala belirsizdir, Miller (64).



Şekil.4.9.4. Yağ doku inflamasyonunda IL-33 ün potansiyel anti-inflamatuar rolünün şematik sunumu, Miller(64).

(M1: Klasik makrofaj aktivasyonu; M2: Alternatif makrofaj aktivasyonu; FALC: Yağ-ilişkili lenfoid küme hücreleri; MCP-1: Makrofaj ve monosit kemotatraktan protein-1; TNF α : Tümör nekroz faktörü α ; IFN γ : İnterferon gama; tPAI-1: Doku plazminojen aktivatör inhibitörü-1)

Yükselmiş serbest yağ asitleri, ER stres, oksidatif stres, ve inflamasyonu gibi faktörlerin sebep olduğu doku hasarı hücre nekrozuna ve biyolojik olarak aktif IL-33 salınımına yol açabilirler. Bu da yağ dokusundaki çeşitli hücre tiplerindeki (adipositler, CD4+, Th2 hücreler ve Yağ ile ilişkili lenfoid kümeler (FALC)) ST2L reseptörüyle etkileşebilir ve koruyucu Th2 sitokinlerinin(IL-5, IL-10 IL-13 gibi) üretimine yol açabilirler. IL-33 makrofajları alternatif yolla aktive edilmiş M2 fenotipine polarize edebilir ve çeşitli metabolik genlerin down-regülasyonu ile makrofaj ve adipositlerde yağın içeri alınmasını azaltır, Miller (64).

4.10. Leptin

Leptin 16 kDa ağırlığında nonglikolize bir proteindir. Vücuttaki enerji durumuna göre temel olarak yağ hücrelerinde sentezlenir ve salgılanır, Peelman (71). Leptinin önemli rolü, besin alımını engellemek suretiyle vücuttaki yağ miktarını sabit tutmak ve termogenezi artırarak enerji harcamasını stimüle etmektir, Toprak, Klaus (72,73).

4.11. Adiponektin

Yağ dokusu tarafından sentezlenen ve 30kDa büyüklüğünde anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar bir adipokindir. Yağ depolanması üzerinde (-) feed back mekanizmasına sahiptir. Yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, tip II diyabet ve koroner arter hastalarında düşük olduğu tespit edilmiştir. Adiponektin hepatik glukoz üretimini azaltır ve insülinin karaciğerdeki etkilerini potansiyalize eder ve böylece insülin duyarlılığını artırır. Ayrıca adiponektin vasküler düz kaslarda depolanır ve damar duvarını koroner arter hastalığı riskine karşı korur. Ek olarak adiponektin makrofajlardan TNF α salınımını ve makrofajların epitelyal makrofaj hücrelerine dönüşümünü baskılamaktadır, Fernández-Real ve ark., Bergve ark. (74,75).

4.12. Visfatin

Visfatin, insülin sensitivitesine neden olabilen potansiyel bir insülin benzeri etkiye sahip adipokindir. Obezite, tip-2 diyabetli ve metabolik sendrom tanısı almış kişilerde bariz olarak artmıştır. Fukuhara ve arkadaşları visfatinin insülin reseptörlerini bağlayarak ve aktive ederek insülinomimetik özellikler sergilediğini ve bunun glukoz düşürücü etki ile sonuçlandığını tanımlamışlardır, Sismanopoulos ve ark., Fukuhara ve ark. (34,76).

4.13. Omentin

Omentin molekülünün subkutan yağ dokusuna kıyasla viseral yağ dokusunda daha fazla ve selektif olarak eksprese edilir, Schaffler ve ark. (77). İnvitro olarak omental

yağ dokusunda insülinin omentin mRNA eksepresyonunu azalttığı ve glukoz insülin infüzyonu yapılan sağlıklı bireylerde serum omentin seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir, Tan ve ark. (78)

4.14.Rezistin

12.5 kDa ağırlığında sisteinden zengin bir proteindir. Rezistin, insülin direncinin ve tip 2 diyabetin patogeneğinde tartışmalı bir role sahip bir adipokindir. Kemirgenlerde yağlanma ile birlikte artan rezistin insülin rezistansına ve tip 2 diyabete yol açarken obez ve diyabetli insanlarda yapılan çalışmalarda rezistin farklı düzeylerde saptanmıştır. Fakat pro-inflamatuar bir sitokin gibi davranır ve ayrıca diğer pro-inflamatuar sitokinlerin sekresyonuna yol açar, Sismanopoulos, Milan ve ark., Kusminski ve ark.2005(34,79,80).

4.15.Adipsin

Adipsin moleküler ağırlığı 24 kDa olan ve adipositlerden sekrete edilen sitokin yapısında bir serin proteazdır.Yapısal olarak insan kompleman D ile benzerlik gösterir. Alternatif kompleman yolunu aktive edebilir, Rosen ve ark.(81). Yağ dokusu metabolizmasında yer alır. Obez insanlarda, plazmada yüksek düzeylerde saptanmıştır, Antuna ve ark. (82).

4.16. Diğer Adiposit Proteinleri

Yağ doku tarafından salgılanan diğer maddeler arasında; interlökinler (IL-1, IL-6, IL-10), tümör nekroz faktör (TNF- α), yağ dokusu metabolizmasında yer alan asilasyonstimüle edici protein (ASP), Anjiotensinojen(AGT), lipoproteinlipaz (LPL), kolesterol ester transferaz, apolipoprotein E (Apo E), retinol bağlayıcı protein (RBP), açlıkla indüklenen adipöz faktör (FIAF), PRAR-gama, Adiponutrin, İnsülin benzeri büyüme Faktörü (IGF-1), Relaxin, 11- β hidroksteroid dehidrojenaz(11- β -HSD) ve Aromataz gibi metabolik fonksiyonları bilinen ancak immunolojik fonksiyonları daha tanımlanamamış pek çok adipokin vardır. Adipokinler ile ilgili yapılan araştırmalar obezite ve obezitenin sebep olduğu hastalıkların tedavisi açısından önemlidir, Yenigün(83).

4.17. Obezite ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidan sistemler lehine bozulması sonucu lipid peroksidasyonu ve reaktif oksijen ürünlerinin açığa çıkarak organizmada hücresel hasara yol açması şeklinde tanımlanabilir ve birçok hastalığın patogeneğinde kritik öneme sahip bir olaydır, Fearon ve Faux (84).

Adipositler ve çevrelerindeki bağ dokusundan salınan ve adipokin veya adipositokin olarak isimlendirilen moleküllerin vücutta kronik inflamasyon ve artmış oksidatif strese yol açacak sinyalleri tetiklediği gösterilmiştir. Özellikle bazı adipositokinlerin başta ateroskleroz olmak üzere hipertansiyon, insülin direnci ve DM gibi hastalık süreçlerinin ortaya çıkmasına zemin hazırladıkları ileri sürülmektedir, Higdon ve Frei, Galic S ve ark., Kershaw EE ve Flier (85,86,87).

4.17.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, vücutta metabolizma sırasında meydana gelen son derece etkin kimyasal ürünlerdir. Serbest radikaller hücre büyüme gelişimi üzerine direkt olarak etkilidirler ve hücre yaşamı üzerine olan bu direkt etkilerinden dolayı damar sertliği, kanser ve romatizmal hastalıklar ve yaşlılık hastalıkları gibi bazı hastalıkların oluşmasında önemli rol oynarlar. Yaşlanma, hastalık ve ölüm riskinde ilerleyen artıştan sorumlu değişikliklerin bir toplamıdır, Öğüt (88)

4.17.2. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Aerobik organizmalar sürekli olarak reaktif oksijen türleri (ROT) olarak adlandırılan moleküler oksijenden türetilen reaktif molekülleri üretirler. ROT oluşumu; enflamasyon, radyasyon, yağlanma, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı (pO_2), ozon (O_3) ve azot dioksit (NO_2), kimyasal maddeler, iskemi reperfüzyon durumlarında, yaşlanma ve ilaçlar gibi bazı uyarıların etkisiyle artar, Öğüt, Derviş (88,101)

Reaktif oksijen türleri (ROT), reaktif nitrojen türleri (RNS) ve sülfür merkezli radikaller oksidan sınıfına girer. Ancak tüm reaktif türleri radikal değildirler. Radikal olan ve olmayan reaktif türleri Tablo 4.17.2’de özetlenmiştir, Antmen (89).

Tablo 4.17.2. Radikal ve radikal olmayan reaktif oksijen türleri

Reaktif Türleri	
Radikal	Non-Radikal
Hidroksil ($\cdot\text{OH}$)	Peroksinitrit ($\text{ONOO}\cdot$)
Alkoksil ($\text{L(R)O}\cdot$)	Hipoklorit ($\cdot\text{OCl}$)
Hidroperoksil ($\text{HOO}\cdot$)	Hidroperoksit (L(R)OOH)
Peroksil ($\text{L(R)OO}\cdot$)	Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$)
Nitrik oksit ($\text{NO}\cdot$)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Süperoksit ($\text{O}\cdot_2$)	Ozon (O_3)

4.18. Antioksidan Savunma Sistemleri

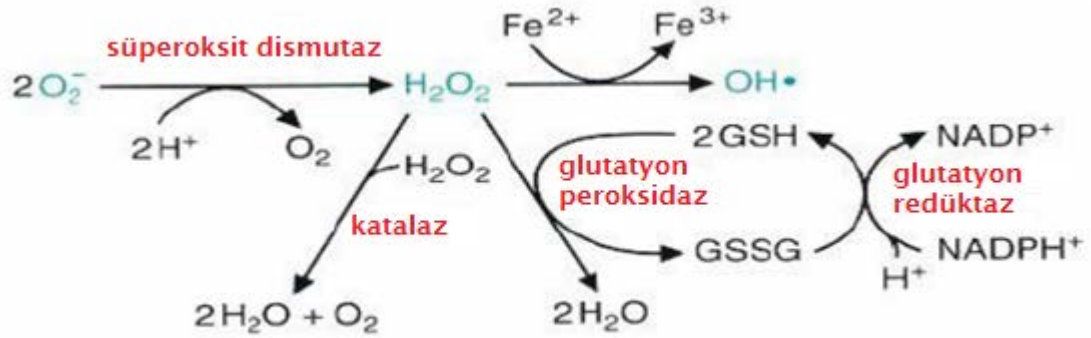
Antioksidanlar, hem direkt, hem de dolaylı olarak ksenobiyotiklerin, ilaçların, karsinojenlerin ve toksik radikal reaksiyonların istenmeyen etkilerine karşı hücreleri koruyan maddelerdir, Mercan (90).

ROT’lerin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar ‘antioksidan savunma sistemleri’ olarak bilinirler, Altan ve ark. (91).

Savunma mekanizmalarından ROT düzeyini azaltmaya yönelik olan antioksidanları 3 grupta toplayabiliriz.

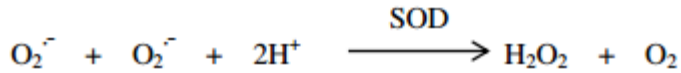
4.18.1.ROT'u daha az toksik ürünlere dönüştüren detoksifiye edici enzim sistemleri

(Enzimatik antioksidanlar)



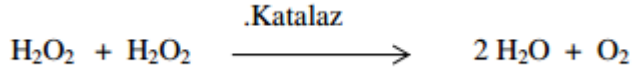
Şekil 4.18.1. Enzim olan endojen antioksidanlar, Emecen (92).

Superoksid Dismutaz(SOD): Serbest radikallere karşı organizmadaki ilk savunma SOD enzimiyle gerçekleşir, Seven (93). SOD enzimi, süperoksit serbest radikalının, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimidir, Yalçın, Derviş (94,101).



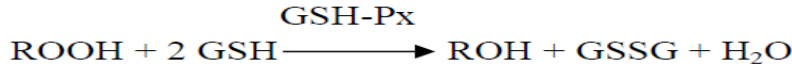
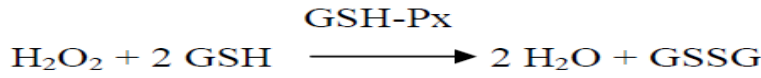
SOD, katalaz ve glutatyon peroksidazdan farklı olarak serbest radikali substrat olarak kullanır. Bütün aerobik organizmalarda mitokondri ve sitozolde bulunur ve tek bilinen substratı süperoksit radikalidir, Şimşek (95). Oksijen kullanımı fazla olan dokularda SOD aktivitesi fazladır. Oysa ekstraselüler sıvıda SOD aktivitesi düşüktür, Yalçın (94).

Katalaz: Görevi hidrojen peroksiti oksijen ve suya parçalamaktır, Akkuş,Derviş (96,101).

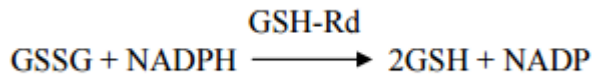


Katalaz eritrositlerde yüksek oranda, kalp kası ve endotelde ise düşük oranda bulunur. Aktivitesi karaciğer, böbrek, miyokard, çizgili kaslar ve eritrositlerde yüksektir, Aydoğdu (97).

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px): GlutasyonPeroksidaz organik hidroperoksitlerin (lipid hidroperoksitler, DNAhidroperoksitler) veya hidrojen peroksitin GSH tarafından indirgenmesi tepkimesini katalizler, Knapen (98).



Glutasyon redüktaz: NADPH bağlı flavo enzim olan Glutasyon redüktaz GSH-Px vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutasyonun (GSSG) tekrar redükte glutatyona (GSH) dönüşümünü katalize eder, Knapen, Young, Nordberg (98-100).



4.18.2. Radikalleri yakalayıp nötralize eden antioksidanlar (Nonenzimatik antioksidanlar)

Tablo 4.18.2. Radikalleri yakalayıp nötralize eden antioksidanlar

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

4.18.3. ROT oluşumunu onleyen ve oluşanın yayılmasını engelleyen sistemler

(1)metal bağlayan proteinler: ferritin, laktoferrin, seruloplazmin, Derviş (101).

(2)mitokondriyal sitokrom oksidaz: Mitokondriyal sitokrom oksidaz solunum zincirinin son enzimidir ve süperoksidi ($O_2^{\bullet-}$) detoksifiye eder



Bu reaksiyon fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyondur, bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi (ATP) sağlanır. Ancak çoğu zaman süperoksit ($O_2^{\bullet-}$) üretimi mitokondriyal sitokromoksidaz enziminin kapasitesini aşar ve bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin (O_2^-) zararlı etkilerine engel olurlar, Emecen (92).

4.19. Total Oksidan Seviye (TOS)

Bilinen pek çok metodla serum ya da plazmadaki oksidan moleküllerin konsantrasyonları ayrı ayrı ölçülebilmektedir. Oksidan stresin arttığı durumlarda artan bu moleküllerin oksidan etkileri birbiri üzerine eklenebilir. Ayrıca tek tek ölçümden ziyade total ölçümün daha pratik olacağı düşünülerek tüm oksidanların durumunu yansıtabilecek bir yöntem geliştirilmiştir. Bu metodla in vitro TOS ölçümü yapılabilmektedir. Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

Vücudumuzda mevcut oksidan ve antioksidan dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu meydana gelen patolojik durum oksidatif stres olarak adlandırılır. Bu durum, aşırı miktarda reaktif oksijen radikali ve/veya nitrojen radikallerinin oluşumu veya antioksidan tampon sisteminin yetersizliği sonucu ortaya çıkar. Reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinin seviyelerindeki artış ise hücrelere toksik etki yapar ve hücrenin lipid, protein ve DNA benzeri moleküllerine zarar verir, Erel, Işık ve Selek (102,103).

4.20. Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Plazma ve vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların toplam etkisini total antioksidan kapasite (TAK) yansıtır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu antioksidanların bir kısmının bir arada etki etmesi sonucu her birinin tek başına oluşturduğundan daha fazla antioksidan etki ortaya çıkar. Yani aralarında sinerjik etki vardır. Bu nedenle vücuttaki oksidan antioksidan dengenin belirlenmesi için tek tek antioksidanların ölçülmesinden total antioksidan kapasitenin ölçülmesi daha yararlıdır, Bustamante ve ark., Tuma (104,105).

Total antioksidan kapasiteyi oluşturan başlıca moleküller proteinlerin sülfidril grupları, vitamin C, ürik asit, vitamin E ve bilirubindir. Oksidatif stres altında total antioksidan kapasitenin tükenmesi durumunda başlangıçta karaciğer ve yağ dokusu gibi depolandıkları organlardan endojen antioksidanların salınımı artar, antioksidan enzimler aktive olur. Oksidatif stresin daha ileri dönemde ise antioksidanların tükenmesine bağlı olarak TAK düşer, Psotova ve ark. (106).

4.21.Glukoz

Glukoz periferik kanda bulunan başlıca karbonhidrattır. Vücutta başlıca hücrel enerji kaynağı olan glukoz karaciğerde depolanması için glikojene veya adipoz dokuda depolanması için yağ asitlerine dönüştürülür. Kandaki glukoz konsantrasyonu birçok hormon tarafından kontrol edilir, bunların en önemlisi pankreas tarafından üretilenlerdir. En sık görülen hiperglisemi nedeni insülin salgılanması veya etkisinde bir eksiklikten meydana çıkan diabetes mellitustur. Daha az sıklıkla görülen hipoglisemi insülinoma, hipopituitarizm veya insülin nedenli rahatsızlıklar sonucu kanda düşük glukoz düzeylerini yansıtır, Sacks, Knudson ve Weinstock (107,108).

4.22.HDL-Kolesterol

Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL), kolesterolün periferik hücrelerden karaciğere ters yönde taşınmasından sorumludur. Burada, kolesterol safra yolu aracılığıyla bağırsağa atılan safra asitlerine dönüşür, Linsel-Nitschke ve Tall, Ng (109,110).

4.23.LDL-Kolesterol

LDL'ler, çeşitli lipolitik enzimlerin faaliyetleri ile trigliseridler açısından zengin VLDL'lerden (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler) türetilir ve karaciğerde sentezlenir. Plazmadan LDL eliminasyonu, esasen belirli LDL reseptörleri aracılığıyla karaciğerdeki parankim hücreleri tarafından gerçekleştirilir, Bachorik (111).

4.24.Trigliserid

Trigliserid (TG), gliserole bağlı üç yağ asidinden oluşan nötral yağdır, Ganong, (25). Molekülün parçalanması sonucu ortaya çıkan gliserol, glikoneojenez için temel kaynaktır. Yağ asitleri ise enerji kaynağını oluşturur. Serum lipid profili, insülin direnci ile ilgili değişikliklere uğrar, Ginsenberg (112).

4.25.Total kolesterol

Kolesterol, C3 konumunda sekonder hidroksil grubu olan bir steroiddir. Birçok doku türünde, özellikle de karaciğer ve bağırsak duvarında sentezlenir. Kolesterolün yaklaşık dörtte üçü yeni olarak sentezlenir ve dörtte biri alınan besinlerden gelir. Kolesterol testleri, aterosklerotik riske yönelik taramada ve yüksek kolesterol düzeyleri görülen bozuklukların yanısıra lipid ve lipoprotein metabolik bozuklukların tanı ve tedavisinde kullanılır, Greiling, TEMD (113,114).

4.26.İnsülin

İnsülin, pankreasın B hücreleri tarafından salgılanan, Lang ve ark. (119) ve dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen en önemli hormonlardan biridir. Metabolik etkileri anaboliktir, örnek olarak glikojen, triaçilgliserol ve protein sentezini desteklemektedir, Lippincott (120).

4.27. C-Reaktif Protein (CRP)

C-Reaktif Protein (CRP), iltihabi reaksiyonlar sırasında kanda miktarı artan ve karaciğer ile yağ hücreleri tarafından üretilen akut faz reaktanları adı verilen proteinlerden biridir, Edward (115). Sağlıklı kişilerde serum CRP düzeyi 0,5ng/dl gibi çok düşük konsantrasyonlarda bulunur, Gumusdis ve Doganavsargil (116).İnflamasyon, infeksiyon ve travmalara yanıt olarak serum düzeyi artmaktadır, Gumusdis ve Doganavsargil, Cook ve ark. (116,117). Ayrıca sigara içimi, ileri yaş, obezite, plazma trigliserid düzeyi yükselmesi ve çeşitli kardiyovasküler belirteçlerin artışı ile de yükselir, Haverkete ve ark.(118).

Klinik değerlendirmelerde, akut hastalıkların seyri sırasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de CRP kullanılmaktadır. Güncel olarak CRP, sağlıklı dönemdeyken oluşabilecek hastalık riskini göstermek amacı ile kullanılmaktadır, Cook ve ark.(117). CRP doğal immün sistem üzerinde rol sahibidir, komplemanı aktive eder, Fc reseptörlerine bağlanır ve pek çok patojen için opsonin davranışı sergiler. CRP'nin Fc reseptörlerine bağlanması proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur, Gumusdis ve Doganavsargil (116).

4.28.HbA1c

Ana fonksiyonu kanda oksijen ve karbondioksidi taşımak olan hemoglobin (Hb), her eritrositlerde bulunan kırmızı pigmentli proteindir. Hb çeşitli alt fraksiyonlar ve türevlerden oluşur. Bu heterojen hemoglobin grubu içinde HbA1c, çeşitli şekerlerin Hb molekülüne bağlanmasıyla oluşan bir alt fraksiyon olan glikozillenmiş hemoglobinlerden biridir. HbA1c'ye dönüşen bağıl HbA miktarı kandaki ortalama glikoz konsantrasyonu ile birlikte artar ve önceki 2 ila 3 ay sırasında kandaki ortalama glikoz düzeyini yansıtır, Goldstein (121).



5. MATERYAL VE METOD

5.1.Hasta ve Kontrol Gruplarının Özellikleri

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

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

5.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

24 sağlıklı kontrol ve 61 obez hasta grubunun ölçülecek açlık kan glukozu, HbA1c , total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, CRP, IL-33 testleri için 12 saatlik açlık sonrasında vakumlu jelli tüpe 10 mL kan alındı ve oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakıldı. Kan oda sıcaklığında pıhtılaştıktan sonra bekletilmeden sanrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar eppendorf tüplerine alınarak -80 °C'de çalışma gününe kadar saklandı. Tekrar dondurma çözme yapılmadı.

5.3.Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri

Açlık kan glukozu, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol düzeyleri fotometrikyöntemle , HbA1c düzeyleri, CRP immunokemülimesans yöntemle CobasRoche 6000 otoanalizöründe kantitatif olarak çalışıldı.IL-33 düzeyleri ELISA metodu ile ölçüldü.Total oksidan kapasite ve total antioksidan kapasite Erel tarafından tanımlanan metodla kolorimetrikolarak ölçüldü.Total Oksidan Düzeyi/Total Antioksidan Düzeyi formülü kullanılarak total Oksidatif stres indeksi hesaplandı.

5.3.1.ELISA Yöntemi ile Serumda IL-33 Ölçülmesi

Çalışma Prensi: IL-33, ELISA yöntemiyle çalışan CUSABIO ELISA marka kit kullanılarak(Kat no: CSB-E13000h) ölçüldü.

Test prensibi kısaca şu şekildedir:

Standartlar ve serum numuneleri biotinantikorları ile kaplanmış kuyucuklardainkübe edilir. İnkübasyon ve yıkamanın ardından HRP konjugatı eklenir.

İkinci bir inkübasyon ve yıkamanın ardından kuyucuklarasubstrat solüsyonları (sırasıyla KromojenSubstrat A ve KromojenSubstrat B) eklenerek konjugatsubstrat reaksiyonu oluşması sağlanır.

Daha sonra asidik solüsyon (stop solüsyonu) eklenerek reaksiyon durdurulur.Meydana gelen sarı renk 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür.Absorbanslar IL-33 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Kit Komponentleri	Miktar
İnsan IL-33 karşı monoklonal antikorla antikor kaplı 96 kuyucuklu plak,	1
Standart, HEK 293 hücreleri tarafından eksprese edilmiş rekombinant insan IL-33, liyofilize.	2
Biotin-antibody(100x concentrate)	1x120µL
HRP-avidin (100x concentrate)	1x120µL
Biotin-antibodydiluent	1x10 ml
HRP-avidindiluent	1x10 ml
Dilüent, numune ve reaktif dilüsyonu için	1x 20 ml
Washbuffer, tamponlanmış deterjan solüsyonu (25 x concentrate)	1x20 mL
TMB Substrat, kromojenik reaktif	1x 10 ml
Stop solüsyonu, 1M H ₃ PO ₄	1x10 ml
Plak	3

Ölçüm Prosedürü

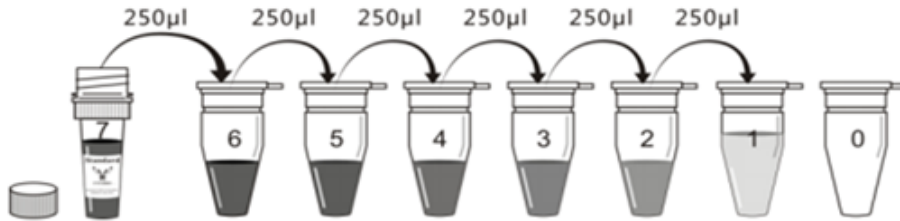
Reaktiflerin Hazırlanması

- 1) Numuneler ve reaktifler oda ısısına getirildi .
- 2) Kullanılacak çalışma reaktifinin miktarı hesaplandı.

- 3) 1xWash solusyonu hazırlamak için; 25xWash konsantresi 1:25 oranında deiyonize su ile dilüe edildi (20 mlwash konsantresi (25x) + 480 mldeiyonize su).
- 4) Biotin antikoru(1x) 100 kat seyretmek gerekir (10 µLBiotin antikoru + 990 Biotin antikoru seyreltici).
- 5) HRP-avidin (1x) 100 kat seyretmek gerekir (10 µLHRP-avidin+ 990µL HRP-avidin seyreltici).
- 6) Substrat solüsyonunu kullanmadan önce oda ısısına getirildi.
- 7) Standardın çalışma dilüsyonları aşağıdaki gibi hazırlandı (Şekil 5.3.1).
Önce stok solüsyonu hazırlandı. 200pg/mL'lik bir stok solüsyonu yapmak için standart şişesine 1mL deiyonize su ilave edilip iyice karıştırıldı.

Dilüsyon şeması aşağıdaki gibidir:

- A) 8 mikrosantrifüj tüpü 0'dan 7'e kadar numaralandırıldı. Sırasıyla 0'dan 7'e kadar tüplere 1x dilüentten 250 µL eklendi.
- B) 7. tüpe standart stok solüsyonundan 250µL eklenip vortekslendi. Bu tüp (7.) 200pg/mL'likkonsantrasyonlu bir standart tüpdür.
- C) Önceki standardın 1:2dilüsyonunu yaparak 1'den 6'ya kadar standartlar hazırlandı. 0 no'lu tüpe herhangi bir standart eklenmedi.



Tube	S7	S6	S5	S4	S3	S2	S1	S0
pg/ml	1000	500	250	125	62.5	31.2	15.6	0

Şekil 5.3.1. Standart çalışma dilüsyonlarının hazırlanması

Numunelerin Hazırlanması

ELISA için dilüe edilmemiş numuneden 100 µL kullanıldı.

Deney Prosedürü

- 1) Mikrokuyucukstriplerinden uygun sayıda alındı.
- 2) 0'dan 7'e kadar standartlar, çözülmüş QC numuneleri ve numunelerden her bir kuyucuğa 100 µL pipetlendi. (Her bir standart veya numune için ayrı bir pipet ucu kullanıldı).
- 3) 37 °C'de 2 saat inkübe edildi.
- 4) Yıkanmadan her kuyucuğa sıvı taşındı.
- 5) Her bir kuyucuğa 100µL biotin-antikör eklendi.
- 6) 37 °C'de 1 saat inkübe edildi.
- 7) Her kuyucuk 100µL 1xwash solüsyonu ile 3 kez yıkandı.
- 8) Her bir kuyucuğa HRP-avidin'den 100µL eklendi.
- 9) 37 °C'de 1 saat inkübe edildi.
- 10) Her kuyucuk 100µL 1xwash solüsyonu ile 5 kez yıkandı.
- 11) Her bir kuyucuğa substrat solüsyonundan 90µL eklendi.
- 12) 37 °C'de ışıktan koruyarak 15-30 dakika kadar inkübe edildi.
- 13) Her bir kuyucuğa stop solüsyonundan 50µL eklendi.
- 14) 450nm'de okundu.
- 15) Her bir standart ve numunenin absorbanlarından görün absorbanı çıkarıldı.

5.3.2.TAK Ölçümü

Serum TAK düzeyleri Erel tarafından tanımlanan kolorimetrik metodla ölçüldü, Erel (122).

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

Kullanılan Reaktifler:

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

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

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

1000 ml için 278 ml H₂O₂

% 10 Etilen Glikol

(Karıştırılıp 24 saat bekletilip kullanılacak)

Standart: 01M (P^H:8) Tris tamponu içinde 1mM Potasyum heksosiyanoferat (C₆FeK₃N₆) hazırlanır.

Deney Prosedürü

	Reaktif I (μL)	Reaktif II (μL)	Standart (μL)	Serum (μL)
Numune	800 μL	120 μL	-	48 μL
Standart	800 μL	120 μL	48 μL	-
Kör	800 μL	120 μL	-	-
658 nm' de köre karşı absorbanları ölçülür.				

5.3.3. TOS Ölçümü

Serum TOS düzeyleri Erel tarafından tanımlanan kolorimetrikmetodla ölçüldü, Erel (122).

Prensip: Fe_2SO_4 suda çözünür ve Fe^{2+} açığa çıkar. Serumda bulunan oksidanlar Fe^{2+} 'nin Fe^{3+} 'e yükseltgenmesini sağlar. Kullanılan X-orange reaktifi Fe^{3+} ile renkli bir kompleks verir. Oluşan rengin şiddeti; total oksidan miktarı ile orantılıdır. 658 nm' de absorbanları ölçülür. Standart olarak kullandığımız çözeltinin absorban molarite verileri kullanılarak; numunenin total oksidan molaritesi hesaplanır.

Kullanılan Reaktifler:

Reaktif 1 : Fox solüsyonu içine 150mM D-Sorbitol+25 μM X-orange

Reaktif 2 : Fox solüsyonu içine 10mM 4-Hidroksibenzoik asit

+ 5 mM Amonyum $\text{Fe}^{2+}\text{SO}_4$

Fox solüsyonu: 140mM NaCl, 25 mM Sülfirik asit

Standart : 20 μM H_2O_2

Deney Prosedürü

	Reaktif I(μL)	Reaktif II (μL)	Standart (μL)	Serum (μL)
Numune	675 μL	30 μL	-	105 μL
Standart	675 μL	30 μL	105 μL	-
Kör	675 μL	30 μL	-	-
658 nm' de köre karşı absorbanları ölçülür.				

5.3.4. Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması

TAK'ın birimi μmol Trolox ekivalent/L'ye çevrilir ve aşağıdaki formül kullanılarak oksidatif stres indeksi hesaplanır, Kösecik ve ark. (123).

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

OSI Referans Aralığı: 0-3 tür.

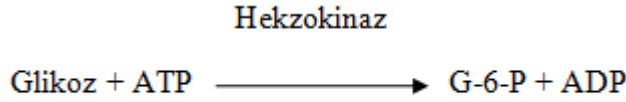
5.3.5. Glukoz ölçümü

Açlık kan glukozu otoanalizör ile fotometrik (Hekzokinaz) yöntemle RocheCobas 6000 (RocheDiagnostics, Mannheim, Germany) cihazında ölçüldü.

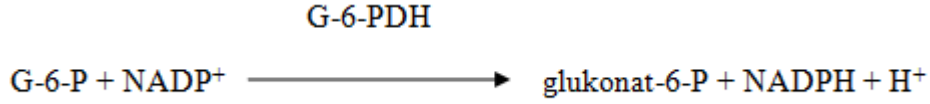
Prensip

Hekzokinaz ile enzimatik referans yöntem, Sacks (107).

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



Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G-6-PDH), NADP'nin varlığında glikoz-6-fosfatı glukonat-6-fosfata okside eder. Başka karbonhidrat oksitlenmez.



Reaksiyon sırasında NADPH oluşum hızı glikoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.

5.3.6. HDL Kolesterol Ölçümü

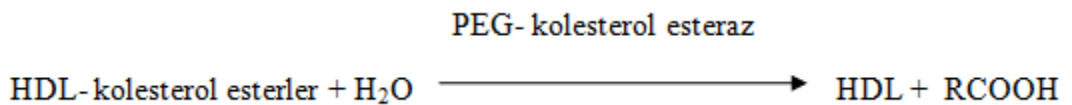
Serum HDL kolesterol düzeyleri Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarına'nda fotometrik yöntemle Roche Cobas 6000 otoanalizörüyle (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

Prensip

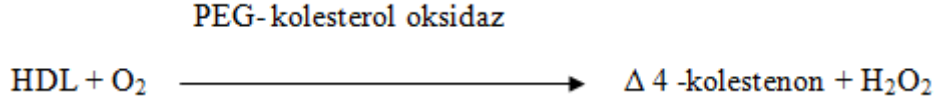
Homojen kolorimetrik enzim testi, Remalay (124).

Magnezyum iyonlarının varlığında dekstran sülfat, PEG ile modifiye edilmiş enzimlere karşı dirençli LDL, VLDL ve şilomikronlar ile seçici olarak suda çözünür kompleksler oluşturur. HDL kolesteroldeki kolesterol konsantrasyonu, amino gruplara PEG ile bağlanmış kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz ile enzimatik olarak tayin edilir (yaklaşık % 40).

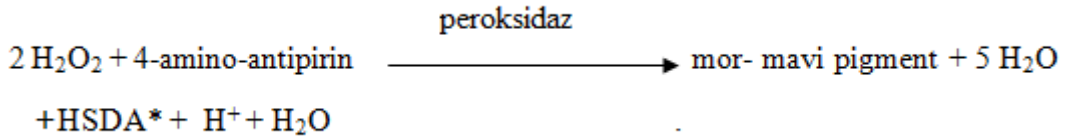
Kolesterol esterleri, kolesterol esteraz aracılığıyla serbest kolesterol ve yağ asitlerine kantitatif olarak parçalanır.



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



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



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

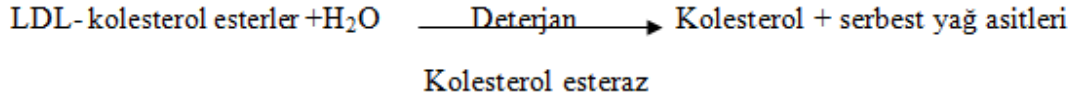
5.3.7. LDL Kolesterol Ölçümü

Serum LDL kolesterol düzeyleri Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarına'nda enzimatik kolorimetrik yöntemle Roche Cobas 6000 otoanalizörüyle (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

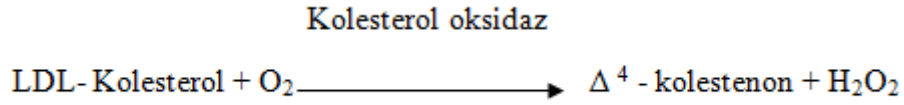
Prensip

Homojen enzimatik kolorimetrik test, Remalay (124).

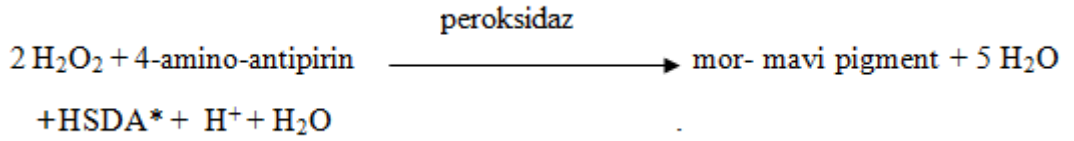
Kolesterol esterleri, kolesterol esteraz aracılığıyla serbest kolesterol ve yağ asitlerine kantitatif olarak parçalanır.



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



Peroksidaz varlığında, oluşan hidrojen peroksit 4-aminoantipirin ve HSDA ile reaksiyona girerek mor-mavi bir boya oluşturur.



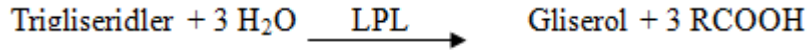
Bu boyanın renk şiddeti kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.

5.3.8. Trigliserid Ölçümü

Serum trigliserid düzeyleri Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarına'nda otoanalizörle fotometrik yöntemle Roche Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazında orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

Prensip

Örnekte bulunan trigliserid, Lipoprotein lipaz enzimi(LPL) ile gliserol ve serbest yağ asitlerine dönüşür.



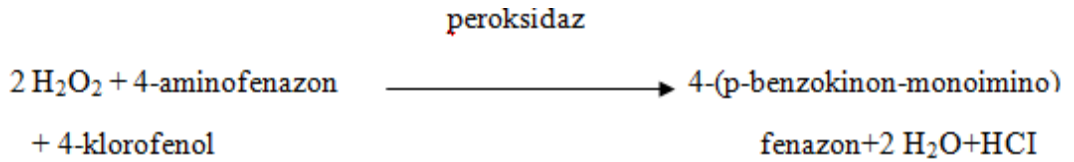
Ortaya çıkan gliserol, gliserolkinaz (GK) etkisi ile gliserol-3-fosfat'a dönüştürülür.



Gliserol-3- fosfat'a, gliserol-3-fosfat oksidaz (GPO) etkisiyle hidrojen peroksit oluşur.



Oluşan hidrojen peroksit (H_2O_2), 4-klorofenol ve 4-aminofenazon peroksidaz varlığında renkli bir kompleks oluşturur.



Kompleksin absorbanansı, 505/694 nm dalga boyunda endpoint reaksiyon olarak ölçülür, Remalay (124)

5.3.9. Total Kolesterol Ölçümü

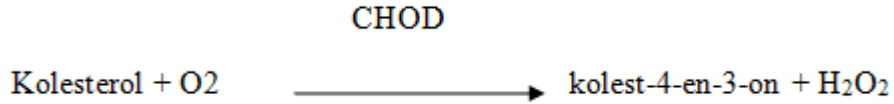
Serum total kolesterol düzeyleri Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarına'nda fotometrik yöntemle Roche Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazında orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

Prensip

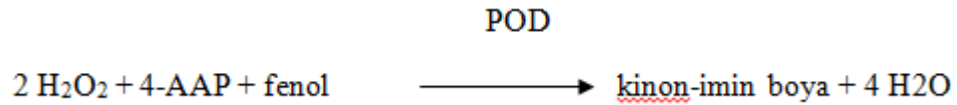
Örnekte bulunan kolesterol esterleri, kolesterol esteraz (CE) ile kolesterol ve serbest yağ asitlerine hidroliz olur.



Oksijen varlığında kolesterol oksidaz (CHOD) enzimiyle kolesterol, kolesterol-3-on'a dönüşür ve reaksiyondan hidrojen peroksit açığa çıkar.



Peroksidazın katalitik etkisiyle hidrojen peroksit, 4-aminoantiprin ve fenol renkli bir kompleks meydana getirir.



Kompleksin absorpsiyonu, 505/694 nm dalga boyunda endpoint reaksiyon olarak ölçülür, Remalay (124).

5.3.10. İnsülin Ölçümü

Serum insülin düzeyleri Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarına'nda otoanalizörle Elektrokemilüminesans immünolojik yöntemle Roche Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazında orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

Prensip

- 20 µL numuneden insülin, biotinlenmiş monoklonal insüline özgü antikor ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş monoklonal insüline özgü antikor bir sandviç kompleksi oluşturur.
- Streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale gelir.
- Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerine elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Bundan sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonunu indükler, bu da bir fotoçoğaltıcı ile ölçülür.
- Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir, Saunders(127).

5.3.11. CRP Ölçümü

Serum CRP düzeyleri Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarına'nda immünotürbidimetrik yöntemle Roche Cobas 6000 otoanalizörüyle (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

Prensip: Partikül yüzeyi genişletilmiş immünotürbidimetrik test, Price ve ark., Eda S ve ark. (125,126). İnsan CRP'si, monoklonal anti-CRP antikorları ile kaplı lateks partikülleri ile aglütinasyon gösterir. Agregatlar türbidimetrik olarak tayin edilir.

5.3.12. HbA1c Ölçümü

HbA1c düzeyleri Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarına'nda enzimatik kolorimetrik yöntemle otoanalizörle Roche Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

Prensip

Bu yöntemde, lökositlerin neden olabileceği etkileşimi ortadan kaldırmak için hemoliz edici reaktif içinde deterjan olarak Tetradetiltrimetilamonyum bromür (TTAB) kullanılır (TTAB lökositleri parçalamaz). Kararsız HbA1c'nin uzaklaştırılması için numunede ön işlem gerekli değildir. β -zinciri N-terminal kısmında glikozillenmiş olan ve HbA1c'ninkine özdeş antikor tarafından tanınabilir bölgeleri olan tüm hemoglobin varyantları bu test çalışmasında ölçülür. Sonuç olarak, üremisi olan hastaların metabolik durumları veya en sık görülen hemoglobinopatiler (HbAS, HbAC, HbAE) bu test kullanılarak tayin edilebilir. HbA1c tayini, hemolize tam kan için türbidimetrik inhibisyon immünolojik testine (TINIA) dayanmaktadır.

Numune içindeki glikohemoglobin (HbA1c), anti-HbA1c antikoruna girerek çözünebilir antijen-antikor kompleksleri oluşturur. Spesifik HbA1c antikor yeri HbA1c molekülü üzerinde sadece bir yerde bulunduğu için, kompleks oluşumu meydana gelmez. Polihaptenler fazla anti-HbA1c antikorları ile reaksiyona girerek, türbidimetrik olarak ölçülebilecek çözünmez antikor polihapten kompleksi oluşturur, Zander ve ark, Little ve Wiedmeyer (128,129)

5.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada 61 obez ve 24 sağlıklı kişinin verileri için İstatistiksel analizler Windows işletimi sistemi SPSS (versiyon 17, Chicago, IL, USA) programı ile değerlendirildi. Çalışmamızda obez hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında TAK, TOS, IL-33, Glukoz, HDL, LDL, TG, T.Kolesterol, İnsülin, CRP, HbA1c için grup dağılımları Kolmogorov-Simirnov testi ile değerlendirildi. Grup dağılımlarında normal dağılım gösteren parametreler için Student t testi, İnsülin, CRP gibi normal dağılıma uymayan parametreler için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Yapılacak diğer bir istatistiksel analiz için BKİ düzeylerine göre, fazla kilolu ve obez olarak 2 grup (BKİ düzeyleri, sırasıyla, 25-29,99 ve ≥ 30) ve BKİ düzeyleri $< 24,99$ olan bireylerden de kontrol grubu oluşturuldu. Grupların Kolmogorov-Simirnov testi ile grup dağılımları değerlendirildi. TAK, TOS, OSİ, IL-33, Glukoz, HDL, LDL, TG, T.Kolesterol, HbA1c grup dağılımları arasındaki karşılaştırmalar one way Anova Testi kullanılarak değerlendirildi. İnsülin, CRP normal dağılıma uymadığı için kontrol düzeylerine göre gruplar arası istatistiksel değerlendirme için Kruskal-Wallis nonparametrik test kullanıldı. Gruplar arasındaki korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analizi testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p \leq 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

6. BULGULAR

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

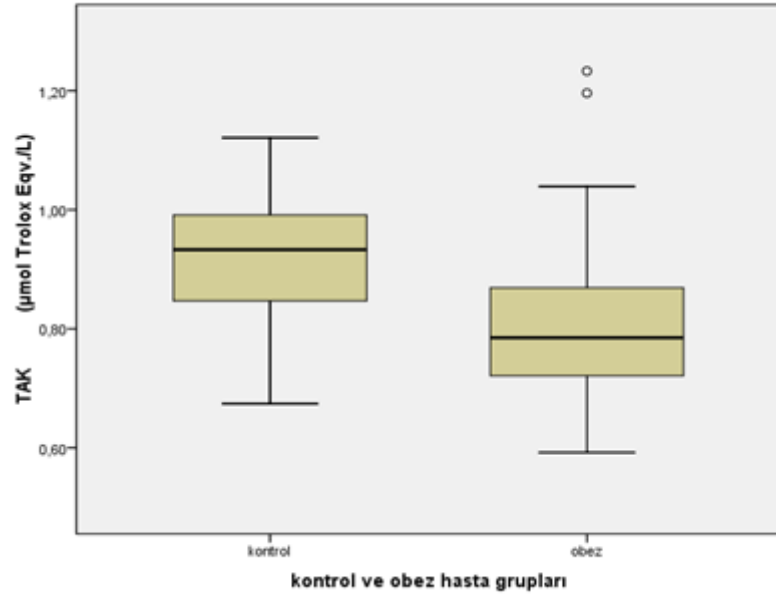
Obez ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$)(Tablo 6.1).

Tablo 6.1'de Kontrol ve obez hasta grupları TAK, TOS, OSİ ortalamaları açısından karşılaştırılarak değerlendirildi.

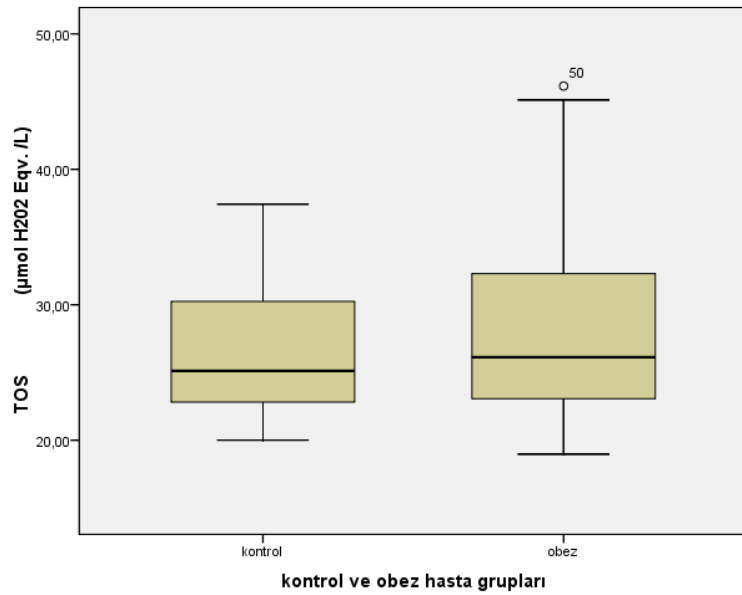
Obez hastaların TAK değerleri ortalaması $0,81 \pm 0,13$ iken kontrol grubu TAK değerleri ortalaması $0,93 \pm 0,11$ idi. Serum TAK seviyeleri açısından hasta grubunda TAK değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p < 0,001$)(Şekil 6.1).

Serum TOS seviyelerine bakıldığında hasta grubunda ($28,26 \pm 6,31$) kontrol grubuna ($26,96 \pm 5,49$) göre rakamsal olarak yükseklik gözleendiği halde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$)(Şekil 6.2).

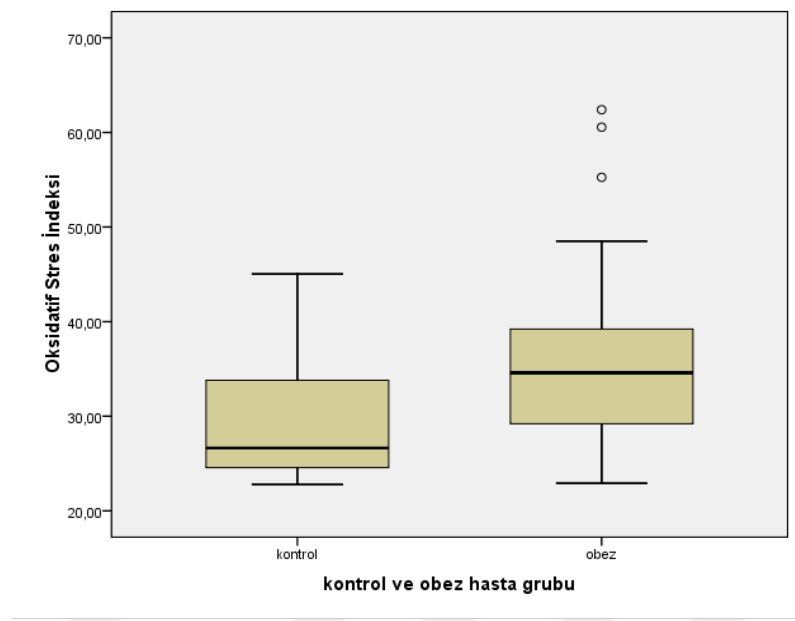
OSİ değerleri ortalamasında ise kontrol grubu ile obez hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$)(Şekil 16). Obez hasta grubunda daha yüksek değerler bulundu.



Şekil 6.1. Kontrol ve Obez hasta gruplarında TAK için boxplot grafiği



Şekil 6.2. Kontrol ve Obez hasta gruplarında TOS için boxplot grafiği



Şekil 6.3. Kontrol ve Obez hasta gruplarında OSİ için boxplot grafiği

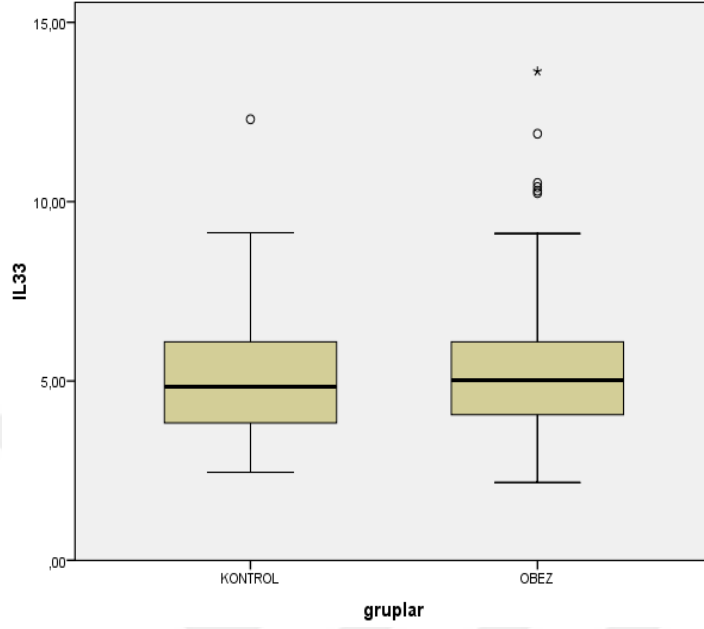
Hasta grubunun CRP değerine ($26,63 \pm 136,80$) bakıldığında rakamsal olarak kontrol grubuna ($4,95 \pm 8,5$) göre 5 kat daha fazla CRP değeri bulunmuştur. Ancak bu fark istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

HbA1c ve glukoz değerleri obez hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

Gruplar arasında HDL-K rakamsal olarak hasta grubunda daha düşük, LDL-K ve Total Kolesterol daha yüksek olmasına karşın istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4).

TG değerleri obez hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Rakamsal olarak IL-33 değerleri hasta grubunda daha yüksek olarak gözlendi ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). (Tablo 6.1) (Şekil 6.4).



Şekil 6.4. Kontrol ve Obez hasta gruplarında IL-33 için boxplot grafiği

Tablo 6.1. Kontrol ve Obez Hasta Grubunun Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Hasta Grubu (ort ± SD) N:61	Kontrol Grubu (ort ± SD) N:24	<i>P</i>
cinsiyet (E/K)	37/ 24	13/11	,586
TAK(μmol Trolox Equiv./L)	0,81 ± 0,13	0,93 ± 0,11	<0,001
TOS(μmol H₂O₂ Equiv./L)	28,26 ± 6,31	26,96 ± 5,49	0,458
OSI	35,63± 8,67	29,23 ± 6,25	<0,001
IL-33(pg/ml)	5,54± 2,4	5,40± 2,24	0,914
Glukoz (mg/dL)	151,96± 69,05	103,44 ± 15,87	<0,001
HDL (mg/dL)	47,65 ± 13,52	53,22 ± 17,82	0,305
LDL(mg/dL)	121,98 ± 37,88	119,35 ± 34,45	0,758
TG (mg/dL)	158,13 ± 85,36	126,14± 82,92	0,035
T. Kol (mg/dL)	198,35± 40,9	195,46 ± 41,36	0,657
İnsülin (μU/ml)	17,21 ± 20,4	10,83 ± 3,86	0,072
CRP (mg/L)	26,63± 136,80	4,95 ± 8,5	0,062
HbA1c (%)	6,86 ± 1,68	5,42 ± 0,47	<0,001

p<0,05 anlamlı kabul edildi.

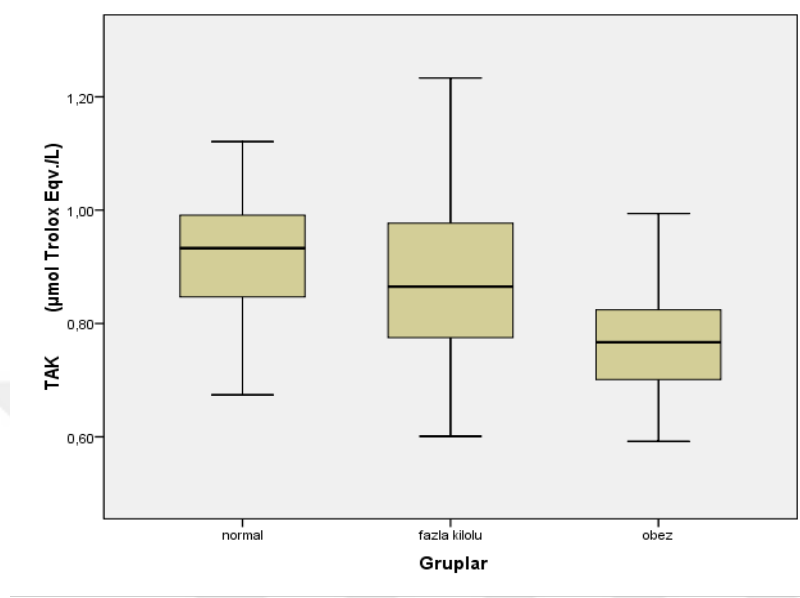
Çalışmanın ikinci aşamasında BKİ'ne göre normal (BKİ <24,9), fazla kilolu (BKİ:25-29,9) obez (BKİ≥30kg/m²) olarak ayrılan 3 grubun TAK, TOS, OSI, IL-33, Glukoz, HDL, LDL, TG, TKol., İnsülin, CRP değerleri karşılaştırılmıştır (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Normal, Fazla Kilolu, Obez Grupların Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırması

		N	Ortalama	Std. Sapma	<i>p</i>
TAK(μmol TroloxEquiv/L)	normal	24	0,93	0,11	<0,001
	fazla	21	0,88	0,16	
	obez	40	0,77	0,10	
TOS(μmol H2O2 Equiv/L)	normal	24	26,97	5,49	0,688
	fazla	21	28,15	4,95	
	obez	40	28,33	6,99	
OSI	normal	24	29,23	6,25	<0,001
	fazla	21	32,84	6,80	
	obez	40	37,09	9,26	
IL-33 (pg/ml)	normal	24	5,40	2,24	0,896
	fazla	21	5,79	2,70	
	obez	40	5,41	2,25	
Glukoz (mg/dl)	normal	24	103,44	15,88	<0,001
	fazla	21	137,12	39,16	
	obez	40	159,76	79,80	
HDL (mg/dl)	normal	24	53,22	17,82	0,350
	fazla	21	48,30	15,46	
	obez	40	47,32	12,59	
LDL (mg/dl)	normal	24	119,35	34,45	0,567
	fazla	21	115,28	30,18	
	obez	40	125,50	41,28	
Trigliserid (mg/dl)	normal	24	126,14	82,92	0,068
	fazla	21	169,20	83,44	
	obez	40	152,32	86,84	
T.Kolesterol (mg/dl)	normal	24	195,46	41,36	0,958
	fazla	21	197,42	35,81	
	obez	40	198,84	43,90	
İnsulin (uU/ml)	normal	24	10,83	3,86	0,198
	fazla	21	14,28	7,16	
	obez	40	18,76	24,61	
CRP (mg/L)	normal	24	4,95	8,46	0,081
	fazla	21	6,71	9,88	
	obez	40	37,09	168,57	
Hemoglobin A1c (%)	normal	24	5,42	0,47	<0,001
	fazla	21	6,69	1,36	
	obez	40	6,95	1,84	

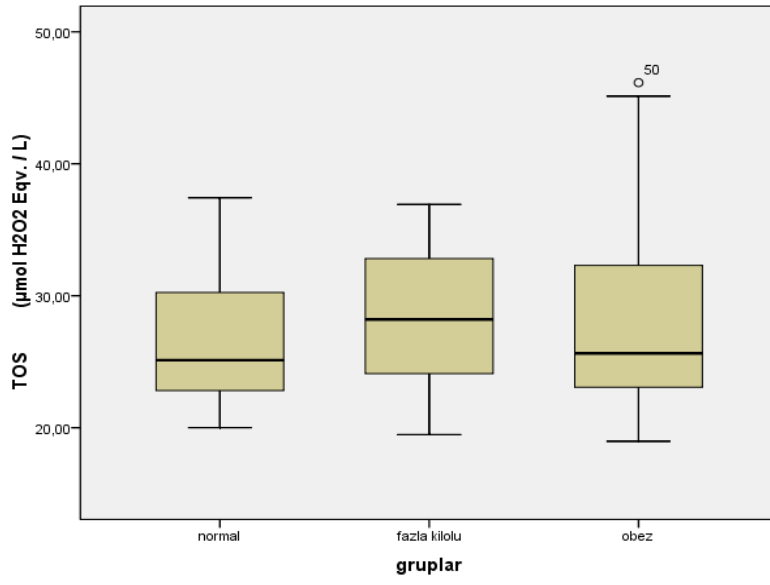
$p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Tablo 6.2'ye bakıldığında, gruplar arasında TAK değerleri arasında anlamlı farklılık görüldü ($p < 0,001$). Farklılık obez hasta grubunun düşük TAK değerlerinden kaynaklanıyordu.

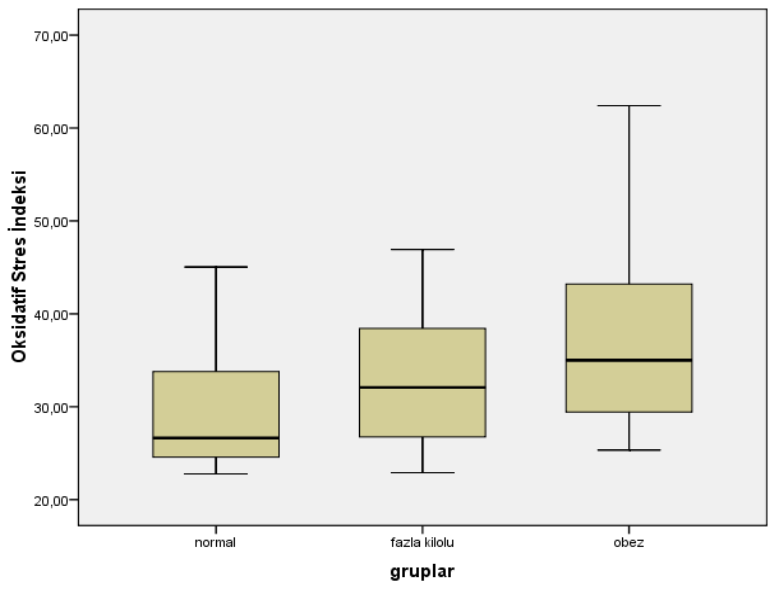


Şekil 6.5. Gruplar arasında TAK için boxplot grafiği

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



Şekil 6.6. Gruplar arasında TOS için boxplot grafiği



Şekil 6.7. Gruplar arasında OSİ için boxplot grafiği

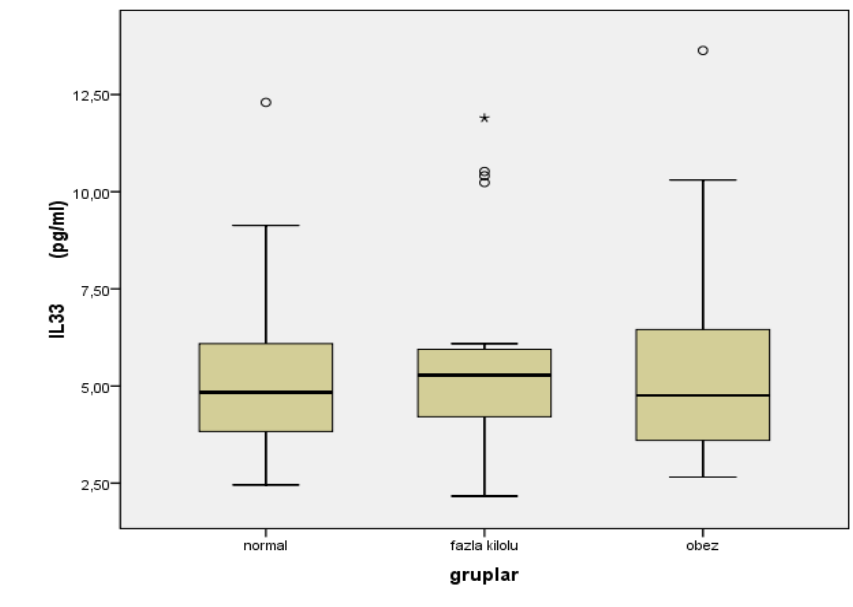
Gruplar arasında HDL-K, LDL-K, TG, Total Kolesterol açısından anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 6.3).

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

HbA1c düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Gruplar arasındaki bu farklılık sağlıklı normal grubun sahip olduğu % 6,5'dan küçük HbA1c düzeyinden kaynaklanmaktadır.

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

Gruplar arasında IL-33 açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.3).



Şekil 6.8. Gruplar arasında IL-33 için boxplot grafiği

Tablo 6.3. Klinik laboratuvar parametreler ile BKİ arasındaki korelasyon ilişkisi

	BKİ	TAK	TOS	OSİ	Glukoz	HDL	LDL	TG	TKol	İnsülin	CRP	HbA1c
BKİ	1											
TAK	-,450*	1										
TOS	,182	,177	1									
OSİ	,440*	-,471*	,774**	1								
Glukoz	,376**	,095	,209	,127	1							
HDL	-,131	,219*	-,342**	-,160	-,230*	1						
LDL	,097	,027	,055	,056	-,231*	,112	1					
TG	,132	,196	,523**	,337**	,310**	,461**	,057	1				
TKol	,078	,068	,115	,053	-,084	,213	,832**	,197	1			
İnsülin	,145	,068	,340**	,372**	,040	-,127	,021	,100	,041	1		
CRP	,216*	,102	-,006	-,066	,098	,019	,046	,018	,067	-,067	1	
HbA1c	,365**	,109	,237*	,128	,754**	,297**	-,077	,299**	,054	,007	,164	1
IL-33	-,050	,012	-,021	,013	-,022	,045	,037	-,107	-,099	-,034	,033	-,116

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

Klinik laboratuvar parametreler ile BKİ arasındaki ilişkiler Tablo 6.3’de korelasyon katsayıları ile birlikte yer almaktadır. Tablo 6.3’e göre:

TAK ile BKİ arasında negatif yönde korelasyon görüldü($p<0.05$).

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

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

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

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

T Kol ile LDL arasında güçlü bir korelasyon görüldü ($p<0.05$).

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

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

HbA1c ile BKİ, TOS, Glukoz ,Trigliserid pozitif yönde, HDL ile negatif yönde korelasyon görüldü ($p<0.05$).

Ölçtüğümüz sitokinlerden IL-33 ile BKİ, glukoz, TAK, TOS, OSİ, T.kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K, CRP, HbA1c arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).



7. TARTIŞMA

Obezite, tüketilenden daha fazla enerji alınması sonucu vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen bir enerji metabolizma bozukluğudur, Şimşek (130). Obezite yüzyılımızın önemli halk sağlığı sorunlarındanıdır. Gelişmişve gelişmekteolan ülkelerde morbidite ve mortalite oranları üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Zayıflama yönündeki toplumsal baskıya ve diyet/kilo verme teknolojilerindeki gelişmelere rağmen obezitenin prevalansı artmakta ve önemini devam ettirmektedir, WHO, Arslan (131,132).

Obeziteye neden olan etkenlerden biri olan oksidatif stres, ROT ile hücrenin antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlikten ortaya çıkar. Obezitede artış gösteren ROT'lar hipotalamik nöronlar üzerinde etkili olarak, açlık ve tokluğun kontrolündeve buna bağlı olarak da vücut ağırlığının kontrolünde etkili olurlar. ROT arttığında, DNA, protein ve lipitlerin oksidasyonu yoluyla hücre zedelenmesi, nekroz ve apoptoz oluşur,Büyükuslu ve Yiğitbaşı(8).

Obezitede, mekanik yük ve miyokardiyal metabolizma arttığından, oksijen tüketimi de artar. Dolayısıyla mitokondriyal solunum kaynaklı süperoksit, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit oluşumunda artış görülür. Obezitenin Oksidatif stresi uyardığı bilinmektedir. Vücut yağ oranı ve BKİ ile orantılı olarak obez bireylerde oksidatif zedelenme biyolojik belirteçleri daha yüksek bulunmuştur. Oksidatif stres ile ilişkili olarak obezitede glutatyon peroksidaz, katalaz, myeloperoksidaz, çinko gibi antioksidanlarda azalma ve oksidanlarda artış olduğu literatürde doğrulanmıştır, Sanchez ve ark. (133)

Obeziteye bağlı oksidatif stres artışı, adipoz dokunun artışı ile orantılıdır. Aşırı yağ birikmesi, yağ hücrelerinden kaynaklanan baskı nedeniyle hücre zedelenmesi oluşturabilir. Hücre zedelenmesi, fazla miktarda sitokinlerin oluşumuyla sonuçlanır. Sitokinlerdokularda lipit peroksidasyonunu artırarak ROT üretimini

gerçekleştirirler. Dolayısıyla sitokin derişimindeki artış, oksidatif stres artışından sorumludur, Avignon ve ark.(134).

Obezite günümüzde yağ hücrelerinden sitokin salınımını uyaran kronik bir inflamatuvar durum olarak düşünölmektedir, Sismanopoulos ve ark. (34). Son yıllarda yapılan çalışmalarla, başlangıçta pasif bir depo olarak düşünölen yağ dokusunun, adipokinlerin sekresyonunda aktif rol oynadığı, diğer dokularda lipit birikmesinde etkili olduğu ve insölin direncini değiştirebileceği anlaşılmıştır, Lacquemant ve ark.(36).

Adipokinler enerji dengesi, lipit ve glukoz metabolizması, anjiyojenez, vasköler yapı ve kan basıncı regölasyonuna katılan yağ hücresinden salgılanan moleköllerdir, Vettor ve ark.(33).

İnterlökin-1 (IL-1) ailesinde yeni tespit edilmiş bir sitokin olan İnterlökin-33 (IL-33) çeşitli dokularda eksprese edilir, Schmitz J ve ark., Miller ve Liew (48,64) ve adipositlerin (Miller ve ark.2010) yanısıra başlıca endotel, epitel ve miyokard gibi stromal hücrelerde bulunur, Miller ve Liew, Carriere (61,135)

IL-33'ün alerji ve otoimmünite gibi durumlarda proenflamatuvar etkili, obezite ve aterosklerozda koruyucu metabolik etkilerinin olduğu gösterilmiştir, Sakashita ve ark. Liew FY ve ark., Miller ve ark., Miller ve ark. (13,69,136,137,).

Bu çalışmada biz yaşları 18 ile 75 arasında değişen (ortalama 45,58± 13,27) 61 obez ve 24 sağlıklı birey olmak üzere toplam 85 kişi üzerinde serum IL-33 konsantrasyonunu araştırdık ve IL-33 ile oksidatif stres belirleme testleri (TAK, TOS, OSİ), inflamasyon belirteci CRP, ana klinik ve metabolik parametreler arasında farklılık ve korelasyon analizlerini yaptık. Çalışmamızda, obezitede IL-33'ün oksidatif streste ki muhtemel rolünü araştırmayı hedefledik.

Obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan en pratik ve en yaygın metot BKİ' dir, Günöz (138). Beden kitle indeksi (BKİ) vöcut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun karesine (m²) bölünmesi ile elde edilen değerdir, Semin(3). DSÖ tarafından yapılan sınıflandırmaya göre; BKİ 25-29,9 arasında olanlar fazla kilolu, 30 ve üzerinde olanlar obez olarak değerlendirilir, 40 üzerinde ise morbid obez kabul edilir, WHO

(17). Bizde çalışma grubumuzu BKİ'ne göre tanımladık ve BKİ verileri kontrol grubunda ortalama $23,52 \pm 0,89$, hasta grubunda ortalama $33,76 \pm 6,15$ olarak bulundu. Hasta grubunun BKİ değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Çalışmamızda obez hastaların 37'si erkek, 24'ü kadınlardan oluşmaktaydı. Cinsiyetler arası anlamlı farklılık bulunmadı. Bu durum DSÖ tarafından bildirilen dünyada obezite yaygınlığı erkeklerde %10-20, kadınlarda ise % 10-25 arasında olmasıyla uyumludur, Apay ve Pasinlioğlu (139).

Serbest radikallerin meydana getirdiği hasarı engellemeye çalışan antioksidanların bir kısmı enzim, bir kısmı ise enzim olmayan moleküllerden oluşmuştur. Vücudun antioksidan/oksidan durumu antioksidan enzimlerin aktivitesi ve antioksidan/oksidan moleküllerin konsantrasyonu ayrı ayrı ölçülerek değerlendirilebilmekle beraber, genel antioksidan/oksidan durumu total antioksidan kapasite (TAK), Erel (122) ve total oksidan seviye (TOS), Erel (102) ölçümü ile daha kolay değerlendirilebilmektedir. Bizde sağlıklı normal bireylere kıyasla obez bireylerde oksidan/antioksidan durumu değerlendirmek için Total Oksidan Seviye (TOS) , belirteçlerini kullandık.

Cătoi ve ark. 2013 yılında herbiri 23 kişiden oluşan morbid obez ve normal kilolu sağlıklı kontrol grubunda TAK, TOS, NO inceleme sonucu morbid obez hastalarda normal ağırlıklı sağlıklı gruba kıyasla TAK düzeyini ($p < 0.001$), daha düşük, serum NO ve TOS değerlerini daha yüksek ($p < 0.001$) bulmuşlardır, Cătoi AF ve ark. (140).

Aynı sene Pirgon ve ark. Non alkolik yağlı karaciğer (NAYKH) hastalığı olan ve olmayan 46 yetişkin obez ve 29 kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada TAK ölçümleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında obez grupta TAK düzeylerinin azalmış olduğunu ve TOS ve OSI ölçümleri non NAYKH obez ve kontrol grubuna göre NAYKH obez grubunda daha yüksek olduğunu saptamışlardır, Pirgon ve ark.(141).

Bir başka çalışmada ise insülin direnci olmayan 38 obez çocuk (21 erkek,17 kız, ortalama yaş $9,4 \pm 3,8$ yıl) ve kontrol grubu olarak 51 normal kilolu çocuk (25 erkek,

26 kız, ortalama yaş 9,3±3,9 yıl) çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada, obez çocukların normal kilolu çocuklardan daha düşük TAK değerine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Obez ve kontrol grubu arasında TOS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz iken OSİ obez grupta daha yüksek bulunmuştur, Demir ve ark. (142).

Bu çalışmaların sonuçları bizim obez hasta grubunda TAK seviyelerinin düşük olduğu bulgumuzu desteklemektedir. Sonuç olarak, çalışmamızda obez hastalarda TAK'ın sağlıklı kişilere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Fazla kilolu ve obez hastaların ayrımlandığı alt grup analizine bakıldığında, düşük TAK değerinin BKİ ≥ 30 olan obez hasta grubundaki düşük TAK değerlerinden kaynaklandığı görülmüştür.

Serum TOS seviyelerine bakıldığında hasta grubunda ($28,26 \pm 6,31$) kontrol grubuna ($26,96 \pm 5,49$) göre rakamsal olarak yükseklik gözlendiği halde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. OSİ değerleri ortalaması ise obez hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olarak saptandı ($p < 0,001$). Artmış OSİ düzeyinin obez grubunda değişmeyen TOS düzeylerine rağmen anlamlı şekilde düşen TAK düzeylerinden kaynaklandığı söylenebilir. OSİ değerinin, TOS düzeylerinden daha anlamlı bir gösterge olduğu düşünülmektedir. Demir ve ark. nın obez hastalarda yaptıkları çalışmada da benzer şekilde TOS değeri değişmediği halde OSİ değerinin anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir, Demir ve ark. (142).

Obezitede üretilen OS farklı mekanizmalardan kaynaklanabilir. Bunlardan ilki yağ asitlerinin peroksizomal ve mitokondrial oksidasyonunda üretilen ROT'tür. Diğer mekanizma, oksijenin aşırı tüketilmesi ile mitokondride elektron transport zinciri ve Oksidatif fosforilasyon sonucu üretilen serbest radikallerdir. Ayrıca lipidten ve karbonhidrattan zengin diyetinde ROT ürettiği bilinmektedir. Lipidten zengin diyet oksijen metabolizmasını bozmaktadır. Ayrıca adipoz dokusu artışı üzerine, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutation peroksidaz (GPx) ve antioksidan enzim aktivitesi, önemli ölçüde azalmış olduğu saptanmıştır, Sanchez ve ark.(133).

Çalışmamızda obezlerden oluşan çalışma grubunun kan glukoz ve HbA1c düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Yüksek kan glukoz ve HbA1c düzeylerinin BKİ artışıyla pozitif yönde korele olduğu gözlemlendi.

Obezite, tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmasının yanı sıra, kişide diyabet gelişeceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür. Tüm obezlerde tip 2 diyabet olmasa da, tip 2 diyabetli hastaların büyük çoğunluğu obezdir, Smith(143). Bizim çalışmamızda da obez hasta grubunda gözlenen HbA1c değerleri ($6,86 \pm 1,68$) obezite ve diyabet ilişkisini doğrulamaktadır.

Obezite ve lipid metabolizması değişikliği arasındaki ilişki çok iyi bilinmektedir. Genel olarak obez kişilerde açlık plazma trigliserid düzeyleri yükselme ve HDL-kolesterol düzeyleri azalma eğilimindedir, Despre's, Pi-Sunyer (144,145). Bizim çalışmamızda da obez grupta serum trigliserid değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik gösteriyordu ($p < 0.05$). Diğer lipid parametrelerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da obez hasta grubunda HDL kolesterol düzeyleri daha düşük, Total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri daha yüksek bulunmuş ve obezitede gözlenen dislipidemi tablosunu doğrulamıştır.

Önceki rat çalışmaları yağlanma, obezite ile ilişkili inflamasyon, insülin direnci ve tip 2 diyabete karşı IL-33'ün koruyucu rolünü göstermektedir, Miller ve Liew, Miller ve ark. (13,135). IL-33'ün bu koruyucu etki mekanizmaları tam olarak anlaşılmış değildir. Obezitede, IL 33 düzeyleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışmada farklı sonuçlar bulunmuş ve etyopatolojiye dönük ilave çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir, Zeyda M ve ark. (25), Hasan ve ark. (12), Miller ve Liew, Miller ve ark. (13,135). Literatürde obezitede gözlenen Oksidatif stress durumunda IL 33 düzeyleri bilinmemektedir.

Zeyda ve ark.'nın 2013 yılında yaptıkları bir çalışma da morbid obez kişilerde IL-33 düzeyinin değişmediği buna rağmen sST2 düzeyinin arttığını bulunmuştur, Zeyda M ve ark. (25).

Hasan A. ve ark ise 2014 yılında ilk kez fazla kilolu kişilerde IL-33'ün düştüğünü ve bu düşüşün obez kişilere karşın fazla kilolu kişilerde daha belirgin olduğunu

saptamışlardır. Fazla kilolu kişilerde IL-33'ün düşük seviyeleri için olası yorum sahte reseptör sST2'nin artmış seviyelerinin varlığı olduğu düşünülmüştür, Hasan ve ark. (12). Biz bu çalışmamızda obez kişilere ait IL-33 düzeyleri normal kilolu kişilerden yüksek bulduk ancak aradaki fark istatistiki açıdan anlamlı değildi.

Hasan A. ve ark. diyabetli olmayan zayıf ve fazla kilolu kişilerde IL-33'ün BKİ ve vücut ağırlığı arasında negatif korelasyon tespit etmelerine karşın diyabetli obezlerde IL-33 ve BKİ veya vücut ağırlığı arasında ilişki bulamamışlardır ve bu durumun artmış sST2 seviyeleri nedeniyle olmuş olabileceğini varsaymışlardır, Hasan ve ark. (12). Biz çalışmamızda obezlerde IL-33 düzeyi ile BKİ arasında herhangi bir korelasyon bulamadık.

Miller ve ark, HbA1c ile IL-33 arasında negatif korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Bu durum, IL-33'ün glukoz regülasyonunda rol oynayabildiğini ve böylece insülin direncinin gelişmesini önleyen moleküler mekanizmaları kapsayabildiğini düşündürür. Diyabetli obez farelere IL-33 uygulanması açlık kan glukoz düzeyini azalttığı ve glukoz ile insülin toleransını geliştirdiğini gösteren önceki bulgularla uyumludur, Miller ve Liew, Miller ve ark. (13,135). Biz çalışmamızda obezlerde IL-33 düzeyi ile HbA1c arasında herhangi bir korelasyon bulamadık.

Yağ hücresi ve dokusu; pasif enerji deposu ve aktif metabolik bir endokrin organ olarak görev yapmaktadır. Yağ dokusunda üretilen adipokinler arasındaki dengenin korunması, glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazi açısından önemli rol oynamaktadır. Adipokinler; enerji dengesinin korunmasıyla ilişkili olup obezite ve beraberinde görülen rahatsızlıkların tedavileri açısından potansiyel hedef moleküllerdir, Montague ve Rahilly, Polson ve Thompson (146,147)

Dahası, Miller ve ark çalışmasında genetik olarak obezdiyabetik (ob/ob) farelere IL-33 verilmesi koruyucu metabolik etkilere yol açmıştır: azalmış adipozite, azalmış açlık şekeri, glukoz ve insülin toleransında düzelmeye neden olmuştur, Miller ve ark(64).

Son yıllarda katlanarak artan obezite insidansı beraberinde obeziteyi önleme, etyopatogenezini aydınlatma ve tedavi seçeneklerini çoğaltma anlamında

çalışmaların hız kazanmasına yol açmıştır. Multidisipliner çalışmaların katkısı ile yağ dokusuna bakış değişmiş, sitokinlerin keşfi ile yağ dokusu endokrin bir organ olarak algılanmıştır. IL-1 ailesine ait bir sitokin olan IL-33 ile ilgili literatürde çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yükselmiş serbest yağ asitleri, ER stres, oksidatif stres, ve inflamasyon gibi faktörlerin sebep olduğu doku hasarı hücre nekrozuna ve biyolojik olarak aktif IL-33 salınımına yol açabilirler, Miller ve ark (64).

Bu çalışma ile IL-33'ün obezitedeki rolü hakkında yapılan araştırmalara katkı sağlamayı amaçladık. IL 33'ün obezitede muhtemel antioksidan, antiinflamatuvar ve koruyucu metabolik etkilerinin daha net ortaya konulabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır.



SONUÇLAR

1.Çalışmamıza obez olgularla, sağlıklı kontrol grubudahil edilmiştir. Hastaların gruplandırması BKİ'ne göre yapılmıştır.

2.Bu çalışmada tüm grupların BKİ, glukoz, insülin, TG, Total kolesterol, HDLkolesterol, LDL kolesterol, HbA1c, CRP, TAK, TOS ve IL-33 seviyeleri ölçülmüştür.

3.Tek tek tüm parametrelerin sonuçları obez hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda kıyaslanmıştır. Böylece IL-33, CRP, TAK, TOS, lipid parametrelerine obezite ile ilişkisinin açıklanması amaçlanmıştır.

4.Obezite düşük düzeyde inflamatuvar bir durum olarak değerlendirildiğinden, tüm gruplarda CRP ve IL-33 düzeyleri incelenmiştir.

CRP düzeyleri karşılaştırıldığında obez grupta($26,63 \pm 136,80$)kontrol grubuna($4,95 \pm 8,5$) göre rakamsal olarak yüksek olmasına karşın anlamlı bir farklılık($p:0,062$)bulunamamıştır.

Obez grubun sağlıklı kontrol grubuna göre IL-33 düzeylerinin değişmediği ve izlenen parametrelerin IL-33 ile korelasyon göstermediği gözlenmiştir.

Obezitede kontrol grubuna göre TOS düzeyinin değişmediği fakat antioksidan kapasitenin(TAK) istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azaldığı saptandı. Bu durum Total Oksidatif Stres indeksinin artmasıyla sonuçlandı.

Obezitede IL 33'ün koruyucu metabolik etkisi ve antioksidan etkisinin ortaya konması için ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, June, 3–5, 1997). Geneva: WHO.
- 2- Akbulut G.,Özmen M.,Besler T.Obezite.Bilim Teknik Dergisi.3:2-15,2007.
- 3-Semin İ. Obezite Fizyolojisi. Archives of Clinical Toxicology 1(1): 2-7, 2014
- 4-Pihl E, Zilmer K, Kullisaar T, Kairane C, Ma`gi A and Zilmer M. Atherogenic inflammatory andoxidative stres markers in relation to overweight values in male former athletes. Inter J Obes (Lond) 30(1):141-146,2006
- 5-Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Pharmacogn Rev 4(8):118-126,2010.
- 6-Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol 39(1):44-84, 2007.
- 7-Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome.JClinInvest 114(12):1752-1761, 2004.
- 8-BüyüksuluN.,Yiğitbaşı T. Reaktif Oksijen Türleri ve Obezitede Oksidatif Stres. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 5(3):197-203,2015.
- 9-Cruz CM, Rinna A, Forman HJ, Ventura AL. ATP activates a reactive oxygen species dependent oxidative stres response and secretion of proinflammatory cytokines in macrophages, J BiolChem 282(5): 2871-9,2007.
- 10-Huffman FG, Whisner S, Zarini GG, Nath S. Waist circumference and BMI in relationto serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in Cuban

Americans with and without type 2 diabetes. *Int J Environ Res Public Health* 7(3): 842-52,2010.

11-Kesikli SA,Güç D. Steril İnflamasyon ve İnflamazom.ANKEM Derg 25(Ek 2):102-109, 2011.

12-Hasan A, Al-Ghimlas F, Warsame S, Al-Hubail A, Ahmad R, Bennakhi A et al. IL-33is negatively associated with the BMI and confers a protective lipid/metabolic profile in non-diabetic but not diabetic subjects.*BMC Immunol* 10:15-19, 2014.

13-Miller AM, Asquith DL, Hueber AJ, Anderson LA, Holmes WM, McKenzie AN et al.Interleukin-33 induces protective mice.*CircRes* 107(5):650-658, 2010.

14- World Health Organization. Obesity and Overweigh Fact sheet No 311 May 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>

15-Türkiye İstatistik Kurumu.Basın Odası Haberleri 58,2015.

16-Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı (2014-2017) Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ankara 773:13-14, 2013”

17-World Health Organization. Obesity: Preventing andManaging the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, Switzerland World HealthOrganization Technical Report Series 894,2000.

18-Taşan E. Obezitenin tanımı, değerlendirme yöntemleri ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 1(37):1-4, 2005.

19-Schrauwen P, Westerterp KR. The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. *Br J Nutrition* 84:417-427,2000.

20-Olcay G. Obezite ve Çevresel Faktörler. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2: 1-4, 2003.

21-Guyton AC, Hall JE. *Textbook of MedicalPhysiology*. İstanbul, Nobel Kitapevi 797-800, 2001:

- 22-Fassino S, Abbate Daga G, Pierrò A, Leombruni P, Rovera GG. Anger and personality in eating disorders. *J Psychosom Res* 51:757-764,2001.
- 23-Lowe MR. The effects of dieting on eating behavior: A three-factor model. *Psychological Bulletin* 114:100-121,1993.
- 24-Efil S. Sağlık çalışanlarında obezite sıklığı ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi s11,2008
- 25-Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. 20. basım. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul,2002.
- 26-Ergün A. Yağ hücresinden salgılanan maddeler, rezistin ve insülin direnci. *A Ü Tıp F Mecmuası* 56(1):25-30,2003.
- 27-Buse JB., Polansky KS, Burant CF. Williams Textbook of Endocrinology 3.edition.. Sanders, NY USA. p.1427-85, 2003.
- 28-Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC .Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419,1985.
- 29-Onat A, Türkiyede Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi. *Türk Kardiyoloji Dergisi* 31 (5):279-289, 2003.
- 30-Frayn KN, Williams CM, Arner P. Are increased plasmanon-esterified fatty acid concentrations a risk marker for coronary heart disease and other chronic diseases. *ClinicalScience* 90:243-253,1996.
- 31-Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 46:3-10,1997.
- 32-Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Adams-Huet B, Grundy SM . Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men wit NIDDM. *Diabetes* 45:1684-1693,1996.
- 33-Vettor R, Milan G, Rossato M., Federspil G. Adipocytokines and insulin resistance. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 22:3-10,2005.

- 34-Sismanopoulos N1, Delivanis DA, Mavrommati D, Hatziagelaki E, Conti P, Theoharides TC. Do mast cells link obesity and asthma. *Allergy* 68: 8–15,2013
- 35-Chen XD, Lei T, Xia T, Gan L, Yang ZQ. Increased expression of resistin and tumor necrosis factor-alpha in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and AMP pathway. *Diabetes Obes Metab* 6:271-79,2004.
- 36-Lacquemant C, Vasseur F, Leprêtre F, Froguel P. Adipocytokines, obesity and development of type 2 diabetes. *Med Sci (Paris)* 21:10-8,2005.
- 37-Huleihel M1, Lunenfeld E, Levy A, Potashnik G, Glezerman M. Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and in-fertile men. *Fertil and Steril* 66 (1): 135-139,1996.
- 38-Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M: İnterlökin-ler. *T Klin Med Sci* 18: 77-81,1998.
- 39-Kuby, J., *Immunology*. W.H. Freeman and Company s.245, 1992.
- 40-Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In: Stites DP, Terr AI, ed. *Basic and Clinical Immunology* 105-123,1994.
- 41-Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. *Cellular and Molecular Immunology Philadelphia*. WB Saunders Company 240-261,1994.
- 42-Nororiha IL, Niemir Z. Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease: *Nephrol Dial Transplant* 10: 775-786,1995.
- 43-Ata A. Obezite ve metabolik sendromda sitokinlerin rolü.(d.tez) Ankara,2007.
- 44-Feyyaz Önder, Ercan Keskin. İnterlökinlerin biyolojik etkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi* 9:127-138,2006.
- 45-Aydıntuğ O. *Klinik Bilimlere Giriş. İmmünoloji. Sitokinler (Ankara)* s.85-101,1997

- 46-Onda H, Kasuya H, Takakura K, Hori T, Imaizumi T, Takeuchi T et al. Identification of genes differentially expressed in canine vasospastic cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 19(11):1279-88,1999.
- 47-Baekkevold ES, Roussigné M, Yamanaka T, Johansen FE, Jahnsen FL, Amalric F et al. Molecular Characterization of NF-HEV, a Nuclear Factor Preferentially Expressed in Human High Endothelial Venules. *Am J Pathol* 163(1): 69–79,2003.
- 48-Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 23(5): 479-490,2005.
- 49-Chackerian AA, Oldham ER, Murphy EE, Schmitz J, Pflanz S, Kastelein RA. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J Immunol* 179:2551-2555,2007.
- 50-Ali S, Huber M, Kollewe C, Bischoff SC, Falk W, Martin MU. IL-1 receptor accessory protein is essential for IL-33- induced activation of T lymphocytes and mast cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:18660-18665,2007.
- 51-Hueber Axel Johannes. The role of the cytokines IL-17A and IL-33 In inflammatory arthritis and psoriasis. PhD thesis, 2011,
- 52-Oboki K, Nakae S, Matsumoto K, Sait H. IL-33 and Airway Inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res* 3:81-88,2011.
- 53-Iwahana H, Yanagisawa K, Ito-Kosaka A, Kuroiwa K, Tago K, Komatsu N et al. Different promoter usage and multiple transcription initiation sites of the interleukin-1 receptor-related human ST2 gene in UT-7 and TM12 cells. *Eur J Biochem* 264:397-406,1999.
- 54-Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, Saito H, Nakae S. IL-33 and IL-33 Receptors in Host Defense and Diseases. *Allergology International* 59:143-160,2010.

55-Stolarski, Bartosz. The role of IL 33/ST2 pathway in innate immune response in airway inflammation. PhDthesis,2011,

56-Talabot-Ayer D,Lamacchia C,Gabay C,Palmer G. Interleukin-33 is biologically active independently of caspase-1 cleavage. J BiolChem,2009.

57-Li H, Willingham SB, TingJP, Re F. Cuttingedge:Inflammasome activation by alumandalum's adjuvant effect are mediated by NLRP3. J Immunol 181:17-21,2008.

58-Bieghs V ve Trautwein C. The innate immune response during liver inflammation and metabolic disease. Trends in Immunology 34:446-452,2013.

59-Saluja R, Khan M, Church MK, Maurer M. The role of IL-33 and mast cells in allergy and inflammation. ClinTranslAllergy 5:33,2015.

60-Prefontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, Audusseau S, Olivenstein R, Halayko AJ et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. J Immunol 183:5094-5103,2009.

61-Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacorre DA, Americh L, Aguilar L et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 104:282-287,2007.

62-Lee EJ, So MW, Hong S, Kim YG, Yoo B, Lee CK. Interleukin-33 acts as a transcriptional repressor and extracellular cytokine in fibroblast-like synovio cytes in patients with rheumatoid arthritis.Cytokine 77:35-43,2015.

63-Yang Z, Liang Y, Xi W, Li C, Zhong R. Association of increased serum IL-33 levels with clinical and laboratory characteristics of systemic lupus erythematosus in Chinese population.Clin Exp Med 11(2):75-80,2011.

64-Miller AM. Role of IL-33 in inflammationanddisease. Miller Journal of Inflammation 8:22,2011.

65-Ellen O. Weinberg, Masahisa Shimpo, Gilles W. De Keulenaer,Catherine MacGillivray, Shin-ichi Tominaga,Scott D. Solomon et al. Expression and

Regulation of ST2, an Interleukin-1 Receptor Family Member, in Cardiomyocytes and Myocardial Infarction. *Circulation* 106(23): 2961–2966,2002.

66-Pushparaj PN, Tay HK, H'Ng SC, Pitman N, Xu D, McKenzie A, et al. The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic shock. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:9773-9778,2009.

67-Kuhn E, Addona T, Keshishian H, Burgess M, Mani DR, Lee RT et al. Developing multiplexed assays for troponin I and interleukin-33 in plasma by peptide immuno affinity enrichment and targeted mass spectrometry. *ClinChem* 55:1108-1117,2009.

68-Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT: IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J ClinInvest* 117:1538-1549,2007.

69-Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med* 205:339-346,2008.

70-McLaren JE, Michael DR, Salter RC, Ashlin TG, Calder CJ, Miller AM et al. IL-33 reduces macrophage foam cell formation. *J Immunol* 185:1222-1229,2010.

71-Peelman F, Waelput W, Iserentant H, Lavensa D, Eyckermana, Zabeau L et al. Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases. *Prog Lipid Res* 43:283-301,2004.

72-Toprak DE. İmmun ve metabolik regülasyon arasındaki karmaşık ilişki multiple skleroz patogenezinde Leptinin rolü. *Cerrahpaşa Öğrenci Bilimsel Dergisi* 3:4,2010.

73-Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets* 5:241-50,2004.

74-Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 88(6):2714-8,2003.

- 75-Berg AH, Combs TP, Du XL, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 7(8):947-53,2001.
- 76-A.Fukuhara, M. Matsuda, M. Nishizawa, K. Sagawa, M. Tanaka and K. Kishimoto et al., Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin, *Science* 307:426–430,2005.
- 77-Schaffler A, Neumeier A, Herfarth H, Furst A, Scholmerich J, Buchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Bba-Gene Struct Expr* 1732(1-3):96-102,2005.
- 78-Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome - Ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes* 57(4):801-8,2008.
- 79-Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A, Pagano C, Federspil G et al. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes Res* 10(11):1095-103,2002.
- 80-Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *ClinSci (Lond)* 109(3):243-56,2005.
- 81-Rosen BS, Cook KS, Yaglom J, Groves DL, Volanakis JE, Damm D, White T, Spiegelman BM. Adipsin and complement factor D activity: an immune-related defect in obesity. *Science* 244:1483-7,1989.
- 82-Antuna-Puente B, Feve B, Fellhai S, Bastard JP. Obesity, inflammation and insulin resistance: Which role for adipokines. *Therapie* 62:285-92,2007.
- 83-Yenigün M. Her yönüyle kardiovasküler diabet. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri; 2010.
- 84-Fearon IM, Faux SP. Oxidative stress and cardiovascular disease: novel tools give (free) radical insight. *J Mol Cell Cardiol* 47:372-81,2009.

- 85-Higdon JV, Frei B. Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? Arterioscler Thromb Vasc Biol 23: 365-7,2003.
- 86-Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrineorgan. Mol Cell Endocrinol 316: 129-39,2010.
- 87-Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J ClinEndocrinol Metab 89: 2548-56,2004.
- 88-Öğüt S. Yaşlılık ve oksidatif stres. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg 19(2):68-74,2012.
- 89-Antmen EŞ. Beta Talasemide Oksidatif Stres T.C.Çukurova Üniversitesi. SağlıkBilimleri Enstitüsü Biyokimya ABD. YLTezi. Adana,2005.
- 90-Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi . YYU Vet Fak Derg 15 (12):91-96,2004.
- 91-Altan N.,Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. Turk J Biochem 31(2);41-45,2006.
- 92-EmecenÖ .Astımlı Hastalarda Serum Total Oksidan /Antioksidan Status ve ECP Düzeylerinin Değerlendirilmesi. T.C.Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı. (uzmanlık tezi). İstanbul,2009.
- 93-Seven A, Candan G. Antioksidan savunma sistemleri.Cerrahpasa Tıp Derg 27 : 41-50,1996.
- 94-Yalçın AS. Antioksidanlar: Klin Gelis 11: 342-6,1998.
- 95-Simsek F. Serbest oksijen radikalleri, antioksidanlar ve lipit peroksidasyonu. T Klin Pediatri 8:42-7,1999.
- 96-Akkus D. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza yayımları 1-73,1995.

- 97-Aydoğdu A. Deneysel Miyoglobinin Akut B6brek Yetmezliğinde eksojen melatoninin b6brek fonksiyonuna etkisi (tez). T6 Sağlık Bilimleri Enstit6s6. Edirne,2003.
- 98-Knapen M.F.C.M, Zusterzeel P.L.M, Peters W.H.M,Steeegers E.A.P. Glutathione and Glutathione-Related Enzymes in Reproduction. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology82: 171-184,1999.
- 99-Young I.S, Woodside J.V. Antioxidants in health and disease, J Clin Pathol 54:176-186.2001.
- 100-Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and The Mammalian Thioredoxin System. Free Radical Biology and Medicine 31(11): 1287-1317,2001.
- 101-Derviş E. Oral Antioksidanlar. Dermatoz 2(1):263-267,2011.
- 102-Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidantstatus. ClinBiochem 38:1103-11,2005.
- 103-Işık A, Selek ř. Total Antioxidant Response and Oxidative Stress in Patients with Rheumatoid Arthritis. F. 6. Sağ. Bil. Derg 21(2):67-73,2007.
- 104-Bustamante J1, Guerra L, Bredeston L, Mordoh J, Boveris A. Melanin content and hydroperoxide metabolism in human melanoma cells. Exp Cell Res 196(2):172-6,1991.
- 105-Tuma DJ1. Role of malondialdehyde-acetaldehyde adducts in liver injury. Free Radic Biol Med 32(4):303-8,2002.
- 106-Psotov6 J1, Zah6lkov6 J, Hrb6c J, Sim6nek V, Bartek J. Determination of total antioxidant capacity in plasma by cyclic voltammetry. Two case reports. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 145(2):81-3,2001.
- 107-Sacks DB. Carbohydrates. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 351-374,1996.

- 108-Knudson PE, Weinstock RS. Carbohydrates. In: Henry JB, ed. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders 211-223,2001.
- 109-Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. Nature Reviews 4:193-205,2005.
- 110-Ng DS. Treating low HDL - From bench to bedside. Clinical Biochemistry 37:649-659,2004.
- 111-Bachorik PS. Measurement of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. In: Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH, eds. AACC Press 12:245-263,2000.
- 112-Ginsberg HN. New perspectives on atherogenesis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. Circulation 106(16):2137-42,2002.
- 113-Greiling H, Gressner AM, eds. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3rd ed. Stuttgart/New York: Schattauer Verlag 1995
- 114-Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Obezite, Lipid Metabolizması ve Hipertansiyon Çalışma Grubu. Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Klavuzu Ankara,2015.
- 115-Edward T.H. CRP as a Mediator of Disease. Circulation 109:11-14,2004.
- 116-Gumusdis G, Doganavsargil E. Klinik Romatoloji kitabında sayfa:148,1999.
- 117-Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. Atherosclerosis 149:139-150,2000.
- 118-Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Lancet 349:462-466 ,1997.

119-Lang DA, Matthews DR, Peto J, Turner RC. Cyclic oscillations of basal plasma glucose and insulin concentrations in human beings. *N Engl J Med* 301:1023-1027,1979.

120-Lippincott's Illustrated Review:Biochemistry, second Edition, by Pamela C. Champe and Richard A, Harvey, J.B. Lippincott company, PA 269-277,1994.

121-Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 18:896-909,1995.

122-Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radicalcation. *ClinBiochem* 37: 277-85,2004.

123-Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 100(1):61-64,2005.

124-Remalay AT. Lipids, Lipoproteins, Apolipoproteins, and Other Cardiovascular Risk Factors. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 5rd ed. Philadelphia: WB Saunders 766-788,2012.

125-Price CP, Trull AK, Berry D, Gorman EG. Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein. *J Immunol Methods* 99:205-211,1987.

126-Eda S, Kaufmann J, Roos W, Pohl S. Development of a New Microparticle-Enhanced Turbidimetric Assay for C-reactive Protein with Superior Features in Analytical Sensitivity and Dynamic Range. *J Clin Lab Anal* 12:137-144,1998.

127-Tietz NW. *Clinical Guide To Laboratory Tests*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co 366-367,1995.

128-Zander R, Lang W, Wolf HU. Alkaline haematin D-575, a new tool for the determination of haemoglobin as an alternative to the cyanhaemoglobin method. I. Description of the method. *Clin Chim Acta* 136:83-93,1984.

129-Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, Wilke AL, Rohlfing CL, Wians FH et al. Interlaboratory standardization of measurements of glycohemoglobins. Clin Chem 38:2472-2478,1992.

130-Şimşek F, Betül U, Merih B, Gülnar S. Ankara’da bir ilköğretim okulu ve lisede obezite sıklığı. Ankara Tıp Fakültesi Mecmuası 58: 163- 166,2005.

131-World Health Organization. Global Strategy On Diet, Physical Activity And Health France, 2004.

132-Arslan M, Baskal N, Çorakçı A, Görpe U, Korugan Ü, Orhan Y et al. Ulusal Obezite Rehberi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Çalışma Grubu,Knoll Alman İlaç ve Ecz. Tic. Ltd. St, İstanbul, 1999.

133-Sanchez AF,Santillan EM, Bautista M, Soto JE, Gonzales AM,Chirino CE et al.Oxidative Stress,and Obesity.Inf.J.Mol.Sci 12(5):3117-3132,2011.

134-Avignon Hokayem, Bisbal C, Lambert K. Dietary antioxidants:do they have a role to play in the on goingfightagainstabnormal glucosemetabolism? Nutrition. 2012;28(7-8):715-721.).

135-Miller AM, Liew FY: The IL-33/ST2 pathway–A new therapeutic target in cardiovascular disease. Pharmacol Ther 131(2):179–186,2011.

136-Sakashita M.Yoshimoto T,Hirota T,Harada M,Okubo K, Osawa Y,et al. Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis. Clinical & Experimental Allergy 38:1875–1881,2008.

137-Liew FY, Nick I. Pitman & Iain B. McInnes Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family .Nature Reviews Immunology 10: 103-110,2010.

138-Günöz H. Çocuk ve Adolesanlarda Obezite. Aktüel Tıp 6: 58- 62,2001.

139-Apay SA, Pasinlioğlu T. Obezite ve gebelik. TAF Prev Med Bull 8(4):345-350,2009.

140-Cătoi AF, Pârvu A, Galea RF, Pop ID, Mureşan A, Cătoi C. Nitric oxide, oxidant status and antioxidant response in morbidly obese patients: the impact of 1-year surgical weight loss. *Obes Surg* 23(11):1858-63,2013.

141-Pirgon Ö., Bilgin H., Cekmez F., Kurku H., Dundar BN. Association Between Insulin Resistance and Oxidative Stress Parameters in Obese Adolescents with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5(1):33-39,2013.

142-Demir AD, Erenberk U, Özgen İ, Özkaya E, Türkmen AV, Dündaröz MR et al. Total antioxidant and oxidant status in obese children without insulin resistance. *Dicle Med J* 41(2):257-261,2014.

143-Smith SR. Obesity: The endocrinology of obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1996; 25: 921-42.

144-Despre's JP. Dyslipidemia and obesity. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 8:629- 660,1994.

145-Pi-Sunyer FX. Short term medical benefits and adverse effects of weight loss. *Ann Intern Med* 119:722-726,1993.

146-Montague C T, Rahilly SO. Causes and Consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 49: 883- 888,2000.

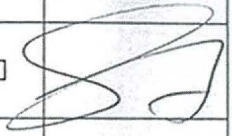



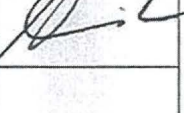
147-Polson DA, Thompson MP. Macronutrient composition of the diet differentially affects leptin and adiponutrin mRNA expression in response to meal feeding. *J Nutr Biochem* 15: 242-24 6,2004.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	25.06.2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	25.06.2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 335	Tarih: 25.06.2015				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

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

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

* :Toplantıda Bulunma