T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

OBEZ KİŞİLERDE KİLO KAYBI SIRASINDA RESİSTİN, APELİN VE SREBP DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİM

Dr. Sena ERDUHAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ebubekir BAKAN

ERZURUM-2022

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Adı, Soyadı :	Sena ERDUHAN	**Sınav tarihi:** 13. / 01. / 2022
Anabilim Dalı :	Tıbbi Biyokimya	
Tez Danışmanı :	Prof. Dr. Ebubekir BAKAN	
Tezin Konusu :	Obez Kişilerde Kilo Kaybı Sırasında Resistin, Apelin ve SREBP Düzeylerindeki Değişim	
Tezin Niteliği :	☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)		

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı So adı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Ebubekir BAKAN	Tıbbi Biyokimya	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Konca ALTINKAYNAK	Tıbbi Biyokimya	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Fatma Zohal UNUDUM	Tıbbi Biyokimya	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... *i*

TABLOLAR LİSTESİ ..... *iii*

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... *iv*

1. ÖZET **1**

2. ABSTRACT **3**

3. GİRİŞ VE AMAÇ **5**

4. GENEL BİLGİLER **7**

4.1 Lipitler ve Yağ Dokusu *7*

4.1.1 Beyaz Yağ Dokusu 8

4.1.2 Kahverengi ve Bej Yağ Dokusu 9

4.1.3 Viseral ve Cilt Altı Yağ Dokusu 11

4.2 Obezite *13*

4.2.1 Obezitenin Epidemiyolojisi 13

4.2.2 Obezitenin Patofizyolojisi 14

4.2.3 Obezite ve İnsülin Direnci 21

4.2.4 Obezite ve İnflamasyon 22

4.2.5 Obezite ve Lipoprotein Metabolizması 23

4.2.6 Obezite Hastalarının Yönetimi ve Tedavisi 25

4.3 Egzersiz *27*

4.4 Resistin *29*

4.4.1 Yapısı, Doku Dağılımı 29

4.4.2 İnsülin Direnci ile İlişkisi 29

4.4.3 İnflamatuar Sistem ile İlişkisi 30

4.4.4 Hücresel Stres ile İlişkisi 31

4.5 Apelin *31*

4.5.1 Yapısı, Reseptörü, Doku Dağılımı 31

4.5.2 Fizyolojik Etkileri ve Obezite ile İlişkisi 33

4.6 SREBP *35*
4.6.1 Yapısı, Geni, Doku Dağılımı 35
4.6.2 SREBP Transkripsiyon Faktörlerinin Düzenlenmesi 37
4.6.3 Fizyolojik Etkileri ve Patofizyolojisi 39

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER 41

5.1 Gereçler *41*
5.1.1 Çalışma ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi 41
5.1.2 Numunelerin Toplanması ve Hazırlanması 42
5.1.3 Kullanılan Malzeme ve Cihazlar 43

5.2 Yöntemler *44*
5.2.1 Biyokimyasal Ölçümler 44
5.2.2 Enzim İmmunölçümler 47
5.2.3 İstatistiksel Ölçümler 53

6. BULGULAR 54

7. TARTIŞMA 77

7.1 Gereç ve Yöntemlerin Tartışması *77*

7.2 Bulguların Tartışması *78*

8. SONUÇ VE ÖNERİLER 86

9. KAYNAKLAR 89

EKLER *95*

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Vücut Kütle İndeksi Değerlerine Göre Beslenme Durumları..... 13

Tablo 2: Türkiye'deki Erişkinlerin VKİ Değerlerinin Cinsiyete Göre Dağılımları ve Toplam Nüfustaki Yüzde Oranları..... 14

Tablo 3: Kullanılan Malzeme, Kit ve Cihazlar 43

Tablo 4: Obezite (ilk ölçümler) ve Kontrol Grubunun Ölçüm Sonuçları ile Demografik Verileri..... 55

Tablo 5: Sağlıklı Kontrol Grubu ile Obezite Grubunun Ölçüm Sonuçları..... 56

Tablo 6: VKİ Değerlerine Göre İki Gruba Ayrılan Kontrol Grubunun Ölçüm Sonuçları 57

Tablo 7: Diyet ve Egzersiz Sonrasında Ulaşılan % Kilo Kaybı Değerleri..... 57

Tablo 8: Obezite Hastalarının VKİ Değerlerine Göre Oluşturulan Gruplarda Değişkenlerin Tekrarlayan Ölçümlerinin Karşılaştırılması 59

Tablo 9: Kilo Kaybı Yüzdelerine Göre Oluşturulan Gruplarda Tekrarlayan Ölçümler Arasındaki Fark..... 63

Tablo 10: Obezite Grubunun İlk Ölçümlerinin ve Kontrol Grubunun Korelasyon Analizi Tablosu..... 65

Tablo 11: Obezite Grubunun İlk Ölçümlerinin ve Kontrol Grubunun Korelasyon Analizinde İlişkili Bulunan Parametreler 68

Tablo 12: Obezite Grubunun İlk Ölçümlerindeki ve Kontrol Grubundaki Resistin, SREBP-1c, Apelin Sonuçlarının Tüm Parametreler ile Korelasyonu..... 69

Tablo 13: Obezite Grubunun İkinci Ölçümlerinin ve Kontrol Grubunun Korelasyon Analizi Tablosu..... 70

Tablo 14: Obezite Grubunun İkinci Ölçümlerinin ve Kontrol Grubunun Korelasyon Analizinde İlişkili Bulunan Parametreler 72

Tablo 15: Obezite Grubunun İkinci Ölçümlerindeki ve Kontrol Grubundaki Resistin, SREBP-1c, Apelin Sonuçlarının Tüm Parametreler ile Korelasyonu..... 74

Tablo 16: Regresyon Analizi Sonuçları 75

Tablo 17: Normal Kilolu ve Kilolularda Resistin, Apelin ve SREBP-1c Düzeylerinin Regresyon Analizi..... 76

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Gliserol ve üç farklı yağ asidinden oluşan triaçilgliserol(2) 7
Şekil 2: Kahverengi yağ dokusunda termogenez(11)..... 10
Şekil 3: Beyaz ve kahverengi yağ dokusu(8) 11
Şekil 4-a: Glukozun karaciğer hücresinde işlenmesi ve dağıtımı(22)..... 15
Şekil 4-b: Amino asitlerin karaciğer hücresinde işlenmesi ve dağıtımı(22) .. 16
Şekil 5: AMPK'nın karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerine etkileri(28)18
Şekil 6: Periferal dokular ve hipotalamus arasındaki etkileşimler ile beslenme davranışının düzenlenmesi(29) 19
Şekil 7: PPARα, PPARδ ve PPARγ'nın glukoz ve lipit metabolizmasına etkileri(23)..... 21
Şekil 8: Fare ve insan resistininin amino asit dizilimi(42)..... 29
Şekil 9: Rat, insan ve sığır preproapelininin amino asit dizilimi(54)..... 32
Şekil 10: Preproapelinin C-terminal ucundan üretilen apelin-13 (a), p[Glu] (piroglutamat) apelin-13 (b), apelin-17 (c) ve apelin-36 (d)(55) 32
Şekil 11: Apelinin metabolik etkileri(63)..... 35
Şekil 12: SREBP'lerin sentezi(64)..... 36
Şekil 13: SREBP aktivasyonunun düzenlenmesi(68) 38
Şekil 14: Glukoz ölçümünün reaksiyon prensibi 44
Şekil 15: Total kolesterol ölçümünün reaksiyon prensibi..... 45
Şekil 16: HDL-kolesterol ölçümünün reaksiyon prensibi..... 46
Şekil 17: LDL-kolesterol ölçümünün reaksiyon prensibi 46
Şekil 18: Trigliserid ölçümünün reaksiyon prensibi 47
Şekil 19: Resistinin standart eğrisi 49
Şekil 20: Apelinin standart eğrisi 51
Şekil 21: SREBP-1c'nin standart eğrisi 52
Şekil 22: Grup-1'de tekrarlayan apelin ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi 60
Şekil 23: Grup-2'de tekrarlayan HbA1c ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi 60
Şekil 24: Grup-2'de tekrarlayan apelin ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi 61

Şekil 25: Grup-3'te tekrarlayan apelin ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi 61
Şekil 26: Kilo kaybı yüzdesine göre oluşturulan gruplardan Grup-1'de tekrarlayan apelin ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi. 64
Şekil 27: Kilo kaybı yüzdesine göre oluşturulan gruplardan Grup-1'de tekrarlayan SREBP-1c ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi. ... 64
Şekil 28: Kilo kaybı yüzdesine göre lipit ve kolesterol metabolizmasının oluşturulan gruplardan Grup-2'de tekrarlayan SREBP-1c ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi..... 65
Şekil 29: Obezite grubunun ilk ölçümlerine kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde resistin ve SREBP-1c arasındaki anlamlı korelasyonun dağılım grafiği 70
Şekil 30: Obezite grubunun ikinci ölçüm lipit ve kolesterol metabolizmasının lerine kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde resistin ve SREBP-1c arasındaki anlamlı korelasyonun dağılım grafiği 75

KISALTMALAR

TAG	**:**	Triacilgliserol, Trigliserid
UCP-1	**:**	Uncoupling Proteini-1
ETZ	**:**	Elektron Transport Zinciri
ATP	**:**	Adenozin Trifosfat
FAD, $FADH_2$	**:**	Flavin Adenin Dinükleotid
NAD, NADH	**:**	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
SAS	**:**	Sitrik Asit Siklusu
SYA	**:**	Serbest Yağ Asitleri
CRP	**:**	C-Reaktif Protein
VKİ	**:**	Vücut Kütle İndeksi
DSÖ	**:**	Dünya Sağlık Örgütü
DM	**:**	Diabetes Mellitus
Asetil CoA	**:**	Asetil Koenzim A
MSS	**:**	Merkezî Sinir Sistemi
NPY	**:**	Nöropeptid Y
α-MSH	**:**	α-Melanokortin Stimüle Edici Hormon
GLUT-4	**:**	Glukoz Taşıyıcısı-4
AMPK	**:**	Adenozin Monofosfat ile Aktive Edilmiş Protein Kinaz
AMP	**:**	Adenozin Monofosfat
ADP	**:**	Adenozin Difosfat
PPAR	**:**	Peroksizom Prolifetörleri ile Aktive Olan Reseptör
HDL	**:**	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	**:**	Düşük Dansiteli Lipoprotein

MCP-1	**:**	Monosit Kemotaktik Proteini-1
TNF-α	**:**	Tümör Nekroz Faktörü-α
T_{reg}	**:**	Regulatuvar T Hücresi
Th-2	**:**	Yardımcı T Hücresi-2
Th-1	**:**	Yardımcı T Hücresi-1
IL-10	**:**	İnterlökin-10
VLDL	**:**	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
apoB-100	**:**	Apolipoprotein B-100
apoC-I	**:**	Apolipoprotein C-I
apoC-II	**:**	Apolipoprotein C-II
apoC-III	**:**	Apolipoprotein C-III
apoE	**:**	Apolipoprotein E
IDL	**:**	Orta Dansiteli Lipoprotein
ACAT	**:**	Açil Koenzim A-Kolesterol Açil Transferaz
CETP	**:**	Kolesterol Ester Transfer Proteini
LCAT	**:**	Lesitin-Kolesterol Açil Transferaz
apoA-1	**:**	Apolipoprotein A-1
GLP-1	**:**	Glukagon Benzeri Peptid-1
5-HT_{2C}	**:**	5-Hidroksitriptamin$_{2C}$
LAGB	**:**	Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Band
IL-1	**:**	İnterlökin-1
IL-6	**:**	İnterlökin-6
mRNA	**:**	Mesajcı Ribonükleik Asit
TZD	**:**	Tiazolidindion

FIIZ-1/3	**:**	İnflamatuar Bölgede Bulunan Madde-1/3
ADSF	**:**	Adiposite Spesifik Sekretuar Faktör
PBMC	**:**	Periferik Kan Mononükleer Hücreleri
MMP-9	**:**	Matriks Metalloproteinaz-9
ER	**:**	Endoplazmik Retikulum
GPCR	**:**	G Proteini Kenetli Reseptör
APJ	**:**	Apelin Reseptörü
cDNA	**:**	Tamamlayıcı DNA
HIV	**:**	İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü
PI3K	**:**	Fosfatidilinositol-3 Kinaz
SRE-1	**:**	Sterol Düzenleyici Eleman-1
SREBP	**:**	Sterol Düzenleyici Eleman Bağlayıcı Protein
bHLH-LZ	**:**	Bazik-Heliks-Loop-Heliks Lösin Fermuar
SCAP	**:**	SREBP Kesimini Aktive Eden Protein
COP-II	**:**	Coated Protein-II
INSIG	**:**	İnsülin ile Uyarılan Gen Proteini
PUFA	**:**	Çoklu Doymamış Yağ Asidi
mTOR	**:**	Rapamisin Protein Kompleksinin Memelilerdeki Hedefi
EDTA	**:**	Etilendiamin Tetraasetik Asit
HPLC	**:**	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
EIA	**:**	Enzim İmmunölçüm
ELISA	**:**	Enzim-Bağlı İmmunosorbent Ölçüm
CV	**:**	Varyasyon Katsayısı
IQR	**:**	Interquartile Aralık

p	**:**	Anlamlılık Düzeyi
r	**:**	Korelasyon Katsayısı
RT-PCR	**:**	Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

1. ÖZET

Obez Kişilerde Kilo Kaybı Sırasında Resistin, Apelin ve SREBP Düzeylerindeki Değişim

AMAÇ: Obezite, vücutta yağ depolanmasının olduğu ve metabolizmayı önemli ölçüde etkileyen bazı regulatuvar faktörlerin etkili olduğu bir durumdur. Bu çalışmada lipit metabolizması ile ilgili standart laboratuvar testleri, iki adipokin (apelin ve resistin) ve bir transkripsiyon faktörü sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein (SREBP) serum düzeyleri analiz edildi. Obeziteye gidişte bu parametrelerin değişimi ve aralarındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı. Ayrıca obez gruba uygulanan üç aylık diyet-egzersizle sağlanan kilo kaybının bu parametrelerdeki değişime etkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Yirmi beş normal kilolu, 24 kilolu ve 62 obez çalışmaya dâhil edildi. Serum total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ve glukoz düzeyleri ile kan HbA1c'si rutin yöntemlerle, serum resistin, apelin ve SREBP-1c ise ELISA yöntemiyle çalışıldı.

BULGULAR: Obezite grubunda total kolesterol, LDL-kolesterol ve HbA1c düzeyleri normal kilolulara göre belirgin yüksekti ($p<0,01$). Trigliserid ve glukoz düzeylerinin normal kilolu halden obeziteye doğru gittikçe arttığı görüldü. Serum resistin konsantrasyonu normal kilolularda kilolulardan düşük, obezlerden ise yüksekti. Serum apelin düzeyleri normal kilolu halden obeziteye doğru gittikçe arttı. Serum SREBP-1c konsantrasyonunun normal kilolularda kilolulara göre düşük iken obezlere göre yüksekti. Üç aylık diyet-egzersiz programı sonrasında apelin seviyelerinde bir düşüş belirlendi.

SONUÇ: Obez grupta yüksek olan apelin seviyelerinde diyet ve egzersizle sağlanan kilo kaybıyla düşme görüldü. Obeziteye gidişte apelin seviyelerinin yükselmesi, apelinin insülin benzeri etkileri sayesinde koruyucu bir mekanizma olarak devreye girdiği şeklinde yorumlanabilir. Kilo alma eğilimi ile birlikte resistin yükselmesi insülin direncinin geliştiğini ve SREBP-1c yükselmesi de lipogenez/kolesterologenez artışını gösterebilir. SREBP-1c seviyeleri %5-9,9 ve ≥%10 kilo kaybı olan iki grupta da yüksek bulundu. Obeziteye gidişte SREBP-1c seviyelerinin artmasının endojen lipogenez/kolesterologenez artışını düşündürmektedir. Daha geniş bir popülasyonda ve

daha uzun süreli diyet/egzersiz takibinin konuyu daha da detaylandıracağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Resistin, Apelin, SREBP, SREBP-1c

2. ABSTRACT

Change in Resistin, Apelin, and SREBP Levels During Weight Loss in Obese Persons

OBJECTIVE: Obesity is a condition in which excessive fat storage occurs in the body, and some regulatory factors that affect metabolism are effective. This study analyzed standard laboratory tests related to lipid metabolism, serum levels of two adipokines (apelin and resistin), and a transcription factor sterol regulatory element-binding protein (SREBP). It was aimed to determine the change of these parameters and the relationship between them in the progression to obesity. In addition, the effect of weight loss achieved with three months of diet/exercise applied to the obese group on the change in these parameters was investigated.

MATERIALS AND METHODS: Twenty-five subjects with normal weight, 24 with overweight, and 62 with obesity were included in the study. Serum total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride and glucose levels, and blood HbA1c were studied by routine method, and serum resistin, apelin, and SREBP-1c were analyzed by ELISA method.

RESULTS: Total cholesterol, LDL-cholesterol, and HbA1c levels were higher in the obesity group compared to the normal weight groups ($p<0.01$). It was observed that triglyceride and glucose levels increased gradually from normal weight to obesity. Serum resistin concentration was lower in normal-weight subjects than in overweight and higher in obese subjects. Serum apelin levels increased gradually from normal weight to obesity. While serum SREBP-1c levels were lower in normal-weight subjects than in overweight subjects and higher in obese subjects. A decrease in apelin levels was determined after the three-month diet-exercise program.

CONCLUSION: Apelin levels, which were high in the obese group, decreased with weight loss provided by diet and exercise. The increase in apelin levels in the progression to obesity may be considered as a protective mechanism due to its insulin-like effects. An increase in resistin with a tendency to gain weight may indicate the development of insulin resistance, and an increase in SREBP-1c may indicate an increase in lipogenesis/cholesterologenesis. SREBP-1c levels were high in both groups with 5-9.9% and ≥10% weight loss. The increase in SREBP-1c levels in the course of

obesity suggests an increase in endogenous lipogenesis/cholesterologenesis. We think that a longer diet/exercise follow-up in a larger population will further clear the issue.

Keywords: Obesity, Resistin, Apelin, SREBP, SREBP-1c

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite genetik yatkınlık, yüksek enerjili besinlerin tüketimindeki artış ve azalmış fiziksel aktivitenin neden olduğu enerji fazlasının adipositlerde lipit olarak depolanması sonucu beyaz yağ dokusunun aşırı artmasıdır(1). Gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlar için giderek büyüyen bir sorun haline gelen obezite kalp damar hastalıkları, insülin direnci, tip 2 DM, dislipidemi, non-alkolik steatohepatit gibi durumlara yol açar(2).

Obezitede hacmi artan adipoz doku sadece fazla karbonu triaçilgliserol şeklinde depolayarak iş gören bir organ değildir. Adipositler enerji homeostazında görevli çok sayıda enzim, hormon, büyüme faktörü ve sitokinin sentezlenmesi ve salınmasında görev alır. Adipogenez, lipit homeostazı, iştah kontrolü, enerji dengesi ve inflamatuar yanıtın modülasyonu gibi birçok olayda görevli bu maddelere adipokin ismi verilir(3).

Apelin adipositler, endotelyal hücreler, kalp, iskelet kası ve beyinden salgılanır ve vücut sıvı homeostazı, kan basıncı, anjiyogenez, enerji metabolizması, iştah üzerinde etkilidir(4). Karbonhidrat metabolizması üzerindeki insülin benzeri etkilerinin yanı sıra yakıt kullanımını artırıp yağ kütlesini azaltarak lipit metabolizmasını da düzenler. Bu özellikleri apelini obezite ve tip 2 DM açısından önemli bir molekül olarak öne çıkarmaktadır(5).

Resistin, makrofajlardan ve adipositlerden salınan proinflamatuar bir moleküldür. Farelerde adiposit diferansiasyonu sırasında ve diyeter obezitede resistin düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Bu durum hepatik glukoz üretimindeki artış ve glukoz intoleransı ile ilişkilidir. Ancak insanlarda resistine yanıtın bu şekilde olup olmadığı kesin değildir ve halen araştırılmaktadır. İnsan hepatositlerinde resistin aşırı ekspresyonunun, insülin ile uyarılan glukoz alımını ve glikojen sentezini bozduğu bilinmektedir(3). Ayrıca normal popülasyonda yapılan bir araştırmada sedanter yaşam tarzına sahip kişilerde serum resistin seviyelerinin yüksek bulunması, resistinin fiziksel aktivitenin bir belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir(6).

SREBP'ler lipogenez, adiposit gelişimi ve kolesterol homeostazı ile ilişkili transkripsiyon faktörleridir. (7). SREBP-1 ve SREBP-2 genlerinin kodladığı SREBP-

1a, SREBP-1c ve SREBP-2 proteinlerinden SREBP-1c insan beyaz yağ dokusu hücrelerinde en fazla üretilen izoformdur(7). SREBP-1c yağ asidi senteziyle ilgili genlerin ekspresyonunu kontrol eder ve adipositlerin farklılaşmasında rol oynar aynı zamanda insülinin karbonhidrat ve lipit metabolizmasına etkileri üzerinde önemli bir rolü vardır(8). Obezlerin ve tip 2 DM hastalarının yağ dokusunda SREBP-1c mRNA düzeylerinin normal kişilere göre düşük bulunması sebebiyle ve enerji metabolizması üzerindeki etkileri göz önüne alındığında SREBP'ler obezite, tip 2 DM, dislipidemi gibi metabolik hastalıkların gelişimden sorumlu tutulmuştur(9).

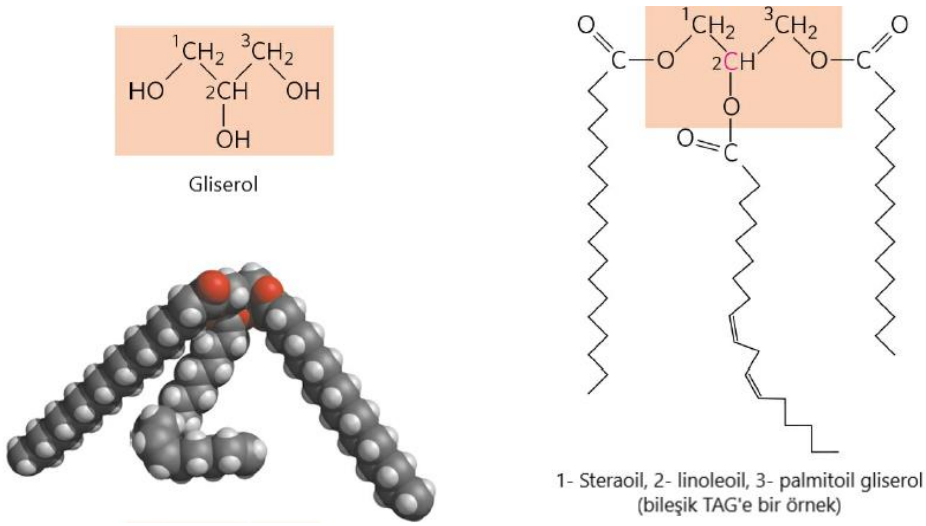
Bu çalışmada normal kilolu, kilolu ve farklı obezite derecelerindeki bireylerde yukarıda özellikleri anlatılan adipoz doku kaynaklı proteinlerin analizi neticesinde obeziteye gidişte bu proteinlerin değişimini ve rolünü ortaya koymayı hedefledik. Ayrıca obezite grubundan üç aylık düşük kalorili diyet-egzersiz programı öncesinde ve sonrasında alınan numune sonuçlarına göre egzersiz ve kilo kaybına yanıtı araştırmayı amaçladık. Total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, glukoz ve HbA1c düzeylerinin de ölçümüyle obezitede karbonhidrat ve lipit metabolizmasındaki değişimleri ve bunların resistin, apelin, SREBP-1c ile ilişkisini açıklayabilmek amaçlarımızdan bir diğeridir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Lipitler ve Yağ Dokusu

Lipitler yüksek enerjili bileşiklerdir ve bu özellikleri sebebiyle organizmada enerji depo molekülü olma görevini üstlenirler(10). Omurgalılarda yağ hücresi veya adiposit adı verilen özel hücreler, büyük miktarlarda triaçilgliserolleri (TAG) hacimce neredeyse hücrenin tamamını dolduran yağ damlacıkları olarak depolar(11). Diyetle alınan karbonhidratın fazlası karaciğerde yağlara dönüştürülür, diğer dokulara ve ihtiyaç halinde kullanılmak üzere depolanmak için adipoz dokuya sevk edilir(12). Karaciğer, kalp kası, istirahat halindeki iskelet kası gibi doku ve organların enerji ihtiyacının yarısından fazlası TAG'lerden karşılanır(12).

Hidrokarbon zincirleri 4-36 karbon uzunluğu arasında değişen karboksilik asitler olan yağ asitlerinden bir veya daha fazla çift bağ içerenleri doymamış, tamamı tek bağlardan oluşan dallanma yapmamış olanları doymuş yağ asidi ismini alır. Yağ asitlerinin oluşturduğu en basit lipit yapısı olan TAG, üç yağ asidi molekülünün karboksil gruplarının, bir gliserol molekülünün hidroksil gruplarıyla ester bağları yapması ile oluşur. TAG'yi teşkil eden bu iki tip molekülün de hidrofilik kısımları ester bağı yapısına katıldığı için TAG hidrofobik özellik gösterir. TAG yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir(11).



Şekil 1: Gliserol ve üç farklı yağ asidinden oluşan triaçilgliserol(11)

Gerektiğinde kullanılmak üzere TAG şeklinde enerji depolayan yağ dokusu cilt altında ve organların çevresinde ısı yalıtımı sağlar ve dış etkilere karşı bariyer görevi görür(10). Ancak yağ dokusu sadece depo ve mekanik destek işini üstlenen pasif bir doku değildir. 1994 yılında Zhang ve arkadaşları, obez farelerde yaptıkları çalışmada *ob* geni ile regüle edilen ve yağ dokusunda sentezlenen bir proteinin vücudun yağ deposunun genişliğini düzenlediğini ortaya koymuşlardır(13). Daha sonra leptin ismi verilen bu proteinin keşfi ile yağ dokusunun ürettiği moleküller üzerindeki çalışmalar hız kazanmıştır. Artık yağ dokusu, sentezlediği adipokin ismi verilen proteinler sayesinde endokrin bir organ olarak algılanmaya başlanmıştır. Lokal etkileriyle otokrin ya da parakrin, sistemik etkileriyle endokrin özellik gösteren adipokinler, yağ dokusunun enerji deposunun yeterli olup olmadığı hakkında beyini ve diğer organları haberdar eder(14).

Yağ dokusu; diğer doku ve organlar, sempatik sinir sistemi, beyin ile bir iletişim ağı içerisinde olmasıyla iştah, enerji homeostazı, inflamasyon, anjiyogenez, kan basıncı, insülin duyarlılığı ve lipit metabolizması üzerinde etkili olan endokrin ve parakrin bir organdır(15). Bu etkilerini olgun adipositlerin sentezlediği ve salgıladığı çok sayıdaki enzim, hormon, büyüme faktörü, sitokin aracılığı ile gerçekleştirir(3).

4.1.1 Beyaz Yağ Dokusu

Vücuttaki yağ dokusunun büyük çoğunluğunu oluşturan beyaz yağ dokusu amorftur ve cilt altı, derin kan damarlarının çevresi ile karın boşluğunda bulunur(16). Beyaz yağ dokusu, damarlanması ve innervasyonu yüksek olan gevşek bir bağ dokusu tarafından bir arada tutulan adipositlerden oluşur. Adipositler 30-70 μm çapında büyük, küresel hücrelerdir(16). Şekil 3'te görüldüğü üzere bu hücrelerin hacminin %90 kadarını dolduran büyük tek bir yağ damlacığı; hücre çekirdeği, küçük ve az sayıdaki mitokondri ile diğer organelleri plazma membranına doğru sıkıştırmıştır(3, 16). Yağ damlacığı, hidrofilik baş kısımları sitozole dönük olacak şekilde yerleşen tek katlı fosfolipit tabakanın içindeki TAG ve kolesterol esterlerinden oluşur(16). Adipositlerin yanı sıra, çeşitli durumlarda yağ dokudan salınan proteinlerden sorumlu olan makrofajlar, lökositler, fibroblastlar ile adiposit öncül hücreleri ve endotel hücreleri de beyaz yağ dokusunda bulunur(3).

4.1.2 Kahverengi ve Bej Yağ Dokusu

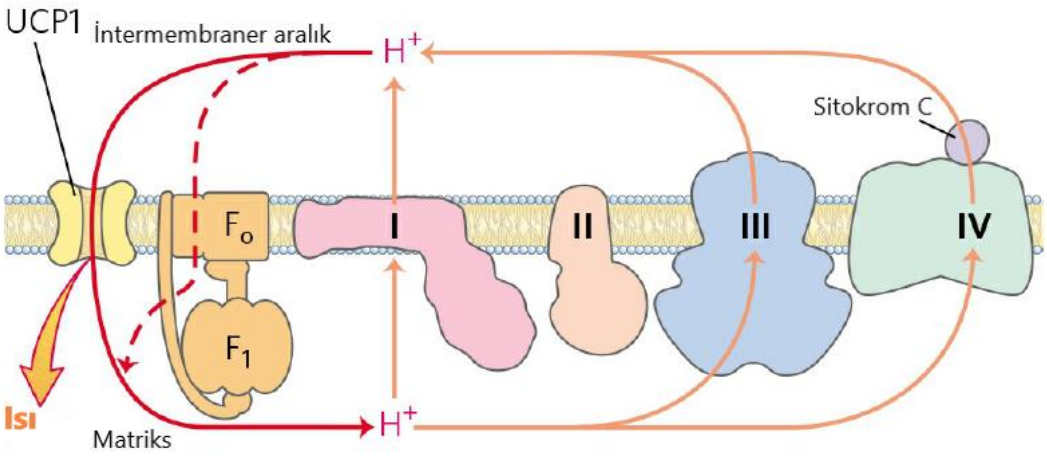
Kış uykusuna yatan canlılarda, küçük omurgalılarda ve yenidoğanlarda bulunan kahverengi yağ dokusu, beyaz yağ dokusunu oluşturan adipositlere göre çok daha küçük boyutlarda (20-40 μm) yuvarlak yerine poligonal şekle sahip adipositlerden oluşur(3, 17). Beyaz adipositlerin büyük ve tek bir damlacık şeklinde TAG depolamasına karşılık kahverengi adipositler birden fazla ancak çok daha küçük damlacıklar şeklinde TAG depolar, yani multiloküler özellik gösterir(3, 18) (Şekil 3).

Temel görevi ısı üretimi yani termogenez ve lipit oksidasyonu olan bu dokunun karakteristik rengini, mitokondrice zengin adipositlerdeki sitokromlarda ve zengin kapiller ağ dolayısıyla yüksek miktardaki hemoglobinde bulunan demir verir(17). Kahverengi adipositlerin haricinde interstisyel hücreler, preadipositler, endotel hücreleri ve mast hücreleri de kahverengi yağ dokusunda bulunur. Ziyadesiyle damarlanmış olan ve arteriyovenöz anastomozlar içeren bu doku uyarıldığı zaman kan akış miktarı çok yükselir. Üretmiş olduğu ısının diğer organlara hızla dağılması, bu yüksek damarlanma sayesinde gerçekleşir. Kahverengi yağ dokusundaki damarların ve kahverengi adipositlerin doğrudan sempatik innervasyonu vardır. Böylece noradrenalin üzerinden termogenez ve kahverengi adiposit gelişimi uyarılır(18).

Kahverengi adipositlerin mitokondrileri, diğer doku mitokondrilerinde bulunmayan, bir diğer ismi termogenin proteini olan uncoupling (ayırıcı) proteini-1'i (UCP-1) üretir(17, 18). İsminden de anlaşılacağı üzere bu protein, elektron taşıma zinciri (ETZ) ile adenozin trifosfat (ATP) üretimini birbirinden ayırarak termogenez vazifesini yerine getirir.

Lipit damlacıklarında depolanan yağ asitleri buradan serbestleşerek mitokondriye alınır, β- oksidasyona ve sitrik asit siklusuna (SAS) girerek son oksidasyon ürünü olan CO_2'ye kadar yıkılır. β- oksidasyon ve SAS sırasında üretilen indirgenmiş flavin adenin dinükleotid ($FADH_2$) ve indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotidler (NADH) ise ETZ'ye girerek moleküler oksijene elektronlarını aktarırlar. Beyaz yağ dokusunda ETZ'de elektron aktarımı sırasında mitokondrinin zarlar arası bölgesine pompalanan proteinler, mitokondri iç zarında bulunan ATP-sentaz ile tekrar matrikse alınır ve böylece ATP sentezi gerçekleşir. Kahverengi adipositlerin mitokondri iç zarlarındaki UCP-1 ise zarlar arası bölgedeki proteinlerin

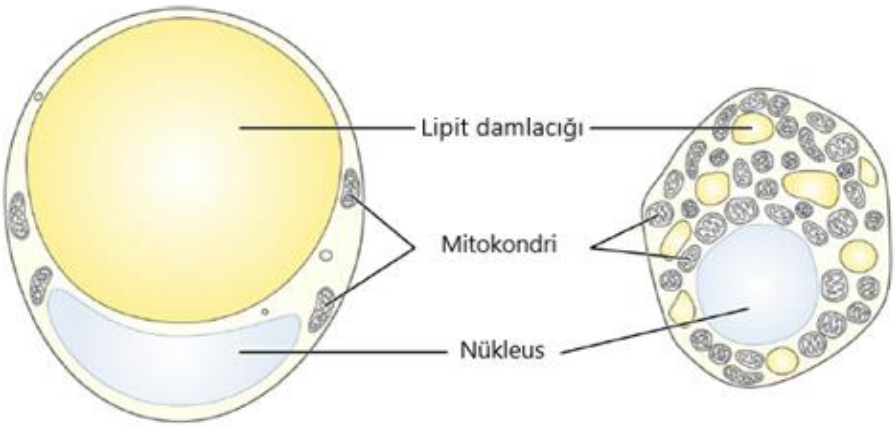
matrikse alınması için alternatif bir yol oluşturur. Böylece ATP-sentaz yolu kullanılmadığı için ATP üretimi gerçekleşmez, proton grandyenti kaynaklı enerji ısı olarak açığa çıkar bu sayede ortam sıcaklığı düşük olsa bile vücut sıcaklığı düşmemiş olur(17, 19). (Şekil 2)



Şekil 2: Kahverengi yağ dokusunda termogenez(19)

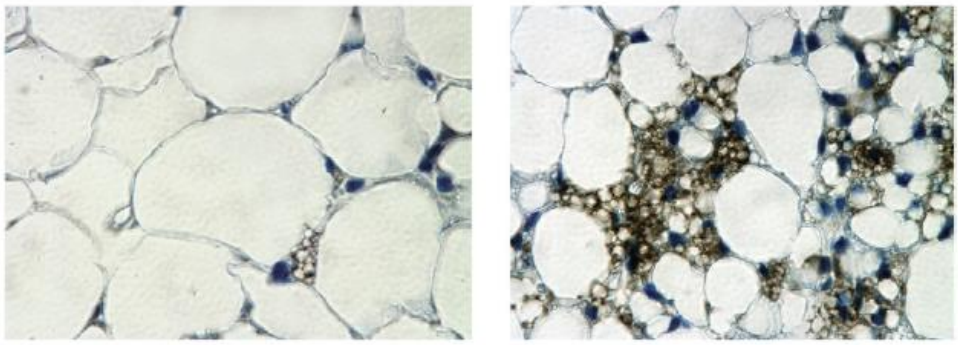
Mitokondri iç zarındaki UCP-1 proteini, mitokondrinin zarlar arası bölgesindeki protonların matrikse geçişi için ATP-sentaza (F_o- F_1) alternatif bir yol oluşturur ve enerji ısı şeklinde açığa çıkar.

Yenidoğanlarda kahverengi yağ dokusu, beyine ve karın içine giden ana kan damarları ile böbrekler, böbrek üstü bezleri ve pankreas gibi organların çevresinde bulunarak ortam sıcaklığındaki düşmelere karşı hayatî organları korur. Doğumda toplam vücut ağırlığının %1-5'ini oluşturan kahverengi yağ dokusu zamanla azalmaya başlar ve genç erişkinlerde bu oran %0,1'in altına düşer; toplam yağ dokusunun kadınlarda %7'sine, erkeklerde %3'üne ancak karşılık gelir. Yine de erişkin beyaz yağ dokusuna dağılmış önemli sayıdaki adiposit, soğuğa maruziyet veya β-adrenerjik uyarı ile kahverengi adipositlere çok benzeyen ve UCP-1 proteini üretebilen çok sayıda mitokondri içeren bej adiposit ismi verilen hücrelere dönüşebilir. Çizgili kas dokusundan egzersiz ile salınan bir peptid hormon olan irisin de beyaz adipositleri bej adipositlere dönüştürerek egzersiz sonrasında da enerji harcanmasını sağlar(17).



a) Tek ve büyük lipit damlacığı ve az sayıdaki mitokondrisi ile beyaz adiposit

b) Birden fazla ve küçük lipit damlacığı ve çok sayıdaki mitokondrisi ile kahverengi adiposit



c) Işık mikroskopu altında, nükleus boyasıyla muamele edilmiş beyaz yağ dokusundaki adipositler

d) Işık mikroskopu altında, UCP-1'e özel boyayla boyanmış kahverengi ve beyaz yağ dokusu

Şekil 3: Beyaz ve kahverengi yağ dokusu(16)

4.1.3 Viseral ve Cilt Altı Yağ Dokusu

Karın içi organların etrafında mezenter ve omentumda bulunan viseral yağ dokusu; adipositler ve bunların endokrin fonksiyonu, lipolitik aktivitesi, insüline ve diğer hormonlara yanıtı açısından cilt altı yağ dokusundan ayrılır(15). Adipositler haricinde yağ dokudaki bir diğer hücre grubu olan makrofajlar, viseral yağ dokusunda daha fazla bulunur(20).

Enerji alımı ile harcanması arasındaki dengenin alım yönünde bozulması sonucu cilt altı yağ dokusunda TAG depolanması artar. Böylece cilt altı yağ dokusu aşırı

enerji alımı için fizyolojik tampon görevi görür. Ancak bu dokunun depolama kapasitesi aşıldığında veya fizyolojik ve mental stres gibi durumlarda yeni adiposit oluşumunda aksamalar olduğunda yağlar fizyolojik depoları olan cilt altı yağ dokusu haricindeki yerlerde, viseral yağ dokusunda birikmeye başlar. Kronik stresin sebep olduğu kortizol yüksekliğinin viseral yağ dokusunun büyümesine neden olabildiği gösterilmiştir(21).

Organizmadaki beyaz yağ dokusunun %80 kadarını oluşturan cilt altı yağ dokusu femoral bölgede, karın ön ve arka duvarında bulunur. Karın içindeki viseral yağ dokusu ise erkeklerde yağ dokunun %10-20'sini, kadınlarda %5-8'ini oluştururken her iki cinsiyette de yaşla birlikte bu oranlar yükselir(22). Anatomik olarak konumlarının farklılığı sebebiyle bu iki yağ dokunun venöz drenajı farklılık gösterir. Viseral yağ dokusunun venöz kanı portal ven aracılığıyla karaciğere dökülürken cilt altı yağ dokusunun venöz kanı sistemik venlerle doğrudan sağ ventriküle dökülür. Bu farklılığın sonucu olarak viseral yağ dokunun salgıladığı adipokinler ve serbest yağ asitleri (SYA) doğrudan karaciğere ulaşır, hepatik immun mekanizmalar devreye girer ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuar mediatörlerin üretimi gerçekleşir ayrıca hepatik insülin direnci gelişir(15, 23).

Cilt altı ve viseral yağ dokusunun sadece yerleşim yerleri değil içerdikleri adipositlerin özellikleri de farklıdır. Viseral yağ dokusunda daha çok büyük adipositler, cilt altı yağ dokusunda ise küçük adipositler bulunur. Genç ve küçük adipositlerin postprandial dönemde dolaşımdaki SYA ve TAG'leri alıp depolama eğilimleri daha yüksektir, yaşlanıp boyutları büyüdükçe adipositler bu yetilerini kaybetmeye başlar. Ayrıca adipositler büyüdükçe insüline daha dirençli hale gelirler, bunun sonucunda insülin lipolizi engelleme özelliğini tam olarak gösteremez, yağ dokudan SYA çıkışı daha fazla olur. Cilt altı yağ dokusunda daha yüksek oranda bulunan küçük adipositler ise insüline duyarlıdır ve dolaşımdaki SYA ve TAG'leri almaya daha istekli oldukları için yağların adipoz doku haricinde depolanmasının önüne bir yere kadar geçebilirler(15).

Genetikle belirlenen vücut yağ dokusu dağılımının obeziteyle ilişkisine bakıldığında cilt altı yağ dokusunun artışının daha çok kadınlarda, viseral yağ dokusunun

artışının ise daha çok erkeklerde obezite riskinin yükselişi ile ilgili olduğu görülmektedir(24).

4.2 Obezite

Alınan besinlerin enerji değerinin harcanan enerjiden devamlı olarak fazla olması ve bu fazlalığın adipositlerde TAG şeklinde depolanması sonucu obezite gelişir(25). Kg cinsinden vücut ağırlığının cm cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edilen ve önceleri Quetelet indeksi olarak isimlendirilen vücut kütle indeksi (VKİ), erişkinlerde beslenme durumunu gösteren bir ölçüdür. Tablo 1'de görüldüğü üzere VKİ değerinin ≥30 olduğu durumlar obezite olarak tanımlanır ve ciddiyetine göre kendi içinde gruplandırılır(26).

Tablo 1: Vücut Kütle İndeksi Değerlerine Göre Beslenme Durumları

VKİ (kg/m²)	Beslenme Durumu
<18,5	Zayıf
18,5-24,9	Normal
25-29,9	Kilolu
30-34,9	1. derece obez
35-39,9	2. derece obez
≥40	3. derece obez

4.2.1 Obezitenin Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 yılı verilerine göre dünya üzerinde 1,9 milyar kilolu erişkin vardır, bunların 650 milyondan fazlası da obezdir. Toplam erişkin nüfusa oranlandığında erkeklerin %39'unun, kadınların %40'ının ≥25 VKİ değerleri ile kilolu olduğu görülmektedir. Obezitenin yıllar içindeki seyri incelendiğinde ise obezite prevelansının 1975 yılından 2016 yılına kadar neredeyse üçe katlandığı görülmektedir. Önceki yıllarda gelişmiş ülke problemi olarak düşünülen obezite ve kiloluluk, düşük ve orta gelirli ülkelerde özellikle kent nüfusunda giderek artmaktadır. Obezite ve yol açtığı sağlık problemleri, düşük kilo ve beslenme yetersizliğinden daha fazla ölüme neden olmaktadır. Dünya genelinde Sahra Altı Afrika ve Asya'nın bazı bölgeleri haricinde obez kişi sayısı, zayıflardan çok daha fazladır(27).

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu'na göre Türkiye'de obezite sıklığı kadınlarda %41, erkeklerde %20,5, toplamda ise %30,3'tür. Toplam erişkin nüfusun %34,6'sını oluşturan kilolular da eklendiğinde VKİ değeri ≥25 olanlar erişkin nüfusunun %64,9'una karşılık gelmektedir. Türkiye'de yaşayan erişkin nüfusun VKİ gruplarının cinsiyete göre dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir(28).

Tablo 2: Türkiye'deki Erişkinlerin VKİ Değerlerinin Cinsiyete Göre Dağılımları ve Toplam Nüfustaki Yüzde Oranları

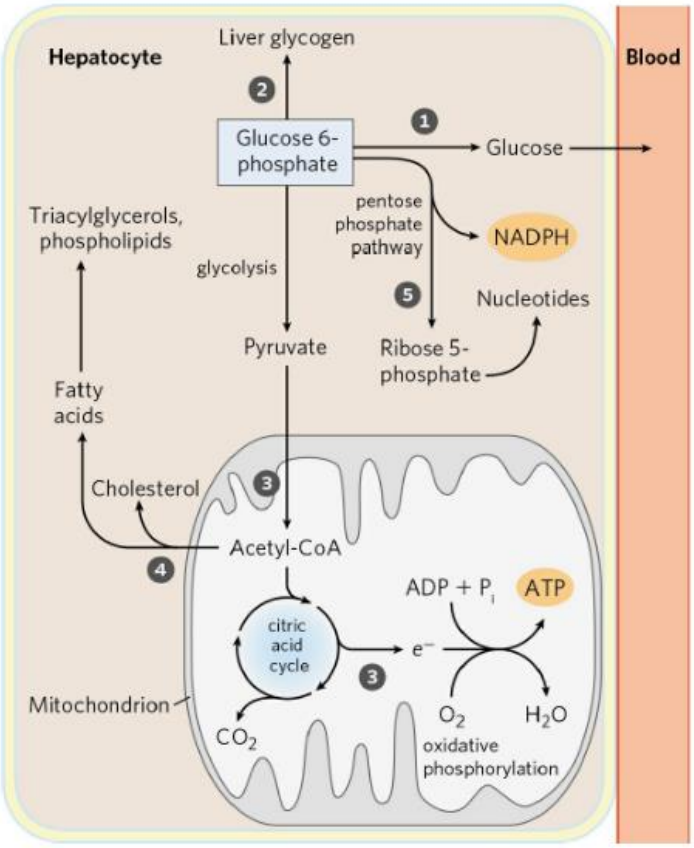
VKİ (kg/m²)	Kadın (%)	Erkek (%)	Toplam(%)
Zayıf <18,5	2,7	1,8	2,2
Normal (18,5-24,9)	26,6	38,6	32,9
Kilolu (25-29,9)	29,7	39,1	34,6
Obez (≥30)	41	20,5	30,3

Obezite; kalp hastalıkları ve inme başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diabetes mellitus (DM), dislipidemi, non-alkolik steatohepatit, osteoartrit, bazı kanser türleri (endometrial kanser, over, meme, prostat, karaciğer, böbrek ve kolon kanseri), obstrüktif uyku apne sendromu gibi hastalıklara neden olur ayrıca toplumsal damgalanma neticesinde bireyin eğitim, iş ve sosyal yaşamını etkileyerek artmış depresyon insidansı ile seyreder(2). Obezite ve kiloluluk, yaşam kalitesini ve beklentisini düşüren önemli, yaygın ancak önlenebilir bir sorundur.

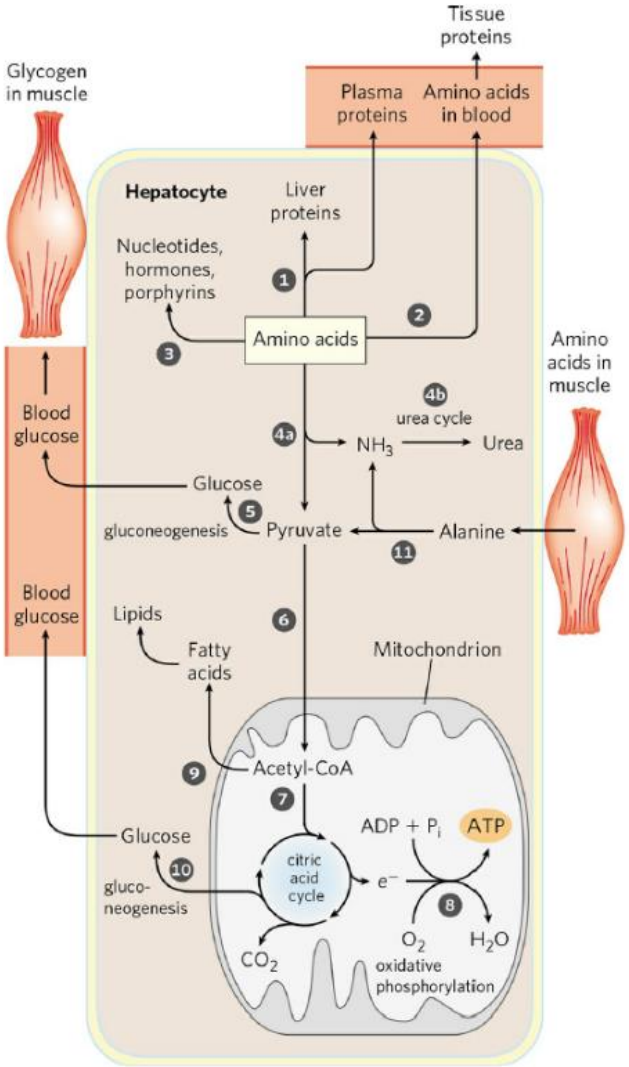
4.2.2 Obezitenin Patofizyolojisi

Organizmanın kullanabileceği enerji, makro besinlerdeki yani karbonhidrat, yağ ve proteinlerdeki enerjinin kimyasal enerjiye dönüşmüş şekli olan ATP'dir. Alınan ve harcanan enerjinin birbirine denk olması halinde enerji dengesi oluşurken ihtiyaç duyulandan fazla enerji tüketildiğinde bu fazlalık daha sonra kullanılmak üzere depolanır. Diyetle alınan ihtiyaç fazlası karbonhidratlar glikojen olarak belirli bir miktara kadar depolanır, proteinlerin ise enerji kaynağı olarak depo formu yoktur. Beslenme ve ince bağırsaklardan emilim sonrasında temel besin yapıtaşları olan glukoz, amino asitler, yağ asitleri karaciğere ulaşır ve organizmanın enerji durumuna göre burada işlenerek ihtiyaç duyulan dokulara dağıtılır. Şekil 4a ve 4b'de görüldüğü üzere glikojen depolarının dolu olması durumunda glukoz, asetil koenzim A (asetil CoA) üzerinden

yağ asitlerine dönüşür ayrıca yapısal protein ve protein olmayan azotlu bileşik sentezlerinde kullanıldıktan sonra amino asitlerin fazlası da piruvat üzerinden asetil CoA'ya ve yağ asitlerine dönüşür. Sonuç olarak besinle alınan karbonhidrat ve proteinlerin her ikisi de o sırada organizmanın enerji ihtiyacı karşılanmışsa daha sonra kullanılmak üzere yağ dokusunda TAG olarak depolanır. Yağ dokusunun TAG depolama kapasitesi, lüzum halinde adipositlerin büyüklüğünün artması ve öncül hücrelerden yeni adiposit sentezi sayesinde neredeyse sınırsızdır. Böylece enerji dengesinin alım lehine bozulduğu durumlarda, vücut ağırlığının artışındaki en büyük pay sahibi olan beyaz yağ dokusu artışı neticesinde fazla kiloluluk ve obezite meydana gelir(24, 29).



Şekil 4-a: Glukozun karaciğer hücresinde işlenmesi ve dağıtımı(29)



Şekil 4-b: Amino asitlerin karaciğer hücresinde işlenmesi ve dağıtımı(29)

Obezite gelişimde önemli olan vücut ağırlığının ve enerji dengesinin kontrolü, merkezî sinir sistemi (MSS) tarafından birçok karmaşık nöral yollar ve bölgeler aracılığıyla sağlanır. Hipotalamus, periferal enerji depolarının durumuna ve enerjinin kullanımına yanıt olarak enerji homeostazını düzenleyen ana bölgedir(24). Hipotalamusun mediobazal kısmında yer alan arkuat çekirdek, içerdiği oreksijenik ve anoreksijenik nöronlar sayesinde beslenme davranışlarının düzenlenmesinden sorumludur. Oreksijenik nöronlar nöropeptid Y (NPY) üreterek yeme davranışını uyararak iştahı artırırken anoreksijenik nöronlar α-melanokortin stimüle edici hormon (α-MSH) ile iştahı baskılar(30). Arkuat çekirdekte keşfedilen ilk adipokin olan leptinin reseptörleri de bulunur(31). Adipositlerin sayı ve büyüklüğü ile orantılı olarak adipoz dokudan

salınan leptin, reseptörlerine bağlanarak yağ depolarının yeterli olduğu bilgisini hipotalamusa taşır. Bu bilgi ile hipotalamus iştah merkezleri enerji alımını kısıtlayıp harcanmasını artırarak enerji dengesini sağlar. İştah üzerindeki etkilerinin yanı sıra leptin, sempatik sinir sistemini uyararak kan basıncını, kalp atım hızını, kahverengi yağ dokusu mitokondrilerinde UCP-1 ile termogenezi artırır(30).

Pankreas β hücrelerinden kan glukoz düzeyinin yükselmesine yanıt olarak salgılanan insülinin, kas ve yağ dokusuna glukoz taşıyıcısı-4 (GLUT-4) aracılığı ile glukoz girişini artırması, glikojen ve yağ asidi sentezini uyarması gibi endokrin işlevlerine ek olarak hipotalamusta yeme davranışını baskılama işlevi de vardır(30, 32). İnsülin, arkuat nükleustaki oreksijenik ve anoreksijenik nöronlarda bulunan reseptörlerine bağlanarak bu nöronlarda sırasıyla NPY salınımını baskılar ve α-MSH salınımını uyarır böylece enerji alımını kısıtlar(30).

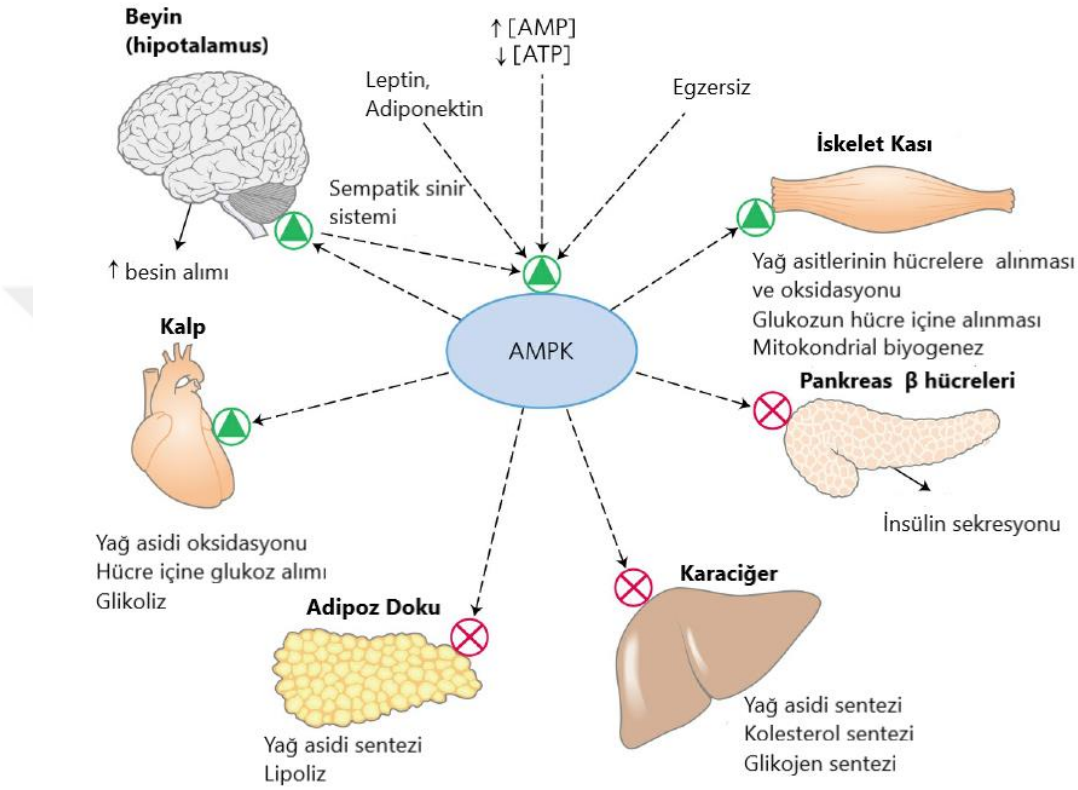
4.2.2.1 AMPK'nın Enerji Dengesindeki Rolü

Adenozin monofosfat ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK), α-katalitik ve βγ-düzenleyici olmak üzere αβγ alt birimlerinden oluşan, enerji metabolizmasında önemli yollardaki enzimleri fosforilleyerek aktivitelerini düzenleyen bir enzimdir(33).

$$2\ ADP \longleftrightarrow ATP + AMP$$

Sentez reaksiyonlarında açığa çıkan ADP, yukarıda gösterilen adenilat siklazın katalizlediği reaksiyon ile ATP ve AMP'ye dönüşür. AMP, AMPK'nın γ-alt birimine bağlandığı zaman şekil değişikliğine yol açar ve aktivasyonunu sağlar. ATP'nin bağlanması ise AMP'nin AMPK'ya bağlanmasını engeller. Böylece hücre içi enerji ihtiyacının bir göstergesi olan AMP konsantrasyonunun arttığı durumlarda AMPK aktive olur ve ATP üreten yolları uyarır, ATP tüketen yolları baskılar(30, 34). Yükselmiş [AMP] ve düşmüş [ATP] seviyeleri, sempatik sinir sistemi ve adipoz dokudan salgılanan adiponektin tarafından aktive edilen AMPK, hedef proteinlerini fosforilleyerek çeşitli dokulardaki metabolizmayı enerji tüketiminden uzaklaştıracak şekilde düzenler. Glikojen, yağ asidi, kolesterol sentezi baskılanırken ekstrahepatik dokularda yağ asitlerinin yakıt olarak kullanımı ve beynin enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla karaciğerde glukoneogenez uyarılır. Ayrıca hipotalamustaki iştah merkezi uyarılarak daha fazla besin alınması tetiklenir(35). (Şekil 5) Hücrelerin enerji ihtiyacının olması ha-

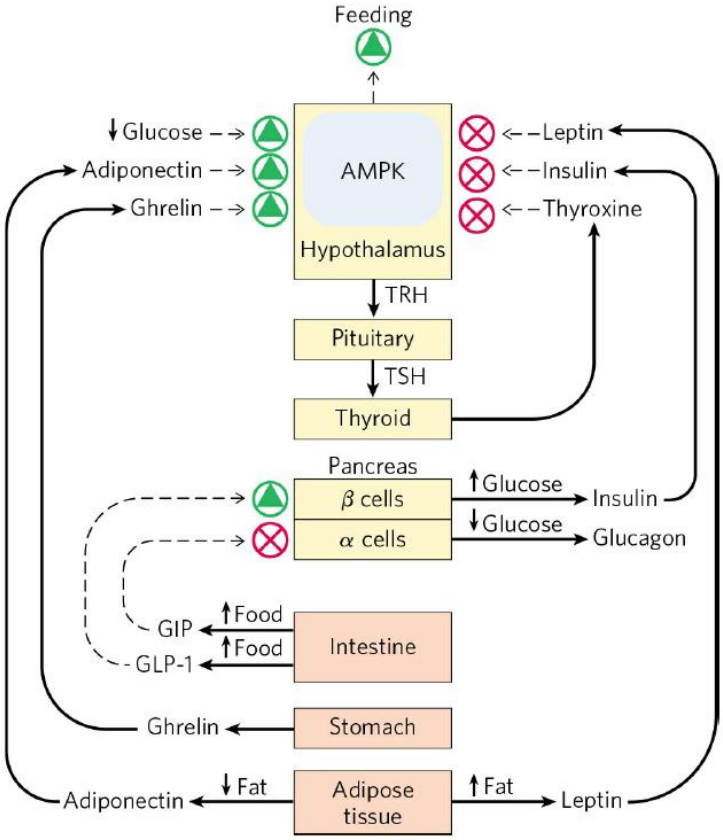
linde uyarılması, enerji ihtiyacı yoksa baskılanması ile anabolizma ve katabolizma arasında düzenleyici etkileri olan AMPK, hipotalamustaki iştah merkezine olan etkileriyle de organizmada yakıt metabolizmasının bütünsel olarak düzenlenmesinde rol oynar(30).



Şekil 5: AMPK'nın karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerine etkileri(35)

Besin alımı ve enerji üretimi yeterli ise mide, ince bağırsak ve adipoz dokudan doygunluk sinyalleri hipotalamusa ulaşır ve beslenme davranışı baskılanır. Kan glukoz seviyesinin düşüklüğü ve TAG depolarının yetersizliğinde ise tam tersi etki ile beslenme davranışı uyarılır. Şekil 6'da görüldüğü üzere tüm bu sinyaller, doğrudan veya dolaylı bir şekilde hipotalamusta AMPK düzeylerini etkileyerek beslenme davranışı ve yakıt metabolizmasını düzenler(30, 36). Örneğin adipoz dokuda TAG depolarının yeterli olması durumunda adipositlerden salgılanan leptin beslenme davranışını baskılarken uzamış açlık sonucu TAG yıkılması ile adipoz dokunun küçülmesi ile adipositlerden salgılanan adiponektin beslenme davranışını uyarır. İnsülin duyarlaştırıcı, anti-

aterojenik ve antiinflamatuar etkileri de olan adiponektinin kalp kası, iskelet kası, beyin, pankreas β hücreleri, karaciğer ve adipoz doku üzerinde enerji tüketim yollarını baskılayan ve enerji üretim yollarını uyaran etkilerine AMPK aracılık eder(36, 37).



Şekil 6: Periferal dokular ve hipotalamus arasındaki etkileşimler ile beslenme davranışının düzenlenmesi(36)

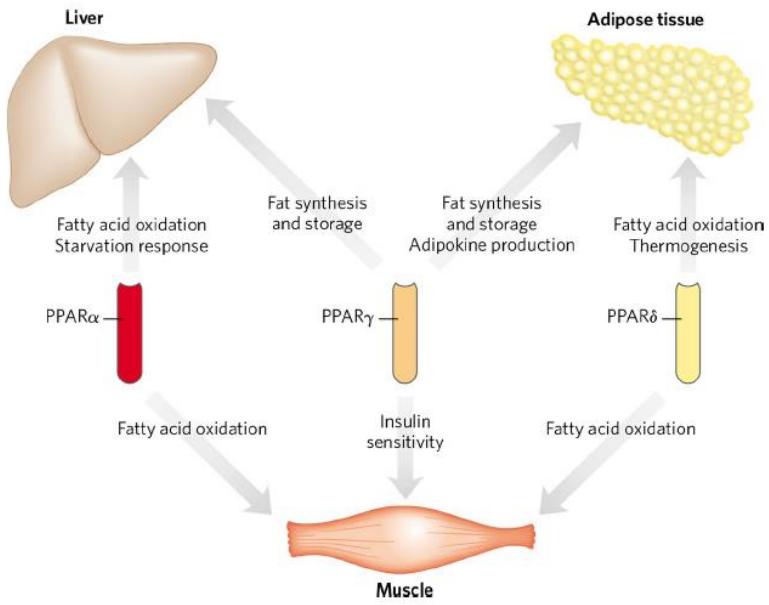
4.2.2.2 Peroksizom Prolifetörleri ile Aktive Olan Reseptörlerin (PPAR) Vücut Ağırlığının Kontrolündeki Rolü

Peroksizom proliferatörleri ile aktive olan reseptörler (PPAR), nükleer hormon reseptörleri ailesine mensup, ligandlarıyla aktive olan transkripsiyon faktörleridir(38). PPAR'lar, diyetle alınan lipitlere göre karbonhidrat ve lipit metabolizması ile ilgili genlerin ekspresyonunda değişiklikler yaparak enerji metabolizması ve vücut ağırlığı üzerinde etkilerini gösterirler(30).

PPARδ, PPARα ve PPARγ izoformları olan PPAR'lar fonksiyonları doğrultusunda geniş ve izotipe özgü ekspresyon paterni gösterir. Üç izoform içerisinde en yaygın dağılıma sahip olan PPARδ deri, bağırsak, plasenta, iskelet kası, yağ dokusu ve beyinde, dokuların çoğalma ve farklılaşma derecelerine bağlı olarak eksprese edilir.

Hücre büyüme ve farklılaşması, doku onarımı ile birlikte yağ asidi katabolizmasından ve adaptif termogenezden sorumlu genlerin ekspresyonunun artışı aracılığı ile enerji homeostazında görev alır(38). Mitokondride yağ asidi oksidasyonunu ATP sentezinden ayırarak termogeneze neden olan PPARδ bu şekilde yağ yıkımını ve kilo kaybını sağlaması ile obezitenin tedavisinde hedef moleküllerden biri olarak görülmektedir(30). PPARα karaciğer, böbrek, iskelet kası, kalp kası, kahverengi yağ dokusu gibi yağ asidi katabolizmasını önemli ölçüde gerçekleştiren dokularda eksprese edilir(38). PPARα'nın ligandları yağ asitleri, eikozanoidler ve serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerini artırıp TAG düzeyini düşürerek koroner arter hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlardan olan fibratlardır. Endojen ligandlarından olan yağ asitleri bağlandığı zaman PPARα, hepatositlerde yağ asitlerinin hücreye alınmasında ve β oksidasyonunda ayrıca uzamış açlıkta yağ asitlerinden keton cisimciklerinin sentezinde görev alan genleri uyarır(30). PPARγ'nın γ1ve γ2 olmak üzere iki izoformu vardır. γ2 kahverengi, bej ve beyaz adipoz dokuda bulunurken γ1 başta bağırsak, beyin, vasküler hücreler, bazı inflamatuar hücreler olmak üzere daha yaygın bir dağılım gösterir(38). PPARγ, ihtiyaç halinde fibroblastların adiposit gelişimi için farklılaşmasında görevli genleri ve lipit sentezi ile lipitlerin adipoz dokuda depolanmasında görevli genleri uyarır(30).

Üç PPAR izoformu da karaciğer, kas dokusu ve yağ dokusundaki gen ekspresyonu üzerindeki koordineli etkileri ile glukoz ve lipit homeostazını düzenler. PPARα ve PPARδ lipit kullanımını düzenlerken PPARγ lipit depolanması ve çeşitli dokuların insülin duyarlılığı üzerinde etkilidir(30). (Şekil 7)



Şekil 7: PPARα, PPARδ ve PPARγ'nın glukoz ve lipit metabolizmasına etkileri(30)

4.2.3 Obezite ve İnsülin Direnci

Glukoz homeostazının temel düzenleyici hormonu olan insülin, kas ve yağ dokusuna GLUT-4 aracılığı ile glukozun girişini, karaciğer ve kas dokusunda glikojen sentezini, karaciğer ve yağ dokusunda yağ asidi sentezini uyarır. Temel metabolik görevlerinin yanı sıra protein sentezi, hücre büyüme ve gelişmesi, protein yıkımının engellenmesi, antiinflamatuar etkileri de vardır(39). Dokularda insülinin etkilerine direnç gelişmesi sonucu Tip 2 DM meydana gelir. Hastalığın ilk aşamalarında pankreas β hücreleri insülin direncinin üstesinden gelebilmek için daha yüksek miktarlarda insülin salgılarken yıllar içinde pankreas β hücreleri yeterli insülin sentezleyemez ve insülin eksikliği meydana gelir, kan glukoz düzeyleri fizyolojik aralığın dışına çıkar(40).

Metabolik sendrom, tip 2 DM'den önceki aşamayı ifade eder ve hastalığın gelişimin önüne geçilmesi açısından önemlidir. Metabolik sendrom özellikle abdominal olmak üzere obezite, yüksek kan basıncı, dislipidemi (serum TAG ve düşük dansiteli lipoprotein [LDL] seviyelerinin yükselmesi, HDL seviyelerinin düşmesi), hafif yükselmiş açlık kan glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı ile karakterizedir. Bu kişilerde ayrıca fibrinojen ve serum CRP düzeylerinin artışının işaret ettiği pıhtılaşma bozuklukları ve kronik inflamasyon görülür(40).

Metabolik sendromlu bireylerin tip 2 DM geliştirmeye yatkınlıkları sorgulandığında lipit toksisitesi hipotezi açıklamada öne çıkmaktadır. Bu hipoteze göre normalde, insüline duyarlı adipositlerde PPARγ TAG sentezini ve depolanmasını sağlar. Ancak diyetle alınan besinlerin enerji değerleri harcanan enerjiyi aştığında TAG ile dolu olan adipositler artık depo işlevini karşılayamaz hale gelir. Genişlemiş adipositler monosit kemotaktik proteini-1 (MCP-1) salgılayarak adipoz dokuya makrofajların infiltre olmasına ve sonuçta adipoz dokunun neredeyse yarısının makrofajlarla dolmasına neden olur. Makrofajlardan salınan tümör nekroz faktörü–α (TNF-α) adipoz dokuda lipitlerin yıkımına ve açığa çıkan SYA'ların kan dolaşımına geçmesine yol açar. Dolaşımdaki yağ asitleri kas dokusuna ve karaciğere alınır, lipit damlacıkları şeklinde birikerek ektopik TAG depoları oluşturur. Miyositlerdeki ektopik lipit depolarının, insülin sinyal yolunu inaktive eden lipit ile uyarılan kinazları aktive etmesi sonucu insülin direncine neden olduğu düşünülmektedir. Miyositlere insülin yardımıyla glukoz girişini sağlayan GLUT-4'lerin hücre yüzeylerinden çekilmesi sonucunda kas dokusu artık enerji ihtiyacını karşılamak için dolaşımdaki glukozu kullanamaz, lipitleri kullandıkça da ektopik lipit depolanması devam eder(40).

4.2.4 Obezite ve İnflamasyon

Obezite, adipoz dokuda sadece TAG ile dolu adipositlerin birikmesinin neden olduğu bir durum değildir, makrofajların da artışı sonucu kronik inflamasyonla seyreden kompleks metabolik bir hastalıktır. Obez bireylerde kronik, düşük düzeyli inflamasyon görülür. Kan dolaşımıyla birlikte karaciğer, yağ dokusu, beyin ve pankreasta da olan bu kronik inflamasyon obezitenin metabolik ve vasküler komplikasyonlarına ayrıca kanser ve enfeksiyon riskinin yüksek olmasına yol açar(41).

Adipoz dokuda, diğer dokularda olduğu gibi özellikle makrofajlar ve T lenfositler olmak üzere doğal bağışıklık sistemine ait hücreleri bulunur. Dokuya yerleşik bu bağışıklık sistemi hücreleri adipositlerin büyümesi, gelişmesi ve salgıladıkları adipokinler üzerinde etkilidir. Normal kilolu ve obez bireylerin adipoz dokularındaki T hücre tiplerinin farklı olduğu görülmüştür. Normal kilolularda baskın olan regulatuvar T hücreleri (T_{reg}) ve yardımcı T hücreleri-2 (Th2), dokudaki makrofajlar ile birlikte immun yanıtı baskılayan interlökin-10 (IL-10) üretimine neden olur. Obezlerde daha fazla bulunan yardımcı T hücreleri-1 (Th-1) ve $CD8^+$ sitotoksik T hücreleri, proinfla-

matuar makrofajların dokuya infiltrasyonuna neden olur(42). Adipoz doku inflamasyonunun klasik belirtisi, apoptotik hale gelen genişlemiş ve makrofajlarla çevrilmiş adipositlerin oluşturduğu taç benzeri yapılardır. Adipositler ile inflamatuar hücreler arasındaki bu ilişki sonucu proinflamatuar faktörlerin artışı ile periferik hedef dokular etkilenir ve insülin direnci, hiperglisemi, hiperlipidemi, vasküler hasar gelişir(41).

4.2.5 Obezite ve Lipoprotein Metabolizması

Plazma lipoproteinleri; suda çözünmeyen TAG, kolesterol esterleri, fosfolipitler ve serbest kolesterolün doku ve organlar arasında kan dolaşımıyla taşınabilmeleri için apolipoprotein denilen özel taşıyıcı proteinler ile birlikte oluşturdukları yapılardır. Hidrofobik lipitlerin merkezde, hidrofilik amino asit yan zincirlerinin yüzeyde bulunduğu küresel şekilli lipoproteinler, endojen ve ekzojen TAG ile kolesterolün ince bağırsak, karaciğer ve periferal dokular arasında taşınmasını sağlar(43). Enerji dengesinin alım lehine bozulduğu bir durum olan obezitede, lipit ve karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklikler, lipitlerin taşınmasında görevli lipoproteinlerin düzeylerini etkiler.

Karaciğerde diyetle alınan yağ asidi ve kolesterolün ihtiyaç fazlasından sentezlenen TAG ve kolesterol esterleri ile karbonhidratların fazlasından sentezlenen TAG'ler çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yapısına katılır. Kolesterol esterleri ve TAG moleküllerinin yanında apolipoprotein B-100 (apoB-100), apolipoprotein C-I (apoC-I), apolipoprotein C-II (apoC-II), apolipoprotein C-III (apoC-III) ve apolipoprotein E (apoE) de bulunduran VLDL molekülü kan dolaşımıyla karaciğerden kas ve yağ dokusuna taşınır. Bu dokuların kapillerlerinde, apoC-II lipoprotein lipazı aktive eder ve VLDL'nin yapısındaki TAG'lerden yağ asitleri serbestleşir. Yağ asitlerini adipositler TAG formunda depolamak üzere alırken miyositler öncelikli olarak okside ederek enerji üretiminde kullanır(43). Yüksek karbonhidratlı beslenme ve obezite endojen TAG'lerin yağ ve kas dokusuna taşınmasını sağlayan lipoprotein olan VLDL sentezinin artması ve lipoprotein lipazın aktivitesinin düşmesi sonucu dolaşımdan temizlenmesinin azalmasına, serum VLDL seviyelerinin yükselmesine neden olur(2, 44).

VLDL molekülleri TAG'lerini kaybettikçe önce VLDL kalıntısı da denilen orta dansiteli lipoproteine (IDL), daha sonra LDL'ye dönüşür. Kolesterol ve kolesterol esterlerince zengin ve major apolipoprotein olarak apoB-100 içeren LDL, kolesterolün karaciğerden kas dokusu, adipoz doku, adrenal bezler gibi ekstrahepatik dokulara taşınmasından sorumludur. Ateroskleroz gelişimde önemli olan köpük hücrelerine dönüşebilen makrofajlara kolesterol taşınması da LDL aracılığı ile olur. Ekstrahepatik dokulardaki hücreler, plazma membranlarında bulunan apoB-100'ü tanıyan LDL reseptörleri ile kolesterol ve kolesterol esterlerini hücre içine alır. ApoB-100 VLDL yüzeyinde de bulunur ancak reseptöre bağlanan domaini VLDL LDL'ye dönüştükten sonra açığa çıktığı için bu reseptörler VLDL'yi tanıyamaz. Periferik dokular tarafından alınmayan LDL molekülleri karaciğere döner ve hepatosit plazma membranında bulunan LDL reseptörlerince hepatositlere alınır. Kolesterol burada membranların ve safra asitlerinin yapısına katılır veya açil koenzim A-kolesterol açil transferaz (ACAT) ile yeniden esterleştirilerek hücre içinde depolanır(43). Enerji ihtiyacını aşan beslenme durumlarında, serum TAG düzeylerinin 200 mg/dL'nin üzerine çıkması halinde kolesterol ester transfer proteini (CETP) katalizörlüğünde VLDL daha fazla TAG molekülünü HDL ve LDL'ye kolesterol esterleri karşılığında aktarır. Oluşan TAG oranı yüksek HDL ve LDL'ler hepatik lipazın etkisiyle TAG'lerinden ayrılır, geriye küçük ve yoğun LDL ve HDL molekülleri kalır(44). Küçük ve yoğun olan LDL'lerin okside olma eğilimleri yüksektir. Okside LDL molekülleri LDL reseptörleri tarafından daha zor tanındığı için dolaşımdan temizlenmeleri güçleşir ayrıca küçük oldukları için endotel fenestralarından daha kolay geçer ve ateroskleroz hızlanır(2).

Organizmadaki bir diğer major lipoprotein olan HDL, karaciğer ve ince bağırsakta veya VLDL ve şilomikronların TAG'lerini kaybetmesi sonucu plazmada disk şeklinde öncü HDL olarak oluşur(44). Diğer lipoproteinlere göre daha küçük ve proteinden zengin olan HDL'nin major apolipoproteini, HDL reseptörünün ve lesitin-kolesterol açil transferaz (LCAT) enziminin aktivatörü, apolipoprotein A-1 (apoA-1)'dir(43). HDL'nin yüzeyindeki LCAT, lesitinin gliserolündeki ikinci karbon atomuna bağlı olan yağ asidini kolesterole aktararak kolesterol esteri oluşumunu katalizler(44). HDL, LCAT sayesinde kan dolaşımında karşılaştığı şilomikron ve VLDL kalıntılarının yapısındaki kolesterol ve lesitini kolesterol esterine dönüştürerek bünye-

sine katar. Kolesterolden zengin ekstrahepatik hücrelerdeki kolesterolü de esterleştirerek alan HDL, disk şeklinin küresel hale gelmesiyle olgunlaşır. HDL kolesterolü ekstrahepatik dokulardan karaciğere getirir, bu olaya ters kolesterol taşınması ismi verilir. Karaciğere gelen kolesterolün bir kısmı LDL yapısına katılırken büyük çoğunluğu safra tuzlarına dönüşerek ince bağırsağa gönderilir(43). CETP, LDL'de olduğu gibi VLDL ve HDL arasında da TAG ile kolesterol esterlerinin yer değişimini katalizler. Hepatik lipaz tarafından daha hızlı bir şekilde yıkılan TAG'ce zengin HDL molekülleri oluşur, kan dolaşımından temizlenme hızı artan HDL'nin serum seviyeleri düşer. Obez bireylerde HDL seviyeleri normal kilolulara göre daha düşüktür(2). Bu durum kolesterol bulunduran ekstrahepatik hücrelerden biri olan aterosklerotik plaklardaki köpük hücrelerinden kolesterolün alınmasını yavaşlatır, ateroskleroz hızlanır, kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlar gelişir(43).

4.2.6 Obezite Hastalarının Yönetimi ve Tedavisi

Kronik bir hastalık olan obezitenin tedavisi yönündeki adımlar bedensel ve ruhsal sağlığı iyileştirmeye odaklanarak genel bir iyi oluş hali sağlar. Daha fazla kilo alınmasının önüne geçilmesi obeziteye yaklaşımda ilk hedef olurken kilo kaybının sağlanması tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi gibi obezite ile ilişkili durumlar üzerinde olumlu etkiler oluşturur(24). Fiziksel aktivite artışı ile birlikte beslenme ve davranış modifikasyonlarını içeren yaşam tarzı üzerinde yapılan çok yönlü değişiklikler kilo kaybında önemlidir. Farmakoterapi, intragastrik balon uygulaması gibi bazı medikal cihazlar ve bariatrik cerrahi kilo kaybını sağlama amacıyla kullanılan diğer yöntemlerdir(45).

Tıbbi nedenlerle kilo veren kişiler için hedef, ilk altı aylık süreçte vücut ağırlığının %5-10'unun kaybedilmesidir. Diyet ve egzersiz ile klinik açıdan anlamlı bu kilo kaybının sağlanması ve tekrar kilo alımının önlenmesi sonucu kardiyovasküler hastalık risk durumunda iyileşme, diyabet insidansında azalma, prediyabet ve diyabet hastalarında daha iyi glisemik kontrol sağlanır(45).

Farmakoterapi, yaşam tarzı değişikliklerine adapte olamayan ve kilo kaybından sonra kilo korunmasında başarılı olamayan hastalarda uygulanır. Orlistat, lorcaserin, liraglutid, fentermin/topiramat, naltrekson/bupropion antiobezite etkileri nede-

niyle kullanılan beş grup ilaçtır. Orlistat haricindekiler kalori alımını kısıtlayan ve hastanın diyet planına uymasını kolaylaştıran ilaçlardır. Kalori alımının kısıtlanması temel olarak tokluk hissinin sağlanması ve yiyeceklere olan açlığın önlenmesi ile gerçekleşir. Fentermin yapısal olarak amfetamine benzer ve sadece kısa süreli kullanımı onaylanmıştır. Bir antiepileptik ilaç olan topiramat ile kombine edilerek de kullanılır. Ağız kuruluğu, konstipasyon, insomnia gibi yan etkileri olan fentermin ayrıca ilaç kötüye kullanımı açısından risklidir. Orlistat, antiobezite ilaçları içerisinde periferal etki mekanizmaları ile etki gösteren tek ilaçtır. Gastrik ve pankreatik lipaz inhibitörü olarak diyetle alınan yağların sindirimini azaltan orlistat ince bağırsaklardan emilen yağ miktarını düşürür. Diğer ilaçlara göre daha güvenli bir profile sahip olan orlistatın kullanımı yağlı dışkılama, gaz ve dışkıya sıkışıklık gibi yan etkileri sebebiyle kısıtlıdır. Ayrıca yağda çözünen vitaminlerin emilimi bozulduğu için orlistat kullanan hastaların multivitamin desteği alması önemlidir. Liraglutid, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistidir(45). GLP-1, besinlerin yutulması sonrasında bağırsaklardan salgılanan, insülin sekresyonunu uyarıp glukagon sekresyonunu baskılayan bir peptiddir(36). Günlük cilt altı enjeksiyonu şeklinde kullanılan ilacın yan etkileri kusma ve diyaredir. Lorcaserin, seçici 5-hidroksitriptamin 5-HT_{2C} reseptör agonisti olan serotonerjik bir ilaçtır. Hastalar tarafından daha iyi tolere edilen bir ilaç olmasına rağmen etkinliği çok yüksek değildir ve ikinci sene kullanımına devam edilmesi halinde ilk yıl verilen kiloların neredeyse yarısının geri alındığı görülmüştür. Naltrekson/bupropion obezitede kullanılan bir diğer kombinasyon tedavisidir. Ciddi kusma yan etkisi tedaviyi bırakma oranını artırır ayrıca kan basıncını ve kalp atım hızını yükselttiği için tehlikelidir, doz ayarı gerektirir. Yukarıda anlatılan beş grup farmakolojik tedavinin etkinliğine bakıldığında, bir yılda yaklaşık %3 kilo kaybı sağlayan lorcaserin ve orlistat ile yaklaşık %9 kilo kaybı sağlayan fentermin/topiramat arasında değiştiği görülmektedir(45).

Bariatrik cerrahi, VKİ değerleri ≥ 40 kg/m^2 olan veya ≥ 35 kg/m^2 olup tip 2 DM gibi obezite ilişkili komorbiditeleri olan hastalarda uygulanır, laparoskopik ayarlanabilir gastrik band (LAGB) için ise daha düşük VKİ değerleri de uygundur. Sleeve gastrektomi (tüp mide ameliyatı), Roux-en-Y gastrik bypass, biliopankreatik diversiyon ± duodenal switch diğer bariatrik cerrahi yöntemleridir. İçlerinde en az invaziv olanı LAGB, en sık uygulananı sleeve gastrektomidir. Bariatrik cerrahi yöntemleri, önde

gelen diyabet cemiyetleri tarafından da onaylanan, diyabetin tedavi algoritmasına dâhil edilen yöntemlerdir. Bariatrik cerrahi uygulanan hastalarda diyabet üzerindeki olumlu etkilere ek olarak dislipidemi ve hipertansiyon sıklığında cerrahiyi takip eden iki yıl içinde belirgin düşüş görülmüştür. Kronik obstrüktif semptomlar, marjinal ülser, bağırsak hernisi gibi yan etkileri olan bu yöntemlerin yıllar içerisinde ciddi komplikasyon oranları düşmektedir(45).

4.3 Egzersiz

Egzersiz, vücut ağırlığının ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde kullanılan girişimsel olmayan tedavi yöntemlerinden biridir(46). İnflamatuar yanıtı ve insülin direncini azaltması, adipoz dokudan salgılanan adipokinler üzerindeki etkileri egzersizin öne çıkan faydalarıdır.

Obezite, viseral yağ dokusunun artışı ile ilişkili olarak interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin rol aldığı kronik düşük dereceli inflamasyonla seyreder. Düzenli egzersiz subklinik kronik inflamatuar cevabı azaltır, sitokin ve kemokinleri modüle ederek inflamasyonun neden olduğu metabolik bozuklukların azaltılmasına yardımcı olur.(46).

Obezite insülin direnci ile yakından ilişkilidir. Normalde iskelet kası hücrelerine glukoz girişi insüline bağımlı GLUT-4'ler ile gerçekleşir bu sebeple insülin direnci geliştiğinde miyositlere glukoz alımı yeterli seviyede olmaz. İnsülin bağımlı glukoz alımının major kaynaklarından olan kas dokusuna glukoz alımının iyileştirilmesi, tüm vücudun glukoz homeostazını olumlu etkileyecektir. Egzersiz, miyositlere glukoz girişini insüline bağımlı ve insülinden bağımsız çeşitli yollarla artırır. İnsülinden bağımsız olarak kas kasılması ile miyositlere glukoz girişi artar, dolayısıyla insülin direncinde görülen reseptör ve sinyal yollarındaki kusurlar bypass edilmiş olunur. AMPK aktivasyonu, artmış insülin reseptör sinyali, akt (protein kinaz B) fosforilasyonu, nitrik oksit oluşumu, Ca^{+2}/kalmodulin bağımlı kinaz aktivasyonu gibi hücre içindeki çeşitli sinyal değişiklikleri de miyositlere glukoz girişini artırır. Bunlara ek olarak egzersiz GLUT-4'ün mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ve protein ekspresyonunu da artırır(47).

Egzersiz, kas kontraksiyonu sırasında enerji ihtiyacının açığa çıkmasıyla ilk olarak AMPK aktivasyonuna daha sonra ise AMPK proteininin sentezinin artışına neden olur. AMPK aktivitesinin ve sentezinin artışı insülin sinyal kaskadında yer alan akt (protein kinaz B) ile bağlantılıdır. Akt aracılığıyla GLUT-4 içeren veziküller hücre yüzeyine doğru hareket eder, hücre yüzeyinde sayıca artan GLUT-4'ler miyositlerin içine alınan glukoz miktarını yükseltir. Ayrıca AMPK, asetil CoA karboksilaz enzimini fosforilleyerek aktive eder ve miyositlerde yağ asidi oksidasyonunu hızlandırır. Bu durum da AMPK aktivasyonunun çizgili kas hücrelerinde insülin duyarlaştırıcı etkilerine katkı sağlar(47).

Egzersizin insülin duyarlaştırıcı etkilerinden bir diğeri de lipit döngüsünün ve kullanımının düzenlenmesidir. İnsülin direnci olan kişilerin oksidatif kapasitesinin düşüklüğü tip 2 DM ve obezite hastalarındaki anormal glukoz ve lipit metabolizması ile ilişkilidir. Egzersiz, PPARγ reseptör koaktivatörü ve PPARα gibi mitokondriyal biyogenezden sorumlu proteinlerin ekspresyonunu artırarak miyosit mitokondrilerinin oksidatif kapasitesini yükseltir. Egzersiz lipit oksidasyonunun artışını, kas dokusundaki lipit depolarının küçülmesini ve insülin sinyal yolunu inhibe eden bazı lipitlerin birikmesinin önüne geçilmesi ile insülin direncinin azaltılmasını sağlar(47).

Düzenli egzersiz adipokinlerin serum seviyeleri üzerinde de etkilidir. Örneğin diğer adipokinlerin aksine obezite ve tip 2 DM hastalarında sağlıklı bireylere göre adiponektin düzeyleri daha düşükken düzenli egzersizle yükselir; leptin ile tip 2 DM, obezite, metabolik sendromu olan kişilerde daha yüksek konsantrasyonlarda saptanan ve insülin direnci ile ilişkili bir adipokin olan visfatin düzeyleri ise düşer. Uzun süreli aerobik egzersizin resistin ve apelin seviyeleri ile ilişkisini araştıran kısıtlı sayıdaki çalışmanın sonuçları birbirinden farklıdır, bir kısmında kronik egzersiz sonrası bu adipokinlerin serum düzeylerinin düştüğü, bir kısmında yükseldiği bir kısmında ise değişmediği bulunmuştur. İnsülin direnci ve inflamasyon ile ilişkili olan resistinin ve glukoz metabolizması, lipoliz, kan basıncı, sıvı homeostazı, besin alımı, anjiyogenez gibi çok çeşitli etkileri olan apelinin obezite ve fiziksel aktivite arasındaki ilişkilerinin açıklığa kavuşması için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır(46).

4.4 Resistin

4.4.1 Yapısı, Doku Dağılımı

Resistin, üç farklı çalışma grubu tarafından birbirlerinden bağımsız olarak keşfedilmiş bir moleküldür(48). Bir grup PPARγ nükleer reseptörüne bağlanarak insülin duyarlaştırıcı etkilerini gösteren tiazolidindion (TZD) grubu antidiyabetik ilaç için hedef molekül araştırması sırasında keşfetmiş ve resistin ismini vermiştir(49). Bir grup DNA mikroarray yöntemi ile adiposit farklılaşmasında serin ve sisteinden zengin bir protein olarak keşfetmiş ve adiposite spesifik sekretuar faktör (ADSF) ismini vermiştir(50). Bir diğer grup ise pulmoner inflamasyon sırasında salgılanan ve inflamatuar bölgede bulunan madde-1 (FIIZ-1) ismini verdikleri sisteinden zengin protein ile aynı protein ailesine mensup olarak adipoz dokudan eksprese edildiğini keşfetmiş, FIIZ-3 ismini vermiştir(51).

İnsanlarda 19. kromozomdaki RETN geni tarafından kodlanan 108 amino asitlik resistin proteini, C-terminal ucunda 114 amino asitlik fare resistini ile yüksek oranda benzerlik gösteren sisteinden zengin bir bölge içerir(49). (Şekil 8)

```
mResistin:  1  MKNLSFPLLFLFFLVPELLGSSMPLCPIDEAIDKKIKQDFNSLFPNAIKNIGLNCWTVSS 60
               MK L + LL +  L   LL SS  LC ++EAI+++ ++   SL   AI +IGL C +V+S
hResistin:  1  MKALCLLLLPV--LG--LLVSSKTLCSMEEAINERIQEVAGSLIFRAISSIGLECQSVTS 56

mResistin: 61  RGKLASCPEGTAVLSCSCGSACGSWDIREEKVCHCQCARIDWTAARCCKLQVAS 114
               RG LA+CP G AV  C+CGSACGSWD+R E  CHCQCA +DWT ARCC++Q
hResistin: 57  RGDLATCPRGFAVTGCTCGSACGSWDVRAETTCHCQCAGMDWTGARCCRVQP   108
```

Şekil 8: Fare ve insan resistininin amino asit dizilimi(49)

Ortak olan sistein amino asit kalıntıları gri renk ile gösterilmiştir.

Resistinin kemirgenlerde ana kaynağı adipositler iken insandaki temel ekspresyon yeri periferik kan mononükleer hücreleridir (PBMC)(52). İnsanda ayrıca adipositler, pankreas hücreleri, kas hücreleri, akciğer, dalak, kemik iliği, plasentada da üretilir(3, 52).

4.4.2 İnsülin Direnci ile İlişkisi

Fare adipositlerinde keşfedilen resistinin hayvan deneyi sonuçları, resistin uygulanan farelerde glukoz homeostazının bozularak insülin direncinin geliştiğini ve diyeter obezitesi olan farelerde resistin antikoru uygulamasının kan glukoz seviyesini

düşürdüğünü, insülin duyarlılığını artırdığını göstermiştir(48). Resistinin farelerde insülin direncine neden olmasının temelinde AMPK fosforilasyonunu azaltması vardır(53). Ayrıca resistin geninin yok edildiği diyeter obeziteli fare modellerinin kullanıldığı bir çalışmada hepatik steatoz ile serum kolesterol ve VLDL seviyelerinde azalma olduğu gösterilerek resistinin metabolik sendromun insülin direnci haricindeki parametreleri ile de ilişkisi kurulmuştur(54). Tüm bu çalışmalar ışığında resistinin insanlarda tip 2 DM ve obezite gelişimi ve tedavisi açısından önemli olabileceği düşünülmüştür.

Ancak resistinin insanlarda insülin direnci ile ilişkisi kemirgenlerdeki kadar net ortaya konulamamıştır. Tip 2 DM ve obezite hastaları ile sağlıklı bireylerde yapılan birçok çalışma insülin direnci ile resistin seviyeleri arasında müspet bir ilişki olduğunu, insülin direncinde serum resistin seviyelerinin yükseldiğini gösterirken azımsanmayacak sayıdaki çalışmada insülin direnci ile resistin seviyeleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. 2019 senesinde yayınlanmış bir meta analizde resistin düzeylerinin obezite ve tip 2 DM hastalarında insülin direnci ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yine de resistin ile insülin direnci arasındaki ilişkinin ve mekanizmasının aydınlatılabilmesi için bu alanda daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir(52).

4.4.3 İnflamatuar Sistem ile İlişkisi

Savage ve ark adipoz dokudaki resistin ekspresyonunun, obez bireylerde normal kilolulara göre daha yüksek olduğunu bunun ancak adipositlerin kendi başlarına eksprese ettiği resistin ile ve VKİ ile bir paralellik göstermediğini bulmuştur. Adipoz doku ile adipositler arasındaki bu farkın sebebini, kronik inflamasyonla seyreden bir durum olan obezitede adipoz dokunun çok miktarda monosit, makrofaj, lenfosit yani mononükleer hücre içermesi ve insanlarda resistin mRNA'sının adipositlerden ziyade PBMC'de eksprese edilmesine dayandırmışlardır. Bu durum, farelerde saptanan adiposit resistin ekspresyonu ile sistemik insülin direnci ve obezite arasındaki ilişkinin insan vücuduna doğrudan uyarlanamayacağını gösterir(55).

Monosit-makrofaj farklılaşması sırasında ekspresyonu artan resistin, bu özelliği bakımından IL-6 ve TNF-α gibi sitokinler ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-

9) ile benzerlik gösterir. Bu moleküllerin ateroskleroz gelişiminde rol aldığı, makrofajlardaki PPAR-γ ligandları tarafından IL-6 ve MMP-9'un sentezinin azaltıldığı göz önünde bulundurulduğunda, insanda resistinin insülin direnci ve metabolik bozukluklar ile olan ilişkisi, resistinin inflamatuar sistemin bir düzenleyicisi olması açısından değerlendirilmelidir(56).

Resistinin inflamatuar yanıt ve insülin direnci üzerindeki etkileri düşünüldüğünde obezitedeki rolünün araştırılması önem kazanmaktadır. Ancak obezlerde kilo kaybı ile serum resistin seviyesi arasındaki ilişki net değildir. Örneğin bir çalışmada on iki hafta boyunca düşük kalorili diyet uygulayan obez hastaların serum IL-6, TNF-α, resistin düzeylerinde kilo kaybı ile paralel bir düşüş olduğu görülürken bir diğer çalışmada kilo kaybı ile serum resistin seviyelerinin arasında bir ilişki olduğuna dair net bir kanıt bulunamamıştır(57, 58)

4.4.4 Hücresel Stres ile İlişkisi

Sistemik inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkisinin yanında resistinin sisteinden zengin yapısı sayesinde hücresel strese karşı koruyucu özelliği de vardır.

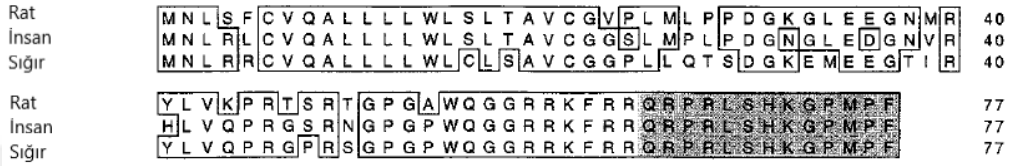
Hücresel stres durumunda endoplazmik retikulum (ER) içerisinde katlanmamış proteinler artar ve protein sentezi durur. Hücrenin yaşamına devam edeceğinin ya da programlı hücre ölümüne yönlendirileceğinin belirlenmesinde önemli olan şaperonlar, protein katlanmasına yardımcı olmak için ER içine girerler. Resistin de şaperon benzeri molekül olarak görev yapar. Bunun nedeni, resistinin üre ve sodyum dodesil sülfat (SDS) gibi denatüre edici ajanlara ve ısıya dayanıklı olmasıdır. Resistinin yapısındaki sisteinlerin disülfid bağları, hem kendisinin hem de şaperonluğunu yaptığı proteinlerin stabilitesini sağlar. Böylece proteinleri ısı şokundan korur ve fonksiyonel aktivitelerini yerine getirecek şekilde kendilerini onarmalarına yardımcı olur(59).

4.5 Apelin

4.5.1 Yapısı, Reseptörü, Doku Dağılımı

Peptid yapılı hormonların ve nöropeptidlerin neredeyse tamamı aktivitelerini hücre membranında bulunan G proteinine kenetli reseptörlere (GPCR) bağlanarak gösterirler. DNA sekanslama çalışmalarının neticesi olarak tanımlanan çok sayıda GPCR, kendilerine bağlanan ligandlar keşfedilene dek yetim GPCR olarak adlandırılmıştır. 1993'te keşfedilen APJ geninin kodladığı ve anjiotensin reseptörüne (AT1) yapısal

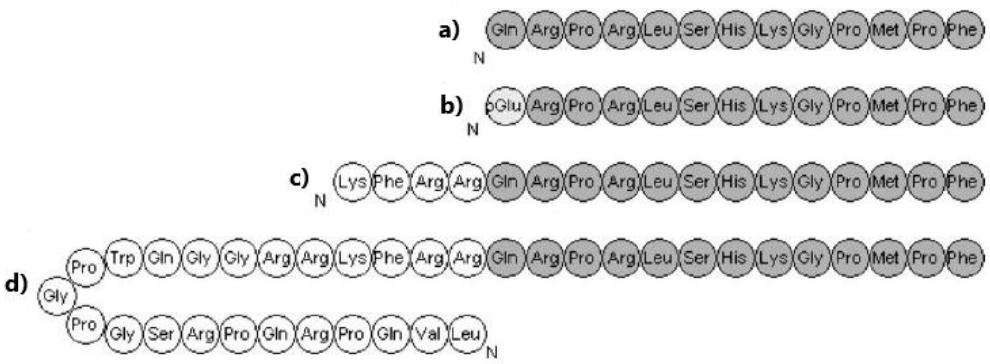
olarak çok benzeyen APJ reseptörü de 1998 yılında Tatemoto ve arkadaşları tarafından sığır mide ekstratı üzerinde yapılan çalışma sonucu apelin ismi verilen 36 amino asitlik endojen ligandının keşfedilmesiyle yetim reseptör olmaktan çıkmıştır. Keşfedilen apelin peptidinin amino asit dizisi kullanılarak elde edilen sığır ve insan preproapelinini kodlayan tamamlayıcı DNA'lar (cDNA) üzerinden sığır ve insan preproapelininin yapısına ulaşılmıştır(60, 61). Daha sonra, Şekil 9'da görüldüğü üzere rat preproapelinini kodlayan cDNA'lar da kullanılarak preproapelininin yapısı aydınlatılmıştır(61).



Şekil 9: Rat, insan ve sığır preproapelininin amino asit dizilimi(61)

Ortak amino asitler kutu içerisine alınmış, olgun apelin peptidi koyulaştırılarak gösterilmiştir.

Xq25-26.1 bölgesinde yer alan APLN geninin ürünü olan 77 amino asitlik insan preproapelin peptidinin C-terminal ucundan farklı sayıda amino asit içeren, APJ'ye bağlanabilen apelin molekülleri üretilir(61, 62). (Şekil 10)



Şekil 10: Preproapelinin C-terminal ucundan üretilen apelin-13 (a), p[Glu] (piroglutamat) apelin-13 (b), apelin-17 (c) ve apelin-36 (d)(62)

APJ ile apelin mRNA'sı ve apelin peptidleri MSS'de, akciğerde, kalpte, meme bezinde, endotel hücrelerinde, beyaz ve kahverengi yağ dokusunda eksprese edilir ve vücuttaki dağılım paterni ile uyumlu bir şekilde göre fonksiyon görür(62, 63).

4.5.2 Fizyolojik Etkileri ve Obezite ile İlişkisi

Vücut sıvı dengesinin düzenlenmesinde görevli olan hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerinde eksprese edilen APJ ve apelin su içme davranışı ve sıvı homeostazı üzerinde etkilidir(62). Beslenme davranışı ile ilişkisi incelendiğinde, diğer nöropeptidlere kıyasla çok daha yüksek konsantrasyonları besin alımını uyaran apelinin çok etkili olmadığı görülür(64).

Kardiyovasküler sistemde endotel bağımlı nitrik oksit aracılı vazodilatatör etki gösteren apelinin kalp üzerinde pozitif inotropik etkisi vardır. Koroner arter hastalığına bağlı kalp yetmezliği ve idiopatik dilate kardiyomiyopati hastalarında apelin mRNA seviyeleri yüksek bulunurken ileri seviye kalp yetmezliği olanlarda sağlıklı kişilere göre plazma apelin seviyelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum apelin/APJ sisteminin pozitif inotropik etki göstererek kalp yetmezliği daha düşük seviyelerdeyken kardiyak performansı kompanse etmeye çalıştığının bir göstergesi olarak yorumlanabilir(62).

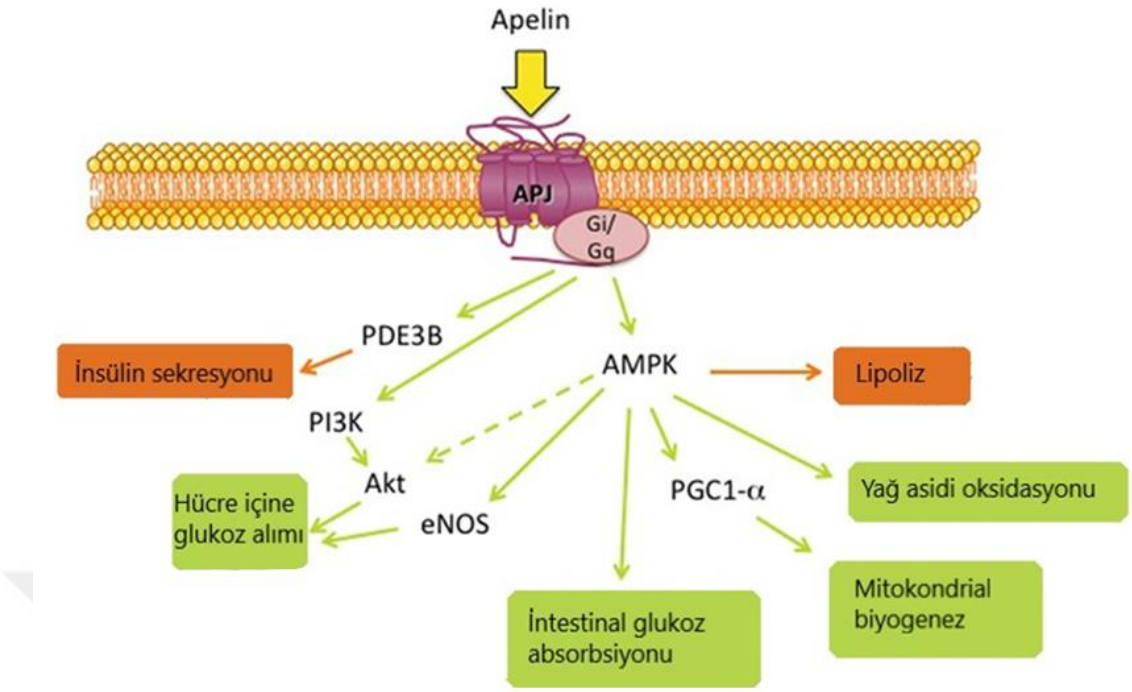
Apelin endotel hücrelerinde yaygın olarak eksprese edilir ve endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, kalp kası hücrelerinde eksprese edilen APJ reseptörüne bağlanarak lokal ve sistemik etkilerini gösterir. Lenfatik dolaşım üzerinde de etkili olan apelin, lenfatik sistemi destekleyerek ödem oluşumunu ve inflamasyonu azaltır. Obeziteye neden olan yağlı beslenmede, oleik asidin kan ve lenf damar endotelinde hücre adezyon moleküllerinden olan vasküler endotelyal kaderinin yapısını bozması ile damar geçirgenliği artar ve sonuç olarak yağ asitleri damar dışına sızarak adiposit hipertrofisine yol açar. Apelin eksikliği oluşturulan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada yağdan zengin beslenen farelerde oleik asidin neden olduğu artan lenfatik geçirgenlik neticesinde obezitenin geliştiği, apelinin ise damar bütünlüğünü koruyarak adipositlerde lipit birikimini düzenlediği gösterilmiştir(1).

Apelin, immun sistem ile de ilişkilidir. Kolostrumda bulunmasıyla immun sistemin düzenlenmesinde görev alır. Ayrıca APJ'nin İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü (HIV) için koreseptör işlevi görerek merkezî sinir sistemi hücrelerinin HIV tarafından enfekte edilmesine aracılık ettiği düşünülmektedir.

Cilt altı ve viseral beyaz yağ dokusunun adiposit ve stromal vasküler kısmında apelinin ekspresyonu, preadipositlerden adiposit farklılaşması sırasında artar. Obez bireylerde plazma insülin ve apelin seviyelerinin birlikte yüksek olduğu saptanmış, ayrıca insan cilt altı yağ dokusunun *ex vivo* olarak insüline maruz bırakılmasıyla apelin mRNA düzeylerinin arttığı görülmüştür(63). Sentezi insülin tarafından düzenlenen apelin, insüline duyarlaştırdığı kas ve yağ dokusunun glukoz kullanımının artmasını sağlar(63, 65). Adiposit hücre kültürü çalışmalarında insülin dirençli adipositlerde apelinin fosfatidilinositol-3kinaz (PI3K)/Akt yolağını aktive ederek ve GLUT-4'lerin sitoplazmadan plazma membranına geçişini hızlandırarak hücre içine glukoz girişini artırdığı, antiinflamatuar özellik gösteren adiponektinin mRNA'sının ekspresyonunu artırdığı, proinflamatuar IL-6 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir(66). AMPK aktivasyonu üzerinden adipoz dokuda lipolizi baskılayan apelin, insülin direnci gibi SYA aşırılığının olduğu durumlarda enerji homeostazını olumlu yönde etkiler(67). Glukozun insülin aracılığı ile hücre içine alınması ve kullanılmasını uyaran apelinin obezitede üretiminin artması, obezite ve neden olduğu hastalıklara karşı son koruyucu mekanizmalardan biri olduğu şeklinde yorumlanabilir(68).

Beyaz yağ dokusundaki etkilerine ek olarak apelin, UCP-1 gibi termogenezde görevli mitokondriyal enzimleri aktive ederek kahverengi adipositlerin bazal metabolik hızını yükseltir. Ayrıca beyaz adipositlerde AMPK aktivasyonuna neden olarak beyaz adipositlerin kahverengi adipositlere farklılaşmasını uyarır. Obezitede apelin seviyelerinin yüksek olmasının nedenlerinden biri de kahverengi adipositlerin sayı ve aktivitesinin artırılması yolu ile bozulan enerji dengesini enerji harcama yönünde kompanse edilmeye çalışılmasıdır(65).

Apelinin reseptörü APJ'ye bağlanarak glukoz ve lipit metabolizmasında neden olduğu değişiklikler ve sinyal yolakları Şekil 11'de gösterilmiştir(69).



Şekil 11: Apelinin metabolik etkileri(69)

Apelinin inhibe ettiği lipoliz ve insülin sekresyonu turuncu renk ile aktive ettiği metabolik yollar yeşil renk ile gösterilmiştir.

4.6 SREBP

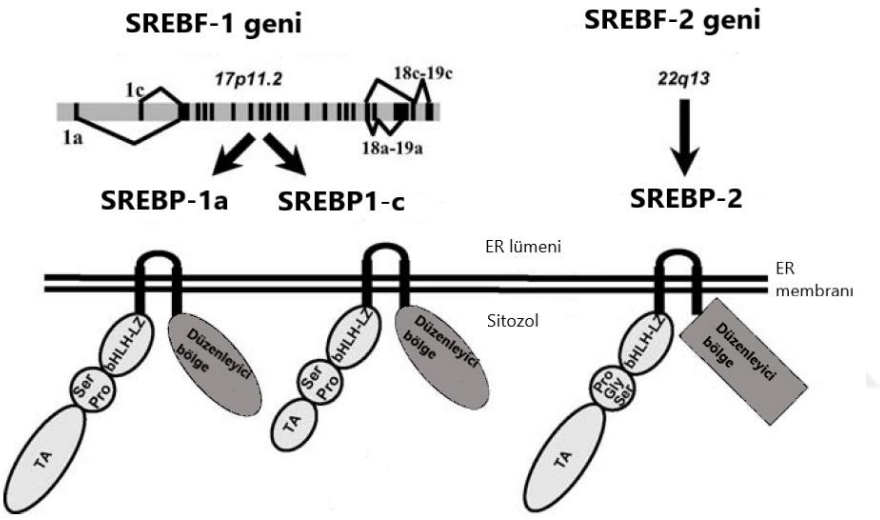
4.6.1 Yapısı, Geni, Doku Dağılımı

Sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein (SREBP) ailesi kolesterol, yağ asidi, TAG ve fosfolipit sentezini düzenleyen enzimlerin transkripsiyonel aktivatörü olmasıyla organizmada kolesterol ve lipit sentezinin temel düzenleyicisidir(9).

SREBP ailesinin ilk keşfedilen üyesi SREBP-1'dir. LDL reseptör geninin promoter bölgesinde yer alan 5'ATCACCCCAC-3' dizisine sahip bir dekamer olan sterol düzenleyici eleman-1 (SRE-1) ihtiyaç halinde sterol sentezini uyarırken sterol varlığında sessizleşir. Sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein-1 (SREBP-1), SRE-1'e bağlanarak transkripsiyonunu aktive eder ve LDL metabolizmasında düzenleyici görev üstlenir(70).

SREBP'ler bazik-heliks-loop-heliks lösin fermuar (bHLH-LZ) motifi içerirler ve 1150 amino asitlik inaktif öncül protein olarak ER membranına bağlı bir şekilde sentezlenirler. Bu öncül proteini üç kısımdan oluşur: N-terminal kısım, 30 amino asit-

lik bir bölge ile birbirine bağlı iki hidrofobik transmembran yerleşimli ER membranında bulunan kısım, düzenleyici bölgeyi içeren C-terminal kısım. N- terminal kısım, transaktivasyon bölgesini, serin ve prolinden zengin bölgeyi ve bHLH-LZ bölgesini bünyesinde barındırır. (Şekil 12) Aktif bölgeyi içeren N-terminal kısmının, aktivasyon sırasında ER membranı ile bağlantısı koparılır ve SREBP'nin nükleer formu üretilir. bHLH-LZ bölgesi nükleer lokalizasyon sinyali içermesi sayesinde importine bağlanır ve aktif SREBP'nin nükleus içine girmesini sağlar. Transkripsiyon faktörü olan SREBP'ler burada çeşitli genleri aktifleştirerek kolesterol sentezini ve lipogenezi düzenler(9).



Şekil 12: SREBP'lerin sentezi(9)

SREBF-1 geninden SREBP-1a ve SREBP-1c, SREBF-2 geninden SREBP-2 öncül proteinler olarak ER membranına bağlı bir şekilde sentezlenir. (TA: Transaktivasyon bölgesi)

İnsanlarda 17p11.2 kromozom lokasyonunda bulunan SREBF-1 geninin ürünü SREBP-1a ve SREBP-1c ile 22q13'te bulunan SREBF-2 geninin ürünü SREBP-2 memelilerde keşfedilen SREBP ailesinin üç üyesidir. SREBP-1a SREBP-1c'ye göre daha uzun transaktivasyon bölgesi içerdiği için daha güçlü bir transkripsiyon aktivatörüdür ancak farelerde ve insanlarda SREBP-1c daha yüksek miktarda eksprese edilir(9).

SREBP-1c karaciğer gibi lipojenik organlarda beslenme ile ilişkili olarak yağ asitleri ve TAG'lerin düzenlenmesinde görev alır ayrıca adipoz doku, iskelet kası, böbreküstü bezleri ve beyinde bulunur. SREBP-1a membran yapısı için gerekli olan lipojenik ve kolesterolejenik genlerin ekspresyonunu artırması sebebiyle dalak, bağırsak epiteli, kemik iliği dentritik hücreleri, makrofaj gibi hücre proliferasyon kapasitesi yüksek dokularda bulunur. SREBP-2 ise bütün dokularda sterol düzenleyici olarak bulunur(71, 72).

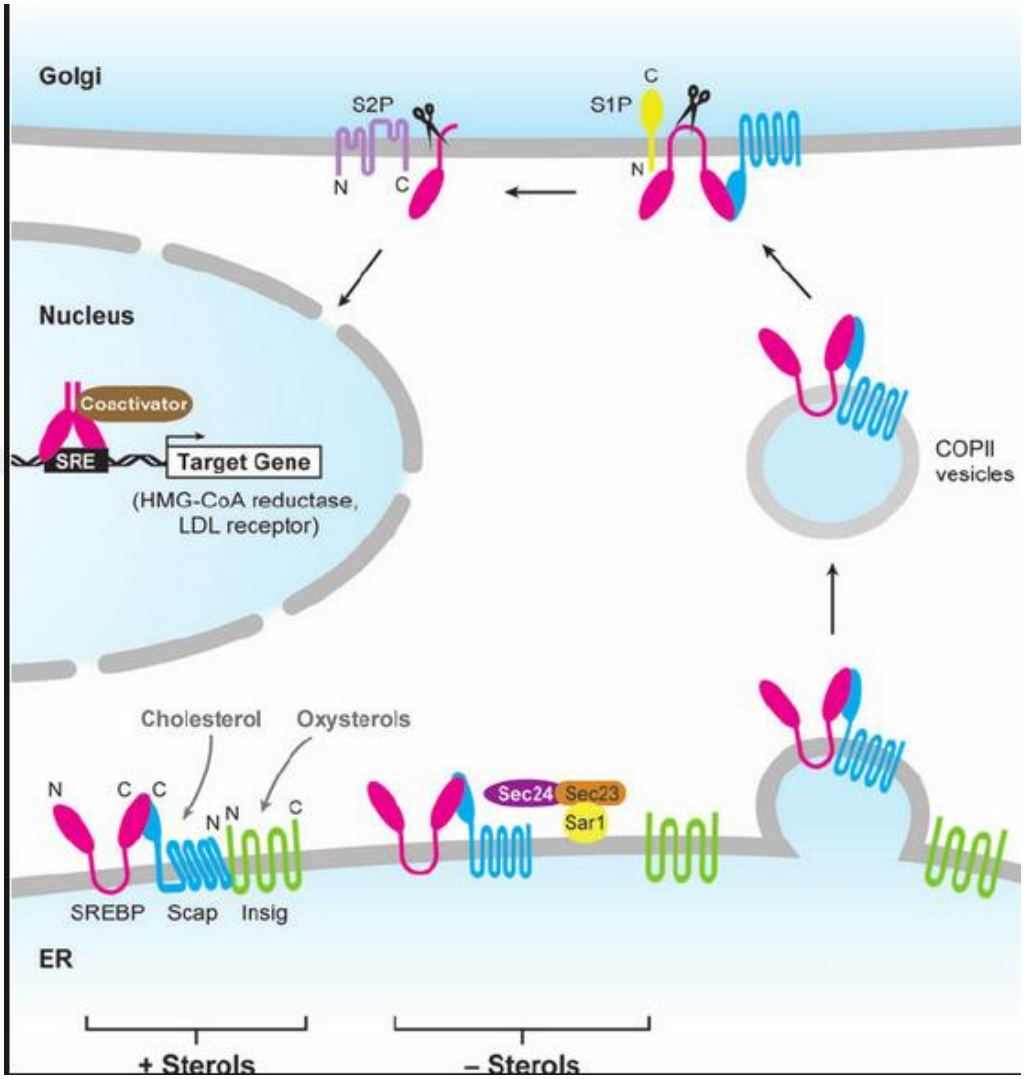
4.6.2 SREBP Transkripsiyon Faktörlerinin Düzenlenmesi

SREBP transkripsiyon faktörlerinin aktiviteleri transkripsiyon, öncül proteininin kesilmesi, nükleer SREBP'nin posttranskripsiyonel modifikasyonlara uğraması aşamalarında düzenlenir. Üç izoform için sayılan düzenleme aşamaları genel olarak ortak olsa da SREBP-1a ve SREBP-2 için ikincisi, SREBP-1c için ilki ön plandadır(9).

SREBP öncül proteini ER membranında, membranı sekiz kez geçen SREBP kesimini aktive eden protein (SCAP) ile birlikte, C-terminal uçlarının etkileşimi sonucu heterodimer oluşturarak bulunur. SREBP'nin transkripsiyon faktörü olarak iş görebilmesi için SCAP-SREBP kompleksinin ER'de oluştuktan sonra golgiye gelerek proteolitik aktivasyona uğraması gerekir. SCAP, SREBP'nin COP-II (coated protein-II) kaplı veziküllerin içine girerek ER'den golgiye taşınmasında görev alır. SCAP proteininin ER membranına yerleşmiş sekiz heliks kısmına ek olarak ER lümenine bakan loop1 ve loop7 isminde iki tane loop kısmı vardır. Loop1 ile loop7'nin bağlanması SCAP'ın COP-II'ye bağlanmasına ve böylece SREBP'yi golgiye taşımasına neden olur. ER lümeninde kolesterol miktarının artması durumunda ise loop1, loop7 yerine kolesterole bağlanır, SREBP golgiye taşınıp aktifleştirilemez. Bu sırada ER membranına yerleşik insülin ile uyarılan gen proteini 1 ve 2 (INSIG-1 ve INSIG-2) oksisterol moleküllerini bağlayarak SCAP ile etkileşime geçer ve SCAP'ın ER membranında kalmasına neden olur. Oksisterollerin fazlalığı INSIG'lerin stabilitesini sağlarken azalmaları durumunda INSIG'ler ubikuitinlenerek yıkılır(72). (Şekil 13)

SCAP ile golgiye taşınan SREBP'lerin proteolitik aktivasyonu iki aşamada gerçekleşir. Golgide bulunan site-1 proteaz (S1P) ve site-2 proteaz (S2P) sırasıyla SREBP'nin lümene bakan loop kısmını ve N-terminal kısmını koparır. Golgide aktivasyonu tamamlanan N-terminal SREBP, importin β aracılığıyla nükleusa homodimer

şeklinde taşınır. DNA'daki SRE bölgesine bağlanır, lipogenez ve kolesterol metabolizması ile ilgili genlerin transkripsiyonunu aktive eder(72). (Şekil 13)



Şekil 13: SREBP aktivasyonunun düzenlenmesi(73)

SREBP-2'nin kolesterolejenik gen ekspresyonları üzerindeki etkisi, hücre içi kolesterol ve oksikolesterol seviyeleri ile ilişkili olarak SCAP ve INSIG'ler ile düzenlenirken SREBP-1'nin lipojenik aktivitesinin düzenlenme mekanizması moleküler düzeyde tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuyla ilgi yapılan çalışmalarda oleik asit gibi uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin ve bazı çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) SREBP-1 aktivitesini baskılarken SREBP-2 üzerinde etkisi olmadığı bulunmuştur. Ayrıca artmış kan glukozu ve insülin, SREBP-1'in ER membranından serbestleşip golgiye gitmesini dolayısıyla lipogenezi aktive eder. Yani insülinin lipit metabolizması üzerindeki etkilerinin bir kısmı SREBP-1 aracılılığıyla olur(72).

Hücre içi yağ asidi ve sterol konsantrasyonları haricinde bazı hücre dışı uyaranlar da SREBP aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynar. IL-1 ve TNF-α tarafından aktifleştirilen bir sinyal molekülü olan transforme edici büyüme faktörü-β tarafından aktive edilen kinaz-1 (TAK-1), bu hücre dışı uyaranlardan biridir(72).

4.6.3 Fizyolojik Etkileri ve Patofizyolojisi

Lipit ve kolesterol sentezini düzenleyen SREBP'lerin enerji metabolizması üzerinde önemli rolleri vardır. Adipoz doku SREBP-1c mRNA ekspresyonunun obezite ve tip 2 DM hastalarında sağlıklı kişilere göre düşük bulunması, kilo kaybı ve iyileşen insülin duyarlılığı ile artması SREBP'leri metabolik sendrom gelişiminde etkili moleküllerden biri olarak öne çıkarmıştır(9).

SREBP-2'nin aktivitesi hücre içi sterol miktarı ile düzenlenirken SREBP-1c'nin lipojenik genleri aktivite etmesi, beslenme durumuna göre temel anabolik hormon olan insülin tarafından düzenlenir(72). İnsülin, SREBP-1c mRNA ekspresyonunu artırır ve SREBP-1c'nin ER membranından serbestleşmesini sağlar(74). SREBP-1c'nin aktivasyonunda insülin sinyal yolağı ile ilgili olarak önceleri PI3K ve akt'nin major kinazlar olduğu düşünülüyordu. Daha sonraki çalışmalarda hücre büyümesi, yaşlanması ve metabolizmasında önemli roller üstlenen bir serin-treonin kinaz olan mTOR (Rapamisin protein kompleksinin memelilerdeki hedefi) anabolik sinyallerin işlenmesinde öne çıktı ve hepatik mTOR-SREBP-1 yolağı, fizyolojik ve patolojik durumlarda lipit sentezinden sorumlu tutuldu.(72).

Fizyolojik şartlarda beslenme neticesinde dolaşımdaki seviyesi yükselen insülin, karaciğerde glukoz üreten yolları inhibe eder ve lipogenezi artırır. Obezite ve tip 2 DM'de ise insülin glukoz üretimini baskılayamaz ve insülin direnci denilen durum ortaya çıkar. Benzer şekilde insülinin lipit sentezi üzerindeki etkisinin de azalacağı beklenirken paradoksal olarak lipogenezin artması dikkat çekicidir. Aşırı lipit üretimi dislipidemi ve ateroskleroz ile sonuçlanır. Lipit sentezi için gerekli asetil CoA karboksilaz, yağ asidi sentaz gibi enzimlerin gen ekspresyonlarını uyaran SREBP-1c, lipogenezin temel düzenleyicisi olarak bu durumdan sorumludur. Paradoksal durum, insülin sinyal yolağındaki kinazlar ile açıklanmaktadır. Obezitede insülin duyarlılığını yitirmeyen spesifik sinyal yollarından olan mTOR ile aktive olan SREBP-1c, yağ asitlerinin sentezinin artışından ve TAG olarak depolanmasından sorumludur(74). Obezite

ve insülin direncinde lipojenik genlerin aktivasyonu için insülinden bağımsız yollar da vardır. Örneğin besinlerle fazla fruktoz alımı, bir transkripsiyon faktörü olan karbonhidrat yanıt elemanı bağlayıcı proteinin (ChREBP) aktive edilmesine ve bunun sonucunda piruvat kinaz, yağ asidi sentaz, asetil CoA karboksilaz enzimlerinin ekspresyonunun artmasına yol açar. Sonuç olarak insülin ile uyarılan SREBP-1c'ye ek olarak insülinden bağımsız bir şekilde uyarılan bir diğer transkripsiyon faktörü ChREBP ile yağ asidi sentezi artmış olur(74, 75).

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15/04/2021 tarihli 2021.03.59 numaralı kararı ile bu çalışmaya onay verilmiştir. (Ek-1)

5.1 Gereçler

5.1.1 Çalışma ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde kurularak ruhsatlandırılan Obezite Merkezi'nde gönüllülük esasına göre obez bireylere diyet ve egzersiz temelli bir program uygulanmıştır. Bir endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları uzmanı koordinatörlüğünde oluşturulan ekipte bir sorumlu hekim, bir diyetisyen, bir psikolog, bir fizyoterapist, bir hemşire (yaşam koçu olarak) ve bir halkla ilişkiler sorumlusu sekreter bulunmaktadır.

Endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları ve iç hastalıkları birimlerince muayene ve tetkik işlemlerinden geçtikten sonra, uygun görülen obez bireyler programa alındı. Hastalara yaş, cinsiyet ve VKİ parametrelerine uygun diyet (1000-1500 kcal/gün) ve egzersiz (en az 5000 adım/gün) programları verildi. Üç aylık bir periyot sonrası hastaların kiloları ölçüldü. İlk muayenede ölçülen kilolarının %5'inden daha azını verebilmiş olanlar çalışma kapsamına alınmadı. Başlangıçta çalışma en az bir yıllık (dört periyot olarak) planlanmıştı; ancak pandemi dönemine rastlaması nedeniyle üç aylık tek periyot olarak gerçekleştirilebildi.

Üç aylık diyet-egzersiz programı ile %5'ten fazla kilo kaybeden ve çalışmaya katılan 62 obez, ilk başvurularındaki VKİ değerlerine göre üç alt gruba ayrıldı. VKİ değerleri 30-34,9 kg/m² arasında olan 19 kişi 1. derece obez, 35-39,9 kg/m² arasında olan 19 kişi 2. derece obez, ≥40 kg/m² olan 24 kişi 3. derece obez olarak değerlendirildi.

Erzurum ilinde yaşayan sağlıklı gönüllüler kontrol grubu olarak araştırma hakkında bilgilendirilmelerinin ve "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" okutulup onaylarının alınmasının ardından çalışmaya dâhil edildi. Herhangi bir kronik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülerin sekiz saatlik gece açlığı sonrasında venöz kan örnekleri alındı. Boy ve kilo ölçümleri yapılarak VKİ değerleri hesaplandı ve demografik bilgileri kaydedildi. VKİ değerleri 18,5-24,9 kg/m² arasında olan 25 kişi normal kilolu, 25-

29,9 kg/m² arasında olan 24 kişi kilolu olarak değerlendirildi ve bu şekilde kontrol grubu iki alt gruba ayrıldı.

Çalışma ve kontrol grubuna katılan gönüllülerin çalışmaya dâhil edilmeme kıstasları:

1. 18-65 yaş aralığının dışında olmak
2. Gebe olmak
3. Egzersiz yapmaya herhangi bir engeli olmak

5.1.2 Numunelerin Toplanması ve Hazırlanması

Hasta grubundan ilk başvurularında ve üç aylık diyet-egzersiz programı sonrasında olmak üzere iki defa, kontrol grubundan ise bir defa sekiz saat gece açlığı sonrası venöz kan örnekleri antekübital venden oturur pozisyonda iken alındı. Serum eldesi için pıhtı aktivatörü içeren jel seperatörlü tüpler, tam kan numunesi için etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren hemogram tüpleri kullanıldı. Jelli tüplerdeki numunelerin süpernatant kısımları 3000 rpm devirde 10 dakikalık santrifüj işlemi sonrasında ayrıldı. Elde edilen serumlar etiketlenmiş kilitli kapaklı mikro santrifüj tüplerine alınarak alikotlandı ve çalışma gününe dek -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Analizlerin yapılacağı günün bir önceki gününden itibaren dondurulmuş örnekler sırayla -20°C, +4°C ve oda sıcaklığına alınarak aşamalı olarak çözdürüldü, tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınıldı. Total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol ölçümleri serum numunesi kullanılarak Beckman Coulter AU 5800 klinik kimya otoanalizöründe fotometrik yöntemle yapıldı. Resistin, apelin ve SREBP-1c ölçümleri enzim-bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA) metoduyla ve ticari kitlerde yer alan direktiflere göre serum numunesinde gerçekleştirildi. EDTA içeren hemogram tüplerine alınan tam kan örneklerinden HbA1c ölçümleri ise boronat afinitesi ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemiyle yapıldı.

5.1.3 Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

Tez çalışmasında kullanılan malzeme, kit ve cihazlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

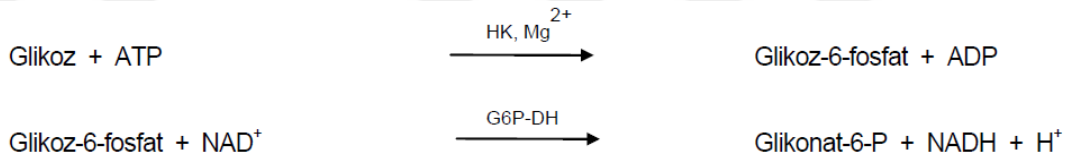
Tablo 3: Kullanılan Malzeme, Kit ve Cihazlar

CİHAZ/MALZEME/KİT	MARKA
Ayarlanabilir Hacimli Otomatik Pipet (100-1000 µL)	Axygen, ABD
Ayarlanabilir Hacimli Otomatik Pipet (20-200 µL)	Axygen, ABD
Ayarlanabilir Hacimli 8 Kanallı Otomatik Pipet (10-100 µL)	Eppendorf Research Plus, Almanya
Tek Kullanımlık Pipet Ucu (200 µL)	ISOLAB, Almanya
Tek Kullanımlık Pipet Ucu (1000 µL)	ISOLAB, Almanya
Kilitli Kapaklı Mikro Santrifüj Tüpü (1,5 mL)	ISOLAB, Almanya
İnsan Resistin ELISA Kiti	Bioassay Technology Laboratory, China
İnsan Apelin ELISA Kiti	Bioassay Technology Laboratory, China
İnsan SREBP-1c ELISA Kiti	Bioassay Technology Laboratory, China
Mikroplate Okuyucu	BIO-TEK PowerWave XS, ABD
Vorteks	Velp Scientifica ZX3, İtalya
İnkübatör	Inovia Technology SC-200-1001, Türkiye
Santrifüj	Beckman Coulter, Allegra X-30R, ABD
Derin Dondurucu (-80°C)	Nüve DF 290, Türkiye
Buzdolabı (+4°C)	Arçelik 5231 NFY, Türkiye
Saf Su Cihazı	Mes mp MINIpure, Türkiye
Klinik Kimya Otoanalizörü	Beckman Coulter AU 5800, ABD
Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)	Tirinity Biotech Premier Hb9210, İrlanda

5.2 Yöntemler

5.2.1 Biyokimyasal Ölçümler

Glukoz Ölçümü: Serum numunesinde glukoz ölçümü için Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe Beckman Coulter firması tarafından heksokinaz yöntemine dayanılarak üretilen ticari kitler kullanıldı. Bu ölçüm yönteminde heksokinaz enzimi, ATP ve magnezyum iyonları varlığında glukozu altıncı karbonundan fosforilleyerek glukoz-6 fosfat ve ADP oluşturur. Glukoz-6 fosfat, glukoz-6 fosfat dehidrogenaz enzimi tarafından glikonat-6 fosfata okside edilirken NAD^+, NADH'ye indirgenir. Açığa çıkan NADH miktarınca 340 nm'de ölçülen absorbans değerinde meydana gelen artış, numunedeki glukoz ile doğru orantılıdır. (Şekil 14)



Şekil 14: Glukoz ölçümünün reaksiyon prensibi

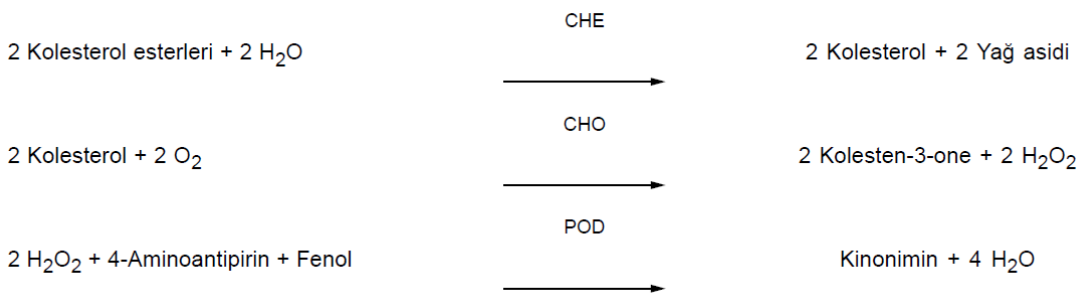
HbA1c Ölçümü: Glukozun nonenzimatik ve geri dönüşümsüz olarak proteinlere bağlanması durumuna glikasyon, hemoglobin proteinindeki amino asitlere (N-terminal ucundaki valin amino asidi gibi) bağlanması sonucu oluşan moleküle ise glikasyona uğramış hemoglobin (HbA1c) ismi verilir. HbA1c, yaklaşık olarak eritrositin yaşam süresi olan 120 günlük ortalama kan glukoz seviyesini değerlendirme maksadı ile kullanılan bir parametredir(76).

HbA1c ölçümü, Trinity Biotech Premier 9210 otoanalizöründe boronat afinitesi ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile tam kan numunesinden gerçekleştirildi.

HbA1c gibi glikasyona uğramış proteinler, glikasyona uğramamış proteinlerden farklı olarak 1,2-cis-diol bağı içerir. Boronat afinite kromatografisinin temel prensibi, diol gruplarından faydalanarak glikasyona uğramış proteinleri saptamaktır. Kolon yüzeyine bağlı halde bulunan boronat, numune içerisindeki HbA1c'nin diol grupları ile kompleks oluştururken diğer proteinler kolondan geçer. İlk olarak glikasyona uğramamış proteinler spektrofotometrik dedektöre ulaşır ve 415 nm'de ölçümleri ger-

çekleştirilir. Daha sonra kolona bağlı haldeki HbA1c'nin kolondan ayrılmasını sağlayan reaktif pompalanır ve kolondan ayrılan HbA1c dedektöre ulaşır. Spektrofotometrik olarak ölçülen değerler cihazın bilgisayarı tarafından işlenir ve toplam değerin yüzdesi olarak HbA1c konsantrasyon sonucu verilir.

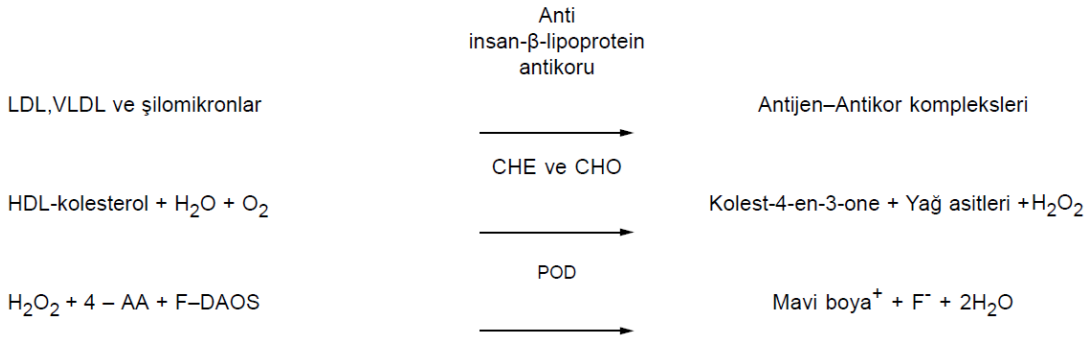
Total Kolesterol Ölçümü: Serum numunesinde total kolesterol ölçümü için Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe Beckman Coulter firması tarafından enzimatik yönteme dayanılarak üretilen ticari kitler kullanıldı. Numunedeki kolesterol esterlerinin kolesterol esteraz enzimi tarafından hidrolize uğratılması sonucu oluşan serbest kolesteroller, kolesterol oksidaz enzimi aracılığı ile kolesten-3-one'ye okside edilirken H_2O_2 açığa çıkar. H_2O_2, 4-aminoantipirin ve fenol ile peroksidaz enzimi varlığında kırmızı renkli, 540-600 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülen absorbans değeri numunenin kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılı olan kinonimin maddesini oluşturur. (Şekil 15)



Şekil 15: Total kolesterol ölçümünün reaksiyon prensibi

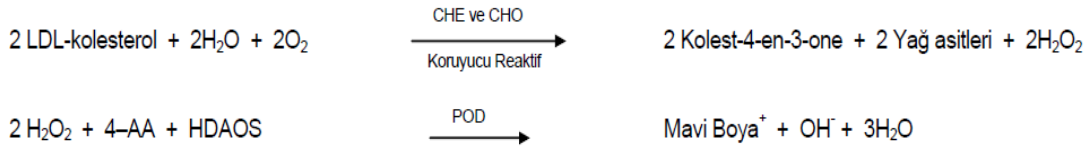
HDL-Kolesterol Ölçümü: Serum numunesinde HDL-kolesterol ölçümü için Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe Beckman Coulter firması tarafından üretilen ticari kitler kullanıldı. Ölçümün ilk basamağında eklenen 1. reaktifin içerisinde bulunan anti-insan β-lipoprotein antikoru numunedeki LDL, VLDL ve şilomikronlara bağlanırken α-lipoprotein olan HDL'ye bağlanmaz. İkinci basamakta eklenen 2. reaktifte bulunan kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz enzimleri, antikora bağlı olmayan serbest haldeki HDL moleküllerini kolest-4-en-3-on'a dönüştürürken H_2O_2 de açığa çıkar. H_2O_2, peroksidaz enzimi varlığında 4-aminoantipirin ve N-etil-N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksi-4 floroanilin (F-DAOS) ile mavi renkli bir kompleks oluşturur. Mavi renkli bileşiğin spektrofotometrik ölçümde verdiği absorbans değeri ile

orantılı olan numunedeki HDL-kolesterol konsantrasyonu, kalibratördeki HDL-kolesterolden yola çıkılarak cihaz tarafından hesaplanır. (Şekil 16)



Şekil 16: HDL-kolesterol ölçümünün reaksiyon prensibi

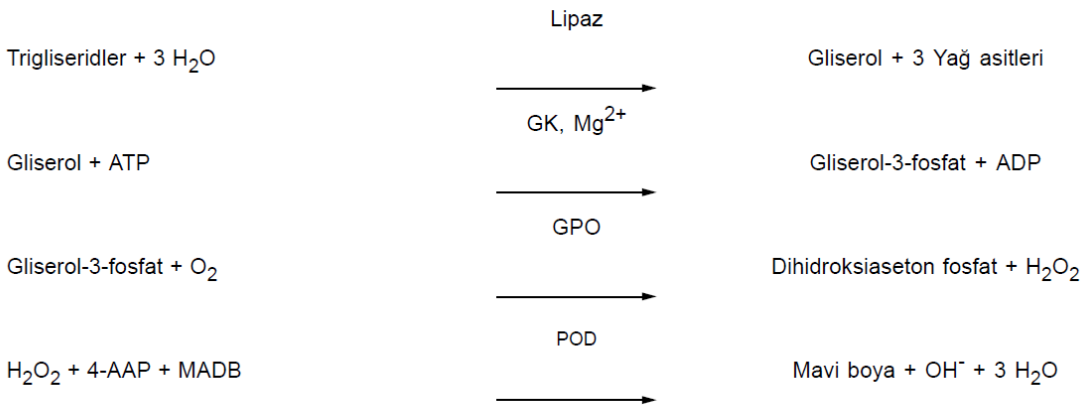
LDL-Kolesterol Ölçümü: Serum numunesinde LDL-kolesterol ölçümü için Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe Beckman Coulter firması tarafından üretilen ticari kitler kullanıldı. Ölçümün ilk aşamasında eklenen koruyucu ajan LDL'yi enzimatik reaksiyonlardan korurken numunedeki diğer lipoproteinler (HDL, VLDL ve şilomikron) kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz enzimleri ile reaksiyona girer. Bu sırada açığa çıkan H_2O_2, 1. reaktifte bulunan katalaz enzimi ile parçalanır. İkinci aşamada eklenen 2. reaktifte bulunan sodyum azid, koruyucuyu LDL'den ayırır. Kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz enzimleri bu kez LDL ile reaksiyona girer ve açığa çıkan H_2O_2, peroksidaz enzimi aracılığı ile 4-aminoantipirin ve N-(2-hidroksi-3-sulfopropil)-3,5-dimetoksianilin (HDAOS) ile birleşerek mavi renkli bir kompleks meydana getirir. Numunede bulunan LDL-kolesterol ile doğru orantılı olan bu mavi renkli bileşiğin absorbans değerinden yola çıkılarak LDL-kolesterol konsantrasyonu cihaz tarafından hesaplanır. (Şekil 17)



Şekil 17: LDL-kolesterol ölçümünün reaksiyon prensibi

Trigliserid Ölçümü: Serum numunesinde trigliserid ölçümü için Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe Beckman Coulter firması tarafından bir dizi enzimatik reaksiyona dayanılarak üretilen ticari kitler kullanıldı. Ölçümün ilk basamağında numunedeki trigliseridler mikrobiyal lipaz enzimi tarafından yağ asitleri ve gliserole

yıkılır. Gliserol, gliserol kinaz enzimi ile Mg^{+2} varlığında ATP'deki bir fosfatı alarak gliserol-3-fosfata dönüşür. Gliserol-3-fosfat, gliserol fosfat oksidaz sayesinde moleküler oksijen ile okside edilerek dihidroksiaseton fosfat ve H_2O_2 meydana getirir. H_2O_2, peroksidaz enzimi varlığında 4-aminofenazon ve N,N-bis(4-sulfobutil)-3,5-dimetilanilin disodyum tuzu (MADB) ile reaksiyona girerek mavi renkli bir bileşik oluşturur. Bu bileşiğin 660-800 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülen absorbans değeri, numunedeki trigliserid konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. (Şekil 18)



Şekil 18: Trigliserid ölçümünün reaksiyon prensibi

5.2.2 Enzim İmmunölçümler

Enzim immunölçüm (EIA), immunolojik reaksiyonları tespit etme ve ölçme amacı ile enzimlerin katalitik özelliklerinin kullanıldığı bir immunokimyasal ölçüm yöntemidir. EIA yöntemlerinden biri, yaygın olarak kullanılan enzim-bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA) tekniğidir. Reaksiyon bileşenlerinden birinin katı faz yüzeye bağlanması sebebi ile bu yöntem heterojen özellik gösterir. Kimyasal, immunokimyasal veya nonspesifik adsorbsiyon şeklinde olabilen bu bağlanma ile serbest işaretli reaktifin bağlı olandan ayrılması kolaylaşır. ELISA yöntemi ile ölçülecek antijeni içeren bir kalibratör veya numune, katı fazdaki antikor ile bağlanabilmesi için bir süre inkübe edilir. İnkübasyondan sonra yıkama işlemi yapılır ve ilk aşamada bağlanmış olan antikordan farklı bir antikor ortama eklenir. Böylece, katı faz antikoru-antijen-enzim bağlı antikor sandviç kompleksi oluşur. Bağlı halde olmayan antikor yıkama işlemi ile reaksiyon ortamından uzaklaştırılır ve enzimin substratı eklenir. Numunedeki veya ka-

libratördeki antijen miktarınca oluşan sandviç kompleksin içerdiği enzim, ortama eklenen substratı ürüne dönüştürür. Neticede reaksiyon ortamında elde edilen ürün miktarı, ölçülmek istenen antijen ile doğru orantılı olur(77).

Resistin Ölçümü: Serum numunesinde Resistin düzeyi ölçümü için ticari ELISA kiti (Human Resistin ELISA Kit, E0338Hu, Bioassay Technology Laboratory, China) kullanıldı. Serum, plazma, hücre kültürü süpernatantı, asit sıvısı, doku homojenatı ve diğer biyolojik sıvılarda insan resistini ölçümü amacıyla üretilen kitin standart eğri aralığı 20-6000 ng/L, duyarlılığı 10,2 ng/L, çalışma içi kesinlik varyasyon katsayısı (CV) değeri <%8, çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%10'dur(78).

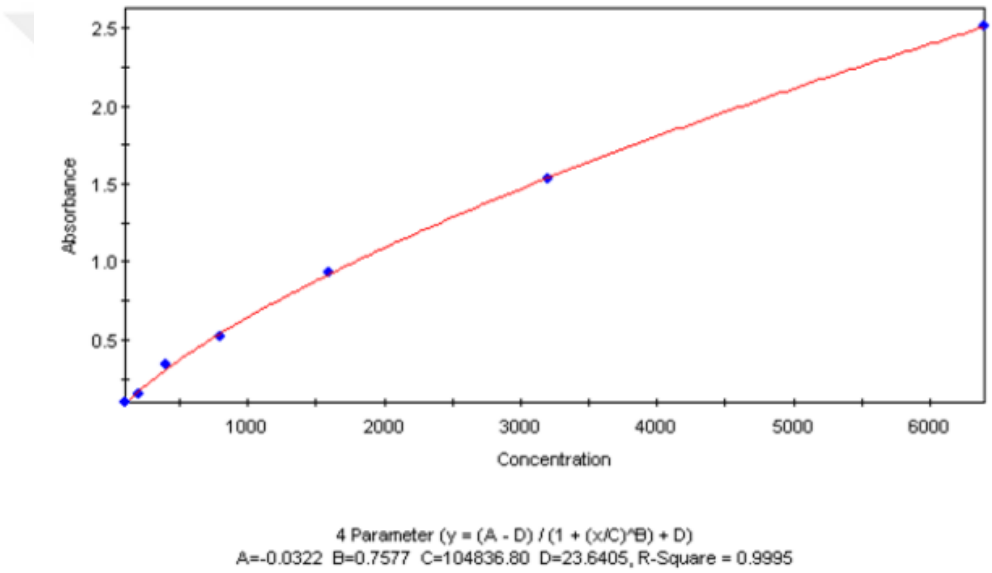
Sandviç ELISA prensibine göre çalışan bu kitte insan resistin antikoru ile kaplanmış olan kuyucuklara ilk olarak numune eklenir, numune içerisindeki resistin katı fazı oluşturan kuyucuklardaki antikorlarına bağlanır. Ardından eklenen biyotinlenmiş insan resistin antikoru numunedeki resistin ile bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş resistin antikoruna bağlanır. 37°C'de 60 dakikalık inkübasyondan sonra yapılan yıkama işlemi sırasında antikora bağlanmamış serbest haldeki Streptavidin-HRP deney ortamından uzaklaştırılır. Substrat solüsyonu eklenir ve numunelerdeki resistin konsantrasyonu ile doğru orantılı olacak şekilde renk değişimi gerçekleşir. 37°C'de 10 dakikalık inkübasyon sonrasında asidik karakterli çözeltinin eklenmesi ile reaksiyon durdurulur ve 450 nm'de absorbans ölçümü gerçekleştirilir(78).

Kitin içerisindeki direktifler doğrultusunda aşağıdaki basamaklar takip edilerek serum numunesinde resistin analiz edildi:

1. Oda sıcaklığına getirilen standartlar, numuneler ve tüm reaktifler hazırlandı.
2. Standart kuyucuklarına 50 µL standart eklendi.
3. Numune kuyucuklarına 40 µL numune ve 10 µL resistin antikoru eklendi.
4. Kör haricindeki tüm standart ve numune kuyucuklarına 50 µL Streptavidin-HRP eklendi, kuyucukların üzeri kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. Her bir kuyucuk için 300 µL yıkama solüsyonu kullanılarak beş defa yıkama yapıldı.

6. Kör, standart ve numune kuyucuklarına ellişer µL substrat solüsyonu A ve B eklendi, mavi renk oluşumu gerçekleşti. Kuyucukların üzeri kapatılarak 37°C'de 10 dakika karanlık ortamda inkübe edildi.
7. Her bir kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu eklendi, mavi rengin sarıya dönüştüğü görüldü. 10 dakika içerisinde 450 nm'de BIO-TEK PowerWave XS mikroplate okuyucu cihazında absorbans değerleri ölçüldü(78).

Standartların absorbans değerleri kullanılarak elde edilen ve R^2 değeri 0,9995 olan absorbans-konsantrasyon grafiği Şekil 19'da gösterilmiştir. Standart eğrisinden yola çıkılarak numunelerin resistin konsantrasyonları ng/L birimine göre belirlendi.



Şekil 19: Resistinin standart eğrisi

Apelin Ölçümü: Serum numunesinde apelin düzeyi ölçümü için ticari ELISA kiti (Human Apelin ELISA Kit, E2014Hu, Bioassay Technology Laboratory, China) kullanıldı. Serum, plazma, hücre kültürü süpernatantı, asit sıvısı, doku homojenatı ve diğer biyolojik sıvılarda insan resistini ölçümü amacıyla üretilen kitin standart eğri aralığı 7-1500 ng/L, duyarlılığı 3,47 ng/L, çalışma içi kesinlik CV değeri <%8, çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%10'dur(79).

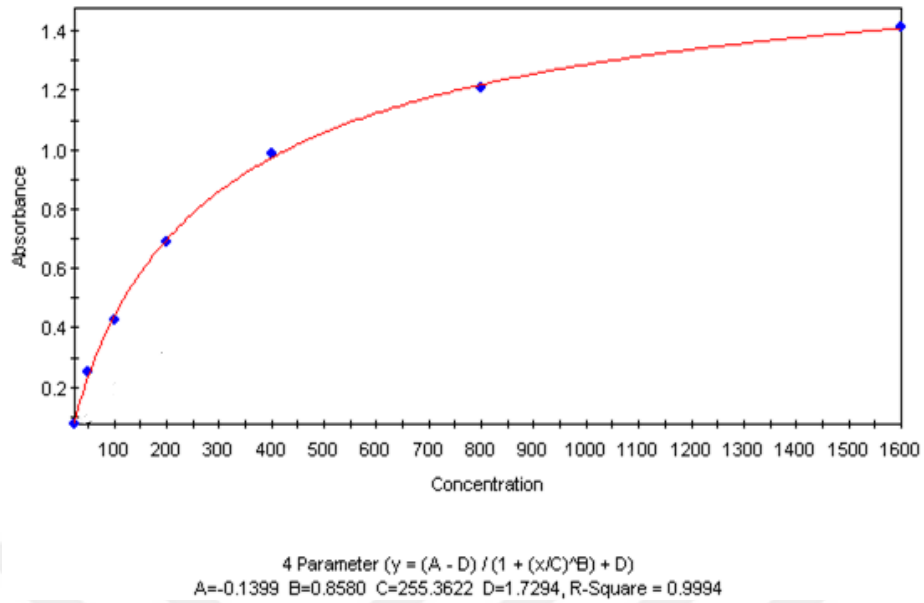
Sandviç ELISA prensibine göre çalışan bu kitte insan apelin antikoru ile kaplanmış olan kuyucuklara ilk olarak numune eklenir, numune içerisindeki apelin katı fazı oluşturan kuyucuklardaki antikorlarına bağlanır. Ardından eklenen biyotinlenmiş

insan apelin antikoru numunedeki apelin ile bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş apelin antikoruna bağlanır. 37°C'de 60 dakikalık inkübasyondan sonra yapılan yıkama işlemi sırasında antikora bağlanmamış serbest haldeki Streptavidin-HRP deney ortamından uzaklaştırılır. Substrat solüsyonu eklenir ve numunelerdeki apelin konsantrasyonu ile doğru orantılı olacak şekilde renk değişimi gerçekleşir. 37°C'de 10 dakikalık inkübasyon sonrasında asidik karakterli çözeltinin eklenmesi ile reaksiyon durdurulur ve 450 nm'de absorbans ölçümü gerçekleştirilir(79).

Kitin içerisindeki direktifler doğrultusunda aşağıdaki basamaklar takip edilerek serum numunesinde apelin analiz edildi:

1. Oda sıcaklığına getirilen standartlar, numuneler ve tüm reaktifler hazırlandı.
2. Standart kuyucuklarına 50 µL standart eklendi.
3. Numune kuyucuklarına 40 µL numune ve 10 µL apelin antikoru eklendi.
4. Kör haricindeki tüm standart ve numune kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklendi, kuyucukların üzeri kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. Her bir kuyucuk için 350 µL yıkama solüsyonu kullanılarak beş defa yıkama yapıldı.
6. Kör, standart ve numune kuyucuklarına ellişer µL substrat solüsyonu A ve B eklendi, mavi renk oluşumu gerçekleşti. Kuyucukların üzeri kapatılarak 37°C'de 10 dakika karanlıkta inkübe edildi.
7. Her bir kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu eklendi, mavi rengin sarıya dönüştüğü görüldü. 10 dakika içerisinde 450 nm'de BIO-TEK PowerWave XS mikroplate okuyucu cihazında absorbans değerleri ölçüldü(79).

Standartların absorbans değerleri kullanılarak elde edilen ve R^2 değeri 0,9994 olan absorbans-konsantrasyon grafiği Şekil 20'de gösterilmiştir. Standart eğrisinden yola çıkılarak numunelerin apelin konsantrasyonları ng/L birimine göre belirlendi.



Şekil 20: Apelinin standart eğrisi

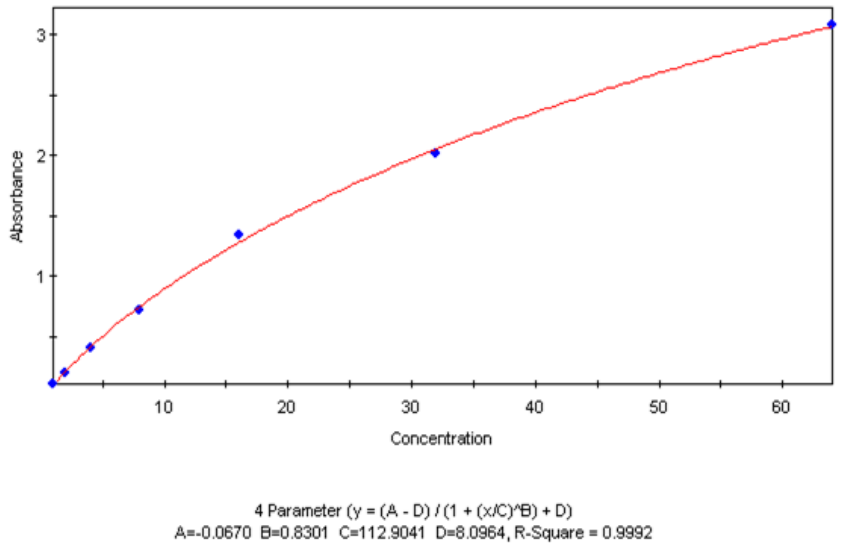
SREBP-1c Ölçümü: Serum numunesinde SREBP-1c düzeyi ölçümü için ticari ELISA kiti (Human Sterol regulatory element- binding protein 1C ELISA Kit, E6666Hu, Bioassay Technology Laboratory, China) kullanıldı. Kitin standart eğri aralığı 0,2-60 ng/mL, duyarlılığı 0,15 ng/mL, çalışma içi kesinlik CV değeri <%8, çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%10'dur(80).

Sandviç ELISA prensibine göre çalışan bu kitte insan SREBP-1c antikoru ile kaplanmış olan kuyucuklara ilk olarak numune eklenir, numune içerisindeki SREBP-1c katı fazı oluşturan kuyucuklardaki antikorlarına bağlanır. Ardından eklenen biyotinlenmiş insan SREBP-1c antikoru numunedeki SREBP-1c ile bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş SREBP-1c antikoruna bağlanır. 37°C'de 60 dakikalık inkübasyondan sonra yapılan yıkama işlemi sırasında antikora bağlanmamış serbest haldeki Streptavidin-HRP deney ortamından uzaklaştırılır. Substrat solüsyonu eklenir ve numunelerdeki SREBP-1c konsantrasyonu ile doğru orantılı olacak şekilde renk değişimi gerçekleşir. 37°C'de 10 dakikalık inkübasyon sonrasında asidik karakterli çözeltinin eklenmesi ile reaksiyon durdurulur ve 450 nm'de absorbans ölçümü gerçekleştirilir(80).

Kitin içerisindeki direktifler doğrultusunda aşağıdaki basamaklar takip edilerek serum numunesinde SREBP-1c analiz edildi:

1. Oda sıcaklığına getirilen standartlar, numuneler ve tüm reaktifler hazırlandı.
2. Standart kuyucuklarına 50 µL standart eklendi.
3. Numune kuyucuklarına 40 µL numune ve 10 µL SREBP-1c antikoru eklendi.
4. Kör haricindeki tüm standart ve numune kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklendi, kuyucukların üzeri kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. Her bir kuyucuk için 350 µL yıkama solüsyonu kullanılarak beş defa yıkama yapıldı.
6. Kör, standart ve numune kuyucuklarına ellişer µL substrat solüsyonu A ve B eklendi, mavi renk oluşumu gerçekleşti. Kuyucukların üzeri kapatılarak 37°C'de 10 dakika karanlıkta inkübe edildi.
7. Her bir kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu eklendi, mavi rengin sarıya dönüştüğü görüldü. 10 dakika içerisinde 450 nm'de BIO-TEK PowerWave XS mikroplate okuyucu cihazında absorbans değerleri ölçüldü(80).

Standartların absorbans değerleri kullanılarak elde edilen ve R^2 değeri 0,9992 olan absorbans-konsantrasyon grafiği Şekil 21'de gösterilmiştir. Standart eğrisinden yola çıkılarak numunelerin SREBP-1c konsantrasyonları ng/mL birimine göre belirlendi.



Şekil 21: SREBP-1c'nin standart eğrisi

5.2.3 İstatistiksel Ölçümler

İstatistiksel analizler Analyse-it Software (Analyse-it Software, Ltd. Leeds, United Kingdom) ve SPSS 23.0 paket programları kullanılarak yapıldı. Sürekli verilerin normal dağılım analizinde Kolmogorov-Simirnov testi kullanıldı. Verilerin normal dağılmadığı tespit edildi. Bağımsız grupların karşılaştırma analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı (tekrarlayan) analizlerin karşılaştırmasında ise Wilcoxon testi kullanıldı. Regresyon analizi için binary lojistik regresyon analiz yöntemi kullanıldı. Regresyon analizi sonuçlarının değerlendirmesinde Nagelkerke R-kare ve Hosmer-Lemeshow testleri incelendi. Ayrıca odds oranı ve odds oranının %95 güven aralıkları hesaplandı. Yapılan normalite testinde verilerin büyük kısmının normal dağılmadığı tespit edildiği için verilerin mean (ortalama) ve SD (standart sapma) değerleri yerine medyan ve IQR (interquartile aralık) değerleri kullanıldı.

6. BULGULAR

Çalışmaya VKİ değerleri 30-34,9 kg/m² arasında olan 19, 35-39,9 kg/m² arasında olan 19 ve ≥40 kg/m² olan 24 obez dâhil edilmiştir. VKİ değerleri 18,5-24,9 kg/m² arasında olan 25 ve 25-29,9 kg/m² arasında olan 24 sağlıklı gönüllü kontrol grubunu oluşturmaktadır.

Çalışma grubundan ilk başvurularında ve kontrol grubundan bir defa alınan numunelerin sonuçları, grupların demografik bilgileri, sonuçların anlamlılık düzeyleri (p değeri) Tablo 4'te gösterilmiştir. Obezite grubunun bazal (diyet-egzersiz programı öncesi) biyokimyasal ve ELISA ölçüm sonuçları ile sağlıklı kontrol grubunun sonuçları karşılaştırıldığında HDL-kolesterol haricinde anlamlı fark olduğu görüldü. Obezlerde total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, açlık kan glukozu, HbA1c düzeyleri belirgin yüksek bulundu ($p<0,01$). Serum apelin düzeylerinin medyan değeri obezlerde 225 ng/L, kontrol grubunda 51,5 ng/L ölçüldü ve obezite grubunda belirgin yüksek olduğu görüldü ($p<0,01$). Serum resistin konsantrasyonlarının medyan değeri obezite grubunda 390,6 ng/L, kontrol grubunda 667,1 ng/L; serum SREBP-1c konsantrasyonlarının medyan değeri obezite grubunda 4,18 ng/mL, kontrol grubunda 5,85 ng/mL olarak ölçüldü. Obezlerde resistin ve SREBP-1c düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,01$). HDL-kolesterol değerleri açısından her iki grupta anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 4: Obezite (ilk ölçümler) ve Kontrol Grubunun Ölçüm Sonuçları ile 0Demografik Verileri

	Kontrol Grubu Medyan (IQR*)	**Obezite Grubu İlk Ölçüm Medyan (IQR*)**	**p Değeri**
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	29/20	58/4	**0,0001****
Yaş (yıl)	28 (21,5-39,5)	45,5 (38-55)	**0,0001****
VKİ (kg/m²)	24,1 (21-26,9)	39,2 (34,2-43,3)	**0,0001****
Total Kol (mg/dL)	154 (133-168,5)	197 (166,3-226,8)	**0,0001****
HDL-Kol (mg/dL)	43 (37-55)	46,9 (41-53,5)	0,416
LDL-Kol (mg/dL)	96 (80-110)	117 (96-139,7)	**0,0001****
TAG (mg/dL)	100 (70-155)	138,8 (95,8-190)	**0,003****
Glukoz (mg/dL)	79 (73,5-87)	90 (84-103)	**0,0001****
HbA1c (%)	4,9 (4,7-5,2)	5,9 (5,5-6,1)	**0,0001****
Resistin (ng/L)	667,1 (410-3980)	390,6 (298,7-573,2)	**0,0001****
Apelin (ng/L)	51,5 (38,1-126,5)	225 (62,2-269,1)	**0,001****
SREBP-1c (ng/mL)	5,85 (3,88-32,6)	4,18 (3,31-5,01)	**0,001****
***IQR: Interquartile aralık (range)**			
Total Kol: Total Kolesterol, HDL-Kol: HDL-Kolesterol, LDL-Kol: LDL-Kolesterol, TAG: Trigliserid			
****: p<0,01**			

Kontrol grubundan VKİ değerleri 25-29,9 kg/m^2 arasında olan kilolu kişiler çıkarılıp sadece sağlıklı normal kilolu bireyler ile obezite grubunun bazal ölçüm sonuçları karşılaştırılmıştır. (Tablo 5) (Resistin ve SREBP-1c sonuçlarında uç değerler çıkarıldı ve data transformasyonu sonrasındaki medyan değerleri verildi) HDL-kolesterol sonuçları kontrol grubunda hafif yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, glukoz, HbA1c düzeylerinin obezlerde belirgin yüksek olduğu görüldü (p<0,01). Serum resistin konsantrasyonlarının medyan değeri kontrol grubunda 475,9 ng/L, obezite grubunda 366,1 ng/L hesaplandı. Serum apelin konsantrasyonlarının medyan değeri normal kilolularda 43,1 ng/L, obezlerde 225 ng/L idi. Obezite grubunda serum resistin düzeylerinin belirgin düşük, serum apelin düzeylerinin belirgin yüksek olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla <0,05 ve <0,01). SREBP-1c düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05).

Tablo 5: Sağlıklı Kontrol Grubu ile Obezite Grubunun Ölçüm Sonuçları

	Sağlıklı Kontrol Grubu (VKİ: 18,5-24,9) Medyan (IQR)	**Obezite Grubu İlk Ölçüm (VKİ: ≥30) Medyan (IQR)**	**p Değeri**
Total Kol (mg/dL)	149 (135,5-164,5)	197 (166,3-226,8)	**<0,000****
HDL-Kol (mg/dL)	51 (43-65,5)	46,9 (41-53,5)	0,147
LDL-Kol (mg/dL)	95 (80-102)	117 (96-139,7)	**<0,000****
TAG (mg/dL)	88 (55,5-112,5)	138,8 (95,8-190)	**<0,000****
Glukoz (mg/dL)	76 (70,5-81,5)	90 (84-103)	**<0,000****
HbA1c (%)	4,8 (4,7-5,1)	5,9 (5,5-6,1)	**<0,000****
Resistin (ng/L)	475,9 (349,7-779,7)	366,1 (295,2-546,3)	**0,015***
Apelin (ng/L)	43,1 (37-54,7)	225 (62,2-269,1)	**<0,000****
SREBP-1c (ng/mL)	6,3 (5,3-7,4)	5,63 (4,2-10,3)	0,909

***p<0,05 **: p<0,01**

Kontrol grubu normal kilolu ve kilolu olarak iki gruba ayrıldı ve laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı. (Tablo 6) Total kolesterol, LDL-kolesterol ve HbA1c sonuçlarının kilolularda hafif yüksek olduğu görüldü ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Normal kilolularda HDL-kolesterol belirgin yüksek (p<0,01), trigliserid ve glukoz belirgin düşük ölçüldü (sırasıyla p<0,01 ve p<0,05). Serum resistin düzeylerinin medyan değeri normal kilolularda 475,9 ng/L, kilolularda 860,9 ng/L; apelinin medyan değeri normal kilolularda 43,1 ng/L, kilolularda 73,8 ng/L; SREBP-1c'nin medyan değeri normal kilolularda 6,3 ng/mL, kilolularda 14,4 ng/mL olarak ölçüldü. Resistin, apelin ve SREBP-1c seviyelerinin kilolularda daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla p<0,05, p<0,01, p<0,01).

Tablo 6: VKİ Değerlerine Göre İki Gruba Ayrılan Kontrol Grubunun Ölçüm Sonuçları

	Grup-1 Kontrol (VKİ: 18,5-24,9) Medyan (IQR)	Grup-2 Kontrol (VKİ: 25-29,9) Medyan (IQR)	p Değeri
Total Kol (mg/dL)	149 (135,5-164,5)	165 (126,3-178,3)	0,347
HDL-Kol (mg/dL)	51 (43-65,5)	39,5 (32,5-46,5)	**0,001****
LDL-Kol (mg/dL)	95 (80-102)	106,5 (69,3-119,3)	0,187
TAG (mg/dL)	88 (55,5-112,5)	138,5 (84,3-164,3)	**0,004****
Glukoz (mg/dL)	76 (70,5-81,5)	84,5 (75-91)	**0,015***
HbA1c (%)	4,8 (4,7-5,1)	5,0 (4,7-5,4)	0,57
Resistin (ng/L)	475,9 (349,7-779,7)	860,9 (600,7-976,1)	**0,011***
Apelin (ng/L)	43,1 (37-54,7)	73,8 (47,2-95,1)	**0,009****
SREBP-1c (ng/mL)	6,3 (5,3-7,4)	14,4 (8,9-21,6)	**<0,000****

***p<0,05 **p<0,01**

Vücut kütle indekslerine göre üç alt gruba ayrılan obezite grubunun üç aylık diyet ve egzersiz programı neticesinde kilo ölçümleri tekrarlandı. Üç ay öncesindeki ağırlıklarına göre % kilo kaybı değerleri hesaplanan 62 obezin ortalama %8,6 kilo kaybettiği görüldü. Birinci derece obezlerin 13'ünün, ikinci derece obezlerin 14'ünün, üçüncü derece obezlerin 17'sinin %5 ile %9,9 arasında kilo kaybettiği görüldü. %10'dan fazla kilo kaybedenler ise birinci grupta 6, ikinci grupta 5, üçüncü grupta 7 kişidir. Üç aylık diyet ve egzersiz programı sonrasında obezite hastalarının yüzde kilo kaybı değerleri ve her grubun ortalaması Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Diyet ve Egzersiz Sonrasında Ulaşılan % Kilo Kaybı Değerleri

VKİ Grubu	%5-9,9 Kilo Kaybı	Ortalama % Kilo Kaybı	≥%10 Kilo Kaybı	Ortalama % Kilo Kaybı	Toplam Kişi Sayısı
Grup-1 (30-34,9 kg/m²)	13	7,04	6	11,5	19
Grup-2 (35-39,9 kg/m²)	14	7,31	5	11,92	19
Grup-3 (≥40 kg/m²)	17	7,65	7	11,37	24

62 kişiden oluşan obezite grubu ortalama %8,6 kilo kaybı oranına erişmiştir.

Vücut kütle indeksi değerlerine göre alt gruplara ayrılan çalışma grubundan üç ay arayla alınan numunelerin biyokimyasal ve ELISA ölçüm sonuçları karşılaştırıldı. (Tablo 8) Birinci gruptaki obezlerin total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, glukoz ve HbA1c sonuçlarının anlamlı derecede değişmediği görüldü ($p>0,05$). ELISA sonuçlarına bakıldığında serum apelin konsantrasyonlarının medyan değerinin 103,3 ng/L'den 92,4 ng/L'ye düştüğü, serum resistin ve SREBP-1c konsantrasyonlarının medyan değerinin sırasıyla 350 ng/L'den 378 ng/L'ye ve 3,98 ng/mL'den 4,12 ng/mL'ye yükseldiği görüldü. Üç parametre arasından sadece apelin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanırken ($p<0,01$) resistin ve SREBP-1c sonuçlarındaki artışın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$). Birinci grup obezlerin apelin sonuçlarının dağılımı Şekil 22'de gösterilmiştir.

İkinci derece obezlerin total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ve glukoz sonuçlarında belirgin bir değişiklik görülmedi ($p>0,05$). HbA1c'nin %5,9'dan %5,7'ye düştüğü görüldü ($p<0,05$). İkinci grup için ELISA sonuçlarından apelinin 155,6 ng/L'den 72,3 ng/L'ye düştüğü, resistinin 314 ng/L'den 313 ng/L'ye düştüğü ve SREBP-1c'nin 4,02 ng/mL'den 4,1 ng/mL'ye yükseldiği bulundu. Apelin düzeylerindeki düşüş anlamlı ($p<0,01$), resistin ve SREBP-1c düzeylerindeki değişiklikler anlamlı değildir ($p>0,05$). İkinci grup obezlerin HbA1c sonuçlarının dağılımı Şekil 23'te, apelin sonuçlarının dağılımı Şekil 24'te gösterilmiştir.

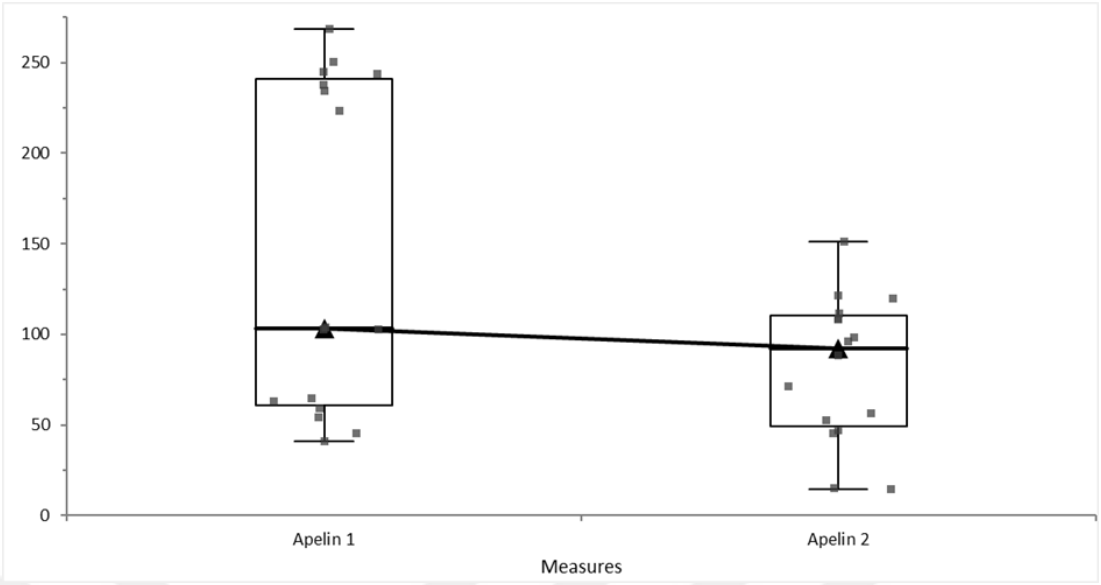
Üçüncü grubun total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, glukoz ve HbA1c sonuçlarının anlamlı derecede değişmediği görüldü ($p>0,05$). Trigliserid seviyelerinin kilo kaybı ile anlamlı ölçüde azaldığı görüldü ($p<0,01$). ELISA sonuçlarından apelinin 265 ng/L'den 107 ng/L'ye düştüğü, resistin ve SREBP-1c'nin sırasıyla 541 ng/L'den 553 ng/L'ye ve 4,41 ng/mL'den 4,62 ng/mL'ye yükseldiği bulundu. Sadece apelin seviyelerindeki düşüşün anlamlı olduğu ($p<0,01$), resistin ve SREBP-1c seviyelerindeki yükselmenin anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$). Üçüncü grup obezlerin apelin sonuçlarının dağılımı Şekil 25'te gösterilmiştir.

Tablo 8: Obezite Hastalarının VKİ Değerlerine Göre Oluşturulan Gruplarda Değişkenlerin Tekrarlayan Ölçümlerinin Karşılaştırılması

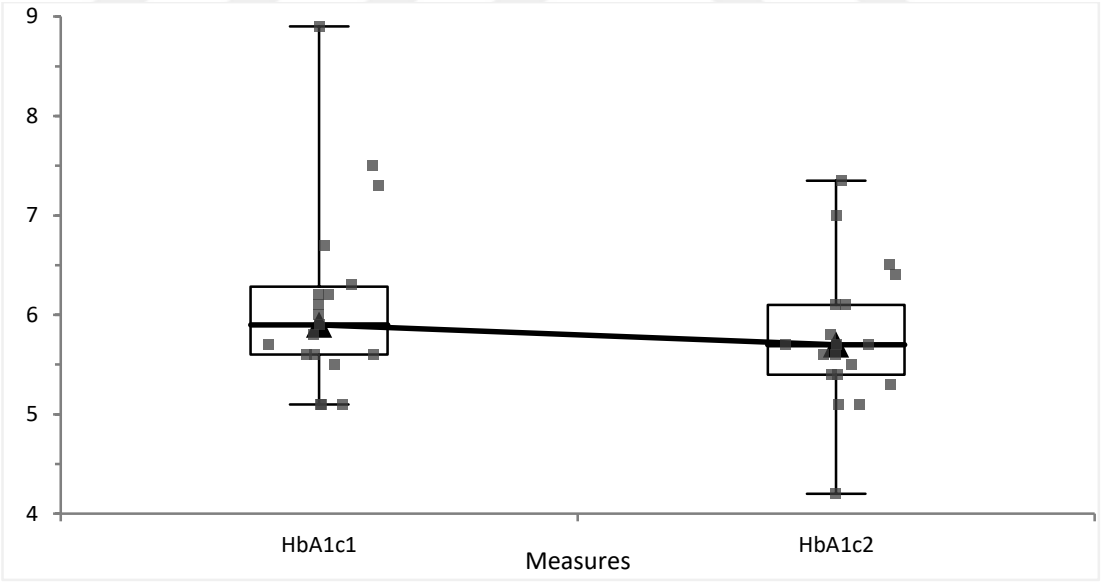
		1. Ölçüm Medyan (IQR)	2. Ölçüm Medyan (IQR)	p Değeri
GRUP-1	Total Kol (mg/dL)	207,8 (180,4-235)	225,5 (188,8-255,8)	0,303
	HDL-Kol (mg/dL)	49 (42,7-58,3)	47 (41,1-59,3)	0,345
	LDL-Kol (mg/dL)	125 (105-150)	142 (118,2-162)	0,087
	TAG (mg/dL)	147 (89,3-178,3)	120 (83,3-176,1)	0,275
	Glukoz (mg/dL)	88 (84,3-95,6)	95 (86,1-97)	0,181
	HbA1c (%)	5,7 (5,5-5,9)	5,7 (5,6-5,9)	0,782
	Resistin (ng/L)	350 (309-441)	378 (283-433)	0,524
	Apelin (ng/L)	103,3 (60,8-241,2)	92,4 (43,4-110,3)	**0,0092****
	SREBP-1c (ng/mL)	3,98 (3,55-4,71)	4,12 (3,55-5,21)	0,246
GRUP-2	Total Kol (mg/dL)	183,7 (164-229)	201 (157,2-263,3)	0,123
	HDL-Kol (mg/dL)	46 (36-50)	43 (38,5-54,2)	0,644
	LDL-Kol (mg/dL)	109 (92-138,7)	129 (92,5-171,7)	0,054
	TAG (mg/dL)	147 (95,5-190,8)	133 (101,3-175,5)	0,062
	Glukoz (mg/dL)	92 (84,2-108,2)	99 (85,8-106,8)	0,418
	HbA1c (%)	5,9 (5,6-6,23)	5.7 (5,4-6,1)	**0,042***
	Resistin (ng/L)	314 (283-369)	313 (269-361)	0,252
	Apelin (ng/L)	155,6 (58,6-240,8)	72,3 (48,3-112,1)	**0,001****
	SREBP-1c (ng/mL)	4,02 (2,35-4,73)	4,1 (3,17-5,07)	0,229
GRUP-3	Total Kol (mg/dL)	195,2 (167,8-220)	189 (1735-209,7)	0,259
	HDL-Kol (mg/dL)	46,2 (42-53,2)	49 (42,4-56,2)	0,388
	LDL-Kol (mg/dL)	114 (91,9-129,7)	112,5 (99,4-134,5)	0,056
	TAG (mg/dL)	131,5 (102-178,9)	121 (96,4-146,9)	**0,003****
	Glukoz (mg/dL)	90 (82,4-104,2)	92 (87,2-106,5)	0,063
	HbA1c (%)	5,9 (5,5-6,1)	5,8 (5,44-6,05)	0,329
	Resistin (ng/L)	541 (347-597)	553 (369-704)	0,076
	Apelin (ng/L)	265 (199-355)	107 (91-242)	**0,002****
	SREBP-1c (ng/mL)	4,41 (3,95-4,94)	4,62 (3,09-4,99)	0,123

Grup-1: VKİ 30-34,9 arasında, Grup-2: VKİ 35-39,9 arasında, Grup-3: VKİ ≥40

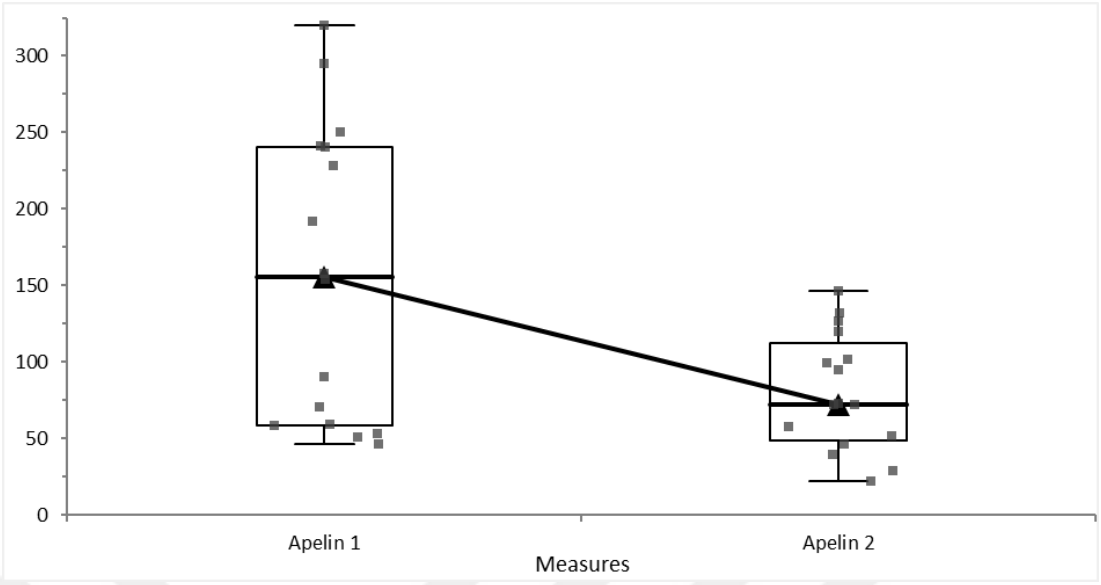
***p<0,05 **p<0,01**



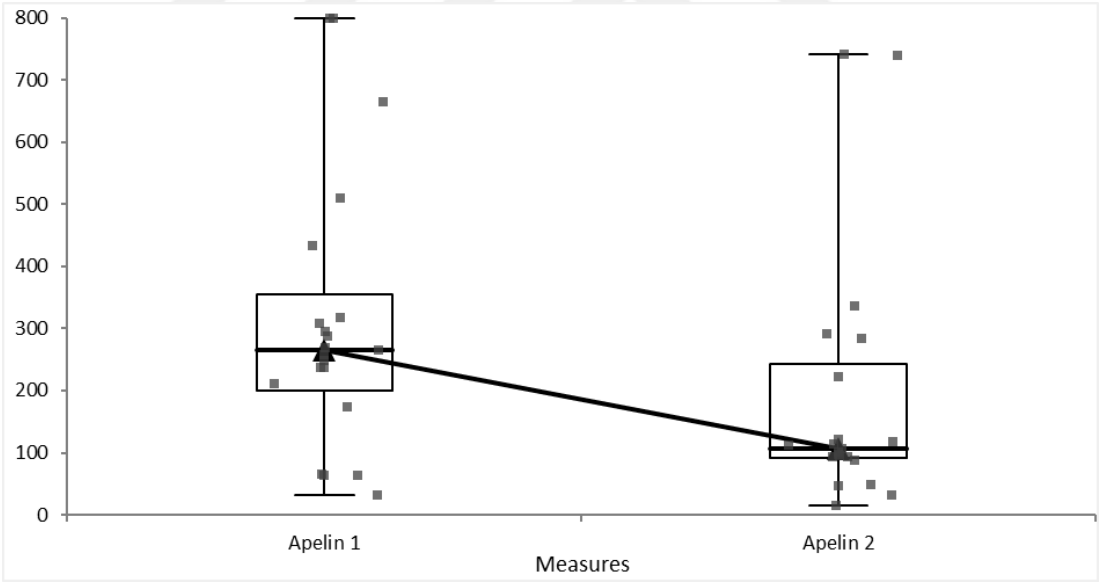
Şekil 22: Grup-1'de tekrarlayan apelin ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi



Şekil 23: Grup-2'de tekrarlayan HbA1c ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi



Şekil 24: Grup-2'de tekrarlayan apelin ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi



Şekil 25: Grup-3'te tekrarlayan apelin ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi

Üç ay diyet-egzersiz programı uygulayan obezler %5 ile 9,9 arasında kilo kaybedenler ve %10'dan fazla kilo kaybedenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grubun bazal ve üç ay sonrasındaki numune sonuçları karşılaştırıldı. (Tablo 9) Kilo kaybı %5-9,9 olan birinci gruptaki obezlerin diyet-egzersiz programı sonrasında biyokimyasal

parametrelerinden total kolesterol, LDL-kolesterol, glukoz değerlerinde anlamlı artış görülürken ($p<0,05$) trigliserid düzeylerinde belirgin düşüş görüldü ($p<0,05$). HDL-kolesterol ve HbA1c düzeylerindeki değişiklikler ise anlamlı değildi ($p>0,05$). Serum apelin konsantrasyonlarının medyan değerinin 93,7 ng/L'den 234 ng/L'ye, SREBP-1c konsantrasyonlarının medyan değerinin 4,15 ng/mL'den 4,24 ng/mL'ye, resistinin ise 347 ng/L'den 370 ng/L'ye yükseldiği bulundu. ELISA parametrelerinden apelin ve SREBP-1c sonuçlarının belirgin arttığı (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$), resistin sonuçlarının ise anlamlı değişiklik göstermediği saptandı ($p>0,05$). Birinci grubun üç ay arayla yapılan iki ölçümüne ait apelin sonuçlarının dağılımı Şekil 26'da, SREBP-1c sonuçlarının dağılımı Şekil 27'de gösterilmiştir.

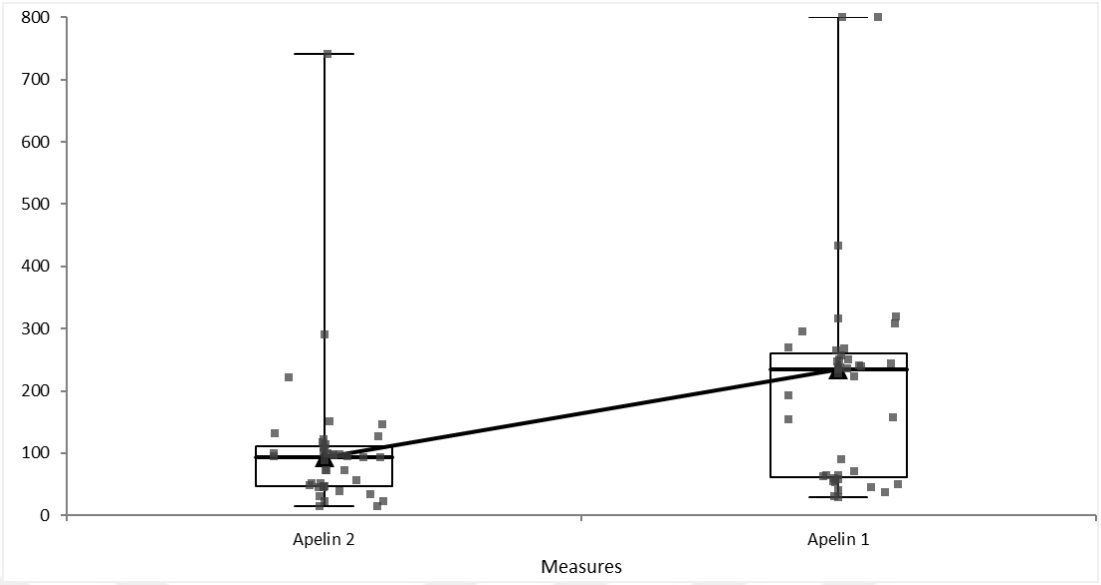
Üç ay sonrasında kilo kaybı %10'un üzerinde olan ikinci gruptaki obezlerin total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, glukoz, HbA1c sonuçlarında anlamlı bir değişiklik bulunamadı ($p>0,05$). Serum apelin konsantrasyonlarının medyan değerinin 139 ng/L'den 115 ng/L'ye düştüğü; resistinin 540 ng/L'den 502 ng/L'ye, SREBP-1c'nin 3,97 ng/mL'den 4,99 ng/mL'ye yükseldiği bulundu. ELISA sonuçlarında birinci gruptakine benzer şekilde SREBP-1c'de belirgin yükseliş görülürken ($p<0,05$) resistin ve apelin düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmedi ($p>0,05$). İkinci grubun iki ölçümüne ait SREBP-1c sonuçlarının dağılımı Şekil 28'de gösterilmiştir.

Tablo 9: Kilo Kaybı Yüzdelerine Göre Oluşturulan Gruplarda Tekrarlayan Ölçümler Arasındaki Fark

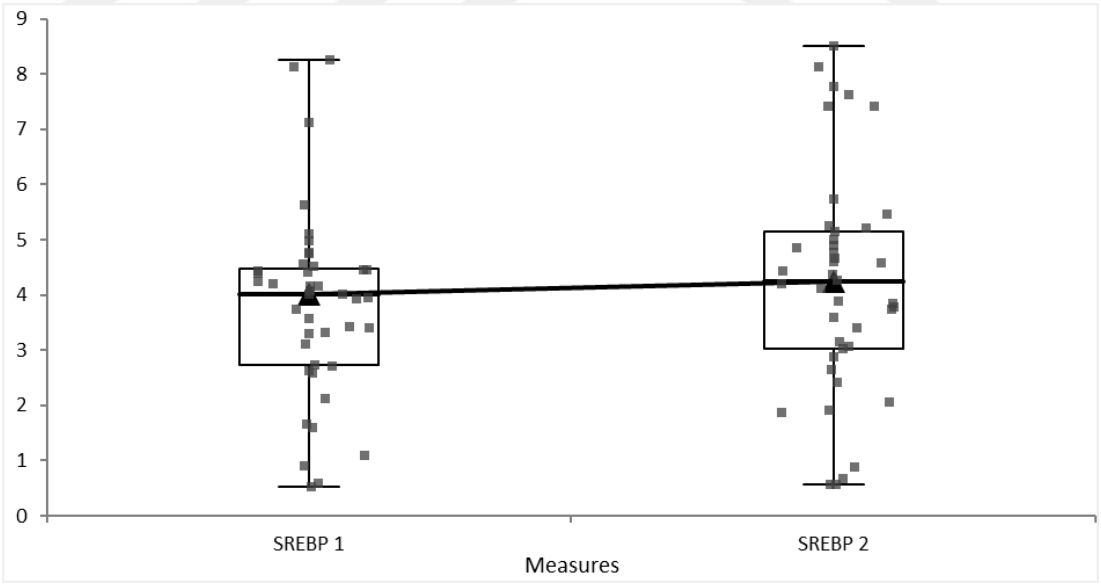
		1. Ölçüm Medyan (IQR)	2. Ölçüm Medyan (IQR)	p Değeri
GRUP-1	Total Kol (mg/dL)	197 (169-227,9)	209,4 (176-240)	**0,0243***
	HDL-Kol (mg/dL)	47,7 (42-54,6)	48,2 (41,9-56,6)	0,729
	LDL-Kol (mg/dL)	116 (96-142)	134 (99-161)	**0,002****
	TAG (mg/dL)	144,9 (112-185)	130,6 (90-184)	**0,003****
	Glukoz (mg/dL)	90 (84-102)	96 (86,4-106)	**0,016***
	HbA1c (%)	5,9 (5,6-6,2)	5,8 (5,6-6,1)	0,071
	Resistin (ng/L)	347 (294-494)	370 (294-495)	0,448
	Apelin (ng/L)	93,7 (47,4-110,7)	234 (61,9-259,9)	**0,0001****
	SREBP-1c (ng/mL)	4,15 (2,72-4,46)	4,24 (3,01-5,14)	**0,029***
GRUP-2	Total Kol (mg/dL)	197,5 (162,6-221,2)	192,1 (168,1-217,5)	0,644
	HDL-Kol (mg/dL)	43,4 (40,4-50,4)	46,2 (37,9-49,7)	0,761
	LDL-Kol (mg/dL)	118 (101-133)	121 (98-133)	0,145
	TAG (mg/dL)	119,7 (78,7-190,3)	112,5 (88,9-145,3)	0,19
	Glukoz (mg/dL)	89 (83,9-103,2)	90,5 (84,9-97,4)	0,517
	HbA1c (%)	5,6 (5,19-5,91)	5,55 (5,1-5,73)	0,426
	Resistin (ng/L)	540 (325-1045)	502 (338-1026)	0,167
	Apelin (ng/L)	139 (62,8-287,9)	115 (70,3-350,7)	0,579
	SREBP-1c (ng/mL)	3,97 (3,19-4,77)	4,99 (3,71-6,03)	**0,026***

Grup-1: Kilo kaybı %5-9,9 arasında, Grup-2: Kilo kaybı ≥%10

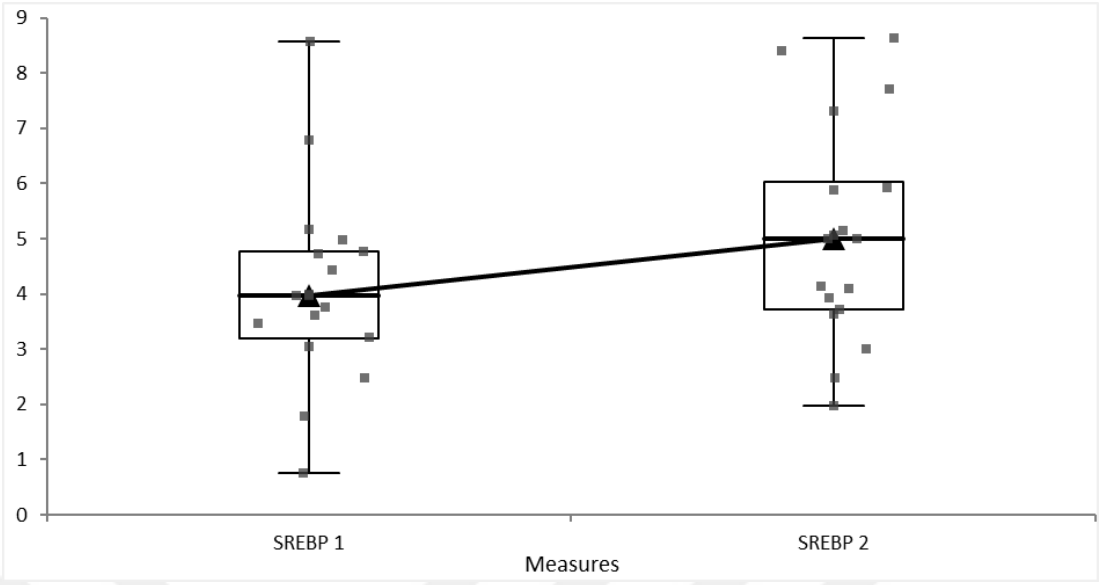
***p<0,05 **p<0,01**



Şekil 26: Kilo kaybı yüzdesine göre oluşturulan gruplardan Grup-1'de tekrarlayan apelin ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi.



Şekil 27: Kilo kaybı yüzdesine göre oluşturulan gruplardan Grup-1'de tekrarlayan SREBP-1c ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi.



Şekil 28: Kilo kaybı yüzdesine göre oluşturulan gruplardan Grup-2'de tekrarlayan SREBP-1c ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi.

Obezlerden diyet-egzersiz programı öncesinde alınan numunelerin sonuçlarına kontrol grubunun sonuçlarının eklenmesiyle bütün parametreler arasında korelasyon analizi yapılmıştır. (Tablo 10)

Tablo 10: Obezite Grubunun İlk Ölçümlerinin ve Kontrol Grubunun Korelasyon Analizi Tablosu

		Yaş	VKİ	Kolesterol ilk ölçüm	HDL-kol ilk ölçüm	LDL-kol ilk ölçüm	Trigliserid ilk ölçüm	Glukoz ilk ölçüm	HbA1c ilk ölçüm	Resistin ilk ölçüm	Apelin ilk ölçüm	SREBP-1c ilk ölçüm
Yaş	r	1,000	,573**	,512**	,021	,406**	,407**	,448**	,586**	,277**	,014	,183
	p		,000	,000	,825	,000	,000	,000	,000	,004	,883	,058
VKİ	r	,573**	1,000	,426**	,101	,256**	,365**	,555**	,659**	,324**	,310**	,225*
	p	,000		,000	,289	,007	,000	,000	,000	,001	,001	,019

Kolesterol ilk ölçüm	r	,512**	,426**	1,000	,303**	,913**	,520**	,424**	,437**	,264**	,005	,245*
	p	,000	,000		,001	,000	,000	,000	,000	,006	,958	,010
HDL-kol ilk ölçüm	r	,021	,101	,303**	1,000	,222*	,319**	,016	,066	,017	,003	,011
	p	,825	,289	,001		,019	,001	,868	,493	,866	,975	,911
LDL-kol ilk ölçüm	r	,406**	,256**	,913**	,222*	1,000	,366**	,313**	,272**	,130	,049	,142
	p	,000	,007	,000	,019		,000	,001	,004	,185	,611	,143
Trigliserid ilk ölçüm	r	,407**	,365**	,520**	,319**	,366**	1,000	,360**	,450**	,171	,085	,134
	p	,000	,000	,000	,001	,000		,000	,000	,080	,377	,168
Glukoz ilk ölçüm	r	,448**	,555**	,424**	,016	,313**	360**	1,000	,626**	,191	,153	,040
	p	,000	,000	,000	,868	,001	,000		,000	,050	,109	,684
HbA1c ilk ölçüm	r	,586**	,659**	,437**	,066	,272**	,450**	,626**	1,000	,378**	,085	,362**
	p	,000	,000	,000	,493	,004	,000	,000		,000	,374	,000
Resistin ilk ölçüm	r	,277**	,324**	,264**	,017	,130	,171	,191	,378**	1,000	,181	,723**
	p	,004	,001	,006	,866	,185	,080	,050	,000		,063	,000

Apelin ilk ölçüm	r	,014	,310**	,005	,003	,049	,085	,153	,085	,181	1,000	,205*
	p	,883	,001	,958	,975	,611	,377	,109	,374	,063		,034
SREBP-1c ilk ölçüm	r	,183	,225*	,245*	,011	,142	,134	,040	,362**	,723**	,205*	1,000
	p	,058	,019	,010	,911	,143	,168	,684	,000	,000	,034	
***p<0,05 **p<0,01**												

Obezlerin ilk numune sonuçları ile kontrol grubunun numune sonuçlarına ait korelasyon analizinde aralarında anlamlı ilişki bulunan parametreler Tablo 11'de özetlenmiştir. Aralarında pozitif korelasyon olan yani birlikte yüksek veya düşük bulunan parametrelerin r değerleri (+), aralarında negatif korelasyon bulunan yani biri yüksekken diğeri düşük bulunan parametreler ise (-) işaretiyle gösterilmiştir.

Tablo 11: Obezite Grubunun İlk Ölçümlerinin ve Kontrol Grubunun Korelasyon Analizinde İlişkili Bulunan Parametreler

	r Değeri	(-)/(+)	p Değeri		r Değeri	(-)/(+)	p Değeri
Yaş-VKİ	0,573	(+)	<0,000	Total Kol-TAG	0,520	(+)	<0,000
Yaş-Total Kol	0,512	(+)	<0,000	Total Kol-Glukoz	0,424	(+)	<0,000
Yaş-LDL Kol	0,406	(+)	<0,000	Total Kol-HbA1c	0,437	(+)	<0,000
Yaş-TAG	0,407	(+)	<0,000	Total Kol-Resistin	0,264	(-)	<0,01
Yaş-Glukoz	0,448	(+)	<0,000	Total Kol-SREBP1c	0,245	(-)	<0,05
Yaş-HbA1c	0,586	(+)	<0,000	HDL Kol-LDL Kol	0,222	(+)	<0,05
Yaş-Resistin	0,277	(-)	<0,01	HDL Kol-TAG	0,319	(-)	<0,01
VKİ-Total Kol	0,426	(+)	<0,000	LDL Kol-TAG	0,366	(+)	<0,000
VKİ-LDL Kol	0,256	(+)	<0,01	LDL Kol-Glukoz	0,313	(+)	<0,01
VKİ-TAG	0,365	(+)	<0,000	LDL Kol-HbA1c	0,272	(+)	<0,01
VKİ-Glukoz	0,555	(+)	<0,000	TAG-Glukoz	0,360	(+)	<0,000
VKİ-HbA1c	0,471	(+)	<0,000	TAG-HbA1c	0,450	(+)	<0,000
VKİ-Resistin	0,324	(-)	<0,01	Glukoz-HbA1c	0,626	(+)	<0,000
VKİ-Apelin	0,310	(+)	<0,01	HbA1c-Resistin	0,378	(-)	<0,000
VKİ-SREBP1c	0,224	(+)	<0,01	HbA1c-SREBP1c	0,362	(-)	<0,000
Total Kol-HDL Kol	0,303	(+)	<0,01	Resistin-SREBP1c	0,723	(+)	<0,000
Total Kol-LDL Kol	0,913	(+)	<0,000	Apelin-SREBP1c	0,205	(+)	<0,05

Obezite ile ilişkisini araştırdığımız parametreler olan resistin, apelin ve SREBP-1c'nin birbirleriyle ve diğer parametrelerle ilişkisi Tablo 12'de gösterilmiştir.

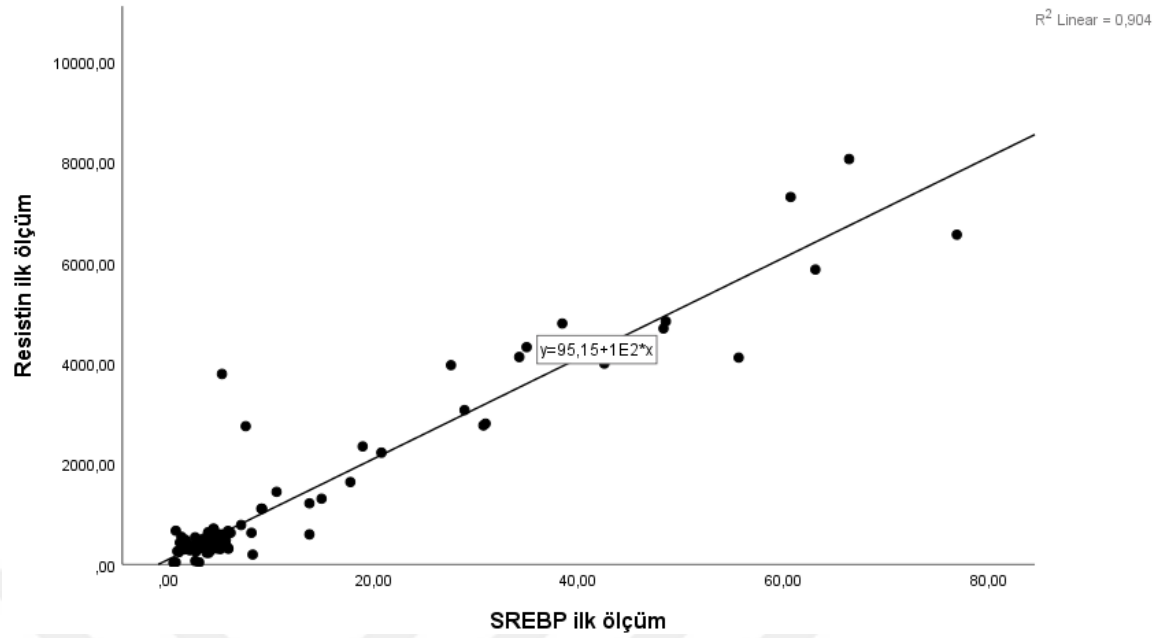
Korelasyon analizi sonuçlarına göre serum resistin seviyesinin yaşla ve artan VKİ ile azaldığı görüldü ($p<0,01$). Ayrıca total kolesterol seviyeleri ve HbA1c değerleri yüksek olan kişilerde resistin seviyelerinin düşük olduğu görüldü ($p<0,01$). Serum apelin düzeyinin VKİ değeri ile birlikte arttığı bulundu ($p<0,01$). Serum SREBP-1c seviyesinin VKİ değeri yükseldikçe düştüğü sonucuna ulaşıldı ($p<0,05$). Ayrıca SREBP-1c ile total kolesterol ve HbA1c düzeylerinin arasında negatif korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,01$). Bu üç parametrenin birbiriyle ilişkisine bakıldığında resistin ile SREBP-1c arasında $p<0,01$ anlamlılık derecesinde, apelin ile SREBP-1c arasında $p<0,05$ anlamlılık derecesinde pozitif korelasyon olduğu görüldü. Resistin ile SREBP-1c sonuçları arasındaki korelasyon grafiği Şekil 29'da gösterilmiştir.

Tablo 12: Obezite Grubunun İlk Ölçümlerindeki ve Kontrol Grubundaki Resistin, SREBP-1c, Apelin Sonuçlarının Tüm Parametreler ile Korelasyonu

	Resistin		**Apelin**		**SREBP-1c**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Yaş	**-0,277****	**0,004**	0,014	0,883	-0,183	0,058
VKİ (kg/m²)	**-0,324****	**0,001**	**0,310****	**0,001**	**-0,225***	**0,019**
Total Kol (mg/dL)	**-0,264****	**0,006**	0,005	0,958	**-0,245***	**0,010**
HDL-Kol (mg/dL)	0,017	0,866	-0,003	0,975	-0,011	0,911
LDL-Kol (mg/dL)	-0,130	0,185	-0,049	0,611	-0,142	0,143
TAG (mg/dL)	-0,171	0,080	0,085	0,377	-0,134	0,168
Glukoz (mg/dL)	-0,191	0,050	0,153	0,109	-0,040	0,684
HbA1c (%)	**-0,378****	**0,000**	0,085	0,374	**-0,362****	**<0,000**
Resistin (ng/L)			0,181	0,063	**0,723****	**<0,000**
Apelin (ng/L)	0,181	0,063			**0,205***	**0,034**
SREBP-1c (ng/mL)	**0,723****	**<0,000**	**0,205***	**0,034**		

r: Korelasyon katsayısı

***: p<0,05 **: p<0,01**



Şekil 29: Obezite grubunun ilk ölçümlerine kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde resistin ve SREBP-1c arasındaki anlamlı korelasyonun dağılım grafiği (r=0,723 p<0,000)

Obezlerden diyet-egzersiz programı sonrasında alınan numunelerin sonuçlarına kontrol grubunun sonuçlarının eklenmesiyle bütün parametreler arasında korelasyon analizi yapılmıştır. (Tablo 13)

Tablo 13: Obezite Grubunun İkinci Ölçümlerinin ve Kontrol Grubunun Korelasyon Analizi Tablosu

		Yaş	VKİ	% Kilo Kaybı	Kolesterol ikinci ölçüm	HDL-kol ikinci ölçüm	LDL-kol ikinci ölçüm	Trigliserid ikinci ölçüm	Glukoz ikinci ölçüm	HbA1c ikinci ölçüm	Resistin ikinci ölçüm	Apelin ikinci ölçüm	SREBP-1c ikinci ölçüm
Yaş	r	1,000	,573**	,086	,494**	,023	,352**	,393**	,496**	,640**	,267**	,104	,145
	p		,000	,507	,000	,814	,000	,000	,000	,000	,005	,276	,130
VKİ	r	,573**	1,000	,027	,470**	,057	,351**	,268**	,645**	,621**	,238*	,168	,186
	p	,000		,835	,000	,551	,000	,005	,000	,000	,012	,079	,050

% Kilo Kaybı	r	,086	,027	1,000	,205	,066	,188	,242	,208	,387**	,280*	,230	,199
	p	,507	,835		,110	,610	,143	,058	,104	,002	,028	,073	,121
Kolesterol ikinci ölçüm	r	,494**	,470**	,205	1,000	,334**	,918**	,415**	,423**	,441**	,259**	,004	,118
	p	,000	,000	,110		,000	,000	,000	,000	,000	,006	,969	,219
HDL-kol ikinci ölçüm	r	,023	,057	,066	,334**	1,000	,182	,348**	,014	,012	,098	,057	,037
	p	,814	,551	,610	,000		,055	,000	,882	,899	,305	,553	,699
LDL-kol ikinci ölçüm	r	,352**	,351**	,188	,918**	,182	1,000	,358**	,330**	,318**	,151	,026	,073
	p	,000	,000	,143	,000	,055		,000	,000	,001	,113	,787	,446
Trigliserid ikinci ölçüm	r	,393**	,268**	,242	,415**	,348**	,358**	1,000	,269**	,342**	,108	,023	,005
	p	,000	,005	,058	,000	,000	,000		,004	,000	,259	,814	,958
Glukoz ikinci ölçüm	r	,496**	,645**	,208	,423**	,014	,330**	,269**	1,000	,645**	,257**	,026	,048
	p	,000	,000	,104	,000	,882	,000	,004		,000	,006	,787	,619
HbA1c ikinci ölçüm	r	,640**	,621**	,387**	,441**	,012	,318**	,342**	,645**	1,000	,387**	,158	,297**
	p	,000	,000	,002	,000	,899	,001	,000	,000		,000	,099	,002

Resistin ikinci ölçüm	r	,267**	,238*	,280*	,259**	,098	,151	,108	,257**	,387**	1,000	,416**	,693**
	p	,005	,012	,028	,006	,305	,113	,259	,006	,000		,000	,000
Apelin ikinci ölçüm	r	,104	,168	,230	,004	,057	,026	,023	,026	,158	,416**	1,000	,409**
	p	,276	,079	,073	,969	,553	,787	,814	,787	,099	,000		,000
SREBP-1c ikinci ölçüm	r	,145	,186	,199	,118	,037	,073	,005	,048	,297**	,693**	,409**	1,000
	p	,130	,050	,121	,219	,699	,446	,958	,619	,002	,000	,000	
***p<0,05 **p<0,01**													

Obezlerin ikinci numune sonuçları ile kontrol grubunun numune sonuçlarına ait korelasyon analizinde aralarında anlamlı ilişki bulunan parametreler Tablo 14'te özetlenmiştir. Aralarında pozitif korelasyon olan yani birlikte yüksek veya düşük bulunan parametrelerin r değerleri (+), aralarında negatif korelasyon bulunan yani biri yüksekken diğeri düşük bulunan parametreler ise (-) işaretiyle gösterilmiştir.

Tablo 14: Obezite Grubunun İkinci Ölçümlerinin ve Kontrol Grubunun Korelasyon Analizinde İlişkili Bulunan Parametreler

	r Değeri	**(-)/(+)**	**P Değeri**		**r Değeri**	**(-)/(+)**	**p Değeri**
Yaş-VKİ	0,573	(+)	<0,000	Total Kol-TAG	0,415	(+)	<0,000
Yaş-Total Kol	0,494	(+)	<0,000	Total Kol-Glukoz	0,423	(+)	<0,000
Yaş-LDL Kol	0,352	(+)	<0,000	Total Kol-HbA1c	0,441	(+)	<0,000

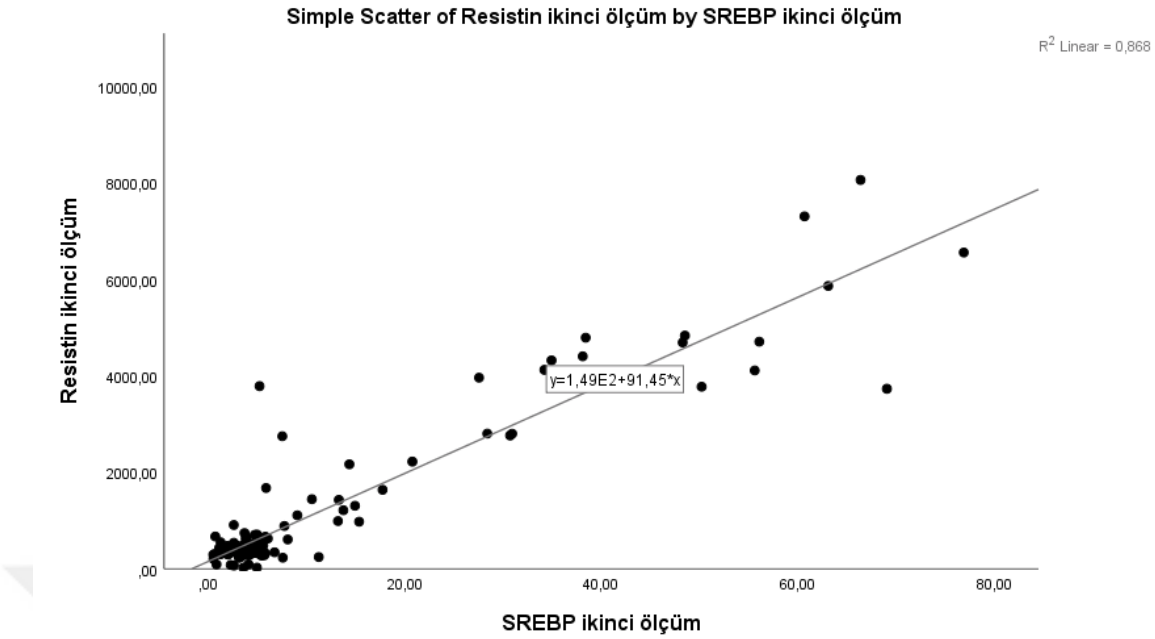
Yaş-TAG	0,393	(+)	<0,000	Total Kol-Resistin	0,259	(-)	<0,01
Yaş-Glukoz	0,496	(+)	<0,000	HDL Kol-TAG	0,348	(-)	<0,000
Yaş-HbA1c	0,640	(+)	<0,000	LDL Kol-TAG	0,358	(+)	<0,000
Yaş-Resistin	0,267	(-)	<0,01	LDL Kol-Glukoz	0,330	(+)	<0,000
VKİ-Total Kol	0,470	(+)	<0,000	LDL Kol-HbA1c	0,318	(+)	<0,01
VKİ-LDL Kol	0,351	(+)	<0,000	TAG-Glukoz	0,269	(+)	<0,01
VKİ-TAG	0,268	(+)	<0,01	TAG-HbA1c	0,342	(+)	<0,000
VKİ-Glukoz	0,645	(+)	<0,000	Glukoz-HbA1c	0,645	(+)	<0,000
VKİ-HbA1c	0,621	(+)	<0,000	Glukoz-Resistin	0,257	(-)	<0,01
VKİ-Resistin	0,238	(-)	<0,05	HbA1c-Resistin	0,387	(-)	<0,000
%Kilo Kaybı-HbA1c	0,387	(+)	<0,01	HbA1c-SREBP1c	0,297	(+)	<0,01
%Kilo Kaybı-Resistin	0,280	(+)	<0,05	Resistin-Apelin	0,416	(+)	<0,000
Total Kol-HDL Kol	0,334	(+)	<0,000	Resistin-SREBP1c	0,693	(+)	<0,000
Total Kol-LDL Kol	0,918	(+)	<0,000	Apelin-SREBP1c	0,409	(+)	<0,000

Çalışmamızda obezite ile ilişkisini araştırdığımız parametreler olan resistin, apelin ve SREBP-1c'nin birbirleriyle ve diğer parametrelerle ilişkisi Tablo 15'te gösterilmiştir. Korelasyon analizi sonuçlarına göre serum resistin seviyesinin yaşla ve artan VKİ ile azaldığı görüldü (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$). Serum total kolesterolü, açlık kan glukozu ve HbA1c değerleri yüksek olan kişilerde resistin seviyelerinin düşük olduğu görüldü ($p<0,01$). Ayrıca resistin ile üç ay boyunca diyet-egzersiz programıyla sağlanan yüzde kilo kaybı oranları arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$). Serum SREBP-1c seviyesinin HbA1c değeri yükselmesiyle düştüğü görüldü ($p<0,01$). Bu üç parametrenin birbiriyle ilişkisine bakıldığında resistin ile apelin ve SREBP-1c arasında $p<0,01$ anlamlılık derecesinde, apelin ile SREBP-1c arasında $p<0,01$ anlamlılık derecesinde pozitif korelasyon olduğu görüldü. Resistin ile SREBP-1c sonuçları arasındaki korelasyon grafiği Şekil 30'da gösterilmiştir.

Tablo 15: Obezite Grubunun İkinci Ölçümlerindeki ve Kontrol Grubundaki Resistin, SREBP-1c, Apelin Sonuçlarının Tüm Parametreler ile Korelasyonu

	Resistin		**Apelin**		**SREBP-1c**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Yaş	**-0,267****	**0,005**	-0,104	0,276	-0,145	0,130
VKİ (kg/m²)	**-0,238***	**0,012**	0,168	0,079	-0,186	0,050
Kilo Kaybı (%)	**0,280***	**0,028**	0,230	0,073	0,199	0,121
Total Kol (mg/dL)	**-0,259****	**0,006**	0,004	0,969	-0,118	0,219
HDL-Kol (mg/dL)	-0,098	0,305	-0,057	0,553	-0,037	0,699
LDL-Kol (mg/dL)	-0,151	0,113	-0,206	0,787	-0,073	0,446
TAG (mg/dL)	-0,108	0,259	0,023	0,814	-0,005	0,958
Glukoz (mg/dL)	**-0,257****	**0,006**	0,026	0,787	-0,048	0,619
HbA1c (%)	**-0,387****	**<0,000**	-0,158	0,099	**-0,297****	**0,002**
Resistin (ng/L)	1,000		**0,416****	**<0,000**	**0,693****	**<0,000**
Apelin (ng/L)	**0,416****	**<0,000**	1,000		**0,409****	**<0,000**
SREBP-1c (ng/mL)	**0,693****	**<0,000**	**0,409****	**<0,000**	1,000	

***: p<0,05 **: p<0,01**



Şekil 30: Obezite grubunun ikinci ölçümlerine kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde resistin ve SREBP-1c arasındaki anlamlı korelasyonun dağılım grafiği r=0,693 p<0,000

Regresyon analizi sonuçlarının değerlendirmesi için uygulanan Nagelkerke testinde R-kare değeri 1,000 olarak bulunması uygulanan modelin çalıştığını ifade etti. Ancak p değerlerinin 0,05'in üzerinde olması, incelenen parametrelerin obezite gelişimi üzerinde bir etkisi olmadığını gösterdi. (Tablo 16)

Tablo 16: Regresyon Analizi Sonuçları

	Odds Oranı	p Değeri
VKİ	12,757	0,998
Total Kol	5,051	0,999
HDL-Kol	0,351	0,999
LDL-Kol	0,240	0,999
TAG	0,747	0,999
Glukoz	1,121	1,000
HbA1c	4,659	0,999
Resistin	1,004	0,999
Apelin	1,001	1,000
SREBP-1c	0,687	1,000

Tablo 17'de normal kilolu ve kilolularda ölçülen resistin, apelin ve SREBP-1c değerlerinin regresyon analizi sonuçları gösterilmiştir. İstatistiksel olarak anlamsız olmasına rağmen (p=0,144) SREBP-1c'deki artışın kilolu olma riskini 4 kat artırdığı söylenebilir.

Tablo 17: Normal Kilolu ve Kilolularda Resistin, Apelin ve SREBP-1c Düzeylerinin Regresyon Analizi

	Odds Oranı	p Değeri
Resistin	0,993	0,155
Apelin	1,055	0,130
SREBP-1c	4,291	0,144

7. TARTIŞMA

Obezitenin tip 2 DM, dislipidemi gibi metabolik bozuklukları, kalp hastalıkları ve inme başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıkları, bazı kanser türlerini ve depresyonu netice verebilen dünya genelinde yaygın, önemli ancak önlenebilir bir problem olduğu bilinmektedir(2). Organizmanın devamlı olarak harcadığından daha fazla enerji alması, bu enerjinin adipositlerde TAG şeklinde depolanması ve adipoz dokunun genişlemesi neticesinde obezite gelişir(25). Ancak adipoz dokunun obezitedeki rolü pasif bir lipit deposu olmanın ötesindedir. İştah, enerji dengesi, lipit metabolizması, insülin duyarlılığı, inflamasyon, anjiyogenez ve kan basıncı üzerinde etkili endokrin bir organ olması adipoz dokuyu ve salgıladığı adipokinleri obezite için önemli bir araştırma alanı yapmaktadır(15).

7.1 Gereç ve Yöntemlerin Tartışması

Çalışmaya katılacak vakaların belirlenmesi hususunda obezite merkezi ile iş birliği yapılmıştır. Merkeze müracaat edenlerin cinsiyet ve yaş dağılımları dengeli değildi; zaman içerisinde başvuruların artmasıyla daha homojen bir grup oluşması bekleniyordu. Ancak COVID-19 pandemisi nedeniyle bu durum sağlanamadı. Yine de toplam vaka sayısı ve vakaların VKİ dağılımları tatmin ediciydi. Ayrıca obezlerin takibinin üç ayla sınırlanmaması, daha uzun süreli periyodik takiplerinin yapılması ve takiplerde alınan numunelerin değerlendirilmesi planlanıyordu. Yine COVID-19 pandemisi nedeniyle vakaların daha uzun süreli takipleri yapılamadı.

Hasta ve kontrol gruplarından alınan numunelerde obeziteyle ilişkili olabilecek rutin parametreler ile rutin dışı üç parametrenin (resistin, apelin ve SREBP-1c) ölçümü yapıldı. Rutin parametreler, iç ve dış kalite çalışmaları düzenli olarak yapılan konvansiyonel yöntemlerle analiz edildi. Protein yapıdaki özel parametrelerin analizi için ise moleküler yöntemler ve immunölçümler gibi seçenekler vardı. Biz mevcut şartlarda laboratuvar altyapımıza uygun olarak, kabul edilebilir ve tekrarlanabilir sonuç vereceğini düşünerek ELISA yöntemini tercih ettik. Ayrıca gerektiğinde rutine adapte edilebilecek olması, ultra bir yöntem olmaması da ELISA'yı tercih etme sebeplerimizdendi. ELISA ölçümlerinde elde edilen sonuçların kitlerde belirtilen standart eğri aralığı içerisinde yer aldığı görüldü. Her üç parametre için standart eğrisinin R-kare değeri >0,999 olarak bulundu. Kit içerisindeki direktifler doğrultusunda numuneler -80°C'de saklandı, çalışmanın yapılacağı zaman kademeli olarak çözdürme işlemi uygulandı.

Ayrıca hemoliz ölçümün doğruluğunu etkileyeceği için hemolizin minimize edilmesi uyarısı göz önünde bulunduruldu.

Üç aylık diyet-egzersiz programı neticesinde obezlerin kilo ölçümleri tekrarlandı ve ilk kilolarına göre % kilo kaybı oranları hesaplandı. Kilo kaybı %5-9,9 arasında olanlar ve %10'da fazla olanlar olmak üzere iki grup oluşturuldu.

7.2 Bulguların Tartışması

Obezitedeki karbonhidrat ve lipit metabolizması bozukluklarının göstergeleri olarak ele alınabilecek açlık kan glukozu, HbA1c, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid ölçümleri kontrol ve hasta grubunda gerçekleştirildi. Normal kilolu (VKİ 18,5-24,9 kg/m^2), kilolu (VKİ 25-29,9 kg/m^2) ve obez (VKİ ≥30 kg/m^2) olarak gruplandırılan kişilerden alınan numunelerin sonuçları karşılaştırıldı. Yaş ve cinsiyet açısından obezite ve kontrol grupları homojen değildi. Bu sebeple dengeli ve çok sayıda kişiden oluşan gruplarda çalışma yapılmasının gerekli olduğu düşünüldü. Yine de bu üç grubun sonuçları değerlendirildiğinde obeziteye gidişte önemli metabolik değişikliklerin olduğu göze çarptı. HbA1c, total kolesterol ve LDL-kolesterolün istatistiksel olarak anlamlı olmasa da normalden kiloluluk haline geçişte artma eğiliminde olduğu, obezitede ise normal kilolulara göre belirgin yüksek olduğu görüldü ($p<0,01$). Trigliserid ve glukoz düzeylerinin normal kilolu, kilolu ve obezlerde giderek arttığı görüldü ($p<0,05$) HDL-kolesterol düzeyleri normal kilolularda en yüksek, kilolularda en düşük olarak ölçülürken istatistiksel olarak anlamlı olmasa da obezlerde normal kilolulara göre hafif düşük ölçüldü.

Tatemoto ve ark. tarafından 1998 yılında keşfedilen **apelin,** adipoz dokunun stromal kısmından ve adipositlerden kaynaklı adipokinlerden biridir(60, 63). Obezitede plazma insülin ve apelin seviyelerinin birlikte yüksek olduğu saptanmış, apelin sentezinin insülin ile düzenlendiği ortaya konmuştur(63). Kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımını artıran apelin seviyelerinin obezitede yüksek olması, apelinin obeziteye ve neden olduğu hastalıklara karşı son koruyucu mekanizmalardan biri olabileceğine işaret eder(63, 65, 68).

Çalışmamızda 62 obez, 24 kilolu ve 25 normal kilolu sağlıklı gönüllünün serum apelin seviyeleri ölçüldü. Normal kilolu ve kilolu gruptan bir defa, obezite grubundan ise ilk başvurularında ve üç aylık diyet-egzersiz programı sonrasında olmak

üzere iki defa numune alındı. Normal kilolulardan oluşan 25 kişilik kontrol grubunun sonuçları, kilolulardan oluşan 24 kişilik kontrol grubunun sonuçları ile ve obezite grubunun ilk numune sonuçları ile karşılaştırıldı. Serum apelin konsantrasyonu en düşük normal kilolularda ölçülürken kilolularda ve obezlerde giderek yükseldiği görüldü ($p<0,01$). Sonuçlarımız Boucher ve ark. obezlerin plazma apelin seviyelerini normal kilolularda yüksek bulduğu ($p<0,05$) çalışma sonuçlarıyla uyumlu idi(63).

Diyet ve egzersiz programı neticesinde %5 ile 9,9 arasında ve %10'dan fazla kilo kaybedenler şeklinde iki alt grup oluşturuldu. İlk grupta apelin seviyelerinde belirgin bir artış olurken ($p<0,01$) daha fazla kilo kaybeden ikinci grupta istatistiksel anlamı olmayan bir düşüş görüldü. Kilo kaybı oranına göre gruplara ayrılmadan bakıldığında ise diyet ve egzersizle toplamda apelin seviyelerinde anlamlı bir düşüş olduğu görüldü. Obezitede sağlıklı kişilere göre yüksek seviyelerde bulunan apelinin diyet ve egzersize yanıt olarak ilk aşamada arttığı daha sonra azalarak normale yaklaştığı söylenebilir. Ancak bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

VKİ değerlerine göre obezite dereceleri belirlenerek üç alt gruba ayrılan obezlerin birinci ve ikinci ölçüm sonuçları kendi aralarında karşılaştırıldı. Birinci, ikinci ve üçüncü derece obezlerin serum apelin konsantrasyonlarında üç aylık diyet-egzersiz programı ile erişilen ortalama %8,4 kilo kaybı neticesinde anlamlı bir iyileşme olduğu görüldü (p değerleri $<0,01$). Shebani ve ark. sekiz haftalık egzersiz sonrası ortalama %7,4 kilo kaybı sağlanan obez kadınlarda plazma apelin seviyelerinde anlamlı bir düşüş olduğunu ortaya koymuştur ($p<0,05$)(81). Castan-Laurell ve ark. da obezlerde normal kilolulara göre plazma apelin seviyelerinin yüksek olduğunu ($p<0,05$) ve on iki haftalık düşük kalorili diyet programı ile ortalama %7,4 kilo kaybı sağlanan obezlerin apelin seviyelerinde belirgin düşüş olduğunu saptamışlardır ($p<0,001$)(82).

Obezlerin birinci ölçüm sonuçlarına normal kilolu ve kilolu̇ların ölçüm sonuçlarının katılmasıyla korelasyon analizi yapıldı. Serum apelin seviyelerinin VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği, VKİ değerinin yükselmesi ile apelin seviyelerinin de yükseldiği bulundu ($r=0,310$ $p<0,01$). Krist ve ark. tarafından 468 kişinin dâhil edildiği kohort çalışmasında normal glukoz toleransına sahip bireylerden obez olanlarda normal ve kilolu olanlara göre serum apelin seviyeleri yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca serum apelin konsantrasyonları ile VKİ ($r=0,35$ $p<0,01$), açlık plazma glukozu

(r=0,56 p<0,001), HbA1c (r=0,41 p<0,001) ve trigliserid düzeyleri (r=0,41 p<0,001) arasında belirgin bir ilişki olduğu tek değişkenli korelasyon analizinde gösterilmiştir(83, 84). Çalışmamızda vaka sayımız pandemi sebebiyle kısıtlanmamış olsaydı bulduğumuz korelasyonların önem dereceleri artabilir, ilave korelasyonlar bulunabilirdi.

Resistin, Steppan ve ark. tarafından fare adipositlerinde keşfedilmiş ve insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki obezitede araştırılmıştır(49). Daha sonraki araştırmalar insan resistin molekülünün temel ekspresyon yerinin kemirgenlerden farklı olarak adipositler değil PBMC'ler olduğunu, adipositlerde daha az bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca resistinin insülin direnci ile ilişkisi insanlarda tam olarak ortaya konamamıştır(52).

Çalışmamızda 62 obez, 24 kilolu ve 25 normal kilolu sağlıklı gönüllünün serum resistin seviyeleri ölçüldü. Normal kilolu ve kilolu gruptan bir defa, obezite grubundan ise ilk başvurularında ve üç aylık diyet-egzersiz programı sonrasında olmak üzere iki defa numune alındı. Normal kilolulardan oluşan 25 kişilik kontrol grubunun sonuçları, kilolulardan oluşan 24 kişilik kontrol grubunun sonuçları ile ve obezite grubunun ilk numune sonuçları ile karşılaştırıldı. Serum resistin konsantrasyonu normal kilolularda kilolulardan düşük, obezlerden ise yüksek bulundu(p<0,05). Korelasyon analizinde resistin seviyelerinin yaşla negatif korelasyon gösterdiği görüldü (p<0,01). Normal kilolu ve kilolulardan oluşan grubu ile ve obezite grubunun yaşlarının dengeli dağılmadığı (p<0,000), obezite grubunun daha yaşlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda resistin seviyelerinin obezlerde düşük çıkması tartışılabilir. Yine de normalden obeziteye gidişte ara basamak olarak görülebilecek kilolularda, normal kilolulara göre anlamlı yüksek bulunması bozulan karbonhidrat metabolizması ile ilişkilendirilebilir. Azuma ve ark. bir buçuk sene düşük kalorili diyet ve egzersiz programı uygulayan obez hastalar ile normal kilolu bireylerin serum resistin sonuçlarını karşılaştırmıştır. Serum resistin seviyelerinin obezlerde normal kilolulara göre yüksek olduğu (p<0,01) ve VKİ değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bir buçuk sene sonrasında tekrar değerlendirilmeye alınan obezler 1 kg'dan fazla yağ kütlesi kaybeden ve 1 kg'dan az yağ kütlesi kaybeden veya yağ kütlesinde artış olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Serum resistin seviyesinin ilk grupta önemli derecede azaldığı (p<0,01) ikinci grupta ise arttığı görülmüştür. Yağ kütlesinin kaybı sonrasında resistin seviyelerindeki bu değişiklikler, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde ancak

başka bir yönden tartışmaya açıktır. Ayrıca serum resistin seviyesindeki değişikliklerin cinsiyet, yaş, bazal VKİ değerlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra dahi VKİ, vücut yağı, viseral yağ kütlesi ile pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur(85).

Çalışmamızda obezite dereceleri VKİ değerlerine göre belirlenerek üç alt gruba ayrılan obezlerin üç aylık diyet-egzersiz programı sonrasında ölçümleri tekrarlandı. Üç grubun resistin sonuçlarının bazal ölçüm sonuçlarına göre anlamlı bir şekilde değişmediği görüldü ($p>0,05$). Benzer şekilde, Farbod ve ark. on iki hafta süreyle aerobik egzersiz yapan obezler ile egzersiz yapmayan obezlerin serum resistin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik bulamamıştır ($p>0,05$)(86). Jorge ve ark. tip 2 DM hastalarının aerobik egzersiz, direnç egzersizi, kombine (aerobik+direnç) egzersiz programlarını on iki hafta boyunca uygulamalarını sağlamıştır. Kan basıncı, açlık plazma glukozu, postprandial plazma glukozu, lipit profilinde iyileşme olduğu ($p<0,05$) ve sonuçların gruplar arasında fark göstermediği, plazma resistin seviyelerinde ise üç grupta da anlamlı bir değişiklik olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır(87). Sonuçlarımızın ve yukarıda sayılan destekleyici çalışmaların aksine Jung ve ark. on iki haftalık diyet ve egzersiz programına dâhil ettikleri obezlerin VKİ, total kolesterol, trigliserid ve serum resistin seviyelerinde program sonrasında anlamlı bir azalma olduğunu saptamıştır ($p<0,01$). Ayrıca resistin seviyelerindeki düşüşün kilo kaybı ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur ($r=0,37$ $p<0,01$)(57).

Obezlerin birinci ölçüm sonuçlarına normal kilolu ve kiloluların ölçüm sonuçlarının katılmasıyla ve obezlerin ikinci ölçüm sonuçlarına normal kilolu ve kiloluların ölçüm sonuçlarının katılmasıyla iki ayrı korelasyon analizi yapıldı. İlk sonuçlara göre yapılan korelasyon analizinde serum resistin seviyelerinin yaş, VKİ, total kolesterol ve HbA1c değerleri ile $p<0,01$ anlamlılık düzeyinde negatif korelasyon gösterdiği bulundu. İkinci ölçüm sonuçlarına göre yapılan korelasyon analizinde serum resistin konsantrasyonlarının yaş, total kolesterol, glukoz, HbA1c düzeyleri ile $p<0,01$ anlamlılık düzeyinde ve VKİ değeri ile $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde negatif korelasyon; yüzde kilo kaybı oranı ile $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde ve apelin düzeyi ile $p<0,01$ anlamlılık düzeyinde pozitif korelasyon gösterdiği sonucuna ulaşıldı. Başlangıçta resistin seviyeleri ile glukoz ve apelin arasında anlamlı bir ilişki saptanamamışken kilo kaybı sonrasında resistin ile glukoz arasında ters orantılı, apelin arasında doğru orantılı bir ilişki ortaya çıkmıştır.

Kolesterol ve lipit sentezinin temel düzenleyicisi **SREBP** transkripsiyon faktörü ailesinin bir üyesi olan SREBP-1c, karaciğer gibi lipojenik organlarda beslenme ile ilişkili olarak yağ asitleri ve TAG sentezinin düzenlenmesinde görev alır ve ayrıca adipoz dokuda da bulunur (9, 72). Beslenme ve lipit sentezi ile ilişkisi ve yapılan ilk çalışmalarda adipoz dokudaki SREBP-1c mRNA ekspresyonunun obezite ve tip 2 DM hastalarında sağlıklı kişilere göre düşük bulunması, SREBP'leri metabolik sendrom gelişiminde etkili moleküllerden biri olarak öne çıkarmıştır(9). İnsülin ve yüksek kan glukozunun SREBP-1c etkisini, hücre içi kolesterol ve oksisterollerin ise SREBP-2 etkisini artırdığı bilinmektedir(72).

Çalışmamızda 62 obez, 24 kilolu ve 25 normal kilolu sağlıklı gönüllünün serum SREBP-1c seviyeleri ölçüldü. Normal kilolu ve kilolu gruptan bir defa, obezite grubundan ise ilk başvurularında ve üç aylık diyet-egzersiz programı sonrasında olmak üzere iki defa numune alındı. Normal kilolulardan oluşan 25 kişilik kontrol grubunun sonuçları, kilolulardan oluşan 24 kişilik kontrol grubunun sonuçları ile ve obezite grubunun ilk numune sonuçları ile karşılaştırıldı. Serum SREBP-1c konsantrasyonunun normal kilolularda kilolulara göre belirgin düşük iken ($p<0,01$) obezlere göre hafif yüksek olduğu görüldü ($p>0,05$). VKİ değerlerine göre üç alt gruba ayrılan obezlere üç ay boyunca diyet ve egzersiz programı uygulandı ve program sonrasında ölçümler tekrarlandı. Bazal ölçümleri ile karşılaştırıldığında üç grubun SREBP-1c seviyelerinde bir yükseliş görüldü; ancak bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Obeziteye gidişte serum SREBP-1c düzeylerinin önce artması daha sonra azalmaya başlaması ayrıca kilo kaybıyla hafif bir artış göstermesi dikkat çekicidir. Daha yüksek sayılı popülasyonda yaş ve cinsiyet bakımından homojen dağılan VKİ gruplarının uzun süreli takipleriyle yapılacak çalışmaların konunun aydınlatılması açısından önemli olacağı düşünülmektedir.

Obezlerin birinci ölçüm sonuçlarına normal kilolu ve kilolu ların ölçüm sonuçlarının katılmasıyla ve obezlerin ikinci ölçüm sonuçlarına normal kilolu ve kilolu ların ölçüm sonuçlarının katılmasıyla iki ayrı korelasyon analizi yapıldı. İlk sonuçlara göre yapılan korelasyon analizinde serum SREBP-1c seviyelerinin VKİ ve total kolesterol ile $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde, HbA1c ile $p<0,01$ anlamlılık düzeyinde negatif korelasyon; apelin ile $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde, resistin ile $p<0,01$ anlamlılık düzeyinde pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. İkinci ölçümlere göre yapılan korelasyon

analizinde SREBP-1c ile HbA1c arasında $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde negatif korelasyon, resistin ve apelin ile $p<0,01$ anlamlılık düzeyinde pozitif korelasyon olduğu görüldü.

Literatürde insan serum SREBP-1c düzeyleri ile obezite ve egzersiz ile ilişkili benzer bir çalışmaya rastlamadık; ancak adipoz dokudaki ve kas dokusundaki SREBP-1c mRNA ekspresyonu ile ilgili hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmaların sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Ducluzeau ve ark. çalışmalarına 17 sağlıklı normal kiloluyu kontrol grubu olarak; 9 tip 1 DM, 9 tip 2 DM ve 9 nondiyabetik obezi çalışma grubu olarak dâhil etmişlerdir. Bazal ve öglisemik-hiperinsülinemik klemp uygulaması sonrasında abdominal cilt altı yağ dokusundan ve vastus lateralis kasından biyopsi alınmıştır. RT-PCR ile ölçülen bazal SREBP-1c mRNA düzeyleri kas dokusunda tüm gruplarda benzer iken adipoz dokuda obez grupta ($p<0,01$) belirgin düşük bulunmuştur. Ayrıca obezlerdeki SREBP-1c düzeylerinin VKİ ile negatif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur ($r=-0,63$, $p<0,05$). VKİ ile SREBP-1c arasında ters orantılı ilişki bulunması çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir. İnsülinin kontrol grubunda, insülin direnci olan nondiyabetik obezlerde ve hiperglisemik tip 1 DM'lilerde kas ve yağ dokusunda SREBP-1c mRNA düzeyini 2-3 kat artırdığı ($p<0,05$) ancak tip 2 DM'lilerde insülinin SREBP-1c'yi artıran etkisinin bozulduğu görülmüştür(88).

Kolehmainen ve ark. tarafından 20'si nondiyabetik 8'i diyabetik 28 obezden gastrik by pass ameliyatı sırasında abdominal cilt altı, omental, femoral cilt altı yağ dokusundan ve operasyondan bir sene sonra abdominal ve femoral cilt altı yağ dokusundan, sağlıklı normal kilolu altı gönüllüden ise abdominal ve femoral cilt altı yağ dokusu örnekleri alınmıştır. Dokulardaki SREBP-1c mRNA düzeyleri RT-PCR yöntemi ile ölçülmüştür. Nondiyabetik obezlerde omental yağ dokusundaki SREBP-1c düzeyleri abdominal ve femoral cilt altı yağ dokusundakinden belirgin düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Normal kilolu sağlıklı grubun femoral ve abdominal cilt altı yağ dokusundaki SREBP-1c mRNA düzeyi, obezlerdekinden belirgin olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). Nondiyabetik ve diyabetik obez grupta bazal ve ameliyat sonrası değerler karşılaştırıldığında SREBP-1c mRNA düzeylerinin femoral yağ dokusunda ($p<0,05$) ve abdominal cilt altı yağ dokusunda ($p<0,01$) kilo kaybı ile yükseldiğini

ortaya koymuşlardır(7). Bu sonuçlar serum numunesinde ELISA yöntemiyle gerçekleştirdiğimiz ölçümlerde obezlerde SREBP-1c'yi daha düşük bulduğumuz sonuçlarla uyumludur; ancak bizim çalışmamızda kilo kaybı ile üç ay sonrasında anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır. Obezite hastalarının daha uzun süre takip edildiği çalışmalarla daha doğru sonuçlar elde edilebileceği düşünülebilir.

Sewter ve ark. 17 normal kilolu, 22 obez ve 7 diyabetik bireyden alınan cilt altı adipoz doku biyopsi örneklerinde RT-PCR ile SREBP-1 mRNA ölçümü gerçekleştirmiştir. Obezlerde normal kilolulara göre SREBP-1 mRNA seviyeleri düşük bulunmuştur($p<0,0001$). Ayrıca SREBP-1'in adipoz dokuda en fazla bulunan izoformu olan SREBP-1c mRNA ekspresyonunun VKİ ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($r=-0,63$ $p<0,001$)(89). Bu sonuçlar, serum SREBP-1c düzeylerinin VKİ ile ters orantılı olduğunu gösteren sonuçlarımızı desteklemektedir ($r=-0,225$ $p<0,05$).

Bae, yüksek yağlı diyet ile obez hale getirilen fareleri sedanter, aerobik egzersiz ve direnç egzersizi gruplarına ayırmıştır. Sekiz hafta süre ile egzersiz yaptırılan her iki çalışma grubundaki farelerin yağ kütleleri ve karaciğer TAG düzeylerinin belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Yüksek yağlı diyetin karaciğer SREBP-1 düzeyini artırdığı ($p<0,05$), aerobik ve direnç egzersizinin ise düşürdüğü ortaya konulmuştur ($p<0,05$)(90).

Çalışmamızda üç ay süreyle diyet ve egzersiz programı uygulayan obezlerin başlangıçtaki kilolarının ortalama %8,6'sını kaybettiği görüldü. Kilo kaybı yüzdesinin her bir parametre ile ilişkisine bakıldığında resistin ve HbA1c düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği sonucuna ulaşıldı (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,01$). Hesaplanan ilk VKİ değerlerine göre 1. derece (30-34,9 kg/m^2), 2. derece (35-39,9 kg/m^2) ve 3. derece ($\geq$40 kg/m^2) obez olarak gruplandırılan obezlerin her üç grubunda da kilo kaybı sonrasında serum apelin seviyelerinde belirgin düşüş saptandı ($p<0,01$). HbA1c'nin düşme eğiliminde olduğu, bu düşüşün sadece 2. derece obezlerde anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Trigliserid seviyeleri de kilo kaybı ile azalma eğilimi gösterdi; ancak sadece 3. derece obezlerde belirgin azalma oldu ($p<0,01$). Kilo kaybı sonrasında resistin ve SREBP-1c düzeylerinde hafif bir artış görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Obezler, kilo kaybı yüzdeleri %5 ile 9,9 arasında olanlar ve %10'dan fazla olanlar şeklinde iki alt gruba ayrıldı. Total kolesterol düzeylerinin ilk grupta arttığı ($p<0,05$) görülürken daha fazla kilo kaybeden ikinci grupta azalma eğilimde olduğu görüldü ($p>0,05$). VKİ değerlerine göre yapılan gruplandırmada SREBP-1c seviyelerindeki belirgin olmayan artışın kilo kaybı değerlerine göre yapılan gruplandırmada anlamlı hale geldiği, her iki grupta da arttığı görüldü ($p<0,05$). Serum SREBP-1c düzeylerindeki değişikliklerin net bir şekilde ortaya konabilmesi için çok sayıda hastadan oluşan grupların daha uzun süreli takiplerinin yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Obezite gelişimi açısından yapılan regresyon analizi sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Bu durumun bir nedeni olarak obezite grubunun heterojenliği ve kontrol grupları ile benzer demografik özellikler göstermemesi söylenebilir. Yaş açısından benzer olan ve ölçüm parametrelerinde belirgin farklar olan iki kontrol grubu arasındaki regresyon analizine göre ise yine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da SREBP-1c'nin kilolu olma riskini dört kat artırdığı söylenebilir. Rutine uygulanabilecek ELISA yöntemiyle serum numunesinde gerçekleştirdiğimiz SREBP-1c ölçümünün obeziteye gidişte önemli bir uyarıcı parametre olabileceğini; ancak bu konuda demografik özellikler açısından benzer özellikler gösteren gruplarda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda resistin, apelin ve SREBP-1c seviyelerinin obeziteye gidişte gösterdiği değişimi, diyet-egzersizle sağlanan kilo kaybına yanıtını ve obeziteyle ilgili rutin parametreler ile ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik. Katılımcıların gruplandırılması VKİ değerlerine göre normal kilolu (VKİ 18,5-24,9 kg/m^2), kilolu (VKİ 25-29,9 kg/m^2) ve obez (VKİ ≥30 kg/m^2) olarak yapıldı. Obezler, VKİ değerleri 30-34,9 kg/m^2, 35-39,9 kg/m^2 ve ≥40 kg/m^2 olanlar şeklinde obezite derecelerine göre üç alt gruba ayrıldı. Üç ay süreyle uygulanan diyet-egzersiz programı sonrasında obezler, kilo kaybı oranlarına göre %5-9,9 arasında ve %10'dan fazla kilo kaybedenler olarak iki gruba ayrıldı. Çalışma neticesinde elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. HbA1c, total kolesterol ve LDL-kolesterolün istatistiksel olarak anlamlı olmasa da normalden kilololuluk haline geçişte artma eğiliminde olduğu, obezitede ise normal kilolulara göre belirgin yüksek olduğu görüldü.
2. Trigliserid ve glukoz düzeylerinin normal kilolu, kilolu ve obezlerde giderek yükseldiği görüldü.
3. HDL-kolesterol düzeyleri normal kilolularda en yüksek, kilolularda ise en düşük olarak ölçüldü.
4. Diyet-egzersiz programı ile birinci, ikinci ve üçüncü derece obezlerin HbA1c düzeylerinin düşme eğiliminde olduğu, bu düşüşün sadece 2. derece obezlerde anlamlı olduğu görüldü.
5. Trigliserid seviyelerinin birinci, ikinci ve üçüncü derecedeki obezlerde kilo kaybı ile azalma eğilimi gösterdiği; ancak sadece 3. derece obezlerdeki düşüşün belirgin olduğu görüldü.
6. Serum **apelin** konsantrasyonunun en düşük normal kilolularda olduğu, kilolularda ve obezlerde giderek yükseldiği görüldü. Obeziteye gidişte apelin seviyelerindeki artış, apelinin insüline benzer şekilde karbonhidrat metabolizması üzerinde gösterdiği olumlu etkiler sayesinde koruyucu mekanizmalardan biri olarak devreye girmesi şeklinde yorumlanabilir.
7. Diyet ve egzersiz programı neticesinde kilo kaybı oranı %5-9,9 arasında olan grupta apelin seviyelerinde belirgin bir artış olurken %10'dan fazla kilo kaybeden grupta istatistiksel anlamı olmayan bir düşüş görüldü.

8. Birinci, ikinci ve üçüncü derece obezlerin serum apelin konsantrasyonlarında üç aylık diyet-egzersiz programı neticesinde anlamlı bir iyileşme görüldü.
9. Serum **resistin** konsantrasyonu normal kilolularda kilolulardan düşük, obezlerden ise yüksek bulundu. Korelasyon analizinde resistin seviyelerinin yaşla negatif korelasyon gösterdiği ve obezite grubunun daha yaşlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda resistin seviyelerinin obezlerde düşük çıkması tartışılabilir. Yine de resistinin preobezlerde normal kilolulara göre anlamlı yüksek olduğu görülmesi, kilo artışı ile insülin direncinin geliştiği şeklinde yorumlanabilir.
10. Üç aylık diyet-egzersiz programı sonrasında birinci, ikinci ve üçüncü derece obezlerin resistin düzeylerinin bazal ölçüm sonuçlarına göre anlamlı bir şekilde değişmediği görüldü.
11. Serum **SREBP-1c** konsantrasyonunun normal kilolularda kilolulara göre belirgin düşük iken obezlere göre istatistiksel olarak anlamsız yüksek olduğu görüldü. Bu durum kilo alımı ile lipogenez ve kolesterogenezde artışın gerçekleştiğini gösterebilir. Obezlerde SREBP-1c'nin azalması, obezitenin metabolizmada birçok yönden bozukluğun olduğu patolojik bir durum olması dolayısıyla SREBP-1c düzeylerini etkileyen bilinmeyen faktörler olabileceği şeklinde yorumlanabilir.
12. Üç aylık diyet-egzersiz programı sonrasında birinci, ikinci ve üçüncü derece obezlerin SREBP-1c seviyelerinde bir yükseliş görüldü; ancak bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlı değildi.
13. VKİ değerlerine göre yapılan gruplandırmada üç aylık diyet-egzersiz programı sonrasında SREBP-1c seviyelerindeki belirgin olmayan artışın kilo kaybı değerlerine göre yapılan gruplandırmada anlamlı hale geldiği, %5-9,9 ve ≥%10 kilo kaybı olan her iki grupta da belirgin yükseliş olduğu görüldü.
14. Korelasyon analizinin sonuçları, serum apelin seviyeleri ile VKİ arasındaki pozitif ilişkiyi gösterdi.

15. Serum resistin seviyelerinin yaş, VKİ, total kolesterol, glukoz ve HbA1c değerleri negatif korelasyon, % kilo kaybı oranı ve apelin düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu.
16. Serum SREBP-1c seviyelerinin VKİ, total kolesterol ve HbA1c ile negatif korelasyon; apelin ve resistin ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu.
17. Bütün grupların dâhil edildiği regresyon analizi, incelenen parametrelerin obezite gelişimi üzerinde bir etkisi olmadığını gösterdi.
18. Normal kilolu ve kilolularda (preobezlerde) ölçülen resistin, apelin ve SREBP-1c değerlerinin regresyon analizi sonuçlarına göre SREBP-1c'deki artışın kilolu olma riskini dört kat artırdığı; ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Farklı VKİ gruplarının demografik verilerinin dengeli dağılmaması çalışmamızın başlıca zayıf yönüdür. Buna rağmen resistin, apelin ve SREBP-1c serum düzeylerinin normal kilolu, preobez ve obezlerde değişim gösterdiği ve bu parametrelerin obezite ile ilişkili olabileceği sonucuna ulaşıldı. Konunun aydınlatılması açısından yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark göstermeyen grupların daha uzun süreli takiplerinin yapılacağı çalışmaları önermekteyiz. Bu şekilde, elde ettiğimiz bulguların daha vurgulu hale gelmesi ve parametreler arasında yeni ilişkilerin açığa çıkması olasıdır. Ayrıca regresyon analizi sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı görünmeyen modelimizde ileri çalışmalar ile önemli sonuçlar elde edilebileceğini ve bu parametrelerin obezite gelişim riskinin değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

9. KAYNAKLAR

1. Sawane M, Kajiya K, Kidoya H, Takagi M, Muramatsu F, Takakura N. Apelin inhibits diet-induced obesity by enhancing lymphatic and blood vessel integrity. Diabetes. 2013;62(6):1970-80.
2. Sikaris KA. The clinical biochemistry of obesity. The Clinical Biochemist Reviews. 2004;25(3):165.
3. Adipose Tissue: Not Just Fat [Available from: https://themedicalbiochemistrypage.org/adipose-tissue-not-just-fat/.
4. Wysocka MB, Pietraszek-Gremplewicz K, Nowak D. The role of apelin in cardiovascular diseases, obesity and cancer. Frontiers in physiology. 2018;9:557.
5. Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf C, Valet P. Apelin, diabetes, and obesity. Endocrine. 2011;40(1):1-9.
6. Marcelino-Rodriguez I, Almeida Gonzalez D, Alemán-Sánchez JJ, Brito Diaz B, Rodríguez Pérez MdC, Gannar F, et al. Inverse association of resistin with physical activity in the general population. Plos one. 2017;12(8):e0182493.
7. Kolehmainen M, Vidal H, Alhava E, Uusitupa MI. Sterol regulatory element binding protein 1c (SREBP-1c) expression in human obesity. Obesity research. 2001;9(11):706-12.
8. Cholesterol: Synthesis, Metabolism, and Regulation [Available from: https://themedicalbiochemistrypage.org/cholesterol-synthesis-metabolism-and-regulation/.
9. Eberlé D, Hegarty B, Bossard P, Ferré P, Foufelle F. SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis. Biochimie. 2004;86(11):839-48.
10. Gökkuşu PDC. 3. Lipidler. In: GÜRDÖL F, editor. Tıbbi Biyokimya. 3 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.; 2017. p. 33.
11. David L. Nelson MMC. 10.1 Storage Lipids. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2017. p. 990-1000.
12. David L. Nelson MMC. 17.1 Digestion, Mobilization, and Transport of Fats. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry Seventh ed. Nex York: W. H. Freeman and Company; 2017. p. 1747.
13. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 1994;372(6505):425-32.
14. David L. Nelson MMC. Adipose Tissue Has Important Endocrine Functions. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2017. p. 2471.
15. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. Obesity reviews. 2010;11(1):11-8.
16. David L. Nelson MMC. Adipose Tissues Store and Supply Fatty Acids. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2017. p. 2428-30.
17. David L. Nelson MMC. Brown and Beige Adipose Tissues Are Thermogenic. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2017. p. 2430-2.
18. Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis: interdisciplinary studies. The FASEB Journal. 1990;4(11):2890-8.

19. David L. Nelson MMC. Uncoupled Mitochondria in Brown Adipose Tissue Produce Heat. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2017. p. 1977-8.
20. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. The Journal of clinical endocrinology & metabolism. 2005;90(4):2282-9.
21. Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? Obesity reviews. 2001;2(2):73-86.
22. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocrine reviews. 2000;21(6):697-738.
23. Misra A, Vikram NK. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. Nutrition. 2003;19(5):457-66.
24. Paramjit S. Tappia DD. Prevalence, Consequences, Causes and Management of Obesity. In: Paramjit S. Tappia BR, Naranjan S. Dhalla, editor. Advances in Biochemistry in Health and Disease. Pathophysiology of Obesity-Induced Health Complications. 19. Switzerland: Springer Nature; 2020. p. 3-18.
25. David A. Bender PAM. Overview of Metabolism & the Provision of Metabolic Fuels. In: Victor W. Rodwell DAB, Kathleen M. Botham, Peter J. Kennelly, P. Anthony Weil editor. Harper's Illustrated Biochemistry. 31. ed. United States of America: McGraw- Hill Education 2018. p. 130.
26. Body mass index - BMI [Available from: https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi.
27. Obesity and Overweight 2021 [Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.
28. Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü ANEvAH. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Ankara, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931; 2014.
29. David L. Nelson MMC. Tissue-Specific Metabolism: The Division of Labor. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2017. p. 2423-5.
30. David L. Nelson MMC. Obesity and the Regulation of Body Mass. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2017. p. 2471-95.
31. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Trayhurn P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. FEBS letters. 1996;387(2-3):113-6.
32. Uysal M. Kan Glukozunun Düzenlenmesi. In: Gürdöl F, editor. Tıbbi Biyokimya. 3. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 264.
33. Steinberg GR, Kemp BE. AMPK in health and disease. Physiological reviews. 2009;89(3):1025-78.
34. AMP-Activated Protein Kinase (AMPK): Master Metabolic Regulator [Available from: https://themedicalbiochemistrypage.org/amp-activated-protein-kinase-ampk-master-metabolic-regulator/.

35. David L. Nelson MMC. Adenine Nucleotides Play Special Roles in Metabolic Regulation. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman; 2017. p. 1576.
36. David L. Nelson MMC. "Bottom-Up" Hormonal Systems Send Signals Back to the Brain and to Other Tissues. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2017. p. 2415-6.
37. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. International journal of molecular sciences. 2017;18(6):1321.
38. Michalik L, Auwerx J, Berger JP, Chatterjee VK, Glass CK, Gonzalez FJ, et al. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. Pharmacological reviews. 2006;58(4):726-41.
39. Gaurav Gupta RW, Parijat Pandey, Sachin Kumar Singh, Monica Gulati, Saurabh Sajita, Meenu Mehta, Avinash Kumar Singh, Harish Dureja, Trudi Collet, Kavita Pabreja, Dinesh Kumar Chellappan, Kamal Dua. Obesity and Diabetes: Pathophysiology of Obesity-Induced Hyperglycemia and Insulin Resistance. In: Dhalla NS, editor. Pathophysiology of Obesity-Induced Health Complications. Advances in Biochemistry in Health and Disease. 19. Switzerland: Springer; 2020. p. 81-97.
40. David L. Nelson MMC. Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2017. p. 2497-504.
41. Isabella So HY. Common Mechanisms Involved in Obesity Pathology-Inflammation. In: Dhalla NS, editor. Pathophysiology of Obesity-Induced Health Complications Advances in Biochemistry in Health and Disease. 19. Switzerland: Springer; 2020. p. 47-8.
42. Iyer A, Fairlie DP, Prins JB, Hammock BD, Brown L. Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. Nature Reviews Endocrinology. 2010;6(2):71.
43. David L. Nelson MMC. Cholesterol, Steroids, and Isoprenoids: Biosynthesis, Regulation, and Transport. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman; 2017. p. 2216-55.
44. Bekpınar S. Lipoproteinler ve Metabolizması. In: Gürdöl F, editor. Tıbbi Biyokimya. 3. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 271-81.
45. Gadde KM, Martin CK, Berthoud H-R, Heymsfield SB. Obesity: pathophysiology and management. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(1):69-84.
46. Saeidi A, Haghighi MM, Kolahdouzi S, Daraei A, Abderrahmane AB, Essop MF, et al. The effects of physical activity on adipokines in individuals with overweight/obesity across the lifespan: A narrative review. Obesity reviews. 2021;22(1):e13090.
47. Hawley JA, Lessard S. Exercise training-induced improvements in insulin action. Acta physiologica. 2008;192(1):127-35.
48. Steppan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. Journal of internal medicine. 2004;255(4):439-47.
49. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature. 2001;409(6818):307-12.

50. Kim K-H, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. Journal of Biological Chemistry. 2001;276(14):11252-6.
51. Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, Baker TW, Gurney A, Henzel W, et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. The EMBO journal. 2000;19(15):4046-55.
52. Su K-z, Li Y-r, Zhang D, Yuan J-h, Zhang C-s, Liu Y, et al. Relation of circulating resistin to insulin resistance in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in physiology. 2019;10:1399.
53. Muse ED, Obici S, Bhanot S, Monia BP, McKay RA, Rajala MW, et al. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. The Journal of clinical investigation. 2004;114(2):232-9.
54. Singhal NS, Patel RT, Qi Y, Lee Y-S, Ahima RS. Loss of resistin ameliorates hyperlipidemia and hepatic steatosis in leptin-deficient mice. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2008;295(2):E331-E8.
55. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, et al. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator–activated receptor-γ action in humans. Diabetes. 2001;50(10):2199-202.
56. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPARγ activators. Biochemical and biophysical research communications. 2003;300(2):472-6.
57. Jung SH, Park HS, Kim K-S, Choi WH, Ahn CW, Kim BT, et al. Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL-10 after weight loss. The Journal of nutritional biochemistry. 2008;19(6):371-5.
58. Rolland C, Hession M, Broom I. Effect of weight loss on adipokine levels in obese patients. Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. 2011;4:315.
59. Tripathi D, Kant S, Pandey S, Ehtesham NZ. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. The FEBS journal. 2020;287(15):3141-9.
60. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou M-X, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. Biochemical and biophysical research communications. 1998;251(2):471-6.
61. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. Journal of neurochemistry. 2000;74(1):34-41.
62. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. Pharmacology & therapeutics. 2005;107(2):198-211.
63. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. Endocrinology. 2005;146(4):1764-71.
64. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillo W, et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. Biochemical and biophysical research communications. 2002;291(5):1208-12.
65. Than A, He HL, Chua SH, Xu D, Sun L, Leow MK-S, et al. Apelin enhances brown adipogenesis and browning of white adipocytes. Journal of Biological Chemistry. 2015;290(23):14679-91.

66. Zhu S, Sun F, Li W, Cao Y, Wang C, Wang Y, et al. Apelin stimulates glucose uptake through the PI3K/Akt pathway and improves insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. Molecular and cellular biochemistry. 2011;353(1):305-13.
67. Yue P, Jin H, Xu S, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, et al. Apelin decreases lipolysis via Gq, Gi, and AMPK-dependent mechanisms. Endocrinology. 2011;152(1):59-68.
68. Yuzbashian E, Zarkesh M, Asghari G, Hedayati M, Safarian M, Mirmiran P, et al. Is apelin gene expression and concentration affected by dietary intakes? A systematic review. Critical reviews in food science and nutrition. 2018;58(4):680-8.
69. Bertrand C, Valet P, Castan-Laurell I. Apelin and energy metabolism. Frontiers in physiology. 2015;6:115.
70. Yokoyama C, Wang X, Briggs MR, Admon A, Wu J, Hua X, et al. SREBP-1, a basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that controls transcription of the low density lipoprotein receptor gene. Cell. 1993;75(1):187-97.
71. Im S-S, Yousef L, Blaschitz C, Liu JZ, Edwards RA, Young SG, et al. Linking lipid metabolism to the innate immune response in macrophages through sterol regulatory element binding protein-1a. Cell metabolism. 2011;13(5):540-9.
72. Shimano H, Sato R. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology—divergent pathophysiology. Nature Reviews Endocrinology. 2017;13(12):710.
73. Espenshade PJ, Hughes AL. Regulation of sterol synthesis in eukaryotes. Annual review of genetics. 2007;41:401-27.
74. Haas JT, Miao J, Chanda D, Wang Y, Zhao E, Haas ME, et al. Hepatic insulin signaling is required for obesity-dependent expression of SREBP-1c mRNA but not for feeding-dependent expression. Cell metabolism. 2012;15(6):873-84.
75. David L. Nelson MMC. Transcriptional Regulation of Glycolysis and Gluconeogenesis Changes the Number of Enzyme Molecules. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W.H. Freeman; 2017. p. 1612.
76. David L. Nelson MMC. BOX 7-1 MEDICINE Blood Glucose Measurements in the Diagnosis and Treatment of Diabetes. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2017. p. 701.
77. L.J . Kricka JYP. Immunochemical Techniques. In: Carl A. Burtis DEB, editor. Tietz Fundamentals of CLINICAL CHEMISTRY AND MOLECULAR DIAGNOSTICS. Seventh ed. United States of America: Elsevier; 2015. p. 248.
78. Human Resistin ELISA Kit. In: Laboratory BT, editor. China.
79. Human Apelin ELISA Kit. In: Laboratory BT, editor. China.
80. Human Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1C ELISA Kit. In: Laboratory BT, editor. China.
81. Sheibani S, Hanachi P, Refahiat MA. Effect of aerobic exercise on serum concentration of apelin, TNFα and insulin in obese women. Iranian journal of basic medical sciences. 2012;15(6):1196.
82. Castan-Laurell I, Vítkova M, Daviaud D, Dray C, Kováčiková M, Kovacova Z, et al. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. European journal of endocrinology. 2008;158(6):905-10.

83. Krist J, Wieder K, Klöting N, Oberbach A, Kralisch S, Wiesner T, et al. Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. Obesity facts. 2013;6(1):57-69.
84. Chakaroun R, Raschpichler M, Klöting N, Oberbach A, Flehmig G, Kern M, et al. Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. Metabolism. 2012;61(5):706-14.
85. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. Obesity research. 2003;11(8):997-1001.
86. Farbod M, Eizadi M, Rashidi M, Mirakhori Z. Effects of Aerobic Training With No Caloric Restriction on Serum Resistin and Lipid Profile in Inactive Overweight Women. International Journal of Basic Science in Medicine. 2020;5(1):9-15.
87. Jorge MLMP, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz ALD, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism. 2011;60(9):1244-52.
88. Ducluzeau P-H, Perretti N, Laville M, Andreelli F, Vega N, Riou J-P, et al. Regulation by insulin of gene expression in human skeletal muscle and adipose tissue: evidence for specific defects in type 2 diabetes. Diabetes. 2001;50(5):1134-42.
89. Sewter C, Berger D, Considine RV, Medina G, Rochford J, Ciaraldi T, et al. Human obesity and type 2 diabetes are associated with alterations in SREBP1 isoform expression that are reproduced ex vivo by tumor necrosis factor-α. Diabetes. 2002;51(4):1035-41.
90. Bae JY. Resistance Exercise Regulates Hepatic Lipolytic Factors as Effective as Aerobic Exercise in Obese Mice. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020;17(22):8307.

EK-1

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/ 165
Konu : Etik Kurul Kararı

15.04.2021

Sayın:Prof.Dr.Ebubekir BAKAN
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz **"Obez Kişilerde Kilo Kaybı Sırasında Resistin, Apelin ve Srebp Düzeylerindeki Değişim"** isimli bilimsel **tez** çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Etik Kurul Başkanı

Eki ;
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı ;
1. Prof.Dr.Ebubekir BAKAN
2.

Yardımcı Araştırmacı ;
1. Arş.Gör.Sena ERDUHAN
2. Dr.Öğr.Üy.Nergis AKBAŞ
3. Prof.Dr.Emin Murat AKBAŞ
4. Doç.Dr.Nurcan KILIÇ BAYGUTALP

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		**Prof.Dr.Ebubekir BAKAN**
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		**Obez Kişilerde Kilo Kaybı Sırasında Resistin, Apelin ve Srebp Düzeylerindeki Değişim**
KARAR BİLGİLERİ	**Toplantı Sayısı: 03 Karar No: 59**	**Tarih:**15.04.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin **BAP tarafından** karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. **Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.** Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	