



**RATLARDA ÇEŞİTLİ DOZLARDA PREDNİZOLON
KULLANIMININ KAN VASPİN DÜZEYİNE ETKİSİ**

Kübra NOYIN

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Erol AKPINAR

Yüksek Lisans Tezi-2016

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

RATLARDA ÇEŞİTLİ DOZLARDA PREDNİZOLON KULLANIMININ KAN VASPİN DÜZEYİNE ETKİSİ

Kübra NOYIN

**Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Erol AKPINAR**

**ERZURUM
2016**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA ÇEŞİTLİ DOZLARDA PREDNİZOLON
KULLANIMININ KAN VASPIN DÜZEYİNE ETKİSİ**

Kübra NOYIN

Tez Savunma Tarihi : 23.06.2016

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Erol AKPINAR (Atatürk Üniversitesi) 

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Zekai HALICI (Atatürk Üniversitesi) 

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Damla ÇETİN (Kafkas Üniversitesi) 

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM - 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLOLAR DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Kortikosteroidler	5
2.2. Glukokortikoidlerin Biyosentezi:	5
2.2.1. Güniçi Ritim	6
2.3. Glukokortikoidlerin Farmakokinetik Özellikleri	7
2.3.1. Dağılım ve Metabolizması.....	7
2.4. Kullanım Alanları	8
2.5. Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri.....	9
2.5.1. Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri	9
2.5.2. Yağ Metabolizması Üzerine Etkileri	10
2.5.3. Protein Metabolizması Üzerine Etkileri	10
2.5.4. İmmunolojik ve Antienflamatuvar Etkileri.....	11
2.6. Glukokortikoidlere Bağlı Oluşan Yan Tesirler.....	14
2.7. Kontrendikasyonlar.....	14
2.8. Glukokortikoid İlaç Türleri.....	15
2.8.1. Hidrokortizon ve Kortizon.....	15
2.8.1.1. Hidrokortizon (Kortizol).....	15

2.8.2. Sentetik Glukokortikoidler	15
2.8.2.1. Prednizon	16
2.8.2.2. Prednizolon	16
2.8.3. Diğer Glukokortikoid Çeşitleri	17
2.8.3.1. Metilprednizolon.....	17
2.8.3.2. Deksametazon	17
2.8.3.3. Betametazon.....	17
2.8.3.4. Fludrokortizon Asetat	18
2.8.3.5. Triamsinolon	18
2.9. Yağ Dokusu	18
2.9.1. Yağ Dokusu İle İlgili Genel Bilgiler.....	18
2.9.1.1. Kahverengi (Multiloküler) Yağ Dokusu.....	19
2.9.1.2. Beyaz (Uniloküler) Yağ Dokusu	20
2.9.2. Yağ Dokusunun Temel Fonksiyonları.....	21
2.9.3. Yağ Hücresi Fonksiyon Düzenlenmesi ve Reseptörleri	22
2.10. Adipokinler	24
2.10.1. Visfatin.....	25
2.10.2. Adiponektin	25
2.10.3. Apelin.....	26
2.10.4. Resistin.....	26
2.10.5. Ghrelin	26
2.10.6. Vaspin	27
3. MATERYAL VE METOT.....	30
3.1. Materyal	30
3.1.1. Deney Hayvanları	30

3.1.2. Kullanılan İlaçlar ve İlaçların Hazırlanışı.....	30
3.1.2.1. İlaçların Hazırlanışı.....	30
3.1.3. Kullanılan Alet ve Cihazlar	31
3.2. Metot.....	31
3.2.1. Deney Planı.....	31
3.2.1.1. Grup Tasarımı	31
3.2.2. Kan Örneklerinin Alınması.....	32
3.3. Analizler.....	32
3.3.1. Biyokimyasal Analizler	32
3.3.2. İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Serum Vaspın Bulguları.....	35
4.2. Serum Glukoz Bulguları	36
4.3. Ratların 30 Günlük Ağırlık Değişimi Bulguları	37
4.4. Ratların 30 Günlük BKİ Değişimi Bulguları	38
4.5. Ratların 30 Günlük Bel Çevresi Değişimi Bulguları	39
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
KAYNAKLAR	45
EKLER	51
EK 1. ÖZGEÇMİŞ.....	51
EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU	52

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Eğitimin ve özellikle tezimin her aşamasında hiçbir fedakarlık ve özveriden kaçınmayan, hoşgörü ve sabırla bana yol gösteren, fikir ve önerilerinden her zaman yararlandığım ve bana her zaman destek olan tez danışmanım ve hocam Sayın Doç. Dr. Erol AKPINAR 'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim süresince ve tez çalışmalarım boyunca deneyimlerinden istifade ettiğim ve bilgilerinden yararlandığım çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Zekai Halıcı, Sayın Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Bölüm Başkanı Prof. Dr Ahmet Hacımüftüoğlu, Doç. Dr. Elif Çadircı, Doç. Dr. Abdulmecit Albayrak, Doç. Dr Emre Karakuş, Doç. Dr. Yasin Bayır ve Doç.Dr. Beyzagül Polat'a teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmalarım esnasında her an ve her zaman yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma da emeklerinden ve bana karşı göstermiş oldukları sabırlarından dolayı teşekkür ederim. Her konuda desteklerini esirgemeyen eşime ve aileme de teşekkür ederim.

Kübra NOYIN

ÖZET

Ratlarda Çeşitli Dozlarda Prednizolon Kullanımının Kan Vaspin Düzeyine Etkisi

Amaç: Ratlarda çeşitli dozlarda prednizolon kullanımı ile BKİ değişiminin ve farklı bölgelerdeki yağlanmanın kan vaspin düzeyine etkilerinin incelenmesi ve klinik çalışmalara yön vermektir.

Materyal ve Metot: Deneyde ağırlıkları 190-240 gram olan 24 adet albino Wistar türü erkek sıçanlar kullanıldı. Çalışmamız 3 deney grubu ve 1 kontrol grubu olmak üzere toplam 4 gruba ayrıldı: Kontrol grubu, 5mg/kg prednizolon, 10 mg/kg prednizolon, 20 mg/kg prednizolon. Prednizolon gruplarına 30 gün boyunca günde 1 kez belirtilen dozlarda prednizolon oral yoldan verildi. Yine 30 gün boyunca haftada 1 kez ratların ağırlık, boy ve bel çevresi ölçümleri alındı. 30 gün sonunda sakrifikasyon işlemi gerçekleştirilerek alınan kan örneklerinde vaspin ve glukoz biyokimyasal olarak incelendi. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırılarak değerlendirildi.

Bulgular: 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 20 mg/kg ilaç verdiğimiz grupta kan vaspin seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Serum vaspin seviyeleri sırasıyla kontrol grubunda 155 ± 20.99 pg/mL iken 5 mg/kg prednizolon verilmiş grupta bu düzey 203.12 ± 18.56 pg/mL, 10 mg/kg prednizolon verilmiş grupta bu düzey 225.16 ± 35.77 pg/mL, 20 mg/kg prednizolon verilmiş grupta bu düzey 244.77 ± 35.06 pg/mL olarak tespit edildi. 30 gün boyunca ilaç verdiğimiz hayvanlarda kan glukoz seviyeleri ilaç dozuna bağlı olarak artmıştır. 10 mg/kg ve 20 mg/kg ilaç verdiğimiz hayvanların kan glukoz seviyelerinde anlamlı derecede artış olduğu gözlemlenmiştir.

Sonuç: Prednizolon kullanımı kan glikoz seviyesini ve serum vaspin seviyesini artırmıştır. Çalışmamızda serum vaspin seviyelerinin artışının kan glukoz seviyelerinin artışıyla bağlantılı olabileceği gösterilmiştir. Bu da vaspinn kan şekeri düşürücü etkisi olan bir molekül olabileceğini düşündürmektedir. Bu bilgiler klinikte vaspinin diyabet ve obezite tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Adipoz doku, prednizolon, vaspin.

ABSTRACT

The Effects of Various Doses Prednisolon Administration to Vaspin Serum Concentration in Rats

Aim: The aim of this study was to investigate the changes of BMI and lipogenesis in different regions of body with various doses prednisolon administration in rats and to contribute to clinical studies

Material and Method: In the experiment twenty-four (24) albino Wistar male rats weighing 190-240 grams were used. There were divided 4 groups as 3 experimental groups and 1 control group in our experiment: Control group, 5 mg/kg prednisolon, 10 mg/kg prednisolon, 20 mg/kg prednisolon. Prednisolon groups were given that doses prednisolon once a day for 30 days orally. And for 30 days once a week, rats were weighed, measured height and waist circumferences. At the end of 30 days vaspin and glucose were measured in blood samples as biochemical after rats were sacrificed. The data obtained were compared and evaluated between the groups.

Results: In 5 mg/kg, 10 mg/kg and 20 mg/kg prednisolon groups, vaspin levels were found significantly increased when compared the control group. Serum vaspin levels in control group was 155 ± 20.99 pg/mL and in 5 mg/kg prednisolon group was 203.12 ± 18.56 pg/mL, in 10 mg/kg prednisolon group was 225.16 ± 35.77 pg/mL, in 20 mg/kg prednisolon group was 244.77 ± 35.06 pg/mL. In rats that we gave prednisolon for 30 days, glucose levels were increased due to drug doses. In 10 mg/kg and 20 mg/kg prednisolon groups glucose levels were significantly increased.

Conclusion: Use of prednisolon increased glucose and vaspin levels significantly. In our experiment, it shows that increase of vaspin levels may belong to increase of glucose levels. And this shows vaspin may be a molecule that decrease glucose levels. The data of the experiment revealed that vaspin can be useful in treatment of diabet and obesity in clinical.

Key Words: Adipose tissue, prednisolon, vaspin.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ASP	: Adipsin Ve Asilasyon Uyarıcı Protein
BMI	: Body Mass Index
cc	: Cubic Centimeter-Santimetre Küp
CRH	: Kortikotropin Salıcı Hormon
CYP3A4	: Sitokrom P450 3A4 enzimi
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
ELISA	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assays
g	: Merkezkaç kuvveti birimi
GC	: Glukokortikoid
HDL	: High Density Lipoprotein
hK7	: Human Kallikrein 7
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance
I.A.	: Intra Artiküler
I.M	: Intra Müsküler
I.V	: Intra Venöz
IL	: İnterlökin
KBG	: Kortizol Bağlayan Globülin
kg	: Kilogram
LDL	: Low Density Lipoprotein
LPL	: Lipoprotein Lipazı
MCP	: Makrofaj Ve Monosit Kemoatraktan Protein

mg	: Miligram
μL	: Micro Litre
ml	: Mililitre
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
NO	: Nitrik oksit
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
OLETF	: Otsuka Long–Evans Tokushima Fatty
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitör
pg	: Pikogram
PPAR	: Peroksizom Proliferatör-Aktive Edici Faktör
RAS	: Renin anjiyotensin sistemi
SPSS	: Statistical Package for Social Science
TGF	: Transforming growth faktör
TGF- β	: Transforming growth faktör-β
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktor-α
TNF-α	: Tümör Nekrozitan Faktör-α
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
UCP-1	: Uncoupling Protein–1
VLDL	:Very Low Density Lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 4.1. Kan vaspin değerleri.....	35
Şekil 4.2. Kan glukoz değerleri	36
Şekil 4.3. Hayvanların 30 gün boyunca ağırlık değişimi	37
Şekil 4.4. 30 gün boyunca BKİ değişimi.....	38
Şekil 4.5. Hayvanların 30 gün boyunca bel çevresi değişimi.....	39



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Steroidlerin etkinlikleri	11
Tablo 3.1. Kullanılan alet ve cihazlar	31
Tablo 3.2. Deney planı	32
Tablo 4.1. Serum vaspin bulgular	35
Tablo 4.2. Kan glukoz değerleri.....	36
Tablo 4.3. Hayvanların 30 gün boyunca ağırlık değişimi.....	37
Tablo 4.4. Hayvanların 30 gün boyunca BKİ değişimi	38
Tablo 4.5. Hayvanların 30 gün boyunca bel çevresi değişimi	39

1. GİRİŞ

Kortikosteroidler, böbrek üstü bezlerinde adrenokortikotrop hormon (ACTH) kontrolü altında kolesterolden sentez edilen ve kana salınan hormon yapısında maddelerdir. Sentezlenen ve ilaç olarak kullanılan analogları vardır. Sentetik glukokortikoidlerin gün içi ritmi taklit edecek şekilde sabahları verilmesi tavsiye edilir.

Glukokortikoidler temel olarak adrenal korteks fonksiyon bozukluklarında yerine koyma (replasman) tedavisinde, teşhis amacıyla hipotalamus-hipofiz-adrenal korteks ekseninin bozukluklarında ve herhangi bir adrenal ya da endokrin bozukluk olmadığı durumlarda kullanılırlar. İnflamatuvar hastalıklarda, ağrı sendromlarında, alerjik reaksiyonlarda ve organ transplantasyonlarında vücudun organı reddetmemesi için immün supresif olarak kullanılırlar.¹⁻³

Genel olarak; glukoz metabolizması, lipid metabolizması, protein metabolizması, kemik ve kalsiyum metabolizması, hematopoietik sistem, kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi, antiinflamatuvar, immünsupresif etkileri, çizgili kaslar üzerine etkileri, büyüme inhibisyonu, diğer endokrin bezler üzerine etkileri vardır.

Glukokortikoidler (GC) glukoz metabolizmasında önemli rol oynar. Karaciğerde glukoz yapımını artırırlar ve periferik dokularda insülin-bağımlı glukoz kullanımını azaltırlar. Glukoneogenezde rol alan hormonları uyarırlar, periferik insülin direnci ile glukozun hücrelere girişini inhibe ederler. Bu etkiler sonucu olarak da kan şekeri artar.⁴⁻⁶

Glukokortikoidler yağ metabolizması üzerine etkileri iki grupta ele alınır. Birincisi cushing sendromunda olduğu gibi hiperkortizolizmde gerçekleşen vücut yağ dağılımı değişiklikleridir. İkincisi de adipoz dokularda diğer hormonların etkilerini artırıp lipolizi sağlayarak serbest yağ asitlerini artırmalarıdır. Glukozun yağ hücrelerine girişini azaltırlar. Yüksek dozda verildiklerinde lipolizi artırırlar ve insülinin

antilipolitik etkisini antagonize ederler ve iştahı artırırılar. Serbest yağ asidi ve gliserolün adipositlerden çıkışını ve enerji için kullanımını artırırılar. Glukokortikoidler karaciğerde protein sentezini artırırken vücudun diğer dokularında inhibe ederler.⁷⁻¹⁰

Prednizolon antiinflamatuvar, hormonal ve metabolik etkileri bulunan güçlü bir glukokortikoiddir. Adrenokortikal yetmezlik durumlarında tamamlayıcı tedavi olarak kullanılır. Birçok hastalıkta güçlü antienflamatuvar etkileri için kullanılır.

Glukokortikoidler (GC), birçok akut ve kronik hastalık tedavisinde geniş kullanım alanı olan ilaçlardır. Fizyolojik dozların üzerinde kullanımı kullanım süresi ve doza bağlı olarak istenmeyen yan tesirlere de sebep olmaktadır. Yan tesirlerden en sık karşılaşılanı hiperglisemidir. Glukokortikoidler var olan diyabeti kötüleştirebildikleri gibi, steroide bağlı diyabet gelişimine de neden olabilirler.^{2, 3}

Yağ dokusu yağ hücrelerinin baskın olduğu, lipit sentezi ve depolanması için özelleşmiş bir bağ dokusudur ve enerji ihtiyacına bağlı, yaşam boyu sürekli değişkenlik gösteren organizmanın en büyük enerji kaynağıdır. Vücuttaki organların en büyüklerindendir. Normal ağırlıktaki erkeklerde vücut ağırlığının %15-20 sini, normal ağırlıktaki bayanlarda ise %20-25 ini yağ dokusu oluşturur. Yetişkin memelilerde yağ dokusu adiposit olarak adlandırılan büyük oranda lipit dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur ve fibroblast, lökosit, makrofaj ve preadiposit (henüz yağ ile dolmamış yağ hücresi) gibi bazı yapısal hücreler de içerebilir.^{11, 12}

Yağ hücresi ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılar ve bu salgı ürünleriyle endokrin, parakrin ve otokrin yolla diğer hücrelerle haberleşir. Yağ dokusu içinde bulunan prekürsör hücreler; glukokortikoidler, insülin ve triiyodotronin gibi adipojenik hormonlarla stimüle olabilir. Yağ dokusu sempatik sinir sistemi tarafından innerve edilir. Bu sayede enerjinin depolanması ya da harcanması düzenlenir. Epinefrin, glukagon ve ACTH lipolitik; insülin, prostaglandinler antilipolitik etkilidir.

İlk başlarda yağ dokusunun sadece trigliserit depoladığı ve termogenezi sağladığı düşünülse de yağ dokusunun bu görevleri dışında aktif bir endokrin bez gibi davranıp pek çok biyoaktif peptid ve hormonu salgıladığı anlaşılmıştır. Yağ dokusu ve hücrelerinin genel olarak metabolizma ve immünite üzerine etkileri vardır. Metabolizma üzerine etkileri; besin alımı, enerji dengesinin düzenlenmesi, insülin aktivasyonu, lipid ve glukoz metabolizması, anjiogenez ve damarsal yapılanma, kan basıncının düzenlenmesi ve koagülasyondur. İmmünite üzerine etkisi ise salgıladığı bir takım enflamatuvar ve pro-inflamatuvar maddelerle olmaktadır.^{13, 14}

Yağ dokusunun enerji depolamak dışındaki fonksiyonlarının ortaya çıkmasıyla birlikte önemi gittikçe artmaktadır. Pek çok hastalığında yağ dokusu fonksiyonu ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Özellikle artan yağ kitlesi ile tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon ve astım gibi pek çok metabolik ve immünolojik hastalığın ortaya çıkması da bu durumu ispatlamaktadır. Yağ dokusu adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan proteinler içerir ve bu proteinlere ‘adipokin ya da adipositokin’ denir. Adipokinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu maddelerin vücut dengesinde, immün cevapta, kan dolaşımında ve steroid metabolizmasında rol oynadığı bilinmektedir. Yağ dokusunda üretilen adipositokinler arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazını sağlar.^{12, 14, 15}

Vaspin visceral yağ dokusundan salınan glukoz ve lipid metabolizmasında düzenleyici rol oynayan yeni bir adipositokindir. 2005 yılında tanımlanmıştır. Serin proteaz inhibitör(serpin) ailesindendir. Vaspin ilk olarak human metabolik sendrom için önemli bir model olan abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize tip 2 DM’li hayvan modeli olan Otsuka Long–Evans Tokushima Fatty (OLETF) sıçanların visseral adipoz dokusundan obezite ve insülin plazma

konsantrasyonları pik seviyeye ulaştığında izole edilmiştir.¹⁶

Literatür taramasında prednizolon kullanımı ve serum vaspin seviyeleri arasındaki ilişki ile ilgili bilgilere rastlamadık. Bu nedenle çalışmamızın amacı; çeşitli dozlarda prednizolon kullanımının serum vaspin seviyelerine etkisini araştırmak ve klinik çalışmaları yön vermektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, böbrek üstü bezlerinde adrenokortikotrop hormon (ACTH) kontrolü altında kolesterolden sentez edilen ve kana salınan hormon yapısında maddelerdir. Sentezlenen ve ilaç olarak kullanılan analogları da vardır.

2.2. Glukokortikoidlerin Biyosentezi:

Adrenal bezin medulla ve korteks olmak üzere iki kısmı vardır. Sempatik sistem hormonları (katekolaminler) adrenal medulladan salgılanırken, kortikosteroidler ise adrenal korteksten salgılanır. Adrenal korteksin üç zonu bulunmaktadır; zona glomerulosa, zona retikularis ve zona fasikülata.

Bunların her birinden farklı fizyolojik etkinlik gösteren hormonlar salgılanır:

- **Zona glomerulosa:** Mineralokortikoidler (aldosteron, kortikosteron)
- **Zona retikularis:** Zayıf androjenler (dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron sülfat, Δ -4 androstenedion ve 11 β -hidroksiandrostenedion)
- **Zona fasikülata:** Glukokortikoidler (kortizol ve kortizon)

Steroid hormon sentezi 4 basamakta yapılır ve çeşitli fonksiyonları olan oksidazlar(sitokrom P450 enzimleri) tarafından katalize edilir. Adrenal korteks hücresi, esas olarak ekzojen kolesterolü kullanarak kortikosteroid sentezi yapar. Yani kolesterol kaynağı reseptör aracılı endositozla dışarıdan alınan düşük dansiteli lipoproteindir. Düşük dansiteli lipoproteini kolesterol esteraz enzimi serbest kolesterol haline getirir. P450 enzimi kolesterol yan zincirini koparır ve pregnonolon oluşur. İzomerizasyon ve dehidrojenasyon işlemleri ile ara ürün olan progesteron oluşur. Steroid hidroksilaz enzimleri ile steroid yapımı tamamlanır.^{1, 2, 7, 17} Glukokortikoid üretimini hipotalamo-hipofiz aksı düzenler. ACTH kortizol üretimi ve sekresyonunu başlıca uyaran ve kontrol

eden hormondur. ACTH ön hipofizde sentez edilir ve kortekste zona fasikülata ve zona retikularisi stimüle ederek glukokortikoid ve androjenlerin sentezi ve salgılanmasını uyarır. ACTH yokluğunda bu iki tabaka atrofiye uğrar. ACTH adrenal androjenler ve mineralokortikoidlerin üretimini de uyarır.^{2, 9, 18}

Sempatik sistem hormonları(katekolaminler) adrenal medulladan salgılanırken, kortikosteroidler ise adrenal korteksten salgılanır.

ACTH'nin etkisi hızlıdır. Salınımından birkaç dakika sonra adrenal venlerde kortizol yoğunluğu artar.^{9, 18}

ACTH sekresyonunu başlıca uyaran etkenler hipotalamustan salgılanan kortikotropin salıcı hormon (CRH) ve arginin vazopressindir. Katekolaminler, angiotensin II, serotonin ve vazoaktif intestinal peptid diğer ACTH uyarınlardır. Transforming growth faktör- β (TGF- β) gibi baskılayıcı ya da IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α gibi salınımını artırıcı olan bazı inflamatuvar sitokinler de ACTH salınımı üzerine etkilidir.^{8, 9}

2.2.1. Gün İçi Ritim

Kortizolun sentez ve bazal salgılanma hızı gün içi değişim gösterir. Bu durum CRH ve ACTH'ın bazal salgılanma hızının günüçi ritim göstermesine bağlıdır. Normal uyku döngüsü olan kişilerde sabah saat 4-8 arası kortizol salgılanma hızı ve plazma düzeyi (180 ng/ml) pik yapar. Gece yarısı ile sabah saat 9 arasında günlük salgılanmanın %70'i yapılır. Salgı öğleye kadar hızlıdır ve öğleden sonra yavaş bir şekilde düşer. Gece yarısından sonra minimum düzeydedir (40 ng/ml). Sabaha karşı uyku sırasında hızla yükselir. Sabah 6-8 arası en yüksek düzeydedir.

Endojen ve ekzojen glukokortikoidlerin ACTH salgısı üzerine inhibisyon etkilerinin derecesi de gün içi ritim gösterir. Bu nedenle glukokortikoid ilaçlar ACTH

salgısının en yüksek olduğu sabahın erken saatlerinde verilmesiyle ACTH sentezini en az derecede inhibe ederler.^{2, 9, 18}

2.3. Glukokortikoidlerin Farmakokinetik Özellikleri

2.3.1. Dağılım ve Metabolizması

Kortizon ve analogları gastrointestinal kanaldan %45 oranında absorbe olurlar. Kortizol başlıca glukokortikoiddir. Plazmada total kortizolün %5-10'u aktif, %90-95'i inaktif (proteinlere geri dönüşümlü bağlı) formda bulunur ve başlıca kortizol bağlayan globülin (KBG) ve albümine bağlanır. Kortizol lipofilik özelliği nedeniyle hücreleri pasif olarak geçer ve glukokortikoid reseptör tip II'ye bağlanır. Glukokortikoid-reseptör kompleksi hücre çekirdeğine girer ve doğrudan spesifik DNA bölgesine bağlanarak transkripsiyondaki etkilerini inhibisyon ya da aktivasyon olarak gösterir.

Biyolojik olarak inaktif prehormon olan kortizon karaciğerde aktif metaboliti olan hidrokortizona (kortizol) indirgenir. Bu dönüşümün yarılanma ömrü 30 dakika kadardır. Aynı şekilde prednizon prednizolona indirgenir. Böylelikle etkinlik kazanır ve bu dönüşüm daha hızlı olur.

Glukokortikoidler esas olarak karaciğerde metabolize olup inaktif metabolitlerine dönüşür. Kortizolün yarılanma ömrü 90 dakikadır.

Glukokortikoidlerin konjuge metabolitleri suda çözünür ve böbrekten ıtrah edilirler. Tetrahidrokortizol glukuronat kortizolün ana metabolitidir. Kortizol bir dehidrogenaz enzimi yardımı ile kısmen kortizona oksitlenir.^{1, 2, 7}

Sentetik glukokortikoidler ağızdan alındıklarında mide-barsak kanalından genellikle tam olarak absorbe edilirler ve maximum kan düzeylerine 2-8 saat sonra ulaşırlar. Plazma eliminasyon yarılanma ömürleri 90-180 dakikadır.^{1, 2, 7}

Sentetik glukokortikoidler doğal glukokortikoidler gibi plazmada büyük ölçüde (%95) KBG (transkortine) bağlanırlar. Transkortinin glukokortikoidlere karşı afinitesi

fazladır fakat plazma miktarı ve bağlanma kapasitesi kısıtlıdır. Yüksek doz ilaç verildiğinde transkortin doyurulur ve serbest fraksiyon oranı artar. Ayrıca glukokortikoidler albümine de bağlanırlar. Albümine bağlanma oranı ilacın çeşidine göre değişir ve bu oran yüksek değildir. Hidrokortizon en fazla bağlananlardan ve %80 oranında bağlanır. Plazma albümini düşük olan hastalar plazma albümini normal olan kişilere göre glukokortikoid ilaçlara daha duyarlıdır.^{1, 2, 7}

Sentetik glukokortikoidlerin günüçi ritmi taklit edecek şekilde sabahları verilmesi tavsiye edilir. Metabolize edilmesi doğal glukokortikoidler gibi ve onlara benzer yollardan karaciğerde olur. Birçoğunun metabolizmasında CYP3A4 enzimi rol oynar. Metabolitleri ve değişmeden kalan az miktardaki ilaç böbreklerden ıtrah edilir.¹⁻³

2.4. Kullanım Alanları

Glukokortikoidler temel olarak adrenal korteks fonksiyon bozukluklarında yerine koyma (replasman) tedavisinde, teşhis amacıyla hipotalamus-hipofiz-adrenal korteks ekseninin bozukluklarında ve herhangi bir adrenal ya da endokrin bozukluk olmadığı durumlarda kullanılırlar. İnflamatuvar hastalıklarda, ağrı sendromlarında, alerjik reaksiyonlarda ve organ transplantasyonlarında vücudun organı reddetmemesi için immün supresif olarak kullanılırlar.

Konjenital adrenal hiperplazi, artritler, vaskülitler, romatik kardit, cilt hastalıkları (egzema, sebore dermatit), göz hastalıkları, anafilaktik reaksiyonlar, şok, bronşiyal astım, karaciğer hastalıkları (kronik aktif hepatit), nörolojik hastalıklar (intrakranial basınç artışı, beyin ödemi, akut omurilik zedelenmesi) ve böbrek hastalıkları (nefrotik sendrom), lösemi, lenfoma, otoimmün hemolitik anemi, idiopatik trombositopenik purpura, tiroidit, prematür doğum öncesi anneye uygulanım da kullanım alanlarındandır.¹⁻³

Sistemik ve lokal uygulama yolları vardır. Sistemik olarak oral, parenteral,

intramuskular ya da subkutan olarak uygulanır. Lokal olarak ise eklem içi, cilt üzeri, bronş yolu ve göz damlası şeklindedir. Enflamasyonlu birçok cilt hastalığında perkutan yolla krem, pomad, sprey ve solüsyonlar şeklinde uygulanır. Özellikle dermatitlerin akut tedavisinde başlıca tercih edilen ilaçlardır.^{2, 7}

2.5. Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Kortizol ve onun farmakolojik olarak benzeri olan sentetik glukokortikoidlerin etkileri kendi başına bir etki başlatmaktan çok diğer hormonların başlatmış oldukları etkileri artırır, bu etkilerin daha fazla meydana gelmelerini sağlarlar. Bazen de bu etkileri inhibe ederler.

Genel olarak; glukoz metabolizması, lipid metabolizması, protein metabolizması, kemik ve kalsiyum metabolizması, hematopoietik sistem, kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi, antienflamatuvar, immünsupresif etkileri, çizgili kaslar üzerine etkileri, büyüme inhibisyonu, diğer endokrin bezler üzerine etkileri vardır.

2.5.1. Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri

Glukokortikoidler (GC) glukoz metabolizmasında önemli rol oynar. Karaciğerde glukoz yapımını arttırırlar ve periferik dokularda insülin-bağımlı glukoz kullanımını azaltırlar. Ancak, hücre fonksiyonu üzerine etkileri karışıktır.

Değişik GC'lerin karbohidrat metabolizması üzerine etkileri farklıdır. Hidrokortizon, karbohidrat metabolizmasını kortizon ve kortikosterondan daha fazla etkiler. Sentetik steroidlerden prednizon hidrokortizona göre 3.5-4 kat, deksametazon ise hidrokortizona göre 30 kat daha etkilidir.

Karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi uyarırlar. Glukoneogenezde rol alan hormonları uyarırlar, periferik insülin direnci ile glukozun hücrelere girişini inhibe ederler. Bu etkiler sonucu olarak da kan şekeri artar.

GC'ler karaciğerde glukoneogenezi birkaç mekanizmayla arttırırlar. Steroidlerin

neden olduğu proteoliz ve lipoliz sayesinde alanin ve gliserol karaciğerde substrat olarak kullanılırlar. Ayrıca, GC'ler glukoneogeneizde rol oynayan enzimleri indüklerler. GC'ler, yağ ve kas dokusu gibi periferik dokularda ise hücrelere glukoz alımı ve kullanımını inhibe ederler. Ayrıca, insülin aktivitesini hem reseptör, hem de post-reseptör düzeyde inhibe ederler. Bazı çalışmalarda, GC'lerin insülin reseptörü üzerindeki inhibe edici etkilerinin akut olduğu, uzun süreli GC kullanımından sonra reseptör fonksiyonlarının normale döndüğü ve insülin rezistansının düzeldiği gösterilmiştir.⁴⁻⁶

2.5.2. Yağ Metabolizması Üzerine Etkileri

Glukokortikoidler yağ metabolizması üzerine etkileri iki grupta ele alınır. Birincisi cushing sendromunda olduğu gibi hiperkortizolizmde gerçekleşen vücut yağ dağılımı değişiklikleridir. İkincisi de adipoz dokularda diğer hormonların etkilerini artırıp lipolizi sağlayarak serbest yağ asitlerini artırmalarıdır.

Glukozun yağ hücrelerine girişini azaltırlar. Lipolitik hormonları uyarak lipolizi artırır. yüksek dozda verildiklerinde lipolizi artırır ve insülinin antilipolitik etkisini antagonize ederler ve iştahı artırır. Serbest yağ asidi ve gliserolün adipositlerden çıkışını ve enerji için kullanımını artırır.^{8,9}

GC'ler aşırı salgılandıklarında veya ilaç olarak yüksek dozda verildiklerinde insülin düzeyini yükseltirler ve iştahı artırmaları nedeniyle lipojenik etki de yaparlar. Lipolitik ve lipojenik etki sonucu yağın vücutta dağılımı değişir. Yağ enseye ve supraklavikular bölgeye birikir. Yüzde ciltaltı yağ dokusu artar. Fakat ekstremitelerde ciltaltı yağ dokusu ve kasları eritirler. Bufalo hörgücü, aydede yüz gibi cushingoid görünüm olur.^{7,10}

2.5.3. Protein Metabolizması Üzerine Etkileri

Glukokortikoidler karaciğerde protein sentezini artırırken vücudun diğer

dokularında inhibe ederler. Çizgili kaslar ve doku hücrelerine aminoasit girişini azaltırlar. Bu sayede antianabolik etki gösterirler ve plazma aminoasit düzeyleri yükselir. Katabolik etkilerinden dolayı başta çizgili kaslar ve bağ dokusu olmak üzere vücudun çeşitli dokularında proteolizi uyararak protein yıkımını artırır. Aminoasitler dokulardan karaciğere taşınır ve glukoza dönüşürler. Karaciğerde glikojen olarak depolanırlar. Aynı zamanda üre ve amonyak oluşumu artar, idrarla amonyak kaybı olur ve azot bilançosu negatifleşir. Anabolik etki azalırken kas yıkımının ve negatif nitrojen dengesinin olduğu katabolizma artar. Osteoporoz meydana gelir. Yüksek doz verilmesi büyüme hormonu salgılanmasını inhibe eder, çocuklarda büyüme yavaşlar. Deri atrofisi meydana gelir, çürük ve strialar oluşur.^{9, 19}

2.5.4. İmmünolojik ve Antienflamatuvar Etkileri

Glukokortikoidler en güçlü antienflamatuvar ilaçlardır. Akut ve kronik enflamasyonda inhibisyon etkileri enflamasyon etkeninden (mikroorganizma, ısı, kimyasal etkenler, immünolojik saldırı vs.) bağımsızdır. Bu özellikleri sebebiyle en çok reçete edilen ilaçlardandır. Enflamasyonu inhibe mekanizması in vitro olarak açıklanmıştır fakat klinik uygulamada hala tam olarak bilinmemektedir.

Tablo 2.1. Steroidlerin etkinlikleri

Bileşik	Antienflamatuvar etki	Na tutuş gücü
Hidrokortizon	1	1
Kortizon	0.8	0.8
Prednizon	4	0.8
Prednizolon	4	0.8
9-α fludrokortizon	10	125
Metilprednizolon	5	0.5
Betametazon	25	0
Deksametazon	25	0
Fludrokortizon	10	400
Aldosteron	0.1	400
Triamsinolon	5	0

Glukokortikoid ilaçlar akut ve kronik enflamasyon olayını suprafizyolojik dozlarda (> 300 mg hidrokortizon) inhibe ederler. Enflamasyonun zararlı bir savunma mekanizması olarak engel oluşturduğu durumlarda ilaç olarak tercih edilirler. Yerine koyma tedavisindeki düşük dozlarda antienflamatuvar etkileri belirgin değildir.

GCler ödem, kızarıklık, sıcaklık, ağrı ve fonksiyon kısıtlanması gibi iltihabın ortak özelliklerini oluşturan belirtileri ortadan kaldırırlar. İltihabın erken histolojik belirtileri olan kapiller dilatasyon, damar çeperinde fibrin çökmesi, lokal ödem, lökositlerin iltihap alanına migrasyonu ve fagositik etkinlik artması; iltihabın geç histolojik belirtilerini oluşturan fibrozis, kapillerlerin proliferasyonu, kollojen birikmesi ve nedbeleşme gibi olayları inhibe ederler. Fakat hastalığın altında yatan ve enflamasyonu tetikleyen patolojik olayları etkilemezler.^{7, 20}

Antienflamatuvar etkilerini üç ana başlıkta toplayabiliriz:

- Kapiller geçirgenliği azaltarak nötrofil lökositlerin, monositlerin ve makrofajların enflamasyon alanına göçünü inhibe ederler.
- Makrofajların ve granülositlerin lezyonlu kapiller endotele adezyonunu zayıflatarak ödemi ve çeşitli vazoaktif maddelerin dokularda serbestlenmesini baskırlar.
- Lenfosit proliferasyonu, aktivasyonu ve farklılaşmasını, makrofajların lenfositlere antijen sunmasını inhibe ederler.^{7, 20}

GCler lenfosit, monosit, makrofaj, eosinofil, nötrofil, mast hücreleri ve bazofilleri etkilerler. Dolaşımdaki monositlerin, T hücrelerin, eozinofillerin ve bazofillerin sayılarını azaltırlar, nötrofil sayısını ise artırır. Dolaşımda lenfositler azalırken, karşıt olarak granülositler artar, enflamatuvar alanlara nötrofil göçü inhibe olur ve böylece lokal enflamatuvar reaksiyon azalır. Özellikle antijene bağlı T lenfositlerin rol oynadığı hücrel immün yanıtı suprese ederler.

Glukokortikoidlere yüksek duyarlılığı olan ve enflamasyon gelişiminde etkili olan sitokinler aracılığıyla otokrin, parakrin ve endokrin etkiler gösteren immün sistem hücrelerinde iletişimi, bu hücrelerin üretimini ve etkinliklerini inhibe ederler. Glukokortikoidler lipokortin başta olmak üzere bazı proteinlerin sentez hızını artırarak prostoglandin ve sitokin üretimini baskırlar. Lipokortin membrana bağlı fosfolipitlerin araşidonik aside dönüşümünü sağlayan fosfolipaz A2 enzimini inhibe eder. Böylece antienflamatuvar etki gösteren proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, interferon- γ , TNF- α), kemokinler, eikozanoidler, bradikinin ve göçü inhibe edici faktör inhibe olur. Aynı anda IL-1 reseptör agonisti, TNF reseptör, IL-10 ve transforming growth faktör- β gibi antienflamatuvar faktörlerin üretimini uyarır. Bu antienflamatuvar aktivite siklooksijenaz-2 ve uyarılabilir nitrik oksit(NO) sentaz üretimi inhibisyonu ile tamamlanır.²¹

Yüksek doz GC, çeşitli büyüme faktörlerinin fibroblastlar üzerine mitojenik etkilerini ve bu hücrelerin proliferasyonunu inhibe eder. Böylece enflamasyon bölgesindeki onarım ve yara iyileşmesi gecikir.^{2, 22}

İmmüsupresif etki mekanizması antienflamatuvar etki mekanizmasına benzerdir. İmmün sataşma sonucu monosit, makrofaj ve endotel hücreleri aktive olur ve sitokin salgırlar. Glukokortikoid ilaçlar bu mekanizmayı inhibe ederler. Hücrel immün yanıt olarak enflamasyon bölgesindeki hücreleri, proinflamatuvar mediyatörlerin etki ve üretimini inhibe ederler. Antikor üretimi glukokortikoidlerin inhibisyonuna daha az duyarlıdır. GCler yüksek dozda IgE, IgG ve IgM oluşumunu yani antijen sataşmasına bağlı humoral immün yanıtı bozarlar.^{2, 22}

Glukokortikoidlerin immüsupresif etkileri IL-10'nun biyolojik etkileri ile benzerdir. Bu sebeple etkilerinin IL-10 üretiminin stimölasyonu aracılığıyla geliştiği de düşünölmektedir.^{2, 22}

2.6. Glukokortikoidlere Bağlı Oluşan Yan Tesirler

Glukokortikoidler (GC), birçok akut ve kronik hastalık tedavisinde geniş kullanım alanı olan ilaçlardır. Fizyolojik dozların üzerinde kullanımı kullanım süresi ve doza bağlı olarak istenmeyen yan tesirlere de sebep olmaktadır.

En sık görülen yan tesirler; iyatrojenik cushing sendromu, psişik bozukluklar, peptik ülser oluşumu, yara nedbeleşmesinde gecikme, enfeksiyonların kolay gelişmesi, ciltte atrofi, diyabet oluşumu, oküler bozukluklar, miyopati ve halsizlik, büyümenin supresyonu, hematolojik değişiklikler, intrakraniyal basınç yükselmesi, hiperkoagülasyon, ateroskleroz gelişiminin hızlanması, konvülsiyonlar, baş ağrısı ve impotanstır.^{2,3}

Glukokortikoid ilaçlar doğal hormon olan kortizol gibi ön hipofizdeki kortikotrop hücreleri inhibe ederek ACTH salgılanmasını azaltırlar. Bu supresyonun derecesi dozla orantılıdır. Uzun süren tedavilerde ACTH salgılanmasının devamlı supresyonu adrenal korteksin atrofisine neden olur. Bu sırada vücut enfeksiyon, travma, cerrahi girişim gibi stres yapan etkenlere maruz kalırsa mutlaka glukokortikoid tedavisi başlanmalıdır. Baskılama gücü glukokortikoid etki gücünden bağımsızdır. Betametazon ve deksametazon en uzun supresyon yapan glukokortikoidlerdir.^{2,9}

Yan etkilerden en sık karşılaşılanı hiperglisemidir. Glukokortikoidler var olan diyabeti kötüleştiribildikleri gibi, steroide bağlı diyabet gelişimine de neden olabilirler.^{4, 23, 24}

Steroide bağlı hipergliseminin süresi kullanılan steroidin etki süresine bağlıdır.²⁵ GClerin etkisi geçici ve geri dönüşlüdür.^{4, 26}

2.7. Kontrendikasyonlar

Kesin kontrendikasyonlar ve düşük kontrendikasyonlar olarak ikiye ayrılır.

Aktif, iyileşmiş ya da kısmen iyileşmiş tüberküloz, oküler herpes simpleks, primer glokom, akut psikoz ve alerji kesin kontrendikasyondur.

Gastroduodenal ülser, cushing sendromu, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, tromboembolitik eğilim ve tromboflebit, canlı aşılarla aşılama yapıldığında, kardiovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, osteoporoz, akut veya kronik enfeksiyonlar ve gebelik (ilk trimester) düşük kontrendikasyondur.^{7, 20}

2.8. Glukokortikoid İlaç Türleri

2.8.1. Hidrokortizon ve Kortizon

2.8.1.1. Hidrokortizon (Kortizol)

Doğal glukokortikoidlerin en önemlisidir ve bitkisel steroidlerden sentez edilir.

Gastrointestinal kanaldan iyi emilir. Ağızdan alındığında etkisi 12-14 saat sürer. Plazma yarılanma ömrü 70-90 dakika kadardır. İntramüsküler olarak daha yavaş absorbe edilir ve etkisi daha uzun sürer. Tablet, krem, losyon, merhem, kulak damlası, burun damlası ve göz damlası şeklinde de uygulama yolları vardır.

Hidrokortizon asetat ve hidrokortizon hidrojen süksinat (hemisüksinat) da hidrokortizonun suda çözünen ve çözünmeyen esterleridir. İntraartiküler ve intravenöz olarak kullanılır.^{1, 20}

Kortizon asetat: Kortizon asetat bir pre-drogdur ve karaciğerde hidrokortizona dönüşerek glukokortikoid etkinlik kazanır. Bu nedenle lokal olarak uygulandığında etkisizdir ve lokal kullanılmaz. Gastrointestinal sistemden iyi absorbe olur. İntramüsküler(i.m.) olarak absorpsiyonu yavaştır ve etkisi 24 saatten fazla sürer. Etki süresi oral yoldan 6-8 saattir. Etkisi daha hızlı başladığı için oral yol i.m. yola tercih edilir.

2.8.2. Sentetik Glukokortikoidler

Hidrokortizon ve kortizon gibi doğal glukokortikoidler glukokortikoid etkilerinin

yanında belirgin mineralokortikoid etki de gösterirler. Yerine koyma tedavisi dışında kalan endikasyonlarda bu etki istenmeyen sonuçlar oluşturur. Bu nedenle mineralokortikoid etkisi çok düşük olan ya da hemen hemen hiç olmayan yeni glukokortikoidler sentez edilmiştir. Bunlar glukokortikoidlerin ana bileşiği olan hidrokortizona göre kimyasal yapı, etki süresi, suda çözünürlük ve uygulama yolu çeşitliliği gibi farklılıklar gösterir. Bütün bileşikler vücutta hidrolizle ana bileşiğe dönüşüp etkinlik kazanırlar.^{1, 20}

Prednizon ve metilprednizolon gibi kısa etkili ilaçlar; gerektiğinde dozun azaltılmasına ve güneşirı tedaviye uygun olmaları nedeniyle daha uzun etkili olan glukokortikoidlere tercih edilir.

Parenteral olarak kullanılan glukokortikoidler, hidroksilli (alkol şeklinde) steroidlerdir ve suda çözünmezler. Fosfat veya süksinat esterlerinin sodyum tuzları suda çözünür. Sudaki solüsyonu intravenöz ve diğır yollardan enjekte edilebilir ve vücutta kolayca hidrolize edilerek aktif steroide dönüşürler. Asetat, diasetat, hekzaasetonid ve pivalat esterleri suda pek çözünmezler. Bunların süspansiyonu veya yağlı solüsyonu doku içine (ciltaltı veya intramüsküler) enjekte edilebilir. Dokuda hidrolizle steroidin serbest hale geçmesi ve absorpsiyonu yavaş olması sebebiyle bir enjeksiyondan sonra etkileri günlerce hatta haftalarca sürebilir.^{1, 20}

2.8.2.1. Prednizon

Ön ilaçtır ve karaciğerde prednizolona dönüşerek etkinlik kazanırlar. Sistemik yolla verilmelidir. Lokal uygulandığında etkisi yoktur. Tablet şeklinde ağızdan kullanılırlar.

2.8.2.2. Prednizolon

Prednizolon kimyaca Δ^1 -hidrokortizondur Antienflamatuvar, hormonal ve metabolik etkileri bulunan güçlü bir glukokortikoiddir. Adrenokortikal yetmezlik

durumlarında tamamlayıcı tedavi olarak kullanılır. Birçok hastalıkta güçlü antienflamatuvar etkileri için kullanılır. Genellikle tablet olarak ağızdan alınır. Lokal uygulamaya özgü krem, pomad ve losyon şeklinde preparatları da vardır. Plazma yarılanma ömrü 3.2 saattir. Maksimum oral dozu 60-80 mg/gün'ü, maksimum intravenöz dozu 1 gr/gün'ü geçmemelidir.

Asetat esteri intraartiküler ve intramüsküler olarak kullanılır. Bütilasetat ve pivalat esteri intraartiküler enjeksiyon ya da yumuşak doku içi infüzyon şeklinde kullanılabilir. Sodyum fosfat esterinin suda çözünürlüğü yüksektir ve IV, IM, IA olarak kullanılır. Sodyum hemisüksinat esteri de IV veya IM olarak uygulanır.^{1,2}

Prednizolon; artritler, vaskülitler, immün supresif olarak malign tümörler, hematolojik hastalıklar (trombositopeni, ağır anemiler, otoimmün hemolitik anemiler), hiperkalsemi durumları (D vitamini zehirlenmesi, myolema), nörolojik hastalıklar, ağızdaki aftöz durumlar, bakteriyel menenjit, aspirasyon pnömonisi, ağır tifo ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları (ülseratif kolit, crohn) başlıca kullanım alanlarıdır.^{1,2}

Prednizolon asetat, prednizolon butilasetat, prednizolon pivalat, prednizolon sodyum fosfat, prednizolon sodyum hemisüksinat

2.8.3. Diğer Glukokortikoid Çeşitleri

2.8.3.1. Metilprednizolon

Glukokortikoid aktivitesi kortizole göre 4-5 kat fazladır. Mineralokortikoid özellik taşımaz.

2.8.3.2. Deksametazon

Metilprednizolon türevidir. Tablet olarak kullanılır. Yarılanma süresi 3 saat olan ve plazma proteinlerine en az bağlanan glukokortikoiddir.

2.8.3.3. Betametazon

Metilprednizolon türevidir. Genellikle krem şeklinde lokal olarak uygulanır.

2.8.3.4. Fludrokortizon Asetat

Adrenal korteks yetmezliğinde yerine koyma tedavisinde kullanılır. Güçlü mineralokortikoid etkisiyle bu gruptaki ilaçlardan ayrılır. Tablet şeklinde ya da lokal olarak kullanılır.

Budesonid: Sadece lokal olarak uygulanır. Bronşiyal astım, dermatolojik lezyonlar ve rinit tedavisinde kullanılır.

2.8.3.5. Triamsinolon

Sindirim sisteminden iyi absorbe edilir. Yarılanma ömrü 5 saattir. Tablet şeklinde kullanılır.^{1, 2}

2.9. Yağ Dokusu

2.9.1. Yağ Dokusu İle İlgili Genel Bilgiler

Yağ dokusu yağ hücrelerinin baskın olduğu, lipit sentezi ve depolanması için özelleşmiş bir bağ dokusudur ve enerji ihtiyacına bağlı, yaşam boyu sürekli değişkenlik gösteren organizmanın en büyük enerji kaynağıdır. Vücuttaki organların en büyüklerindendir. Normal ağırlıktaki erkeklerde vücut ağırlığının %15-20 sini, normal ağırlıktaki bayanlarda ise %20-25 ini yağ dokusu oluşturur.

Yetişkin memelilerde yağ dokusu adiposit olarak adlandırılan büyük oranda lipit dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur ve fibroblast, lökosit, makrofaj ve preadiposit (henüz yağ ile dolmamış yağ hücresi) gibi bazı yapısal hücreler de içerebilir. Yağ hücreleri (adipositler) karbonhidratlardan direkt yağ yapabilir ya da mikropinositozla kandan alabilirler. Yağ dokusu vücudun ısı yalıtımını sağlar, aynı zamanda diğer dokular arasındaki boşlukları doldurur ve bazı organların yerlerinde tutulmasını sağlar.^{13, 14, 27, 28}

Yağ hücreleri, yağ dokusunun başlıca hücresidir. Küçük kan damarlarıyla yakın ilişkili adipositler tek olarak ya da kümelenmiş şekilde bulunduklarından üzüm

salkımına benzerler ve yüzebilme özelliklerinden dolayı diğer hücre tiplerinden kolaylıkla ayırdedilebilir.

Adipogenez bireyin hem prenatal hem de postnatal evrelerinde meydana gelir ve yaş ilerledikçe azalır. Fetal dönemin 15. haftasından sonra fibroblastlar mitozla çoğalarak preadipositlere dönüşürler. Yaşamın ilk 2 yılında preadipositler yağ hücrelerine dönüşür ve en çok bu dönemde büyüklük ve sayı olarak değişime uğrarlar. Yağ hücre sayısı puberteye kadar artmaya devam eder ve puberteden itibaren mitoz görülmez, yağ hücreleri sayıca artmaz, sadece hücre büyüklüğü değişir.¹¹

Yağ hücresi ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılar ve bu salgı ürünleriyle endokrin, parakrin ve otokrin yolla diğer hücrelerle haberleşir. Yağ dokusu içinde bulunan prekürsör hücreler; glukokortikoidler, insülin ve triiyodotronin gibi adipojenik hormonlarla stimüle olabilir. Yağ dokusu sempatik sinir sistemi tarafından innerve edilir. Bu sayede enerjinin depolanması ya da harcanması düzenlenir. Epinefrin, glukagon ve ACTH lipolitik; insülin, prostaglandinler antilipolitik etkilidir.^{13, 14, 27, 28}

Yağ dokusu, hücrelerinin içerdikleri lipit damlacıklarına göre 2' ye ayrılabilir:

- uniloküler (beyaz) yağ dokusu
- multiloküler (kahverengi) yağ dokusu

2.9.1.1. Kahverengi (Multiloküler) Yağ Dokusu

Küçük memelilerde ve neonatal dönemde insanlarda bulunan kahverengi yağ dokusu, çoğunlukla çocukluk döneminde kaybolur. Preadipositler fetüste ve yenidoğanda kahverengi yağın olgun multiloküler adipositlerine farklılaşabilirler. Kahverengi yağ dokusu çok sayıda kan damarı ve sempatik adrenerjik sinir lifi içerir.

Kahverengi yağ dokusunun temel görevi yenidoğanda enerjiyi depolamak yerine koruyucu bir mekanizma olarak ısı oluşumunda harcamak yani termogenezdır. Yenidoğan ağırlığının %2-3'ü kahverengi yağ dokusudur, ancak sonradan ısı düzenleme

mekanizmasının devreye girmesiyle beraber kahverengi yağ dokusu beyaz yağ dokusuna dönüşür.^{27, 29-31}

Kahverengi yağ dokusunu oluşturan multiloküler hücreler tipik olarak birçok küçük lipid damlacığı içerir. Bu dokunun hücreleri mikroskopik olarak bol miktarda küresel, oval ya da iplikli formda ve sıkı paketlenmiş “uncoupling protein–1 (UCP-1)” içeren mitokondri ve lipokrom pigmenti taşıdığından çıplak gözle bakıldığında kahverengi olarak görünür. Isı dengesini korumak için yaygın kapiller ağa sahiptir.

Kahverengi yağ dokusu vücutta boyun, omuzlar, sırt, perirenal bölgede, paraaortik bölgede, toraksta, intraskapüler aralıkta, karında ve intraperitoneal alanda bulunur.^{28, 29, 31, 32}

2.9.1.2. Beyaz (Uniloküler) Yağ Dokusu

Beyaz yağ dokusu adipositleri gelişimleri sırasında birçok küçük damlanın birleşmesiyle oluşan bir uniloküler yağ damlasına sahiptir. Adipositler trigliserit olarak isimlendirilen nötral yağ sentezi, depolanması ve mobilizasyonu için özelleşmişlerdir. İnsülin gibi hormonlar ve adipoz dokuyu innerve eden sempatik sinir sistemi bu aktiviteleri kontrol eder. Beyaz yağ dokusu derinin subkutanöz tabakasında ve intraperitoneal alanda bulunur.^{27, 29, 31, 32}

Preadipositler insülin etkisi altında lipoprotein lipazı (LPL) sentezler ve küçük damlacıklarda yağ biriktirmeye başlarlar. Küçük damlacıklar olgun uniloküler adipositlerin karakteristik özelliği olan büyük tek bir lipid-depolayan damlacığı oluşturmak için birleşirler. Lipid depolayan tek damlacık çekirdeği dışarı doğru iter. Her hücrenin ince kenarlı sitoplazması vardır ve yassılaştırmış perifere yerleşmiş çekirdeği ile bu hücreler tek ve büyük bir lipid damlacığı taşıdıklarından “taşlı yüzük” ya da “mühür yüzüğü” manzarası oluştururlar. Lipid damlacığı herhangi bir hücre içi organel içermez.

Yağ hücresinin %95'i adiposite sarımsı rengini veren karotence zengin trigliserit içerir.^{13, 14, 27, 28, 31}

Beyaz yağ dokusu iki kısımda incelenir;

- viseral yağ (karın boşluğunda iç organlar etrafında yerleşmiş olan yağ; omental yağ)
- subkutan yağ

Vücut yağının % 10 kadarını oluşturan viseral yağ yaşlanma ile % 20 lere kadar artabilir. Viseral yağ dokusu hücre büyüklüğü, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama yönünden subkutan yağ dokusundan farklıdır. Örneğin; interlökin-6 salgılanması viseral yağ dokusunda subkutan yağ dokusuna göre 2-3 kat daha fazladır. Viseral yağ dokusunun kanlanması portal dolaşıma katılır ve viseral yağ dokudan salgılanan yağ asitleri karaciğere gider. Karaciğerde glikoneogenezele diğer enerji kaynaklarına dönüştürülür ya da lipoproteinlere dönüştürülerek tekrar kana verilir. Böylece karaciğer, kas ve yağ hücrelerinde insüline bağlı lipojenik etki azaltılmış olur.

Yağ dokusu ve yağ hücreleri kan damarları ile yakın ilişkilidir ve iyi gelişmiş bir kapiller ağa sahiptir. Yağ dokusu kapillerleri iskelet kası kapillerlerinden daha geçirgendir ve lipoprotein lipaz (LPL) bakımından zengindir. Yağ dokusu hücreleri kendi aralarında, kapiller endotel ve damar düz kas hücreleri ile sürekli iletişim halindedir.^{11, 12, 28}

2.9.2. Yağ Dokusunun Temel Fonksiyonları

Yağ dokusunun;

- Enerjiyi trigliseritlere çevirerek depolama
- İhtiyaç durumunda depo trigliseritleri yağ asidine çevirerek kana verme
- Yağda eriyen vitaminleri depolama

- Fiziksel korunma
- Isı üretimi
- Sinirsel ve endokrin yolla metabolik kontrolü sağlama fonksiyonları vardır.

Otokrin, parakrin ve endokrin etkiye (adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan bazı proteinler –adipokinler- aracılığıyla) sahiptir. Bu maddelerin vücut dengesinde, immün cevapta, kan dolaşımında ve steroid metabolizmasında rol aldığı bilinmektedir.^{11, 13, 14}

İlk başlarda yağ dokusunun sadece trigliserit depoladığı ve termogenezi sağladığı düşünülse de yağ dokusunun bu görevleri dışında aktif bir endokrin bez gibi davranıp pek çok biyoaktif peptid ve hormonu salgıladığı anlaşılmıştır. Yağ dokusu ve hücrelerinin genel olarak metabolizma ve immünite üzerine etkileri vardır. Metabolizma üzerine etkileri; besin alımı, enerji dengesinin düzenlenmesi, insülin aktivasyonu, lipid ve glukoz metabolizması, anjiyogenez ve damarsal yapılanma, kan basıncının düzenlenmesi ve koagülasyondur. İmmünite üzerine etkisi ise salgıladığı bir takım enflamatuvar ve pro-inflamatuvar maddelerle olmaktadır.

Yağ dokusunun enerji depolamak dışındaki fonksiyonlarının ortaya çıkmasıyla birlikte önemi gittikçe artmaktadır. Pek çok hastalığında yağ dokusu fonksiyonu ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Özellikle artan yağ kitlesi ile tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon ve astım gibi pek çok metabolik ve immünolojik hastalığın ortaya çıkması da bu durumu ispatlamaktadır.²⁸

2.9.3. Yağ Hücresi Fonksiyon Düzenlenmesi ve Reseptörleri

Adiposit membranında ve sitoplazmasında bulunan hormon ve sitokinlere ait çeşitli reseptörlere endokrin, parakrin ve otokrin sinyaller gelir. Membranda bulunan reseptörler;

- Hormonlara ait reseptörler (leptin, insülin, TSH, anjiyotensin II gibi),

- Adrenerjik reseptörler ($\beta 1$ ve $\beta 2$, $\alpha 1$, $\alpha 2$ reseptör gibi),
- Lipoprotein reseptörler (VLDL, LDL, HDL gibi) bulunur.

Sitoplazmada ise nükleer reseptörler bulunur. Oluşan sinyaller aracılığıyla bu reseptörlerin uyarılması ile stimülasyon veya inhibisyon olarak hücre fonksiyonları düzenlenir.

Yağ hücresi adrenalin ve noradrenaline, insülden daha duyarlıdır. Adrenalinle uyarıldığında lipolizi artırır. Yağ hücresi bu sinyallerle trigliserit depolar ya da depolanmış olan trigliseridi yağ asidi olarak kana verir. Aynı zamanda bazı büyüme faktörleri, hormonlar ve sitokinler de bu uyarılarla salgılanır. TSH, TNF- α , peroksizom proliferatör-aktif edici faktör(PPAR γ), tiroksin ve glukokortikoid gibi maddeler yağ hücresi proliferasyonuna sebep olurlar.

PPAR γ hücrelerde transkripsiyon faktörü olarak bulunur ve yağ hücresinden salgılanan TNF- α , resistin ve adiponektini transkripsiyonel olarak kontrol eder. Nükleer reseptör ailesindendir. Fibroblastlardan adiposit oluşumundan sorumludur. Yağ asitleri, prostanooidler ve insüline hassas antidiyabetikler gibi ilaçlar bu reseptörü aktive eder. Adiposit farklılaşması ve vücut yağ kütlesi oluşumunda PPAR γ anahtar rol oynar. İnsüline karşı hassasiyet sağlar. Beslenme ve obezite arasındaki ilişkiyi düzenler. Obezlerde subkutan yağ dokusuna kıyasla visceral yağ dokusunda daha fazla PPAR γ bulunur.

LPL(lipoprotein lipaz); diğer hücrelere göre yağ hücresi membranında daha fazla bulunur ve apolipoprotein-E ve kolesterol ester transfer proteini enzimleri sayesinde şilomikronlardan ve VLDL' den yağ asitlerini kopararak hücre içine girmesini kolaylaştırır. Yağ hücresi LPL aktivitesi obezlerde obez olmayanlara göre daha yüksektir. Yağ hücresinde tekrar sentezlenen yağ asitleri trigliserid olarak depolanır.^{11, 12}

2.10. Adipokinler

Yağ dokusu adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan proteinler içerir ve bu proteinlere ‘adipokin ya da adipositokin’ denir. Adipokinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir.^{13, 14}

Bu maddelerin vücut dengesinde, immün cevapta, kan dolaşımında ve steroid metabolizmasında rol oynadığı bilinmektedir. Yağ dokusunda üretilen adipositokinler arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazını sağlar.³³ Bazı durumlarda bu proteinlerin miktarı yağ kitlesinin artışı ile de artmaktadır. Obezitede görülen insülin direncinde bu proteinlerden TNF- α , interlekin-6 ve resistin önemli rol oynar. Yine adiponektin ve leptin gibi adipokinler iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunu uyarak insülinin daha az kullanılmasını sağlamaktadır. Enerji fazlalığı geliştiğinde TNF- α ve resistin gibi adipositlerden salınan faktörlerle yeni adipositlerin oluşumu ve lipid depolanması inhibe edilir.

Enerji açığı geliştiği durumlarda ise, adiponektin ve leptin gibi proteinlerin serum konsantrasyonları düşmektedir. Böylece preadipositlerden yeni adiposit oluşumu uyarılmış olur. Bu yönleriyle adipositokinler enerji dengesinin korunmasıyla ilişkili olup obezite ve beraberinde görülen rahatsızlıkların tedavileri açısından potansiyel hedef moleküllerdir.^{15, 34}

Yağ dokusundan salınan bazı adipositokinler:

- 1- Leptin
- 2- TNF- α
- 3- IL-6
- 4- Makrofaj ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)
- 5- Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)
- 6- Adiponektin

- 7- Adipsin ve asilasyon uyarıcı protein (ASP)
- 8- Rezistin
- 9- Renin anjiyotensin sistemi (RAS) proteinleri
- 10- Fibronektin
- 11- Katepsin
- 12- Osteonektin
- 13- Visfatin
- 14- Apelin
- 15- Ghrelin
- 16- Obestatin
- 17- Omentin
- 18- Vaspın

2.10.1. Visfatin

2005 yılında adipoz dokudan salgılandığı bulunmuştur. Hem visseral hem de subkutan yağ dokusundan sentezlenmektedir. Yağ dokusundan sentezlenmesi ve plazma seviyesi artışı obezite ile paraleldir. Plazma glukoz seviyesini insülin gibi etki ederek düşürdüğü gösterilmiştir. Plazma visfatin seviyesi plazma glukozu ile orantılı olarak yükselmektedir. Yine de visfatinin glukoz hemostazındaki patofizyolojik rolü ile ilgili bilgi yeterli değildir.³⁵

Tip 2 diyabetli hastalarda plazma visfatin seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.³⁶

2.10.2. Adiponektin

Temel olarak yağ dokusundan sentezlenen adiponektin ilk olarak 2002’de tanımlanmıştır. Glukoz ve yağ metabolizmasında görevlidir. Hipoadiponektinemi, birçok insan ve hayvan çalışmasında insülin direnci ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Adiponektinin insülin sensitivitesi üzerine etkisi temel olarak, yağ asitlerinin artmış oksidasyonu ve karaciğer tarafından glukoz üretiminin inhibisyonu sonucu olmaktadır. Özellikle azalmış adiponektin düzeyi artmış visseral yağ dokusu ile yakından ilişkilidir.^{37, 38}

Adiponektin insülin direnci ve obeziteyle ters orantılı olarak güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Özellikle insülin direncinin erken tanınmasında önemli bir belirteçtir.^{39, 40}

2.10.3. Apelin

İlk olarak 1998 yılında tanımlanan apelin, sığır midesinden izole edilmiştir. Apelin sıvı hemostazı, damar formasyonu, kardiyovasküler fonksiyon düzenlenmesi, hücre proliferasyonu, obezite ve metabolik sendrom gibi birçok alanda önemli rolleri vardır.

Apelin insülin etkisiyle yağ dokudan sentezlenmektedir. Plazma apelinini obezitede hiperinsülinizmi ve insülin direnci olan kişilerde yüksek seviyededir.⁴¹ Akut intravenöz apelin enjeksiyonu fare iskelet kasında glukoz kullanımını artırmakta ve kan glukozunu güçlü bir şekilde düşürmektedir. Bu yönüyle apelin insülin direncinin yönetiminde ümit vericidir.⁴²

2.10.4. Resistin

Yağ dokusuna spesifik bir hormon olarak 2001 yılında tanımlanmıştır. Birçok hayvan ve insan deneyinde obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabette hiperglisemi ve hiperinsülineminin resistin salgısını artırdığı gösterilmiştir.⁴³⁻⁴⁶ Fakat resistin ile HOMA-IR ve BMI arasında bir ilişki tespit edilememiştir.^{43, 47}

2.10.5. Ghrelin

Ghrelinin, primer olarak mide mukozasındaki endokrin hücrelerden ve adipoz dokudan salgılandığı tespit edilmiştir. Büyüme hormon reseptörü için uyarıcı olan etkili

bir adipokindir. Hem santral hem de periferik etkilerle yiyecek alımını uyarır. Santral etkisi ile mide asit sekresyonunu artırarak mide boşalmasını hızlandırır. Prostaglandin ve NO(nitrik oksit) sentezini arttırarak mide üzerine koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur.^{43, 48}

İnsan çalışmalarında ghrelinin intravenöz uygulaması akut olarak insülin salınımını inhibe etmiştir.^{43, 49}

2.10.6. Vaspin

Vaspin visceral yağ dokusundan salınan glikoz ve lipid metabolizmasında düzenleyici rol oynayan yeni bir adipositokindir. 2005 yılında tanımlanmıştır. Serin proteaz inhibitör(serpin) ailesindendir ve 415 aminoasitten oluşmaktadır.^{11, 16, 50, 51}

Vaspin ilk olarak human metabolik sendrom için önemli bir hayvan model olan abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize tip 2 DM'li Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) sıçanların visseral adipoz dokusundan obezite ve insülin plazma konsantrasyonları pik seviyeye ulaştığında izole edilmiştir.^{11, 16, 52, 53}

Yapılan bir çalışmada vaspin mRNA ekspresyonunun 6 haftalık zayıf Long-Evans Tokushima Otsuka(LETO) ve obez OLETF kobaylarının subkutan yağ dokusu, kahverengi yağ dokusu ve yağ dokusu dışındaki diğer dokularında olmadığı tespit edilmiştir.^{11, 54}

İnsanlarda subkutan ve visseral yağ dokusundan eksprese edilmiştir ve subkutan yağ dokusuna oranla visseral yağ dokusunda vaspin mRNA ekspresyonu daha sıklıkla saptanmıştır. Son yapılan çalışmalarda sadece adipoz dokuda değil; deride, midede ve kemirgenlerin hipotalamus ve pankreatik adacık hücrelerinde de vaspin üretimi olduğu tespit edilmiştir.^{16, 55}

Visseral adipoz dokudan salınan vaspin BMI(body mass index), vücuttaki yağ

yüzdesi, oral glukoz testinden 2 saat sonraki plazma glukoz seviyesi ile ilişkilidir. Subkutan adipoz dokudan eksprese edilen vaspin ise bel/kalça oranı, açlık plazma insülin konsantrasyonu ile ilişkilidir. Vücut yağ oranının da subkutan yağ dokusu gibi insülin sensitivitesinin, güçlü belirleyicisi olduğu görülmektedir. İnsan yağ dokusunda vaspin mRNA üretiminin indüklenmesi insülin direnci ve obezite ile ilgili kompansatuvar mekanizması olabileceğini göstermiştir.^{51, 56-58}

Obez kişilerin yağ dokusunda human vaspin mRNA ekspresyonu yağ deposuna spesifiktir ve obezitede serum konsantrasyonları yükselmektedir. Vaspin obezite ve bozulmuş insülin duyarlılığı için yeni bir potansiyel biyomarkırdır. Obez ratlara rekombinant vaspin uygulamasının insülin duyarlılığı ve glukoz toleransını iyileştirdiği, diyetle indüklenmiş obez farelerde insülin direncini başlatabilen gen ekspresyonunu geri çevirdiği, leptin, resistini baskıladığı, adiponektini ise artırdığı gözlenmiştir. Artmış vaspin konsantrasyonları obezite, bozulmuş insülin duyarlılığı, metabolik sendrom ve fitness seviyesi ile ilişkili bulunmuştur.^{11, 54, 56}

Vaspin serum konsantrasyonlarının zayıf bireylerde ve uzun süre fiziksel aktivite yapan yarış sporcularına göre kısa dönemli fiziksel aktivite programı ile ağırlık kaybeden kişilerde artmış olduğu bulunmuştur. Bu durum serum vaspin konsantrasyonunun istirahat durumu ve egzersiz sonrası farklı düzenlendiği şeklindeydi. Yine yoğun fiziksel aktivite sonrası artmış vaspin seviyeleri bir adaptasyon mekanizması sonucu olduğu düşünülmüştür.^{53, 54}

Serum vaspin düzeylerinin diyabetin kötü kontrolü ve diyabete bağlı kilo kaybı ile uyumlu olarak azaldığı, insülin ve pioglitazone tedavisi ile normale döndüğü gösterilmiştir. Ayrıca normal glukoz toleranslı obez bireylerde hem visceral hem subkutan beyaz yağ dokusunda human vaspin mRNA tespit etmişler ve visceral vaspin üretiminin BMI, vücut yağ yüzdesi ve 2 saatlik OGTT(oral glikoz tolerans testi) sonrası

plazma glukozu ile anlamlı olarak korelasyonlu olduğunu gözlemlemişlerdir. Normal glukoz toleranslı zayıf bireylerde ise fazla kilolu ve obez kişilere kıyasla düşük vaspın seviyelerinin olduğunu tespit etmişlerdir.⁵⁴

Yapılan çalışmalarda vaspinin insülini parçalayan kallikrein 7'yi inhibe ettiği bulunmuştur. İnsan plazmasında vaspın-hK7 kompleks oluşturmuş olarak bulunmuş, her iki proteinin farelerin pankreatik- β hücrelerinde birlikte üretildiği tespit edilmiştir. Vaspinin glukoz düşürücü etkileri insülin duyarlılığını artırmaktan çok serpin mekanizması ile hK7(human kallikrein 7)'yi inhibe ederek insülinin yarılanma ömrünün artırılmasıyla olduğu düşünülmektedir. Vaspın yükselmiş plazma glikoz konsantrasyonlarında glukoz düşürücü etki yapar. Hipoglisemiye sebep olmayıp normoglisemi yaptığı gözlemlenmiştir.^{51, 56, 59}

Ratlarda hipotalamusa akut vaspın enjeksiyonu ile oreksijenik nöropeptid Y'nin düştüğü ve anoreksijenik proopio-melanokortin üretiminin ise arttığı gösterilmiştir. Vaspın salınımı yiyecek alımını azaltır. Tokluk ve iştahı kontrol eder.⁶⁰

Yapılan çalışmalarda serum vaspın seviyelerinin Tip-2 diyabeti olmayan normal glukoz toleranslı bireylerde cinsiyete göre farklılık gösterdiğini, erkeklere oranla kadınlarda daha yüksek konsantrasyonda olduğunu gözlemlemişlerdir.^{54, 61}

3. MATERİYAL VE METOT

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Moleküler Farmakoloji Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

3.1. Materyal

3.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (ATADEM) bünyesindeki deneysel hayvan laboratuvarından temin edilen toplam 24 adet ve ağırlıkları 190-240 gram arasında değişen Albino Wistar cinsi erkek sıçan kullanıldı. Deney süresince, sıçanlara yeteri kadar (ad libitum) su ve yem (Yem Kurumu, Standart Sıçan Yemi) verildi. Hayvanlar deney öncesi gruplar halinde laboratuvarında normal oda sıcaklığında (22 °C) barındırıldı ve beslendi. Çalışmalarımızın tüm aşamaları Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulunun 20.01.2014 tarih ve 307 no'lu karar yazısı ve Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 20.02.2014 tarih ve 1 sayılı oturumunun 18 no'lu kararı ile etik kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

3.1.2. Kullanılan İlaçlar ve İlaçların Hazırlanışı

Deltacortil: Prednizolon 5 mg Tb (Pfizer İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye)

Pentotal: Çalışmada Tiyopental sodyum (İbrahim Ethem Ulagay İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) i.p. olarak ötenazi için 50 mg/kg olarak verildi.

3.1.2.1. İlaçların Hazırlanışı

Prednizolon: Çalışmada, 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 20 mg/kg prednizolon gruplarının ağırlık ortalamalarına göre dozlar hesaplandı ve saf suda çözülerek gavaj yardımıyla oral yoldan verildi. İlaç dozu her hafta değişen grup ağırlık ortalamalarına göre tekrar ayarlanarak verildi.

Tiyopental Sodyum: Çalışmada i.p. olarak ötenazi için 50 mg/kg olarak verildi.

3.1.3. Kullanılan Alet ve Cihazlar

Tablo 3.1. Kullanılan alet ve cihazlar

Cihazlar	Modeli ve Firması
Eliza Okuyucu	Epoch Microplate Spectrophotometer, BioTech, USA
Mikroplate Yıkayıcı	Stat Fax 2600 Microplate Washer, USA
Santrifüj (Soğutmalı)	Hettich Zentrifugen 320R, Germany
Karıştırıcı	IKA- MS 3 basic, USA
Hassas Terazı	Shimadzu ATX224, USA
Buzdolabı (-86°C)	Nuaire NU-9483E, USA
Derin Dondurucu	Vestel BZP-XL3402W, Türkiye
Otomatik Multikanal Pipet	Eppendorf Research Pro (20-300µ)
Pipet Seti	Eppendorf Research Plus

3.2. Metot

3.2.1. Deney Planı

Çalışmada 4 adet hayvan grubu oluşturuldu. Her bir grupta 6 adet, toplam 24 adet sıçan kullanıldı. Bütün sıçanlara ısı ve ışık miktarları kontrol edilen odalarda su ve yemleri sağlanarak bakıldı. Deneyin başlangıcında hayvanların ağırlık, bel çevresi ve boyları ölçüldü, kaydedildi.

Gruplar şu şekildedir:

3.2.1.1. Grup Tasarımı

Grup I: Kontrol grubu: Günde 1 defa 2 ml saf su, oral yoldan gavaj ile verildi.

Grup II: 5 mg/kg dozunda ilaç alan grup: Günde 1 defa 2 ml saf su (deneyin ilk günü başlangıç dozu olarak belirlenen 1 ml de 1.175 mg prednizolon içeren prednizolon çözeltisi)'da hazırlanan prednizolon çözeltisi, gavaj ile oral yoldan verildi.

Grup III: 10 mg/kg dozunda ilaç alan grup: Günde 1 defa 2 ml saf su (deneyin ilk günü başlangıç dozu olarak belirlenen 1 ml de 2.25 mg prednizolon içeren prednizolon çözeltisi)'da hazırlanan prednizolon çözeltisi, gavaj ile oral yoldan verildi.

Grup IV: 20 mg/kg dozunda ilaç alan grup: Günde 1 defa 2 ml saf su (deneyin ilk günü başlangıç dozu olarak belirlenen 1 ml de 3.96 mg prednizolon içeren prednizolon çözeltisi)’da hazırlanan prednizolon çözeltisi, gavaj ile oral yoldan verildi.

Çalışmada uygulanan bütün prednizolon dozları literatüre göre ayarlanmıştır. 30 gün boyunca her gün 08:00-10:00 arası verilmiştir ve tüm gruptaki sıçanlara 30 gün süresince, yeteri kadar (ad libitum) su ve yem verildi.

Tablo 3.2. Deney Planı

Gruplar	Hayvan Sayısı	Tedavi
I	6	Sağlıklı (2 ml saf su)
II	6	Prednizolon (5 g/kg)
III	6	Prednizolon (10 g/kg)
IV	6	Prednizolon (20 g/kg)

3.2.2. Kan Örneklerinin Alınması

30 günlük prednizolon uygulamasından sonra yüksek doz anestezi madde (thiopental sodyum - 50 mg/kg) ile hayvanlar sakrifiye edildi. Ratların göğüs kafesi sternum hizasından açıldı ve perikard ayrıldıktan sonra her rattan intrakardiyak olarak 5 cc kan örneği alındı. Toplanan kanlar 10 dakika bekletilip tamamen pıhtılaştıktan sonra +4°C de 1500 g de 5 dk santrifüj edilerek serumları elde edildi ve serum ependorfa alınarak -80°C dondurucuda analizin yapılacağı güne kadar muhafaza edildi. Vaspin için ayrılan serum da ependorfa alınarak analizi yapıldı.

3.3. Analizler

3.3.1. Biyokimyasal Analizler

Ayrılmış serum örneklerinde Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında kemilüminans yöntemiyle Beckman Coulter marka DXI

800 model (USA) tam otomatik hormon analizöründe Beckman Coulter marka kitler kullanılarak İnsülin analizi yapıldı.

Aynı laboratuvarında Beckman Coulter marka AU5800 model (USA) cihaz ile Beckman Coulter marka kitler kullanılarak Glukoz fotometrik yöntemle çalışıldı.

Vaspin seviyeleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Moleküler Farmakoloji Araştırma Laboratuvarı'nda ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays) yöntemiyle çalışıldı. (RayBio ELISA kits, USA, Referans Aralığı: 1-10.000 pg/ml, ölçülebilen en düşük değer: 26.2 pg/ml) Bu yöntemde 100 µl anti-vaspin antikoruna her kuyucuğa eklenir. 1-2 devir/sn ayarında oda ısısında 1.5 saat inkübe edilir. Multipipet yardımıyla yıkama solüsyonuyla 4 kez yıkanır. Kurutma kağıdı ile kuyucuklar tersi çevirilerek kurutulur. Standart, pozitif kontrol ve örneklerden 100'er µl uygun olan kuyucuklara eklenir. Üzeri kapatılan kuyucuklar oda ısısında 1-2 devir/sn ayarında çalkalayıcıda 2.5 saat inkübe edilir. Multipipet yardımıyla yıkama solüsyonuyla 4 kez yıkanır. Kurutma kağıdıyla kuyucuklar tersi çevirilerek kurutulur. Bunu takiben kuyucuklara 100µl HRP-streptavidin solüsyonu eklenir. Oda ısısında 45 dakika 1-2 devir/sn ayarında çalkalayıcıda inkübe edilir. Multipipet yardımıyla yıkama solüsyonuyla 4 kez yıkanır. Kurutma kağıdıyla kuyucuklar tersi çevirilerek kurutulur. Her bir kuyucuğa 100µl TMB one-step substrat eklenir ve oda ısısında 1-2 devir/sn ayarında çalkalayıcıda karanlık ortamda 30 dakika inkübe edilir. Sonra 50µl stop solüsyonu eklenir. Enzimatik aktivite sonucu oluşan rengin şiddeti 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Oluşan rengin şiddeti örnekte mevcut vaspin konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edilmiştir.

3.3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 17.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Deneylerden elde edilen sonuçlar ortalama (ort) $\pm$ standart sapma (ss) olarak verildi. Gruplar arası farkın önemlilik derecesi tek yönlü varyans analizi ONE-WAY ANOVA testi ve post-hoc testlerinden “Tukey” tekniği kullanılarak belirlendi. Sonuçlar %95’lik güven aralığında ve $p<0.05$ anlamlı olarak değerlendirildi.



4. BULGULAR

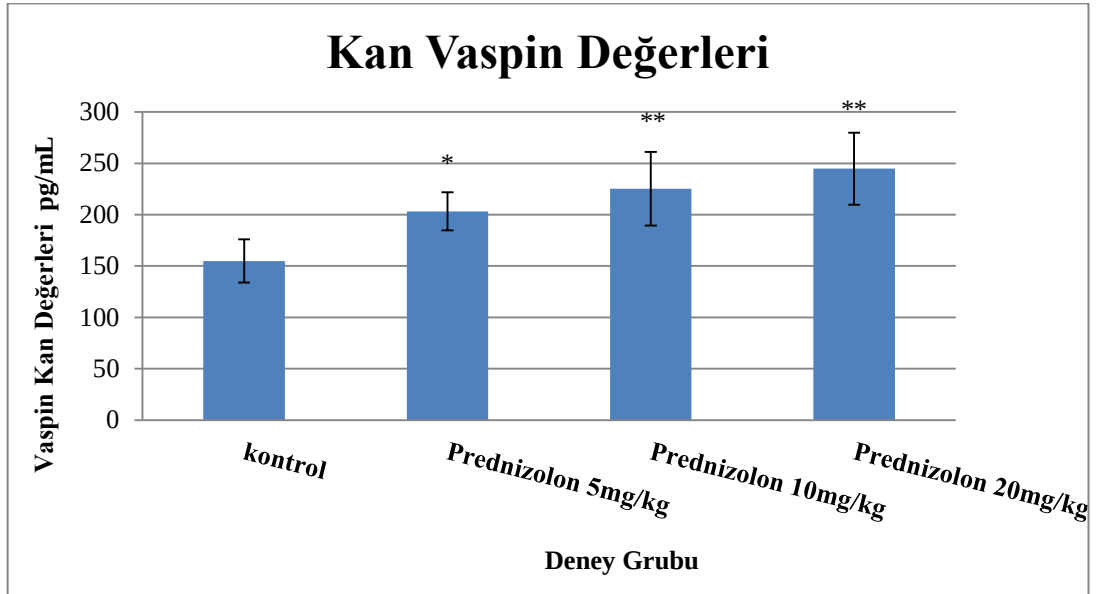
4.1. Serum Vaspın Bulguları

Tablo 4.1 de görüldüğü gibi sıçanların serumlarındaki vaspın düzeylerinin ortalamaları sırasıyla kontrol grubunda 155 ± 20.99 pg/mL iken 5 mg/kg prednizolon verilmiş grupta bu düzey 203.12 ± 18.56 pg/mL ($p<0.05$), 10 mg/kg prednizolon verilmiş grupta bu düzey 225.16 ± 35.77 pg/mL ($p<0.001$), 20 mg/kg prednizolon verilmiş grupta bu düzey 244.77 ± 35.06 pg/mL ($p<0.001$) olarak tespit edildi.

Tablo 4.1. Serum vaspın bulguları

Deney Grupları	Vaspın (pg/mL)	st. H
Kontrol	155	± 20.99
Prednizolon 5mg/kg	203.12	± 18.56 *
Prednizolon 10mg/kg	225.16	± 35.77 **
Prednizolon 20mg/kg	244.77	± 35.06 **

* $p<0.05$ kontrole göre anlamlılık ** $p<0.001$ kontrole göre anlamlılık



Şekil 4.1. Kan vaspın değerleri

4.2. Serum Glukoz Bulguları

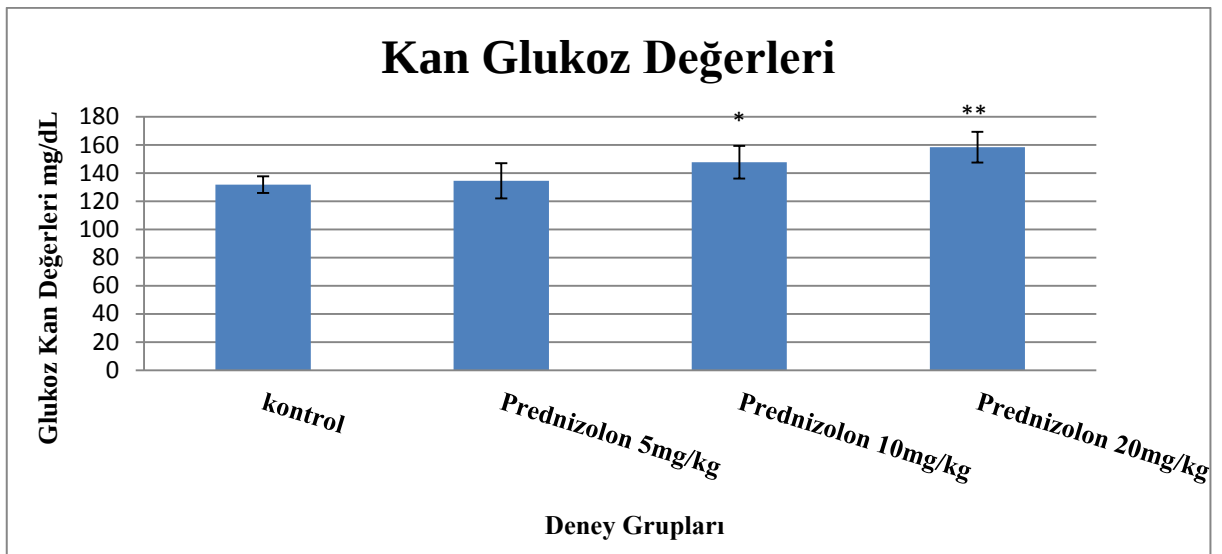
Tablo 4.2’de görüldüğü gibi sıçanların serumlarındaki glukoz düzeylerinin ortalamaları sırasıyla kontrol grubunda 132 ± 5.98 mg/dL iken 5 mg/kg prednizolon verilmiş grupta bu düzey 135 ± 12.59 mg/dL, 10 mg/kg prednizolon verilmiş grupta bu düzey 148 ± 11.67 mg/dL ($p < 0.05$), 20 mg/kg prednizolon verilmiş grupta bu düzey 158 ± 10.97 mg/dL ($p < 0.001$) olarak tespit edildi. 30 gün boyunca ilaç verdiğimiz hayvanlarda kan glukoz seviyeleri ilaç dozuna bağlı olarak artmıştır. Kontrol grubuna göre 5 mg/kg prednizolon verdiğimiz grupta istatistiksel olarak anlamlı bir kan glukoz değişimi olmamıştır. 10 mg/kg ve 20 mg/kg ilaç verdiğimiz hayvanların kan glukoz seviyelerinde anlamlı derecede artış olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 4.2. Kan glukoz değerleri

Deney Grupları	Glukoz(mg/dL)	st. H
Kontrol	132 ± 5.98	
5mg Prednizolon	135 ± 12.59	
10 mg Prednizolon	148 ± 11.67 *	
20 mg Prednizolon	158 ± 10.97 **	

* $p < 0.05$ kontrole göre anlamlılık

** $p < 0.001$ kontrole göre anlamlılık



Şekil 4.2. Kan glukoz değerleri

4.3. Ratların 30 Günlük Ağırlık Değişimi Bulguları

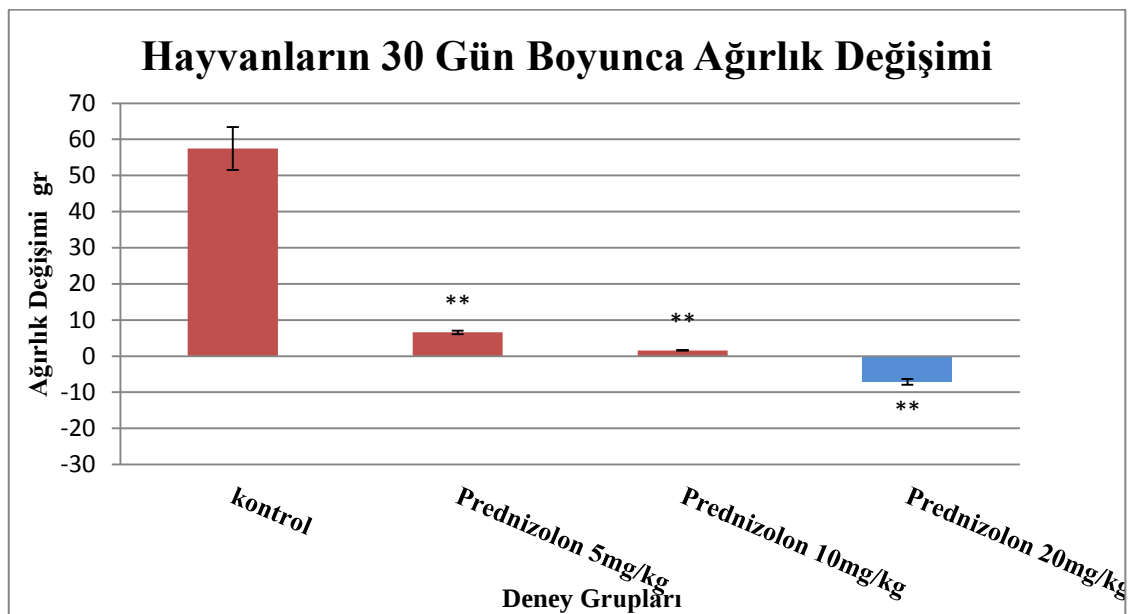
Tablo 4.3'te görüldüğü gibi sıçanların ağırlık değişimi ortalamalarında sırasıyla kontrol grubunda 57.48 ± 5.95 gr artış varken, 5 mg/kg prednizolon verilmiş grupta 6.57 ± 0.51 gr ($p<0.001$), 10 mg/kg prednizolon verilmiş grupta 1.57 ± 0.06 gr ($p<0.001$) artış olmuştur. 20 mg/kg prednizolon verilmiş grupta ise -7.14 ± 0.81 gr ($p<0.001$) azalma olmuştur. 30 gün boyunca 5 ve 10 mg/kg prednizolon verdiğimiz grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir ağırlık artışı azalması varken, 20 mg/kg prednizolon verdiğimiz grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede ağırlık azalması olduğu görüldü.

Tablo 4.3. Hayvanların 30 gün boyunca ağırlık değişimi

Deney Grupları	30 Günlük Ağırlık Değişimi	st. H
Kontrol	57.48 ± 5.95	
Prednizolon 5mg/kg	6.57 ± 0.51 **	
Prednizolon 10mg/kg	1.57 ± 0.06 **	
Prednizolon 20mg/kg	-7.14 ± 0.81 **	

* $p<0.05$ kontrole göre anlamlılık

** $p<0.001$ kontrole göre anlamlılık



Şekil 4.3. Hayvanların 30 gün boyunca ağırlık değişimi

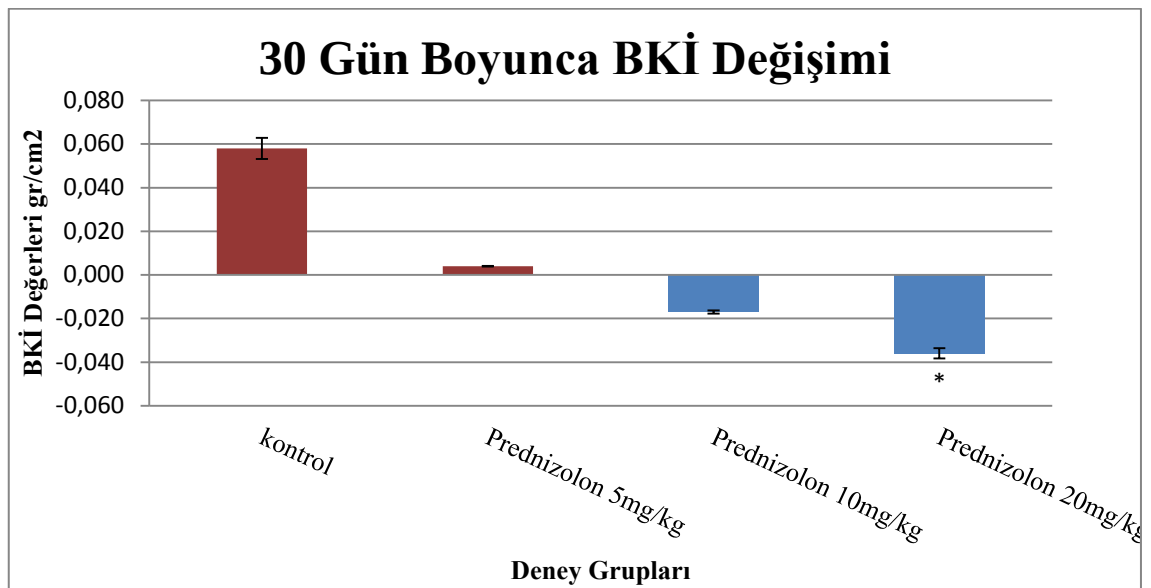
4.4. Ratların 30 Günlük BKİ Değişimi Bulguları

Tablo 4.4'te görüldüğü gibi sıçanların 30 günlük BKİ değişimi ortalamaları sırasıyla kontrol grubunda 0.058 ± 0.005 gr/cm² iken 5 mg/kg prednizolon verilmiş grupta 0.004 ± 0.00 gr/cm², 10 mg/kg prednizolon verilmiş grupta -0.017 ± 0.001 gr/cm², 20 mg/kg prednizolon verilmiş grupta ise -0.036 ± 0.002 gr/cm² ($p < 0.05$) olarak tespit edildi. 30 gün boyunca 5 ve 10 mg/kg prednizolon verdiğimiz grupta kontrol grubuna göre BKİ değişimi istatistiksel olarak anlamlı değilken, 20 mg/kg prednizolon verdiğimiz grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede BKİ azalması olduğu görüldü.

Tablo 4.4. Hayvanların 30 gün boyunca BKİ değişimi

Deney Grupları	30 Günlük BKİ Değişimi	st. H
Kontrol	0.058 ± 0.005	0.005
Prednizolon 5mg/kg	0.004 ± 0.000	0.000
Prednizolon 10mg/kg	-0.017 ± 0.001	0.001
Prednizolon 20mg/kg	-0.036 ± 0.002 *	0.002 *

* $p < 0.05$ kontrole göre anlamlılık ** $p < 0.001$ kontrole göre anlamlılık



Şekil 4.4. 30 Gün Boyunca BKİ Değişimi

4.5. Ratların 30 Günlük Bel Çevresi Değişimi Bulguları

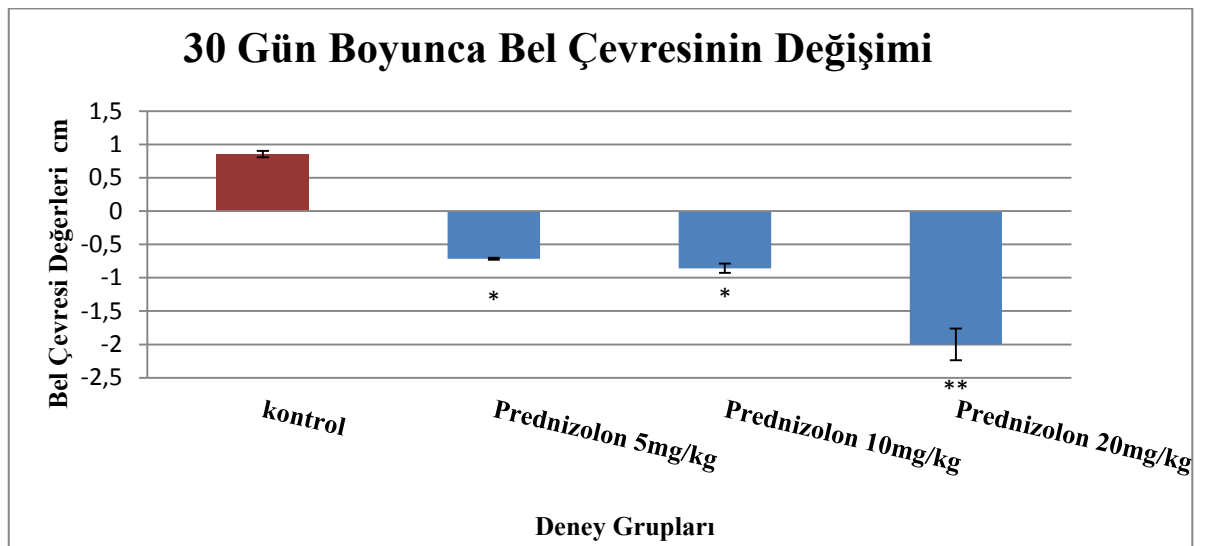
Tablo 4.5'te görüldüğü gibi sıçanların 30 günlük bel çevresi değişimi ortalamaları sırasıyla kontrol grubunda 0.857 ± 0.048 cm iken 5 mg/kg prednizolon verilmiş grupta -0.714 ± 0.014 cm ($p<0.05$), 10 mg/kg prednizolon verilmiş grupta -0.857 ± 0.070 cm ($p<0.05$), 20 mg/kg prednizolon verilmiş grupta ise -2 ± 0.236 cm ($p<0.001$) olarak tespit edildi. 30 gün boyunca ilaç verdiğimiz hayvanların bel çevresi ölçümlerinde azalma gözlenmiştir. 5 m/kg, 10 mg/kg ve 20 mg/kg prednizolon verdiğimiz grupların kontrol grubuna göre bel çevresi azalmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Tablo 4.5. Hayvanların 30 gün boyunca bel çevresi değişimi

Deney Grupları	30 Günlük Bel Çevresi Değişimi		st. H
Kontrol	0.857	$\pm$	0.048
Prednizolon 5mg/kg	-0.714	$\pm$	0.014 *
Prednizolon 10mg/kg	-0.857	$\pm$	0.070 *
Prednizolon 20mg/kg	-2	$\pm$	0.236 **

* $p<0.05$ kontrole göre anlamlılık

** $p<0.001$ kontrole göre anlamlılık



Şekil 4.5. Hayvanların 30 gün boyunca bel çevresi değişimi

5. TARTIŞMA

Glukokortikoidler adrenal kortekste kolesterolden sentez edilip kana salıverilen hormon yapısında maddelerdir. Sentezlenen ve ilaç olarak kullanılan analogları da vardır. Kortizol ve onun farmakoloji yönünden benzeri olan sentetik glukokortikoidlerin glukoz metabolizması, protein metabolizması ve yağ metabolizması üzerine önemli etkilerinin yanında antienflamatuvar, immünosupresif ve antialerjik etkileri nedeniyle birçok akut ve kronik hastalık tedavisinde geniş kullanım alanı olan ve sık kullanılan ilaçlardır.

Glukoz metabolizması üzerine etkileri sonucu; insüline zıt yönde etki yaparlar. Karaciğerde glukoneogenezi artırılır. Periferik dokularda insüline bağımlı glukoz kullanımını azaltırlar. Bunların sonucu olarak hiperglisemiye neden olurlar. Glukokortikoid kullanımı mevcut diyabeti kötüleştirmediği gibi kronik kullanımı steroide bağlı yeni diyabet gelişimine de neden olabilir.⁴⁻⁶

Yağ dokusu metabolizması üzerine etkileri sonucu lipolizi uyarırlar. Yüksek dozlarda verildiklerinde lipolizi hızlandırır. Adipositlerden serbest yağ asidi ve gliserol çıkışı hızlandırır. Lipojenik etkileri de vardır. Lipolitik ve lipojenik etki sonucu yağın vücuttaki dağılımını değiştirirler.⁹ Protein metabolizması üzerine etkileri sonucu protein sentezini inhibe edip protein yıkımını artırır.

Yağ dokusu önceden sadece bir enerji deposu olarak kabul edilirdi. Adipokinlerin etkileri bulunduğunda yağ dokusu bir endokrin organ olarak değerlendirilmeye başlandı.^{9, 19}

Vaspin yağ dokusundan salınan antiproteaz etkili bir adipokindir. Visceral yağ dokusundan salınır. Aynı zamanda deride, midede ve kemirgenlerin hipotalamus ve pankreatik adacık hücrelerinde de üretildiği tespit edilmiştir. Vaspinin glukoz ve lipid metabolizmasında düzenleyici rolü olduğu belirtilmektedir.^{11, 16}

Yapılan çalışmalarda visceral adipoz dokudan salınan vaspin düzeyinin vücut yağ yüzdesi ve plazma glukoz seviyesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiş ve obezite ile ilgili kompansatuvar bir mekanizması olabileceği gösterilmiştir.^{51, 56, 58}

Hem glukokortikoidler hem de vaspin glukoz ve yağ metabolizması üzerine etkilidir. Bizde bu etkilerinden yola çıkarak farklı dozlarda glukokortikoid verilen ratlarda serum vaspin düzeylerini araştırdık. Bu amaçla gruplara ayırdığımız ratlara 30 gün süresince 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 20 mg/kg prednizolon verip deneyin sonunda plazma vaspin düzeylerine baktık. Bunun yanında plazma glukoz düzeyi, BKİ, ağırlık ve bel çevresi ölçümlerini de yaptık.

Tablo 4.1 ve 4.2 de görüldüğü gibi ratlarda serum vaspin ve glukoz düzeyleri doza bağlı olarak artış gösterdi. Yaptığımız istatistiksel analiz, vaspin düzeylerindeki artışın kontrol grubuna göre anlamlı ve glukoz düzeyleri ile korele olduğunu gösterdi. 10 mg/kg ve 20 mg/kg dozunda prednizolon verdiğimiz gruptaki vaspin seviyesi 5 mg/kg dozunda prednizolon verdiğimiz gruba göre daha anlamlı bulundu.

Bu artışın birkaç sebebi olabilir. Bunlardan birisi prednizolonun lipolizi hızlandırması sonucu adipositlerden serbest yağ asidi ve gliserol çıkışı yanında vaspin çıkışını da artırmış olabileceğidir. Yukarıda da açıklandığı gibi insanlarda yapılan çalışmalarda plazma vaspin düzeyinin vücut yağ yüzdesi ve plazma glukoz seviyesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiş ve yağ oranının fazla olduğu obez bireylerde serum vaspin düzeyinin zayıf bireylere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir.^{11, 54, 56}

Serum vaspin düzeyinin kısa süreli fiziksel aktivite ile ağırlık kaybeden kişilerde zayıf ve uzun süreli fiziksel aktivite yapan bireylere göre artmış olduğu bulunmuştur. Bu da bize kısa süreli fiziksel aktivite yapan bireylerde hızlı yağ yıkımına bağlı olarak vaspin seviyesinin arttığını fakat uzun süreli fiziksel aktivite yapan bireylerde ise yağ

oranının azalmasına bağlı olarak serum vaspin seviyesinde herhangi bir artışın olmadığını gösteriyor.^{53, 54}

Bu çalışmalar da gösteriyor ki vücutta yağ oranı fazla olduğunda plazma vaspin konsantrasyonu yükselirken; yağ oranı azaldığında plazma vaspin konsantrasyonu düşüyor. Muhtemelen biz de deneyimize devam edip daha uzun süre ilaç verseydik ratlardaki yağ oranı düşüşüne bağlı olarak serum vaspin düzeyleri de normal seviyeye gelebilirdi.

Serum vaspin seviyesinin doza bağlı olarak artışın bir diğer sebebi prednizolonun serum glukoz düzeyini artırmasına karşı rat metabolizmasının verdiği bir tepki olabilir. Yaptığımız çalışmada tablo 4.2 de görüldüğü gibi doza bağlı olarak serum glukoz seviyeleri artmıştır. Bu literatüre uygun beklediğimiz bir bulguydu. Çünkü glukokortikoidler glukoz metabolizması üzerine etkileri sonucu plazma glukoz düzeyini artırır ve hiperglisemiye sebep olurlar. Serum vaspin düzeyinin artışını ise artmış olan glukozu normal sınırlara çekmek için organizmanın verdiği bir karşı cevap olarak düşünebiliriz.⁵⁴

Yapılan çalışmalarda obez ratlara rekombinant vaspin uygulamasının insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını iyileştirdiğı, diyetle indüklenmiş obez farelerde insülin direncini başlatan gen ekspresyonunu geri çevirdiğı gözlenmiştir.⁵³ Diyabetin kontrol edilemediğı durumlar ve diyabete bağlı kilo kaybında ise serum vaspin düzeylerinin azaldığı insülin ve pioglitazon tedavisi ile normale döndüğü gösterilmiştir.⁵⁴

Heiker J ve arkadaşları yaptıkları çalışmada vaspinin insülini yıkan kallikrein 7 yi inhibe ettiğini tespit etmişler ve bu bulgudan yola çıkarak vaspinin glukoz düşürücü etkisinin, insülin duyarlılığını artırmaktan ziyade kallikrein 7 yi inhibe ederek insülinin yarılanma ömrünü uzatmasına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁵⁹

Bütün bu çalışmalar prednizolon alan ratlarda vaspin seviyesinin artmasının kan glukoz seviyesini normale çekmek için organizmanın geliştirdiği kompensatuvar bir mekanizma olabileceğini ve ayrıca kan glukoz seviyeleri artışıyla birlikte plazma vaspin düzeylerinin de artışı; vaspinin glukoz toleransını iyileştirebileceğini düşündürmektedir.

30 günlük prednizolon uygulamasıyla ratların ağırlık artışları baskılanmıştır. Tablo 4.3 de gösterildiği gibi en fazla 20 mg/kg prednizolon uyguladığımız grupta olmak üzere bütün ilaç verilen gruplarda ağırlık kaybı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Glukokortikoid ilaçların lipolizi uyarmalarının yanısıra lipojenik etkileri de bilinmektedir ve buna bağlı olarak vücutta yağlanma bölgesini de değiştirebilirler. Glukokortikoidler protein metabolizması üzerine olan etkileri ile de protein sentezini azaltıp yıkımını artırır.

Yaptığımız çalışmada prednizolonun doza bağlı olarak ağırlık kaybını artırması ratlardaki yağ ve protein metabolizması üzerine olan etkilerinden kaynaklanmıştır. Bu ağırlık kaybına paralel olarak tablo 4.4 de görüldüğü gibi ratlarda BKİ'nde de bir azalma olmuştur.

Çalışmamızda tablo 4.5 de görüldüğü gibi bel çevresi ölçümlerinde kontrol grubuna göre bir azalma olmuş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu da muhtemelen prednizolonun yağ metabolizması üzerine olan etkileri sonucu yağlanma bölgelerini değiştirmesine bağlıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ratlara 30 gün süresince prednizolon verilmesi serum vaspin ve glukoz seviyelerinde doza bağlı olarak artışa sebep olmuştur. Vaspin seviyesindeki artışın; glukokortikoidlerin yağ metabolizması üzerine olan etkileri veya kan glukoz seviyesinin artışıyla bağlantılı olabileceği kanısına varılmıştır. Yaptığımız çalışma ve literatür bilgileri; vaspinin hiperglisemiyi normal sınırlara düşürme potansiyeli olan bir molekül, obezite ve diyabette bir biyomarker olabileceğini düşündürmektedir.

Önümüzdeki yıllarda vaspinle ilgili yapılacak deneysel ve klinik çalışmalar vaspinin diyabet ve obezite tedavisinde kullanılabilmesine imkan sağlayabilir. Yapılan çalışmaların çoğunluğunun ratlar üzerinde olması ve insan çalışmalarının yetersiz olması kesin sonuçlar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu gösteriyor.

KAYNAKLAR

1. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Adrenokortikal Steroidler. 2009: 1587-1602.
2. Kayaalp OS. Glukokortikoidler. *Tıbbi farmakoloji*, 2005: 1084-1104.
3. Samancı N, Balcı N. Kortikosteroidler ve klinikte kullanımı. *T klin tıp bilimleri*, 2006: 131-40.
4. Atmaca A, Gürlek A. Glukokortikoid tedavisi ve diyabet. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2002: 3.
5. McMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev*, 1988: 17-6.
6. Grunfeld C, Baird K, Obberghen EV. Glucocorticoid-induced insulin resistance in vitro: Evidence for both receptor and postreceptor defects. *Endocrinology*, 1981;: 1723-9.
7. Erbilgin S. Sistemik kortikosteroid kullanan hastalarda oral yan etkiler. *Ege Üniversitesi Dış Hekimliği kütüphanesi*, 2004.
8. Orth DN, Kovacs WJ, DeBold CR. The adrenal cortex. 1992: 489-531.
9. Özdemir E. Kortikosteroid ve anabolik steroidlerin sıçan diyagrafma kasına olan kasılma etkileri *Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı*, 2002
10. Guyton AC. The textbook of medical physiology 1986: 1311-20.
11. Baytekin Ö. Bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabetes mellitus olgularında chemerin, vaspin ve hsCRP düzeyleri. 2009.
12. Ergün A. Yağ dokusu ve yağ hücresi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2005, 25: 412-420.
13. Altunkaynak BZ, Özbek E. Yağ dokusu endokrin bir organ mıdır? *Dicle Tıp Dergisi*, 2005, 32: 211-6

14. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther*, 2003, 3: 705-13.
15. Emral R. Adiponektin ve Diğer Sitokinler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2006: 409-20.
16. Fasshauer M, Blüher M. Adipokins in health and disease. *Trend in Pharmacological Sciences*, 2015, 36.
17. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Glukokortikoid. *Pharmacology 5th ed*, 2003: 410-20.
18. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*, 1995, 332: 1351-11.
19. Laurence DR, Bennett BN, Brown MJA. *Clinic Pharm*. 1997: 646-7.
20. Kayaalp OS. İmmün sistem bozuklukları ve immünomodülatör ilaçlar; rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, . 2002: 416-10.
21. Briegel J, Kellermann W, Forst H, Haller M, Bittl M, Hoffmann G, Buchler M, Uhl W, Peter K. Low dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The phospholipase A2 studygroup. *Clin Invest*, 1994: 782-5.
22. Wilder RL, Koopman WJ, Baltimore WW. Corticosteroids: Arthritis and allied conditions. 1997: 731-60.
23. Arner P, Gunnarsson R. Some characteristics of steroid diabetes: A study in renal-transplant recipients receiving high-dosecorticosteroid therapy *Diabetes Care*, 1983: 23-8.
24. Hrick DE, Bartucci MR, Moir EJ. Effects of steroid withdrawal on posttransplant diabetes mellitus in cyclosporin -treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1991: 374-8.

25. Volgi JR, Baldwin D. Glucocorticoid therapy and diabetes management. *Nursing Clinics of North America*, 2001: 333-9.
26. Greenstone MA, Shaw AB. Alternate Day Corticosteroid Causes Alternate Day Hyperglycemia. *Postgraduate Medical Journal*, 1987: 761-7.
27. Carlos JL. Basic Histoloji. 2009 123-127.
28. Ovalle WK, Nahirney PC. Yağ Dokusunun Hİstolojisi. 2009: 67-9.
29. Wisse BE, Kim F, Schwartz MW. Physiology An İntegrative view of obesity. *Science*, 2007, 318: 928-9.
30. Mieszkowska M, Adamiak Z, Mieszkowski M, Holak P, Wolinska K. Magnetic resonance imaging provides a detailed perspective on the navicular syndrome in horses. *Medycyna Weterynaryjna-Veterinary Medicine-Science and Practice*, 2016, 72: 298-302.
31. Berköz M, Yalın S. Yağ dokusunun immünolojik ve inflamatuvar fonksiyonları. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2008, 1.
32. Sorisky A, Gagnon AM. Clinical implications of adipose tissue. *Canadian Journal of Diabetes*, 2002, 3: 232-40.
33. Valsamakis G, Mcternan P, Chetty R. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism*, 2004: 430-434.
34. Palson DA, Thompson MP. Macronutrient composition of the diet differentially affects leptin and adiponutrin mRNA expression in response to meal feeding. *J Nutr Biochem*, 2004: 242-6.
35. Fukuhara A, Matsuda M, Nishinzawa M. Visfatin a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005, 307: 426-30.

36. Chen MP, Chung FM, Chang DM. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colonyenhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocr Metab* 2005, 91: 295-9.
37. Cote M, Mauriege P, Bergeron J. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 1434-9.
38. Viengchareun S, M C Zennaro, Pascual-Le TL, Lombes M. Brown adipocytes are novel sites of expression and regulation of adiponectin and resistin. *FEBS Lett*, 2002, 532: 345-50.
39. Cekmez F, Cekmez Y, Pirgon O, Canpolat FE, Aydinöz S, Ipcioglu OM, Karademir F. Evaluation of new adipocytokines and insulin resistance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Eur Cytokine Netw*, 2011;, 22: 32-7.
40. Cekmez F, Aydemir G, Aydinöz S, Pirgon O, Genc FA, Tunc T, Sarici SU. Low 25-hydroxyvitamin D level and adiponectin is associated with insulin sensitivity in large gestational age infants. *Cytokine* 2012, 59: 156-8.
41. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem*, 2000, 275: 21061-7.
42. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab*, 2008, 8: 437-45.
43. Çekmez F. Yeni Adipokinler ve Sitokinlerin Özellikleri. *J Clin Anal Med*, 2014, 5: 256-9.

44. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, JBrown E, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001, 409: 307-12.
45. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol*, 2003, 149: 331-5.
46. Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, Ichimura T, Nishimura M, Matsui H, Kawahara Y, Yamazaki K, Ogata M, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T, Nakano K, Ohta M. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta*, 2004, 1-2: 57-63.
47. Yang J, Li M, Wu CY, Wang H, Xu QS, Deng JY. Reduced resistin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2003, 83: 1471-4.
48. Konturek PC, Rzozowski T, Pajdo R, Nikiforuk A, Kwieciën S, Harsch I, Drozdowicz D, Hahn EG, Konturek SJ. Ghrelin-a new gastroprotective factor in gastric mucosa. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2004, 55: 325-36.
49. Lely D, Ghigo A.J. Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 3062-5.
50. Silverman GA. The serpins are an expanding super family of structurally similar but functionally diverse proteins. *J. Biol. Chem*, 2001, 276: 33292-33296.
51. Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity. *J Int Med Res*, 2008: 625-629.

52. Frayn KN. Visseral fat and insülin resistance - causative or correlative ? *Br J Nutr*, 2000: 71-77.
53. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci*, 2005: 10610-10615.
54. Youn BS. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2008, 57: 372-7.
55. Demir C. Kronik böbrek yetmezliğinde serum vaspin düzeyleri ve insülin direnci ile ilgili ilişkisinin araştırılması. *Fırat Üniversitesi*.
56. Klöting N. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 2006: 430-6.
57. Wada J. Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 2008, 17: 327-33.
58. Demirkıran D. Hemodiyaliz hastalarında serum vaspin düzeylerinin klinik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi. *Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi*.
59. Heiker JT, Klöting N, Kovacs P, Kuettner EB, Strater N, Schultz S, Kern M, Stumvoll M, Bluher M, Beck-Sickinger AG. Vaspin inhibits kallikrein 7 by serpin mechanism. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70: 2569-83.
60. Klöting N, Kovacs P, Kern M, Heiker J, Fasshauer M. Central vaspin administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects. *Diabetologia*, 2011: 1819-23.
61. Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, Lossner U, Kratzsch J, Bluher M, Stumvoll M, Fasshauer M. Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 247-51.

EKLER

EK 1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Kübra NOYIN
Doğum Tarihi: 24.03.1987
Doğum Yeri: Balıkesir
Medeni Hali: Evli
Uyruğu: T.C.
Adres: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM
Tel: 0442 344 6727
Faks: 0442 236 1301
E-mail: diyetisyen_kubra@hotmail.com
Eğitim
Lise: Devrek YDA Lisesi (2005)
Lisans: Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü (2006-2010)
Yüksek Lisans: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (2011-2016)
Doktora: -
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce: YDS 50 (Kasım 2016)
Almanca: -
Rusça: -
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları ve Hobiler

EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 36643897-30

Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.

24.02.2014

ERZURUM

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

25240 – Kampus / ERZURUM

İlgi : 20.01.2014 tarih ve 42190979-01-02/307 sayılı yazınız.

İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Fakülteniz Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Erol AKPINAR'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yürütülecek olan “**Ratlarda Çeşitli Dozlarda Prednizolon Kullanımının Kan Vaspin Düzeyine Etkisi**” başlıklı araştırma çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 20.02.2014 tarih ve 1 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 18 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.


Prof. Dr. Derviş ÖZDEMİR
Başkan

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ	
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI	
Kayıt No	980
Tarih	25.2.2014
Dosya No	

Toplantı Tarihi : 20.02.2014

Toplantı Sayısı : 1

KARAR NO : 18- Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Erol AKPINAR'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yürütülecek olan “**Ratlarda Çeşitli Dozlarda Prednizolon Kullanımının Kan Vaspin Düzeyine Etkisi**” başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Tıp Fakültesi Dekanlığının 20.01.2014 tarih ve 42190979-01-02/307 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

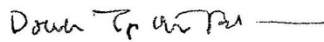
Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, 25240 – Yakutiye / ERZURUM

Telefon : 0-442-231 47 30

Fax : 0-442-231 55 63

e-mail: hadyek@atauni.edu.tr



26 Şubat 2014

Prof. Dr. S. Selçuk ATAMANALP
Dekan