

T.C.  
ORDU ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BEDEN KÜTLE İNDEKSİ 25 Kg/m<sup>2</sup> VE ÜZERİ  
OLAN ERİŞKİN BİREYLERDE VASPİN, APELİN-  
13, OBESTATİN VE İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE  
DİYET ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Cansu CAN FİGEN**

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof.Dr. Tevfik NOYAN**

**Bu araştırma Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından**

**TT-1502 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ORDU-2018**

## ONAY

Ordu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Cansu CAN FİGEN tarafından hazırlanan ve Prof. Dr. Tefvik NOYAN danışmanlığında yürütülen “*Beden Kütle İndeksi 25 kg/m<sup>2</sup> ve Üzeri Olan Erişkin Bireylerde Vaspin, Apelin- 13, Obestatin ve İnsülin Direnci Üzerine Diyet Etkisinin Araştırılması*” adlı bu tez, jürimiz tarafından 20/07/2018 tarihinde oybirliği ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Tıbbi Biyokimya Tezli Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Tefvik NOYAN

Başkan : Prof. Dr. Tefvik NOYAN  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
Ordu Üniversitesi

İmza.....

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Sembol YILDIRMAK  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
Giresun Üniversitesi

İmza.....

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Tülin BAYRAK  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
Ordu Üniversitesi

İmza.....

## ONAY

08. / 08 / 2018 tarihinde enstitüye teslim edilen bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 09/08 / 2018 tarih ve 2018/83 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../ 20...

Enstitü Müdürü

Doç. Dr. Alparslan İNCE

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Cansu CAN FİGEN

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans ders dönemi dahil olmak üzere tüm tez sürecim boyunca ihtiyacım olduğu her anda yoğun temposuna rağmen zaman ayırıp bana yardımcı olan, yol gösteren, sabırla tecrübelerini benden esirgemeyen değerli tez danışman hocam Prof.Dr. Tevfik NOYAN'a, ders dönemi sürecimde ve sonrasında bilgi ve tecrübelerini yorulmadan aktaran, bizlere destek veren değerli hocalarım Doç. Dr. Ahmet BAYRAK ve Tülin BAYRAK'a, laboratuvar süreçlerimde yardımını ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle bana yön veren sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Özlem ÖZDEMİR'e, çalışmalarımın analizinde yardımcı olup zaman ayıran kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Yeliz KAŞKO ARICI'ya, manevi desteğini bir an olsun eksik etmeyen, bu süreçte hep yanımda olan, motive eden, benimle yorulan eşim Gökhan Alper FİGEN'e, başarılarımın hep destekçisi olan, varlıklarını hep hissettiren aileme ve bir telefon kadar uzağımda olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı yüksek lisans arkadaşlarım Kevser GÜNKUR, B.Sertaç AYHAN, Büşra YILDIZ ve Kübra KARAKAYA DEMİREL'e yanımda oldukları için sonsuz teşekkür ederim, iyi ki varsınız, iyi ki hayatımdasınız.

## ÖZET

### BEDEN KÜTLE İNDEKSİ 25 Kg/m<sup>2</sup> VE ÜZERİ OLAN ERİŞKİN BİREYLERDE VASPİN, APELİN-13, OBESTATİN VE İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE DİYET ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

**Amaç:** Bu çalışmada, Beden Kütle İndeksi (BKİ)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, homeostasis model değerlendirmesi-insülin direnci (HOMA-IR)  $\geq 2.5$  ve üzeri olan bireylere sahip oldukları kilolarının %10'nu azaltan diyet tedavisinin vaspin, apelin-13, obestatin, insülin ve HOMA-IR düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Hasta grubu olarak 30 erişkin obez ve kontrol grubu olarak 25 sağlıklı erişkin çalışmaya dahil edilmiştir. Obez bireylerde diyet tedavisi ile %10 kilo kaybı sağlanmıştır. Hasta grubundan diyet öncesi ve sonrası, kontrol grubundan ise bir kez olmak üzere kan örnekleri alınarak vaspin, apelin-13, obestatin, insülin ve diğer biyokimyasal parametrelerin ölçümü gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Hasta grubunun diyet öncesi ve sonrası HOMA-IR ve insülin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunurken ( $p < 0.001$ ), apelin-13, obestatin ve vaspin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, diyet öncesi ve sonrası gruplarda apelin-13 ve obestatin düzeyleri anlamlı düşük bulunurken ( $p < 0.05$ ), vaspin düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunun diyet öncesi insülin düzeyi ile BKİ ( $r = 0.606$ ,  $p < 0.001$ ), diyet sonrası ise BKİ ile HOMA-IR değeri arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ( $r = 0.749$ ,  $p < 0.001$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda, obez bireylerde apelin-13 ve obestatin değerlerinin kontrol grubuna göre düşük ve insülin düzeylerinin ise yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Obez bireylere diyet ile hedeflediğimiz %10 oranında kilo kaybının insülin direncinin azalması yönünde olumlu katkılarının olduğu, ancak apelin-13, obestatin ve vaspin üzerinde anlamlı değişime neden olmadığı gösterilmiştir. Vaspinin ise obez ve obez olmayan bireyler arasında değişkenlik göstermediği tespit edilmiştir. Çalışmamızın daha yüksek oranlarda kilo kaybını hedefleyen gruplarda yapılacak çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Apelin-13, İnsülin Direnci, Obestatin, Vaspin, Obezite, Diyet

## ABSTRACT

### THE INVESTIGATION OF EFFECTS OF DIET ON VASPIN, APELIN-13, OBESTATIN AND INSULIN RESISTANCE IN ADULT INDIVIDUALS WITH A BODY MASS INDEX OF 25 Kg/m<sup>2</sup> AND OVER

**Aim:** In this study, dietary treatment was applied to people with body mass index (BMI) of  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> and homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)  $\geq 2.5$ , depending on the diet that reduces their weight by 10% and the changes in vaspin, apelin-13, obestatin, insulin and HOMA-IR levels depending on this treatment was aimed to be investigated.

**Material and Method:** This study includes 30 obese adults as patient group and 25 healthy adults as a control group. 10% weight loss was achieved for the obese people with diet therapy. The measurements of vaspin, apelin-13, obestatin, insulin and other biochemical parameters were made by taking blood samples from the patient group before and after the diet and once from the control group.

**Findings:** Though there was a significant difference between pre- and post-dietary insulin levels of the patient group ( $p < 0.001$ ), there was no significant difference between apelin-13, obestatin and vaspin levels ( $p > 0.05$ ). When compared with the control group, in before and after the diet groups, the levels of apelin-13 and obestatin were found to be meaningfully low ( $p < 0.05$ ); on the other hand, it was not found a meaningful difference in vaspin levels ( $p > 0.05$ ). There was a significant positive correlation between the pre-dietary insulin level of the patient group and BKI ( $r = 0.606$ ,  $p < 0.001$ ) and BKI and HOMA-IR value after dieting ( $r = 0.749$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** In our study the findings showed that when compared to the control group, apelin-13 and obestatin levels were found at a decreased level for obese individuals. However, insulin levels were found at an increased level for obese individuals. Moreover, it has been shown that 10% weight loss targeted by diet for obese individuals has a positive contribution to the reduction of insulin resistance, but it does not cause a significant change on apelin-13, obestatin and vaspin. It has been found that vaspin does not vary among obese and non-obese individuals. We think that this study need to be supported by the studies which will be done for the big groups that aim to lose weight in high level of rates.

**Key words:** Apelin-13, Insulin Resistance, Obestatin, Vaspin, Obesity, Diet

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇ KAPAK SAYFASI.....	
ONAY.....	
TEZ BİLDİRİMİ.....	I
TEŞEKKÜR .....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İÇİNDEKİLER .....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VIII
TABLolar DİZİNİ .....	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	X
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Obezite.....	3
2.1.1. Obezitenin Tanı ve Ölçüm Yöntemleri .....	3
2.1.2. Obezite Prevalansı ve Epidemiyolojisi .....	6
2.1.3. Obezitenin Etiyolojisi.....	7
2.2. Adipoz Doku ve Adipokinler .....	7
2.3. Obezite ve Apelin .....	10
2.4. Obezite ve Obestatin .....	12
2.5. Obezite ve Vaspin .....	15
2.6. İnsülin.....	17
2.6.1. Metabolik Sendrom ve Obezite İlişkisi.....	18
2.6.2. İnsülin Direnci ve Beslenme .....	19
2.6.3. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri.....	20
2.6.4. İnsülin Direncinin Yol Açabileceği Bazı Hastalıklar ve Semptomlar ..	22
2.6.4.1. İnsülin Direnci ve Oksidatif Stres.....	22
2.6.4.2. İnsülin Direnci ve Hipertansiyon.....	22
2.6.4.3. İnsülin Direnci ve Kardiyovasküler Hastalık.....	23
2.6.4.4. İnsülin Direnci ve Dislipidemi.....	23
2.7. Hipotalamus, Beyin ve Besin Alımı.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	25

3.2.	Kullanılan Araç ve Gereçler .....	25
3.3.	Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri.....	25
3.4.	Antropometrik Ölçümlerin Alınması .....	26
3.5.	Diyet Programının İçeriği ve Uygulanması.....	26
3.6.	Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması .....	27
3.7.	Kan Örneklerinden İncelenen Parametreler .....	27
3.7.1.	Serum Apelin-13 Tayini.....	27
3.7.1.1.	Deneyin Prensipleri.....	28
3.7.1.2.	Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması .....	28
3.7.1.3.	Apelin-13 Ölçüm Yöntemi .....	30
3.7.2.	Serum Obestatin Tayini.....	31
3.7.2.1.	Deney Prensipleri.....	31
3.7.2.2.	Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması .....	31
3.7.2.3.	Obestatin Ölçüm Yöntemi .....	33
3.7.3.	Serum Vaspin Tayini.....	34
3.7.3.1.	Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması .....	34
3.7.3.2.	Numunelerin Hazırlanması .....	35
3.7.3.3.	Vaspin Ölçüm Yöntemi .....	35
3.7.4.	Serum İnsülin Tayini.....	37
3.7.4.1.	Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması .....	37
3.7.4.2.	İnsülin Ölçüm Yöntemi .....	38
3.8.	Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi .....	39
<b>4.</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>40</b>
4.1.	Çalışmaya Alınan Grupların Antropometrik Özellikleri ve Değerlendirilmesi .....	40
4.2.	Gruplar Arası Serum Vaspin, Obestatin, Apelin-13 ve İnsülin Düzeylerinin Değerlendirilmesi .....	48
4.2.1.	Gruplar Arasında Serum Vaspin Değerlendirilmesi .....	48
4.2.2.	Gruplar Arasında Serum Apelin-13 Değerlendirilmesi .....	49
4.2.3.	Gruplar Arasında Serum Obestatin Değerlendirilmesi .....	50
4.2.4.	Gruplar Arasında Serum Açlık İnsülin Değerlendirilmesi.....	51
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>55</b>
<b>6.</b>	<b>SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>64</b>
	<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>66</b>



<b>EKLER</b> .....	78
Ek-1. Kurum İzni.....	78
Ek-2. Etik Kurul İzni .....	79
Ek-3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu .....	80
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	81

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

Şekil 2.1.Beyaz yağ dokusunun (BYD) en önemli fizyolojik fonksiyonları .....	8
Şekil 2.2.Kahverengi yağ dokusunun sempatik ve endokrin kontrolü .....	10
Şekil 2.3.Apelin'in farklı formlarının moleküler düzeyde yapısı .....	11
Şekil 2.4.Beyaz adipoz doku ve pankreatik $\beta$ hücrelerinde obestatin hormonunun etkileri (Gesmundo, 2013).....	14
Şekil 2.5.Proinsülinin, insüline dönüştüğünü gösteren yapı (Weiss M ve ark., 2014) .....	17
Şekil 3.1.Yarışmalı ELİSA ölçüm tekniği .....	28
Şekil 3.2.Apelin-13 kalibrasyon grafiği.....	31
Şekil 3.3.Obestatin kalibrasyon grafiği.....	34
Şekil 3.4.Vaspin kalibrasyon grafiği.....	37
Şekil 3.5. İnsülin kalibrasyon grafiği.....	39
Şekil 4.1.Grupların BKİ değerlerinin karşılaştırılması .....	41
Şekil 4.2.Gruplar arası metabolik parametrelerin değerlendirilmesi .....	48
Şekil 4.3.Grupların ortalama serum Vaspin değerleri .....	49
Şekil 4.4.Grupların ortalama serum Apelin-13 değerleri.....	50
Şekil 4.5.Grupların ortalama serum Obestatin değerleri. ....	51
Şekil 4.6.Grupların ortalama serum İnsülin değerleri.....	52
Şekil 4.7.Grupların ortalama HOMA-IR değerleri.....	52

## TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Tablo 2.1.</b> Beden kütle indeksi sınıflandırması (Ergün ve ark., 2004).....	5
<b>Tablo 2.2.</b> Obestatinin fizyolojik etkileri (Çelik, 2014) .....	15
<b>Tablo 2.3.</b> Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği çalışma grubunun önerdiği, metabolik sendrom tanı kriterleri .....	19
<b>Tablo 3.1.</b> Apelin-13 kalibratör değerleri.....	29
<b>Tablo 3.2.</b> Obestatin kalibratör değerleri.....	32
<b>Tablo 3.3.</b> Vaspin kalibratör değerleri.....	35
<b>Tablo 3.4.</b> İnsülin kalibratör değerleri.....	37
<b>Tablo 4.1.</b> Diyet öncesi ve diyet sonrası grubun tanımlayıcı özellikleri .....	42
<b>Tablo 4.2.</b> Kontrol, diyet öncesi ve diyet sonrası grubun metabolik parametrelerinin karşılaştırılması .....	43
<b>Tablo 4.3.</b> Kontrol grubu BKİ, bel ve kalça çevresi ölçüm değerleriyle biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki .....	44
<b>Tablo 4.4.</b> Hasta grubu diyet öncesi BKİ, bel ve kalça çevresi ölçüm değerleriyle biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki .....	45
<b>Tablo 4.5.</b> Hasta grubu diyet sonrası BKİ, bel ve kalça çevresi ölçüm değerleriyle biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki .....	46
<b>Tablo 4.6.</b> Hasta grubunda diyet öncesi vaspin, apelin-13, obestatin ve insülin düzeylerinin antropometrik ve bazal metabolik parametrelerle ilişkisi .....	53
<b>Tablo 4.7.</b> Hasta grubunda diyet sonrası vaspin, apelin-13, obestatin ve insülin düzeylerinin antropometrik ve bazal metabolik parametrelerle ilişkisi .....	54

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BKİ	:	Beden Kütle İndeksi
BYD	:	Beyaz Yağ Doku
KYD	:	Kahverengi Yağ Doku
DM	:	Diabetes Mellitus
CTRP	:	Komplement Faktör 1q/TNF-Benzeri Proteinler
BİA	:	Bioelektrik İmpedans
MR	:	Manyetik Rezonans
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
NHLB	:	Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü
NHANES	:	Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketleri
TNF- $\alpha$	:	Tümör Nekroz Faktör $\alpha$
IL-6	:	İnterlökin-6
ASP	:	Asilasyon Uyarıcı İnhibitör
PAI-1	:	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
FGF21	:	Fibroblast Büyüme Faktörü 21
RBP4	:	Retinol Bağlayıcı Protein 4
UCP-1	:	Uncoupling Protein 1
GHSR	:	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör
RCL	:	Reaktif Merkez Halka
GI	:	Glisemik İndeks

GL	:	Glisemik Yük
OGTT	:	Oral Glukoz Tolerans Testi
HOMA-IR	:	Homeostasis Model Değerlendirmesi- İnsülin Direnci
ROS	:	Reaktif Oksijen Türleri
HDL-C	:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LDL-C:	:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
SAA	:	Serum Amiloid –A
ELİSA:	:	Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
AST	:	Aspartat Amino Transferaz
ALT	:	Alanin Amino Transferaz
TURDEP	:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TEKHARF	:	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
AKş	:	Açlık Kan şekeri
HbA1c:	:	Hemoglobin A1c
RYGB	:	Roux-En-Y Gastrik Cerrahi

## 1. GİRİŞ

Obezite, yağ dokusu kütlesinde artış olarak kabul edilen dünya çapında çok önemli bir halk sağlığı sorunudur (Köskenli, 2014). Genellikle gelişmekte olan ülkelerde, yetersiz ve dengesiz beslenmeye eşlik eden obezite, hemen hemen tüm yaş gruplarını etkilemektedir. Aşırı kiloluluk ve obezite; yaygın olarak beden kütle indeksi (BKİ) kullanılarak değerlendirilir. Bir kişinin beden kütle indeksi  $25 \text{ kg/m}^2$  ve üzeri ise fazla kilolu,  $30 \text{ kg/m}^2$  ve üzeri olduğunda ise obez olarak sınıflandırılır (Upadhyay ve ark., 2018).

1980 yıllarında başlayıp günümüze kadar hız kesmeden ilerleyen obezite, çocukların yanı sıra yetişkinleri de etkilemektedir. Özellikle ergenlerde Tip 2 DM prevalansındaki artışa neden olan obezite; hipertansiyon, safra kesesi hastalığı, kalp hastalığı ve bazı kanser türleri ile de ilişkilendirilmektedir (Bray, 2005).

Gelişmiş ülkeler göz önüne alındığında obezite ve aşırı kiloluğun çocuk ve ergenler arasında görülme oranının %31'e ulaştığı tespit edilmiştir (Mc Donald ve ark., 2015). Kişilerin kilo alma eğiliminin genetik yatkınlıkla ilişkin olabileceği gibi ihtiyaçtan fazla kalori alımı ve yetersiz fiziksel aktivitenin de etkili olduğu bilinmektedir (Mc Donald ve ark., 2015).

Ekonomik büyüme, modernleşme, kentleşme ve gıda piyasalarının küreselleşmesi obezite salgınının altında yatan etkenlerden bazılarıdır. Gelirlerin yükselmesi, kentlerde yaşayan birey sayılarında artış olması, bireyleri günlük beslenmesinde daha kompleks karbonhidrat tüketimine ve doymuş yağ oranı yüksek yağlı besinlere yönlendirmektedir (Banik ve vbDickonson, 2015).

Yağ dokusu ya da adipoz doku; büyük oranda adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin kısmen retiküler bağ doku, kısmen de gevşek bağ dokunun bağlanmasıyla oluşur (Coelho ve ark., 2013). Hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından yağ dokusu, enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı olarak yaşam boyu sürekli değişkenlik gösterir (Saely ve ark., 2012).

Vücutta 2 tip olmak üzere yağ dokusu mevcuttur: Beyaz yağ dokusu (BYD) ve kahverengi yağ dokusu (KYD). Beyaz yağ dokusu geniş ölçüde sitokinleri ve adipokin adı verilen leptin, adiponektin, tümör nekroz faktör- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, monosit kemotaktik protein-1, makrofaj gücünü baskılayıcı faktör, sinir büyüme faktörü gibi faktörleri salgılayan en önemli endokrin ve sekretuar organlardan birisidir (Coelho ve ark., 2013).

Beyaz yağ dokusu salgıladığı bu ürünlerle endokrin, parakrin ve otokrin olarak diğer hücrelerle haberleşir. KYD'nun görevi ise vücutta termogenezi ve enerji harcanmasını sağlamaktır. Yeni doğan birisinin vücut ağırlığının %2-3'ünü KYD oluşturur. Ancak birey yaş aldıkça ısı düzenleme mekanizmasının devreye girmesiyle var olan KYD, BYD'na dönüşür (Coelho ve ark., 2013).

Yağ dokusu ve diğer biyolojik sistemler arasındaki iletişim; adipokinler olarak adlandırılan biyolojik olarak aktif mediatörler ile gerçekleşir (Köskenli, 2014). Obezitede pek çok adipokinin düzeyinin artmasına bağlı olarak insülin direnci, hipertansiyon ve bozulmuş fibrinoliz gibi birçok metabolik hastalık ortaya çıkmaktadır (Ergün, 2003; Aslan, 2004).

Adipokinlerin majör kaynağı olarak tanımlanan beyaz yağ dokusu; pro-inflamatuvar moleküller olarak: aP<sub>2</sub> (adiposit protein 2), resistin, visfatin, adipsin ve leptin, anti-inflamatuvar mediatörler olarak ise: komplement faktör 1q/TNF-benzeri proteinler (CTRP), omentin, apelin ve adiponektin içermektedir. Bu iki grup arasındaki denge pro-inflamatuvar yöne kaydığında obezite gelişmekte ve obezite ile ilişkili hastalıklar oluşmaktadır (Altunkaynak ve Özbek, 2005).

Özellikle obezitede görüldüğü gibi yağ dokusunda meydana gelen değişiklikler yağ dokusu kaynaklı bu hormon ve sitokinlerin üretimini genel olarak etkilemektedir. Bu çalışmada BKİ'yi 25 kg/m<sup>2</sup> ve üzeri olan obez bireylerde %10 kilo kaybı sağlanarak diyet etkisinin serum vaspin, apelin-13, obestatin ve insülin seviyeleri üzerindeki etkisini ortaya koymayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Obezite

Obezite, yağ dokusunun aşırı birikimi sonucu ortaya çıkan, sosyal ve psikolojik boyutları ile genç bireyler ve farklı sosyoekonomik gruplar arasında etkili olan dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur (Sikaris, 2004; Köşkenli, 2014). Genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel ve çevresel faktörler gibi pek çok nedenden kaynaklanan obezite, enerji alımı ve harcamaları arasındaki dengesizlikten ortaya çıkmaktadır. Gıdalarda bulunan kimyasal katkı maddeleri, düzensiz uyku, sigarayı bırakma, endokrin bozucu kimyasallar, geç yaştaki doğumlar ve kuşaklar arası gen aktarımı gibi faktörler obezite salgınına katkıda bulunmaktadır (Keith ve ark., 2006).

Son yıllarda insanların beslenme alışkanlığındaki değişimlere bağlı olarak gelişen obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların sıklığında artış gözlenmekte ve bu durum küresel salgın boyutlarına ulaşmaktadır. Dünya çapında yetişkinler arasında mevcut durumun devam etmesi halinde, 2030 yılına kadar obez ve aşırı kilolu kişilerin oranının %58'e ulaşacağı tahmin edilmektedir (Köşkenli, 2014). Yapılan çalışmalara göre 2000 yılından itibaren çocuk ve ergenler arasında obezite prevalansının neredeyse 3 kat arttığı, 2 ile 19 yaş arası çocuk ve ergenlerin yaklaşık %17'sinin obez olduğu belirtilmektedir (McKinney, 2013).

Yetişkinlerde görülen; kalp hastalığı, felç, Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM) ve bazı kanser türleri (endometriyal, göğüs, kolon) gibi hastalıklardan kaynaklı ölümlerin obezite ile ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bireylerde görülen aşırı kiloluluğun ise karaciğer ve safra kesesi hastalığı, uyku apnesi, osteoartrit ve infertilite gibi problemlerin riskini arttırdığı belirtilmiştir (McKinney, 2013).

#### 2.1.1. Obezitenin Tanı ve Ölçüm Yöntemleri

Bireylerde obezite tanımlamasını yapabilmek ve yağlanma miktarını ölçebilmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yolda kullanılan yöntemler farklı olsa da amaç vücuttaki yağ dokusu miktarını ve yağsız doku miktarını ayrı ayrı ölçmektir. Obezitenin tanısında iki farklı yöntem vardır: Direkt yöntemler, indirekt yöntemler.



Direkt ölçümde geliştirilen yöntemler, altın standart olarak da kabul edilen vücut yoğunluğunun hesaplanması (hidrodansitometri), total vücut potasyum ölçümü, total vücut suyu ölçümü, pratik olması ve doğrudan uygulanabilir olması açısından bioelektrik impedansının saptanması (BIA), manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT), toplam vücut yağı ve bölgesel yağlanma hakkında bilgi veren dual-enerji-x ışını absorpsiyonudur (Güler ve ark., 2009).

Hidrodansitometri, erişkinlerde obezitenin tayini için kullanılabilen en uygun ve en doğru metod olarak kabul edilmektedir. Ancak bu yöntemin yetişkinler dışında uygulanması doğru değildir (Goulding ve ark., 1996). Manyetik rezonans, bilgisayarlı tomografi gibi ölçüm yöntemleri ise maliyetin yüksek olması ve bireylerin radyasyona maruz kalması sebebiyle sınırlı olarak kullanılan direkt yöntemlerdendir (Pietrobelli ve ark., 1998). İndirekt ölçümde geliştirilen yöntemler; rölatif ağırlık, bel çevresi ölçümü, deri kıvrım kalınlığı ve BKİ ölçümüdür.

Genellikle gelişmekte olan ülkelerde yetersiz ve dengesiz beslenmeye eşlik eden obezitenin tanısı için yaygın olarak BKİ kullanılmaktadır ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obeziteyi, BKİ'yi  $30 \text{ kg/m}^2$  ve üzeri olarak tanımlamaktadır (Sikaris, 2004). BKİ'indeki artışın hiperlipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, uyku apnesi, inme ve kalp damar hastalığı gibi sağlık problemleri ile bağlantılı olduğu ifade edilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün kabul ettiği BKİ değerlerine göre bireyler zayıf, normal, kilolu, obez olarak sınıflandırıldığı gibi, obezler de kendi aralarında sınıflara ayrılabilir (Tablo 2.1.) (Ergün ve ark., 2004).

**Tablo 2.1.** Beden kütle indeksi sınıflandırması (Ergün ve ark., 2004).

<b>BKİ SINIFLAMA</b>		
< 18.5	Zayıf	-
18.5-24.9	Normal	-
25-29.9	Fazla Kilolu	-
30-39.9	Obez (Şişman)	-
30-34.9		Sınıf 1
35-39.9		Sınıf 2
>40	İleri Derecede Obez	Sınıf 3

Epidemiyolojik araştırmalarda BKİ, kolay uygulanabilir olması açısından avantaj sunmaktadır ancak yağ dokusu ve yağsız vücut kütlesi ayırımı yapamadığı için eksiklikleri de mevcuttur (Romero-Corral ve ark., 2008). Bu nedenle BKİ’i tamamlayan yardımcı ölçümler (bel ölçümü gibi) olması gerekmektedir (Ashwell ve ark., 2012).

Bel çevresi ölçümü, abdominal obezite, kardiyovasküler hastalık, Tip 2 DM, dislipidemi ve hipertansiyon için önemli bir bağımsız risk faktörüdür. Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) bel çevresi ölçümünün kadınlarda 88 cm, erkeklerde ise 102 cm ve üzeri olmasını abdominal obezite olarak tanımlamaktadır. BKİ ölçümleri aynı olan bireylerin bel çevresi ölçümleri kıyaslandığında daha geniş bel çevresi ölçümüne sahip olan bireylerin normal aralıktakilere kıyasla çoklu kardiyometabolik risk faktörleri açısından beş kat daha fazla risk taşıdığı ifade edilmektedir (Ghandehari ve ark., 2009).

Vücudun yağ dokusunun bölgesel artışına bağlı olarak 2 tip obezite tanımlanmaktadır. Birincisi android tip obezite olarak adlandırılan ve batın bölgesinde artmış yağ birikimi ile gözlenen erkek tipi obezitedir. Bu tip obezitede yağ hücreleri büyümüştür (hipertrofik) ve bireyin DM, ateroskleroz, gut ve ürat taşları gibi pek çok hastalığa yakalanma riski artmıştır (Kissebah ve ark., 1989). Bel/ kalça oranının erkeklerde 0.95, kadınlarda ise 0.80 ve üzeri olması da android tip obeziteyi işaret etmektedir.

Bir diğerk obezite tipi ise jinoid tip (armut tipi) denilen kadın tipi obezitedir. Jinoid tipi obezitede yağ hücre sayısı artış görülür ve daha çok venöz dolaşım bozukluklarından kaynaklı rahatsızlıklar ön plana çıkmaktadır (Kissebah ve ark., 1989).

### **2.1.2. Obezite Prevalansı ve Epidemiyolojisi**

Obezite, yüksek oranda kardiyovasküler hastalıklar ve diğerk nedenlere bağı mortaliteyle ilişkili olan dünya çapında bir salgın olarak tanımlanmaktadır (Coelho ve ark., 2013). Şu andaki tahminlere göre dünya üzerinde fazla kilolu veya obez birey sayısının yaklaşık 2.1 milyara ulaştığı ve obezitenin 2010 yılındaki 3.4 milyon ölümlle ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Ng ve ark., 2014). TURDEP kapsamı içerisinde 2010 yılında Türkiye’de yapılan obezite prevalans araştırmasına göre ise obezite oranı %32 olarak tespit edilmiştir (Gündüz, 2016).

Birleşik Devletler’de 2011-2012 yılları arasında toplanan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketleri (NHANES) verilerinden elde edilen bilgilere göre yetişkinlerin %35’inin, ergenlerin ise %17’sinin obez olduğu tespit edilmiştir (Hruby ve Hu, 2015). Obezite çevre, genetik yatkınlık ve insan davranışı arasındaki karmaşık bir etkileşimden etkilenmektedir; diyabet, kanser ve pek çok sindirim hastalığına kadar birçok kronik hastalık riski ile ilişkilidir. Buna ek olarak obezite salgını, büyük sağlık harcamaları ile ekonomiye ağır bir yük getirmektedir (Ogden ve ark., 2007).

Amerika Birleşik Devletleri’nde yılda 190 milyar dolarlık harcama, obezite tedavisi ve obezite ile ilgili komplikasyonların oluşturduğu hastalıklar adına harcanmaktadır ve bu harcama miktarı sağlık harcamalarına ayrılan bütçenin %21’ini kapsamaktadır (Upadhyay ve ark., 2018).

Obezitenin Türkiye’deki prevalansı, gelişmiş ülkelere benzer şekilde yüksek görülmektedir. 1990-2000 yılları arasında ülkemizde yapılan bir araştırmanın sonucuna göre kadınlardaki obezite prevalansı %43, erkeklerde ise bu oran %21.1 olduğu bildirilmiştir. Bölgesel olarak değerlendirildiğinde en düşük obezite sıklığı Doğu Anadolu Bölgesi’nde görülmüş diğerk illerdeki oranlar ise birbirine yakın düzeyde çıkmıştır (Onat ve ark., 2001).

### 2.1.3. Obezitenin Etiyolojisi

Obezitenin etiyojisine katkıda bulunduğu düşünölen üç ana faktör mevcuttur. Bunlar metabolik faktörler, diyet ve fiziksel hareketsizliktir (Bouchard ve ark., 1985). Buna karşılık her faktör, bireyin genetik özelliklerinden etkilenmektedir ve hem kesitsel hem de uzunlamasına yapılan çalışmalar, adipozitede ailesel yatkınlığa dikkat çekmektedir (Weinsier ve ark., 1998). Çoğu obezite, genetik olarak yatkın bireylerde modern yaşam tarzlarının bir sonucu olarak gelişmektedir. Yaşam tarzındaki değışiklikler, yüksek enerjili gıdaların aşırı tüketimi ve fiziksel aktivitede eksiklik obeziteyi tetiklemekte ve bu durum pek çok toplumda özellikle varlıklı insanlar arasında görölmektedir.

Obezite için göz önüne alınması gereken bir diğer neden ise iştah artışı ve iştah denetiminde rol oynayan hipotalamus gibi merkezi sinir sisteminin yapısal hasarını arttıran (antikonvülsanlar ve nöroleptik ajanlar gibi) ilaçlardır (Baqai ve Wilding, 2014). İlerleyen yaş faktörü ile birlikte özellikle de kadınlarda adipoz dokudaki artış nedeni ile bazal metabolizma hızında yavaşlama görölmektedir. DM, hipertansiyon, kalp hastalığı, safra kesesi hastalığı ve bazı kanser türleri obeziteden kaynaklanmaktadır. Bireylerin bu hastalıklardan herhangi birine sahip olmaması, gelecekte ortaya çıkma olasılığını azaltmamaktadır, bu nedenle bireyleri kilo vermeye teşvik etmek gerektiği ifade edilmektedir (Bray, 2005).

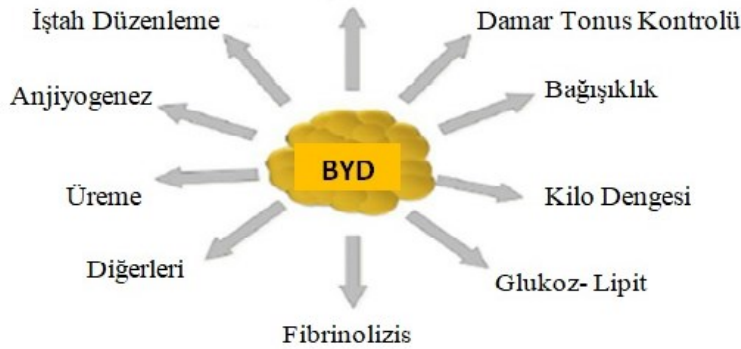
### 2.2. Adipoz Doku ve Adipokinler

Son yıllarda yapılan araştırmalar, yağ dokusunun (adipoz dokunun) yalnızca triaçilgliserollerini depolayan pasif bir organ olmadığını aynı zamanda salgıladığı hormonlar ile pek çok fizyolojik süreci de düzenlediğini ortaya çıkarmıştır (Ottaviani ve ark., 2007). Bu aktif doku, sadece yağ dokusu hücrelerinden (adiposit) değil ayrıca kan hücreleri, endotel hücreler, stroma-vasküler fraksiyon, perisitler ve adipoz öncü hücreler adı verilen pre-adipositlerden oluşmaktadır (Saely ve ark., 2012).

Adipokinler yağ dokusunun fonksiyonel durumunu diğer dokular olan beyin, karaciğer, pankreas, bağışıklık sistemi, damar sistemi ve kas gibi dokulara haber veren peptidlerdir (Fasshauer ve Blüher, 2015). İlerleyen araştırmalar ve elde edilen bu bilgiler ışığında yağ dokusunun biyolojik yapının düzenlenmesinde pek çok katkıları

olan kompleks bir ağın önemli bir organı olduğu ortaya konulmuştur (Laclaustra ve ark., 2007).

Endokrin bir organ olarak kabul edilen bu doku, tüm vücut metabolizmasını etkileyen sentez ve salgıdan sorumludur. Bu dokudan; açlık-tokluk kontrolünü sağlayan leptin ve anjiyotensin, insülin hassasiyeti ve inflamatuvar süreci düzenleyen tümör nekroz faktör  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6), resistin, visfatin, adiponektin, sinyal yolları inhibitörü (plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1)) ve asilasyon uyarıcı inhibitör (ASP), apelin, fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21), retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4) gibi adipokinler salgılanmaktadır (Coelho ve ark., 2013; Fasshauer ve Blüher, 2015). Ancak yağ dokusunda gelişen bir fonksiyon bozukluğu, yağ dokusunu değişime uğratmakta ve bu durum bir dizi obezite ile ilişkili hastalıklara yol açabilmektedir (Fasshauer ve Blüher, 2015).



**Şekil 2.1.** Beyaz yağ dokusunun (BYD) en önemli fizyolojik fonksiyonları

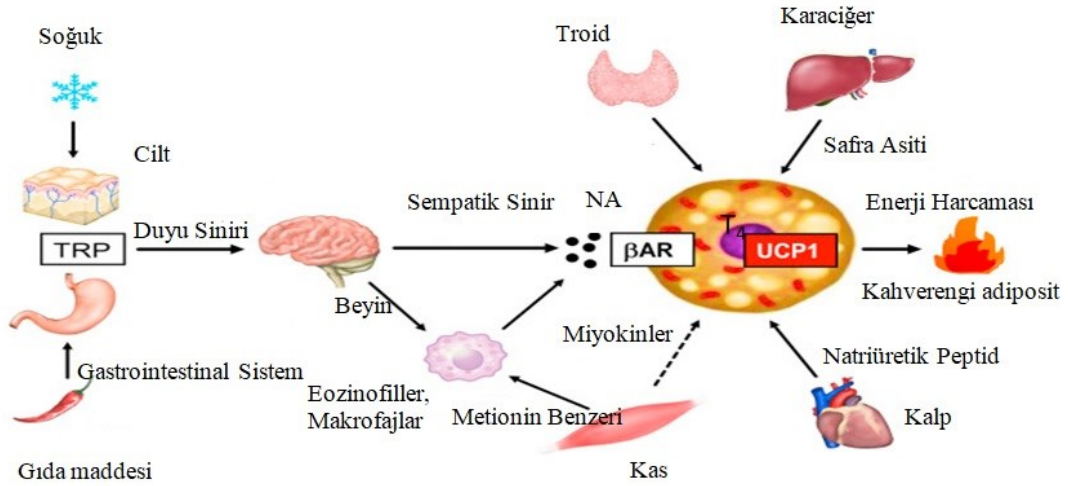
Yağ dokusunda bulunan pre-adipositler, yaşam süreleri boyunca olgun adipositlere dönüşebilmektedir ve böylece depolama ihtiyacında artış olduğunda adipoz dokunun hiperplastik genişlemesi (hücre sayısında artış) sağlanmış olmaktadır. Buna ek olarak, olgun adipositler de artan depolama gereksinimlerini karşılamak için genişleyip aşırı beslenme durumunda hipertrofik hale gelebilmektedir. Sonuç olarak adiposit sayısı ve morfolojisi; lipit alımı, esterifikasyon, lipoliz ve pre-adipositlerin

farklılaşması ile ilgili biyokimyasal işlemler yoluyla enerji dengesine tepki olarak değişmektedir (Villarroya ve ark., 2017).

Memelilerde BYD ve KYD olmak üzere iki tür yağ dokusu bulunmaktadır. Bu iki tip yağ dokusundaki adipositler, birbirinden farklı morfoloji ve fonksiyon sergilemektedir. Kahverengi yağ dokusu, ısı üretiminde (termogenez) özelleşmiş olup, yenidoğanların vücut ağırlığının %2-3'ünü oluştururken, yetişkin insanlarda ise neredeyse hemen hiç bulunmamaktadır.

Bireylerde artan yaşa bağlı olarak ısı düzenleme mekanizmasının devreye girmesiyle var olan KYD'su, BYD'na dönüşmektedir. KYD'su çok sayıda UCP-1 (uncoupling protein 1) içeren mitokondriye sahiptir ve ısı üretiminden UCP1 proteini sorumludur. Bu dokuyu düzenleyen en önemli çevresel faktör sıcaklıktır ve ani sıcaklık düşüşleri olduğunda KYD'su hemen ısı üretmek üzere aktive edilir.

Sempatik sinir sistemi bu dokunun aktivasyonu için en önemli kontrol sistemidir (Coelho ve ark., 2013). Bu doku aynı zamanda lipid formunda enerji depolayabilmektedir. Ancak KYD diğer hücre türlerinin kullanımı için serbest yağ asitlerini sağlamak yerine, adiposit içindeki yağ asitlerini oksitleyerek ısı üretmektedir. Kahverengi yağ dokusu, rengini yaygın damar ağı ve yoğun mitokondri içeriğinden almaktadır. Ayrıca kahverengi yağ dokusu beyaz yağ dokusuna kıyasla daha fazla kanlanmaya sahiptir (Lanthier ve Leclercq, 2014).



NA: Noradrenalin, UCP1: Uncoupling Protein 1,  $\beta$ AR:  $\beta$ -adrenerjik reseptör (Saito ve ark., 2016).

## Şekil 2.2. Kahverengi yağ dokusunun sempatik ve endokrin kontrolü

İnsanların en büyük endokrin dokusunu temsil eden beyaz yağ dokusu hücreleri; hormon, büyüme faktörü, enzim, sitokin, komplement faktörü ve matris proteinleri salgılayabilen hücrelerdir (Ottaviani ve ark., 2011). Yağ dokusu salgıladığı bu salgılar ile hipotalamus, pankreas, karaciğer, böbrekler, iskelet kası, endotel ve bağışıklık sistemi gibi pek çok dokuda endokrin, parakrin ve otokrin sinyaller yoluyla hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkilidir (Laclaustra ve ark., 2007). Yapılan son çalışmalar obezitenin, özellikle de bel çevresi kalınlığında artışın, adipokin salınımı ve insülin direnci üzerinde güçlü bir etkisinin olduğunu kabul etmektedir.

### 2.3. Obezite ve Apelin

Apelin, O'Dowd ve ark. (1993) tarafından, sığır mide öz suyundan elde edilmiştir. Adipositler tarafından üretilen ve salınan apelin, G proteinine bağlı bir reseptör olan APJ reseptörünün ligandı olarak bilinmektedir (Castan-Laurell ve ark., 2011). Bu reseptörün alt tipi yoktur ve bu reseptöre sadece apelin bağlanmaktadır (Kleinz ve Davenport, 2005). İlk olarak apelin hormonunun reseptörü keşfedilmiş, 1998 yılında ise bu reseptörün endojen ligandı olan apelin elde edilmiştir (Sandal ve Tekin, 2013).





Plazmada bulunan apelin formlarının; apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 olduğu bildirilmiştir. Ancak apelin-13'ün plazmadaki yoğunluğunun diğer iki apelin formlarına oranla daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bu durum, apelin-13'ün endokrin bir işleve sahip olmasının yanı sıra nörotransmitter bir madde olarak da görev yaptığını düşündürmektedir (Yang ve ark., 2016).

İnsanlardaki plazma apelin seviyesinin yaklaşık olarak  $89.8 \pm 5.3$  pg/mL (Földes ve ark., 2003), yarılanma ömrünün ise ortalama 8 dakika olduğu tespit edilmiştir (Japp ve ark., 2008). Yapılan araştırmalar sonucu apelin peptidinin sıvı homeostazi, kardiyovasküler regülasyon, hücre proliferasyonu ve gıda alımı üzerinde etkili olduğu ileri sürmektedir (Castan-Laurell ve ark., 2011).

Apelin seviyesi, beslenme alışkanlığına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Obez insanlarda plazma apelin seviyesi yüksek bulunmuştur. Ayrıca apelinin gen düzeyindeki ekspresyonu ise TNF-alfa ve artan insülin seviyesi ile de artış gösterdiği ifade edilmiştir. Artan vücut yağı ise hiperinsülinemiye yol açmanın yanı sıra buna paralel olarak da plazma apelin seviyesini artırdığı ileri sürülmüştür (Newson ve ark., 2009).

Apelin peptidi, kendi reseptörüne bağlandıktan sonra ilgili G proteini aktive olup, her dokuya özgü farklı hücre içi sinyal yolları aktifleşmektedir (MAPK'ler ve PI3K/AKT yolları). Açlıkta baskılanan apelinin, bireyin beslenmeye başlamasından sonra insüline paralel olarak artış gösterdiği ileri sürülmektedir. Apelin'in bu etkileri göz önüne alındığında; iskelet kasındaki yağ asidi metabolizması üzerinde ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ifade edilmektedir (O'Carroll ve ark., 2013).

#### **2.4. Obezite ve Obestatin**

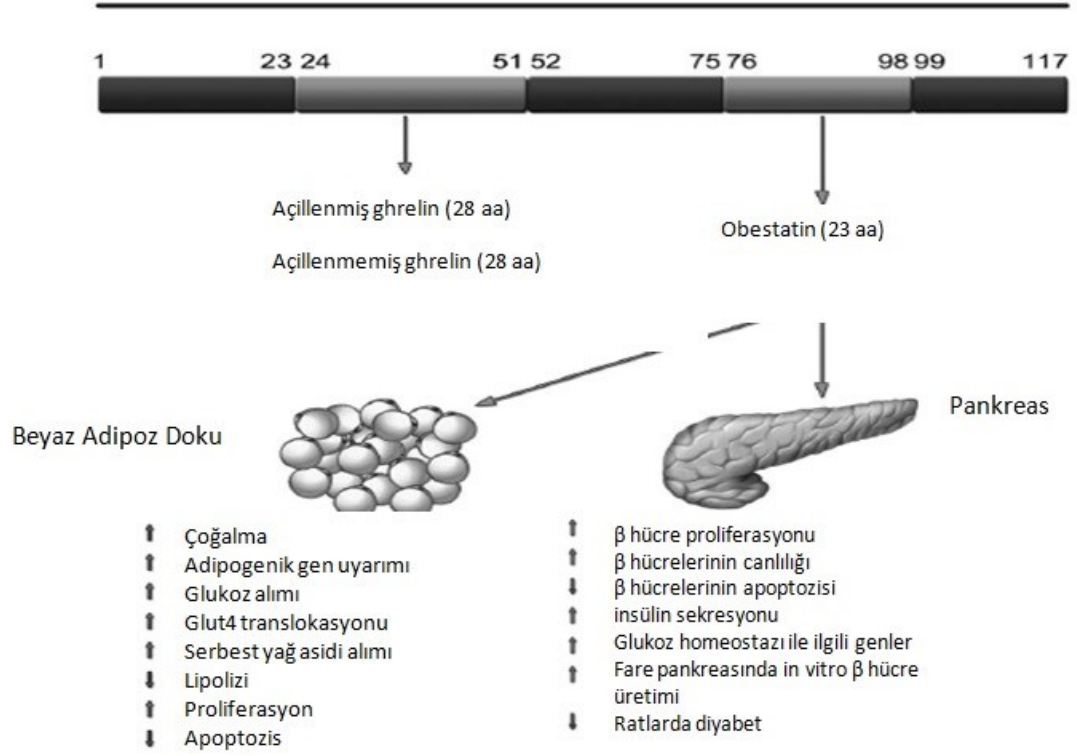
Obestatin Zhang ve ark. (2005) tarafından keşfedilen 23 aa'lik bir peptiddir (Gesmundo ve ark., 2013). Ghrelin hormonu gibi preproghrelin geninden kodlanmaktadır. Preproghrelin peptidinin 76-98'ci aminoasitlerinin posttranslasyonel modifikasyonu sonucu oluşur (Ren ve ark., 2009). Obestatinin; ghrelin hormonundan farklı olarak GHS-R 1 a'ya bağlanamaması, vücutta farklı metabolik faaliyetlerde bulunduğunu düşündürmektedir (Gesmundo ve ark., 2013).

Obestatin hormonunun biyolojik aktivite göstermesi C terminalindeki glisin- lizin aminoasitlerinin amidasyonuna bağlıdır. İnce bağırsak, hipofiz bezi, hipotalamus gibi dokularda sentezlenmekte olup özellikle de en zengin bulunduğu dokunun, midenin oksinrik mukozası olduğu keşfedilmiştir (Çelikbağ ve ark., 2014).

Obestatin ile ilgili yapılan ilk çalışmalar reseptörü olarak G proteine bağlı reseptör olan GPR39'u ortaya koymuş olsa da, son çalışmalar obestatinin bu reseptör ile ilişkisinin olmadığını ifade etmiştir (Şahiner, 2015). Obestatinin GPR39 reseptörü dışında herhangi bir reseptörü bilinmemekle birlikte fizyolojik etkileri ve diğer hormonal etki mekanizmaları halen tartışma ve araştırma konusudur (Şahiner, 2015).

Anorektik bir peptid olan obestatin, ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanmasına karşın, ghrelin hormonunun aksine vücutta tokluk hissiyatını başlatıp, kilo alımını baskılamaktadır. Ghrelinden bağımsız olarak obestatin; gastrik boşalmayı yavaşlatma, vücut ağırlığını azaltma, gıda alımını baskı altına alma gibi faaliyetlerde bulunmaktadır.

İnsan vücudunda orta seviyede bulunan obestatin, vagal nöronlar üzerine dolaylı yollardan etki ederek ya da diğer hormonların salgılanmasını uyararak, anksiyetenin önlenmesinde ve uyku düzeninin sağlanmasında yardımcı olmaktadır (Shen ve ark., 2014). Obestatinin periferik doku ve hücrelerde, apoptozu inhibe ederken, yağ dokusu hücrelerinde ise hücre fonksiyonlarını düzenleyip farklı hücre tiplerinde çoğalmayı sağlamaktadır (Granata ve ark., 2008). Zizzari ve ark. (2007) tarafından yapılan çalışma sonuçlarına göre, obestatin düzeylerinin açlık durumunda miktarının düştüğü belirtilmiş, ayrıca ergenlik dönemlerinde yapılan fiziksel aktivite seviyelerine göre obestatin hormon salınımının düzenlendiği bildirilmiştir. Parakrin ve otokrin etkiler gösteren obestatin, kan beyin bariyerini geçememektedir (Granata ve ark., 2008).



**Şekil 2.4.** Beyaz adipoz doku ve pankreatik  $\beta$  hücrelerinde obestatin hormonunun etkileri (Gesmundo, 2013)

Yapılan immünohistokimyasal boyamalar sonucunda pankreasta; ghrelin üreten epsilon hücrelerinde obestatin üretiminin de bulunduğu ve birlikte salındığı tespit edilmiştir (Şahiner, 2015). Diğer bir yararlı etkisi ise pankreastaki beta hücrelerinin kütle artışını sağlamasıdır. Bu şekilde kan glukoz dengesi olumlu yönde etkilenmektedir. Bu yararlı etkileri göz önüne alındığında gelecekte Tıp 2 DM'in önüne geçilmesi öngörülmektedir.

Genel olarak, obestatin ile ilgili yapılan çalışmalar, metabolizma üzerindeki etkileri konusunda tartışmalı ifadeler bulundursa da veriler glukoz ve lipit metabolizması üzerindeki etkileri, hücre proliferasyonunun uyarılması, anti-inflamatuvar etkileri gibi birçok fonksiyona sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Gesmundo ve ark., 2013).

**Tablo 2.2.**Obestatinin fizyolojik etkileri (Çelik, 2014)

<b>Gastrointestinal Sistem</b>	Yiyecek alımını azaltır, gastrik boşalma ve jejunal motiliteyi yavaşlatır ve kilo alımını azaltır. Pankreatik enzimlerin salınımını artırır Glukoza bağlı insülin salınımını baskılar
<b>Endokrin Sistem</b>	Büyüme hormonu ve kortikosteron salınımını etkilemez. Plazma PRL, ACTH ve TSH düzeylerini etkilemez. Plazma ADH düzeyini azaltır ancak oksitosin düzeyine etkisi yoktur. Serum Leptin düzeyi üzerine etkisi yoktur.
<b>Hücre proliferasyonu</b>	İnsan retinal pigment epitel hücrelerinde, hücre proliferasyonunu artırır Ovaryen hücre proliferasyonunu, apoptozisi ve salınımını artırır
<b>Santral Sinir Sistemi</b>	Hafızayı güçlendirir, anksiyolitik etkisi vardır. Uykuyu düzenler. Su içme dürtüsünü baskılar.

## 2.5. Obezite ve Vaspin

Vaspin (visseral adipoz tissue-derived serpin), ilk kez Hida ve ark. (2000) tarafından keşfedilmiş olup 415 aminoasitten oluşmaktadır. Vaspin, insanlarda hem visseral yağ dokusundan hem de subkutan yağ dokusundan salgılanmaktadır. Ancak yapılan araştırmalar, visseral yağ dokusundaki vaspin ekspresyonunun daha yüksek oranda olduğunu ortaya koymaktadır (Klötting ve ark., 2006). Beyaz yağ dokusuna ek olarak karaciğer, mide, pankreas, deri ve hipotalamus gibi dokularda da vaspin ekspresyonu olduğu ifade edilmektedir (Heiker JT, 2014). Çeşitli çalışmalarda ortalama serum vaspin konsantrasyonunun ~ 1 ng/mL, referans aralığı olarak ise 0.01 ile 6.74 ng/mL arasında olduğu belirtilmektedir (Heiker JT, 2014).

Yakın zamanda keşfedilen vaspin, visseral dokuda parakrin etki gösterirken, merkezi sinir sisteminde endokrin etkiye sahiptir (Stančík ve ark., 2017). Vaspin, ilk

olarak metabolik sendromlu Otsuka Long Evans-Tokushima Fatty (OLETF) sıçanlarından elde edilmiştir. Homoloji analizleri, vaspinin Alfa-1 tripsin ile %40 oranında benzerliğe sahip olduğunu göstermektedir (Hida ve ark., 2005).

Vaspinin, serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olduğu ifade edilmektedir. Serpin üyelerinde var olan reaktif merkez halka (RCL)'ya bağlanan proteazlar, serpinin konformasyonunda birtakım değişikliklere neden olur, bu durum ise proteazın reaktif merkezini deforme etmektedir. Ancak vaspinin, hedef proteazı henüz tanımlanamamıştır (Hida ve ark., 2005).

Yapılan araştırmalar, vaspinin lipit ve glukoz metabolizmasında düzenleyici rol oynadığını ve obez bireylerde karşılaşılan bozulmuş glukoz intoleransına karşı tedavi edici bir adipokin olduğunu ortaya koymaktadır. İlerleyen diyabet ile birlikte serum vaspin ekspresyonunun azaldığı ancak insülin tedavisi ile birlikte bu seviyenin normal düzeylere ulaştığı belirtilmektedir (Hida ve ark., 2005).

Obez bireylerde de serum vaspin düzeyinin yükseldiği ifade edilmektedir. Artış gösteren vaspinin, insülin direncine karşı metabolik bir savunma olabileceği tahmin edilmektedir (Baytekin, 2009). Diğer taraftan vaspin, obezite ile artış gösteren Leptin, TNF- $\alpha$  ve Resistin gibi hormonları baskıladığı, obezite ile azalan adiponektin hormonunun sentezlenmesini uyardığı ifade edilmektedir (Hida ve ark., 2005).

Araştırmacılar, vaspin serum konsantrasyonlarının ve mRNA ekspresyonlarının obezite, metabolik sendrom ve Tip 2 DM ile paralel olarak artış gösterdiğini ifade etmektedir. Ayrıca vaspin serum konsantrasyonunun bireyin gıda tüketimi ile de ilişkili olabileceğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (Blüher, 2012).

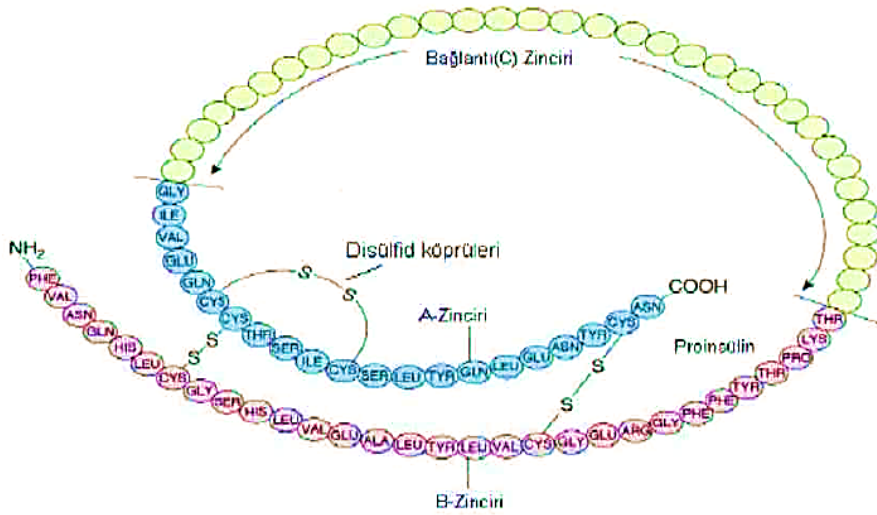
Yapılan çalışmalar, vaspin serum düzeyinin artış ya da azalışının bireylerde ne gibi sonuçlar doğuracağı hakkında net bilgi vermemektedir ancak obez farelere rekombinant vaspin verilmesi ile farelerde insülin duyarlılığını artırdığı ve glukoz toleransı sağladığını ortaya koymaktadır (Hida ve ark., 2005).

Günümüzde vaspin ile ilgili yapılan çalışmalar yeterli olmamaktadır fakat vaspinin obezite, glukoz intoleransı, metabolik sendrom, Tip 2 DM da dahil olmak üzere ilgili metabolik rahatsızlıklarla ilişkili olabileceği ifade edilmektedir.

## 2.6. İnsülin

İlk olarak 1928 yılında bir polipeptid olarak keşfedilmiş olan insülin, 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Kromozom 117'in kısa kolundan kodlanan bu hormonun aminoasit dizilimi 1952 senesinde tanımlanmıştır. İnsülin hormonu birbirine disülfid bağı ile bağlı olan, 21 aminoasitlik A zinciri ve 30 aminoasitlik B zincirinden oluşmaktadır (Wilcox, 2005).

İnsülin glukoz ve aminoasitlerin dolaşımdaki artışına bir yanıt olarak pankreasın langerhans adacıklarının beta hücreleri tarafından proinsülin olarak üretilmekte ve salgılanmaktadır. Üretilen proinsülin endoplazmik retikulumdan golgiye taşınıp proteazların etkisi ile C-peptit segmentini kaybederek insülini oluşturmaktadır (Murat, 2004).



Şekil 2.5. Proinsülinin, insüline dönüştüğünü gösteren yapı (Weiss ve ark., 2014).

İnsülin hormonu salımını uyarıcı en önemli maddeler glukoz, aminoasitler (özellikle arginin), gastrointestinal hormonlar (gastrin, kolesistokinin, sekretin gibi), büyüme hormonu, glukagon, prolaktin ve glukokortikoid yapıları hormonlardır (Murat, 2004). Salınan insülin hormonu, hedef hücrelerine ait olan plazma zarındaki reseptörlerin sayısını artırarak glukoz alımını başlatmaktadır. Bu işlevi direkt olarak

öncelikle yağ dokusunda daha sonra ise iskelet kasında, dolaylı yoldan ise karaciğerde gerçekleştirilmektedir (Weiss ve ark., 2014).

İnsülin, karaciğerde glikoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek glukoz üretimini azaltmakta, glikojen sentezini ise arttırmaktadır. İskelet kası ve yağ dokuda ise glukoz alımını arttıran insülin hormonu, yağ dokusunda hormona duyarlı lipazı inhibe ederek yağ yıkımını engellemekte ve dolaşımdaki yağ asiti seviyesini azaltmaktadır.

İnsülin, hücre membranlarında bulunan ve hücreye özgü olan reseptörler yardımıyla hücre içine alınmaktadır. Polipeptit olarak sentezlenen reseptörler glukozillenip alfa-beta subunitlerine ayrılmaktadır. Alfa subuniti hücre dışında bulunup insülin bağlanma bölgesi içermektedir (Murat, 2004). İnsülin hormonu çizgili kas ve yağ dokusunda GLUT-4 denilen glukoz taşıyıcıları ile hücre içine transloke olur. Hücre içine giren insülin lizozomlar yardımıyla yıkılır, reseptörler ise ya yıkılır ya da hücre yüzeyine geri döner.

### **2.6.1. Metabolik Sendrom ve Obezite İlişkisi**

İnsülin direnci, hedef hücre ya da dokunun insüline karşı azalmış yanıtı olarak tanımlanmaktadır. Diyabet hastalığından önce ortaya çıkan ve temel metabolik bir bozukluk olan insülin direncinin bireyde artış göstermesi, kan dolaşımındaki glukoz seviyesinde yükselişe neden olmaktadır. Son yıllarda elde edilen biyokimyasal ve klinik bulgular insülin direncinin metabolik sendromu oluşturan bileşenlerle ilişkili önemli bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır (Bonamichi ve Lee, 2017).

Metabolik sendrom abdominal obezite, hipertansiyon, hiperglisemi ve dislipidemi ile karakterize olan, etiolojisinde ise artmış insülin direnci bulunan bir rahatsızlıktır. Yetişkin popülasyonun yaklaşık %25'inin metabolik sendrom riski altında olduğu ifade edilmektedir (Alberti ve ark., 2005). Tip 2 DM hastalığının da etiolojik açıdan metabolik sendroma benzer olduğu ve bu durumun ortak nedenleri arasında abdominal obezite ve insülin direncinin bulunduğu belirtilmektedir (Davidson, 2003).

**Tablo 2.3.**Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği çalışma grubunun önerdiği, metabolik sendrom tanı kriterleri

**Aşağıdaki semptom ya da hastalıklardan en az biri olmalı:**

Diyabetes mellitus (DM) veya  
Bozulmuş glukoz intoleransı veya  
İnsülin Direnci

**Ve aşağıdakilerden en az ikisi olmalı:**

Hipertansiyon veya anti hipertansif ilaç kullanmak  
Sistolik Kan Basıncı>130 mm Hg veya  
Diastolik Kan basıncı>85 mm Hg

**Dislipidemi**

Trigliserit düzeyi>150 mg/dL veya  
HDL düzeyi erkekte<40, kadında<50 mg/dL

**Abdominal Obezite**

BKİ>30 kg/m<sup>2</sup> veya  
Bel çevresi: Erkeklerde>94 cm  
Kadınlarda>80 cm

### 2.6.2. İnsülin Direnci ve Beslenme

İnsülin direnci, metabolik sendromun gelişiminde ve ilerlemesinde iyi bilinen bir faktördür. Özellikle son yıllarda metabolik sendrom prevalansı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında çarpıcı biçimde artmıştır (Duque-Guimarães ve Ozanne, 2013). Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen kanıtlara göre glisemik kontrolün, hastalıklardan korunma ve sağlık açısından önemli olduğu ifade edilmektedir. Diyetle veya günlük beslenme desteğinde karbonhidrat tüketimi önemli ve vücut için zorunludur. Özellikle glukoz formunda olanlar vücut için önemli bir metabolik yakıt kaynağıdır. Ancak alınan karbonhidrat miktarına bağlı olarak plazma glukozu çok yüksek, çok düşük veya değişken hale geldiğinde bu durum vücut organları ile dokularını olumsuz yönde etkileyebilmektedir.



Düşük glisemik indeks ve yüksek lif içeren beslenme şekli, insülin direnci, diyabet ve obezite açısından pozitif etkiye neden olacağı ifade edilmektedir. Çalışmalar, glukoz ile beyin arasındaki ilişkinin tüm vücut açısından önemli olduğunu belirtmektedir. Glukoz, beyin için ana fizyolojik enerji kaynağı olmaktadır. Aynı zamanda beyin vücuttaki glukoz ve karbonhidrat seviyelerini algılamaktadır (Barazzoni ve ark., 2017).

Yağ dokusu, vücuttaki metabolik homeostazının korunmasında önemli bir rol oynamaktadır ancak yağ dokusundaki aşırı birikim, metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler sorunlar ve diğer çeşitli kronik hastalıklar gibi istenmeyen sonuçlarla ilişkili olabilmektedir (Rosen ve Spiegelman, 2014). Kilo vermeye yönelik beslenme önerilerine bakıldığında, diyet kalorisinin azaltılmasının önemi vurgulanmış, glisemik indeks (GI) ve glisemik yükün (GL) düşürülmesi ile obezite ve diyabet hastalarına fayda sağlandığı gözlenmiştir. Aynı zamanda sindirilemeyen karbonhidratların metabolizma üzerinde yararlı olduğu, özellikle de tahıl lifinin Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı görülmüştür (Threapleton ve ark., 2013).

Çözünebilir lifin postprandiyal plazma glukoz konsantrasyonunu azalttığı ve ayrıca düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) konsantrasyonunu düşürdüğü ifade edilmiştir (Whitehead ve ark., 2014). Bu nedenle diyabetli hastalar veya risk altındaki bireylerin, obezite ve metabolik sendrom teşhisi konmuş hastaların yüksek miktarda lif alması önerilmektedir (Mann ve ark., 2004).

Diyabet tanısı konmuş bireyler için genel olarak beslenme önerilerinde dikkat edilecek hususlar; standart miktarlara kıyasla daha düşük karbonhidrat tüketmek, kan glukozu artışını yavaşlatmak amacıyla sindirilebilir kompleks karbonhidratların oranını arttırmak, özellikle tekli doymamış yağ asitleri bakımından zenginleştirilmiş yağlar tüketmek ve daha yüksek miktarda lif tüketmek şeklinde belirtilmektedir (Holub ve ark., 2010).

### **2.6.3. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri**

İnsülin direnci, metabolik sendromun en yaygın tiplerinden biridir ve ölçümü için birçok yöntem ve indeks mevcuttur. Günümüzde hiperinsülinemik öglisemik klemp ve intravenöz glukoz tolerans testi, insülin direncini ölçülemek için

kullanılan güvenilir ve referans olarak kabul edilen testlerdir. Ancak bunun dışında bu indekslerden türetilen basit yöntemler de mevcuttur (örneğin homeostaz model değerlendirilmesi (HOMA), kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi (QUIKI) gibi).

Bu gibi yöntemler araştırma çalışmaları dışında daha çok klinik kullanımlar için uygun olmaktadır (Manish ve ark., 2015). Hiperinsülinemik öglisemik klemp yöntemi, insülin duyarlılığının ölçümü için “altın standart” olarak bilinmektedir. Ancak ölçümün maliyetli oluşu ve daha fazla zaman almasından dolayı insülin duyarlılığının ölçülmesinde daha basit yöntemler geliştirilmiştir. Son yirmi yılda oral glukoz tolerans testi (OGTT) verilerine dayanılarak çeşitli insülin direnci indeksleri önerilmektedir. İki tip insülin duyarlılık indeks grubu vardır:

1. İnsülin, glukoz ve trigliseritlerin açlık plazma konsantrasyonları kullanılarak hesaplanan indeksler,
2. Standart (75 gr glukoz) OGTT'nin 120. dakikasında elde edilen insülin ve glukozun plazma konsantrasyonları kullanılarak hesaplanan indeksler. Bu indeksler epidemiyolojik ve klinik araştırmalarda, diyabetik olmayan bir popülasyonda diyabet riskini öngörmek için rahatlıkla kullanılmaktadır. Oral glukoz tolerans testinde özellikle 75 gr glukoz yüklemesi sonunda 2 saat içinde alınan insülin değerlerinin 100 IU/mL'nin üzerinde olması insülin direnci varlığını ifade etmektedir (Ulu ve Yüksel, 2001).

Klinikte, pratik ve uygulanabilir olması bakımından sık kullanılan bir diğer ölçüm yöntemi ise HOMA-IR (Homeostasis Model Değerlendirmesi-İnsülin Direnci) metodudur. HOMA-IR değeri hesaplaması yapıldığında sonuç 2.5 ve üzerinde ise bu durum kişide insülin direnci gelişimini göstermektedir (Manish ve ark., 2015).

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık insülin } (\mu\text{U/mL}) * \text{Açlık Plazma Glukozu (mg/dL)} / 405$$

## **2.6.4. İnsülin Direncinin Yol Açabileceği Bazı Hastalıklar ve Semptomlar**

### **2.6.4.1. İnsülin Direnci ve Oksidatif Stres**

Yağ dokusu depolarının, özellikle de visseral yağın aşırı artışı, diğer kronik hastalıkların oluşumunda bir risk faktörü olarak belirtilmektedir (Matsuzawa-Nagata ve ark., 2008). Artan hastalık riskinin altındaki mekanizmalar tam olarak ortaya çıkarılmamış olsa da birçok araştırmacı bunun nedenini artan oksidatif stres olarak düşünmektedir.

Dolaşımda yüksek seviyede glukoz ve lipidlerin bulunması, yağ dokusu ve hücrelerinde gerçekleşen metabolik yollara aşırı miktarda substrat teminine yol açıp serbest radikal (ROS) üretiminin arttığı ifade edilmektedir. İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında hücrelerin oksidatif strese maruz kalmasının, insülin sinyal iletiminde inhibisyona yol açtığı ve oksidatif stres ile insülin direnci arasında bir ilişki olduğu ifade edilmektedir (Yu ve ark., 2006).

### **2.6.4.2. İnsülin Direnci ve Hipertansiyon**

Açlık insülin düzeyleri; yaş, kilo ve serum glukoz değerlerinden bağımsız olarak sistolik ve diastolik kan basıncıyla korelasyon göstermektedir (Lucas ve ark., 1985). İnsülin, endotel kaynaklı nitrik oksit sentazın uyarılması yoluyla doğrudan vazodilatör bir etkiye sahiptir. İnsülin direnci olan bireylerde, insülin aracılı endotel vazodilatasyon büyük oranda azalmakta ve bu durum hipertansiyona neden olmaktadır (Ferrannini ve ark., 1990).

Hipertansiyona yol açan bir diğer mekanizma ise sempatik sinir sistemi yoluyla gerçekleşmektedir. Kısa süreli insülin infüzyonunun ve aşırı beslenmenin artmış sempatik aktiviteyi indükleyebileceği gözlemlerine dayanarak, insülin direncinin bir sonucu olarak hiperinsülineminin, sempatik sinir sisteminin merkezi aktivasyonu yoluyla obezitede arteriyel basıncın yükselmesine aracılık ettiği öne sürülmüştür (Berne ve ark., 1992).

### **2.6.4.3. İnsülin Direnci ve Kardiyovasküler Hastalık**

Kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde birçok epidemiyolojik ve klinik çalışma, pıhtılaşma ve fibrinoliz için ayrılmış çeşitli faktörlerin (fibrinojen, faktör VII ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAL-1)) önemini kanıtlamıştır. Bu faktörlerin insülin direnci olan bireylerde artış gösterdiği belirtilse de temelinde yatan sorun henüz çözülememiştir ancak obezite ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Henry, 2000).

### **2.6.4.4. İnsülin Direnci ve Dislipidemi**

Dislipidemi, kanda yüksek miktarda trigliserit (TG), düşük miktarda yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) ve artmış miktarda LDL-C ile karakterizedir. Plazma kolesterol düzeylerinde küçük artışlar dahi diyabetli bireylerde kardiyovasküler riski artırmaktadır (Dunn, 2010). Özellikle Tip 2 DM'li bireylerde sık görülen dislipidemi, insülin direncinin gelişimi ile de ortaya çıkmaktadır.

İnsülin direncinin gelişmesi ile birlikte yağ hücresinde, trigliseritlerin hücre içi hidrolizinde artış meydana gelmekte ve açığa çıkan yağ asitleri dolaşıma katılmaktadır. Ayrıca obezite kaynaklı dislipidemi gelişiminde yağ dokusundan üretilip dolaşıma salınan TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, serum amiloid-A (SAA) ve adiponektin gibi moleküller önemli rol oynamaktadır (Wilcox, 2005).

## **2.7. Hipotalamus, Beyin ve Besin Alımı**

Santral sinir sistemi (CNS), enerji dengesinin ve gıda alımının kilit düzenleyicileri olan insülin ve leptin gibi dolaşımdaki hormonların değişimine cevap vererek enerji homeostazını kontrol etmede önemli rol oynamaktadır. Bu durum öncelikli olarak gıda alımını kontrol eden ve aynı zamanda çevresel metabolizmayı düzenleyen birkaç oreksijenik (örneğin nöropeptit Y/NPY) ve anoreksijenik (proopiomelanokortin/POMC) nöropeptidlerin ekspresyonunun regülasyonu yoluyla gerçekleşir (Duque-Guimarães ve Ozanne, 2013).

Hipotalamus embriyonik yaşamdaki yaşamdan başlayarak postnatal yaşamın erken dönemlerine kadar devam eden geniş bir gelişim süreci geçirmektedir. Bu önemli süreç içerisinde hipotalamus, perinatal beslenme gibi çevresel faktörlere karşı duyarlı

olmaktadır. Perinatal dönemde yüksek yağlı diyet ile beslenen annenin ileride bebeğin iştah kontrolünde dzensizliğe neden olduğunu ve bu durumun bebeğin daha sonraki yaşamında obeziteye yol ağtığını ifade eden çalışmalar mevcuttur (Duque-Guimarães ve Ozanne, 2013).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmamızda kullandığımız kimyasal maddeler analitik saflıktadır. ELISA testlerini çalışmak için kullandığımız reaktifler Elabscience Biotechnology Co., Ltd. E-EL-Ho458. USA. Elabscience Biotechnology Co., Ltd. E-EL-H1989. USA. Biovender Laboratories Ltd. RD191097200R. Czech Republic ve DRG International, Inc. EIA2935. USA. firmalarından ve serum glukoz, ürik asit, AST, ALT, total kolesterol, HDL-C, LDL-C ve trigliserit ölçüm reaktifleri Abbott Laboratories Co., Ltd. USA firmasından temin edilmiştir.

#### 3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Masa Üstü Santrifüj (Nuve NF400R. Türkiye)
- Otomatik Mikroplaka Okuyucu (BioTek-EL\*50)
- Buzdolabı (Arçelik-A<sup>+</sup>)
- Termal Plaka Çalkalayıcı (Biosan Thermo-Shaker PST-60HC)
- Distile Su Cihazı (Krosclinic 35, KRS2003-YS)
- Spektrofotometre (UV-VOS Spectrophotometers, UVmini-1240, Shimadzu)
- Beher
- 96 kuyucuklu plak
- Otomatik pipetler
- İnbody Vücut Analiz Cihazı (Biospace Co., Ltd. Inbody 230.USA)

#### 3.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

Hasta grupları, Eylül 2016 ile Ocak 2017 tarihleri arasında Ordu Üniversitesi Sağlık Kültür ve Spor Dairesi bünyesinde hizmet veren diyet polikliniğine başvuran gönüllü hastalardan seçilmiş olup bu hastaların diyet süreci 3 ay boyunca takip edilmiştir. Diyet takibi öncesi hem kontrol hem de hasta grubundan kan örnekleri alınmış olup daha sonra takip süresi boyunca hasta grubunda hedeflenen %10'luk kilo kaybına ulaşıldığında ikinci kan örneği alınmıştır. Hasta grubu için HOMA-IR  $\geq 2.5$  ve BKİ'i  $25 \text{ kg/m}^2$  ve üzeri olan, 18-50 yaş aralığında 30 erişkin (15 kadın ve 15 erkek),

kontrol grubu için ise BKİ'i 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> ve HOMA-IR < 2.5 olan 18-50 yaş aralığında 25 erişkin (10 kadın ve 15 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmada dışlama kriterleri "18 yaş altı ve 50 yaş üzeri olmak, herhangi bir kronik hastalığa ve düzenli ilaç kullanımına (diabetes mellitus, kalp hastalığı, hipertansiyon gibi) sahip olmak" olarak belirlenmiştir. Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlanılmıştır. Etik kurul karar tarihi 20/11/2015 ve etik kurul karar sayısı 2015/2'dir.

### **3.4. Antropometrik Ölçümlerin Alınması**

Diyet polikliniğine gönüllü olarak başvuran hasta ve kontrol gruplarının boy uzunluğu duvara monte boy ölçer kullanılarak, vücut ağırlığı ise sabah saatlerinde birey ince kıyafetler ve aç karın ile İnbody Vücut Analiz cihazında ölçülmüştür.

Grupların bel çevresi ölçümü (cm), iliak kemiği çıkıntısı ile son kaburga kemiğinin tam orta noktası belirlenerek ölçülmüş olup kalça çevresi ölçümü (cm) ise kalçada en geniş alan belirlenerek yere paralel şekilde ölçülmüştür.

### **3.5. Diyet Programının İçeriği ve Uygulanması**

Çalışmaya başvuran kişilerin antropometrik ölçümleri alındıktan sonra bireylerin yaş, cinsiyet, antropometrik ölçüm sonuçları, yapılan genel tahliller ve genel alışkanlıkları göz önüne alınarak kişiye özel diyet programları hazırlanmıştır.

Bireylerin günlük enerji gereksinimlerini hesaplarken bazal metabolizma hızının (BMH) altına düşmemesine dikkat edildi. BMH hesaplanırken Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) belirlediği aşağıda sunulan formül uygulamasından elde edilen değerler kabul edildi.

18-30 Yaş aralığında ise

- Erkek:  $15.3 \times \text{Ağırlık (kg)} + 679$
- Kadın:  $14.7 \times \text{Ağırlık (kg)} + 496$

30-60 Yaş aralığında ise

- Erkek:  $1.6 \times \text{Ağırlık (kg)} + 879$
- Kadın:  $8.7 \times \text{Ağırlık (kg)} + 829$

Günlük enerji gereksinimleri, BMH hesaplamaları göz önüne alınarak belirlendikten sonra diyet programının karbonhidrat (g), protein (g), yağ (g), vitamin ve mineraller açısından ihtiyaçları karşılayacak şekilde olmasına özen gösterildi. Diyetin günlük besin ögesi dağılımında karbonhidratlar günlük enerjinin %55-60'ını, proteinler %12-15'ini, yağlar ise %25-30'unu sağlayacak şekilde oranlanıp diyeteye yerleştirildi. Diyetin içeriğinde zayıflamaya yönelik herhangi bir ek gıda ya da ürün kullanılmamış olup besin piramidinde yer alan sağlıklı besinler önerilerek oluşturulmuştur.

### **3.6. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması**

8-12 saatlik açlıktan sonra hasta ve kontrol gruplarından alınan kan örnekleri antikoagülan madde içermeyen jelli tüplere aktarılarak 30 dakika oda ısısında bekletilmiştir. Daha sonra 1800xg'de 12 dakika süreyle santrifüj edilerek elde edilen serum numuneleri, çalışma süresine kadar -80 °C'de saklanmıştır.

### **3.7. Kan Örneklerinden İncelenen Parametreler**

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki bireylerin vaspin, apelin-13, obestatin ve insülin düzeyleri, ELISA yöntemiyle çalışan (sırasıyla Elabscience Biotechnology Co., Ltd. E-EL-Ho458. USA. Elabscience Biotechnology Co., Ltd. E-EL-H1989. USA., Biovender Laboratories Ltd. RD191097200R. Czech Republic) kullanılarak ELISA cihazında çalışılmıştır. Serum glukoz, ürik asit, AST, ALT, total kolesterol, HDL-C, LDL-C ve trigliserit düzeyleri spektrofotometrik yöntemle ölçüm yapan (Abbott Laboratories Co., Ltd. USA) otoanalizörde ölçülmüştür.

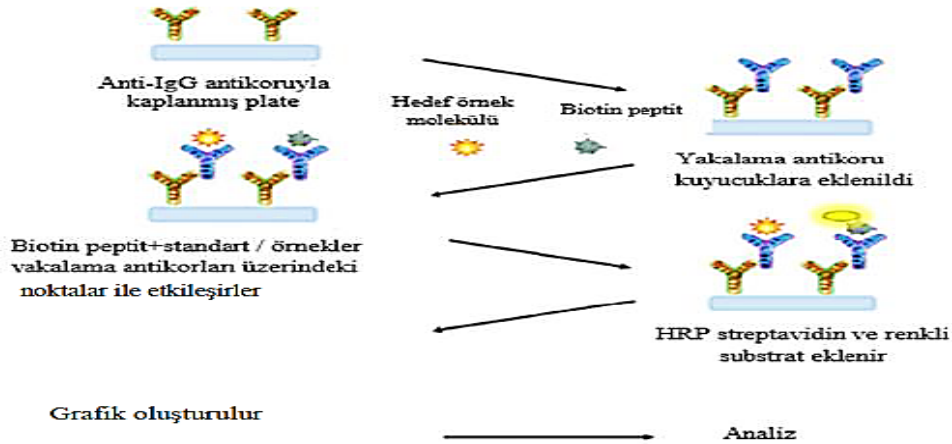
#### **3.7.1. Serum Apelin-13 Tayini**

Serum Apelin-13 ölçümünde yarışmalı enzim immunoassay yöntemi kullanıldı.



### 3.7.1.1. Deneyin Prensibi

Deney prensibi ilk olarak antijene özgü antikor ile kaplanmış kuyucuklara uygun miktarlarda standartların ve numunelerin eklenmesi ile başlamaktadır. Apelin-13 ölçümünde yarışmalı ELİSA protokolü uygulanmıştır. Bu yöntem genellikle antijen varlığını göstermek amaçlı kullanılmaktadır. Serumda aranan antijene özgü antikor katı faza bağlanır. Enzimle işaretli olan antijen ve serumdaki antijen katı fazdaki antikora eş zamanda eklenir ve her iki antijenin antikora bağlanması için belirli bir süre inkübe edilir. İnkübasyon süresi dolduktan sonra yöntemde belirtilen sayıca yıkanarak katı faza bağlanmayan antijenler uzaklaştırılır. Bağlanmış enzim üzerine substrat reaktifi eklenerek belirli bir inkübe edilir. Süre dolduktan sonra son olarak durdurucu solüsyon eklenir ve reaksiyon durdurulur. Sonuç spektrofotometrede 450 nm’de okutulur.



Şekil 3.1. Yarışmalı ELİSA ölçüm tekniği

### 3.7.1.2. Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması

İlk olarak çalışmaya başlamadan önce tüm kit bileşenleri ve serum numuneleri oda sıcaklığına getirilir. Referans standart, 10.000xg’de 1 dakika boyunca santrifüj edilir ve daha sonra standarda ait olan seyreltici ile (Referans Standard & Sample Diluent) seyreltilir. Bu oluşan standartın konsantrasyonu 8000 pg/mL olup 1 numara

olarak kabul edilir. Stok solüsyonun haricinde 7 temiz tüp hazırlanır ve tüplerin içerisine 500 µL distile su eklenir. Stok solüsyonundan alınan 500 µL çözelti sırasıyla önce ikinci tüpe daha sonra ikinci tüpten alınan 500 µL çözelti 3. tüpe aktarılır ve bu durum 6 nolu tüpe kadar devam edilir. 8 nolu tüpte ise sadece 500 µL distile su bulunur.

Çalışmada kullanılan bir diğer reaktif hazırlığı ise yıkama tamponu için yapılmaktadır. 1 şişede 30 mL bulunan yıkama tamponu 750 mL distile su ile seyreltilmektedir. Oluşan seyreltilmiş çözelti hafifçe karıştırıldıktan sonra kullanıma hazır hale gelmektedir

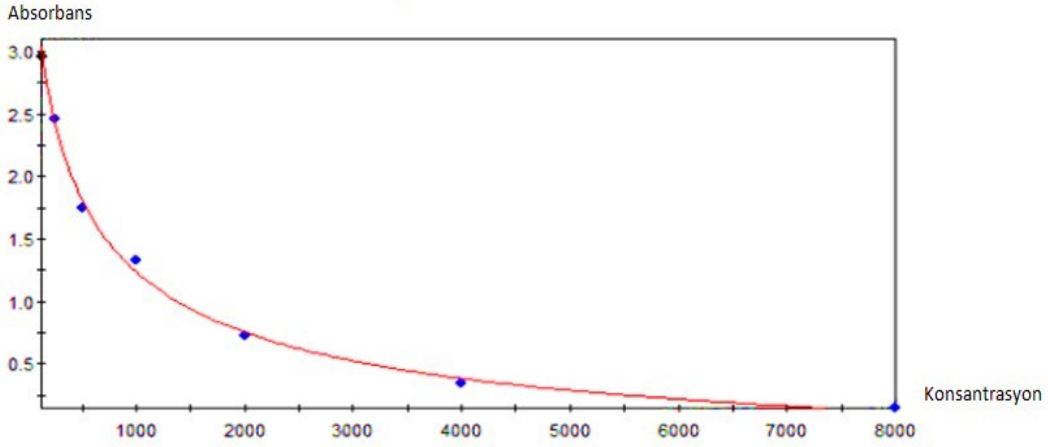
**Tablo 3.1.**Apelin-13 kalibratör değerleri

<b>Tüp 1</b>	8000 pg/mL
<b>Tüp 2</b>	4000 pg/mL
<b>Tüp 3</b>	2000 pg/mL
<b>Tüp 4</b>	1000 pg/mL
<b>Tüp 5</b>	500 pg/mL
<b>Tüp 6</b>	250 pg/mL
<b>Tüp 7</b>	125 pg/mL
<b>Tüp 8</b>	0 pg/mL

Biotinle işaretlenmiş antikor reaktifi; 1 şişe (120 µL) biotinle işaretlenmiş antikora, 11.880 µL biotinle işaretlenmiş Ab dilüenti eklenerek oran 1:100 olarak hazırlanmaktadır. HRP reaktifi ise, konsantre HRP konjugat kendine ait olan HRP Konjugat Dilüent ile 1:100 oranında dilue edilerek hazırlanmaktadır. 1 şişe Konsantre HRP Konjugat (120 µL) üzerine 11.880 µL HRP konjugat dilüsyon eklenerek çözelti hazır hale gelmektedir.

### 3.7.1.3. Apelin-13 Ölçüm Yöntemi

1. Tüm reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı.
2. 96 kuyucuk bulunduran plate'in ilk 8 kuyucuğuna 7 farklı standarttan 50 µL ilave edildi, 8. kuyucuk kör olarak bırakıldı. Daha sonraki kuyucuklara ise sırasıyla hasta ve kontrol numunelerinden 50 µL eklenildi.
3. Tüm kuyucuklara standart ve numuneler eklendikten sonra üzerlerine 50 µL biotinle işaretlenmiş antikor ilave edildi ve plate inkübasyon cihazında 37 °C'de 45 dakika boyunca inkübe edildi.
4. İnkübasyon süresi bittikten sonra tüm kuyucuklar 350 µL yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı ve son yıkamadan sonra plate ters çevrilerek steril kağıdın üzerinde kalan su damlacıklarının atılması sağlandı.
5. Yıkama işlemi bittikten sonra zaman kaybetmeden tüm kuyucuklara 100 µL HRP Konjugat eklendi ve plate inkübasyon cihazında 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi.
6. İnkübasyon süresi dolduktan sonra plate 350 µL yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı ve son yıkamadan sonra plate ters çevrilerek steril kağıdın üzerinde kalan su damlacıklarının atılması sağlandı.
7. Yıkama işlemi bittikten sonra tüm kuyucuklara 90 µL substrat reaktifi eklendi ve renk değişimi gözlemlendi daha sonra ışıktan korunacak şekilde inkübasyon cihazında 37 °C'de 15 dakika inkübe edildi.
8. İnkübasyon süresi dolduktan sonra zaman kaybetmeden tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklenildi ve bu şekilde kuyucuklardaki reaksiyon durduruldu. Daha sonra oluşan rengin absorbansı spektrofotometrede 450 nm'de okutuldu. Standart solüsyonların konsantrasyonuna bağlı olarak hazırlanan kalibrasyon eğrisi üzerinden numunelerin konsantrasyonu hesaplandı.



**Şekil 3.2.**Apelin-13 kalibrasyon grafiği

### 3.7.2. Serum Obestatin Tayini

Serum Obestatin ölçümünde yarışmalı enzim immunoassay yöntemi kullanıldı.

#### 3.7.2.1. Deneş Prensibi

Obestatin (OB) ölçümünde yarışmalı ELİSA yöntemi kullanılmaktadır. Kite verilen mikrotitrasyon plakası OB ile önceden kaplanmıştır. Reaksiyon sırasında numunedeki veya standarttaki OB, OB'ye spesifik biotinlenmiş algılama antikorunun bağlanma bölgeleri için plate üzerinde kaplı olan OB ile yarışır. Fazla konjugat ve bağlanmamış numune veya standarttaki OB plakadan yıkanır ve avidin horseradish peroksidaz ile (HRP) konjuge edilir. Daha sonra substrat solüsyonu kuyucuklara eklenir ve renk değişimi gözlenir. Son olarak bir sülfürik asit çözeltisi ilave edilerek enzim-substrat reaksiyonu sonlandırılır. Oluşan renk değişimi, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Daha sonra numunelerdeki OB konsantrasyonu kalibrasyon üzerinden hesaplandı.

#### 3.7.2.2. Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması

İlk olarak çalışmaya başlamadan 15 dakika önce tüm kit bileşenleri ve serum numuneleri oda sıcaklığına getirilir. Standart, santrifüj cihazında 10.000xg'de 1 dakika boyunca santrifüj edilir ve daha sonra standarda ait olan seyreltici ile (Referans

Standard & Sample Diluent) seyreltilir. Bu oluşan standartın konsantrasyonu 50 ng/mL olup stok solüsyonudur ve 1 numaralı tüp olarak kabul edilir. Stok solüsyonun haricinde 7 temiz tüp hazırlanır ve tüplerin içerisine 500 µL distile su eklenir. Stok solüsyonundan alınan 500 µL çözelti sırasıyla önce ikinci tüpe daha sonra ikinci tüpten alınan 500 µL çözelti 3. tüpe aktarılır ve bu durum 6 nolu tüpe kadar devam edilir. 8 nolu tüpte ise sadece 500 µL distile su bulunur. Çalışmada kullanılan bir diğer reaktif hazırlığı ise yıkama tamponu için yapılmaktadır. 1 şişede 30 mL bulunan yıkama tamponu 750 mL distile su ile seyreltilmektedir. Oluşan seyreltilmiş çözelti hafifçe karıştırıldıktan sonra kullanıma hazır hale gelmektedir.

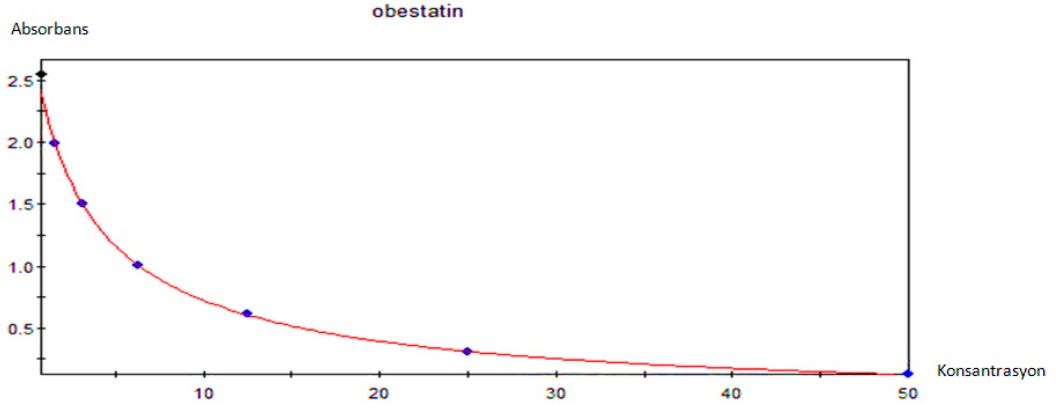
**Tablo 3.2.**Obestatin kalibratör değerleri

<b>Tüp 1</b>	50 ng/mL
<b>Tüp 2</b>	25 ng/mL
<b>Tüp 3</b>	12.5 ng/mL
<b>Tüp 4</b>	6.25 ng/mL
<b>Tüp 5</b>	3.13 ng/mL
<b>Tüp 6</b>	1.56 ng/mL
<b>Tüp 7</b>	0.78 ng/mL
<b>Tüp 8</b>	0 ng/mL

Biotinle işaretlenmiş antikor; 1 şişe (120 µL) biotinle işaretlenmiş antikora, 11.880 µL biotinle işaretlenmiş Ab dilüenti eklenerek oran 1:100 olarak hazırlanmaktadır. HRP konjugat reaktifi, konsantre HRP konjugat kendine ait olan HRP Konjugat Dilüenti ile 1:100 oranında dilue edilerek hazırlanmaktadır. 1 şişe Konsantre HRP Konjugat (120 µL) üzerine 11.880 µL HRP konjugat dilüent eklenerek çözelti hazır hale gelmektedir.

### 3.7.2.3. Obestatin Ölçüm Yöntemi

1. Tüm reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı.
2. 96 kuyucuk bulunduran plate'in ilk 8 kuyucuğuna 7 farklı standarttan 50 µL ilave edildi, 8. kuyucuk kör olarak bırakıldı. Daha sonraki kuyucuklara ise sırasıyla hasta ve kontrol numunelerinden 50 µL eklenildi.
3. Tüm kuyucuklara standart ve numuneler eklendikten sonra üzerlerine 50 µL biotinle işaretlenmiş antikor ilave edildi ve plate inkübasyon cihazında 37 °C'de 45 dakika boyunca inkübe edildi.
4. İnkübasyon süresi bittikten sonra tüm kuyucuklar 350 µL yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı ve son yıkamadan sonra plate ters çevrilerek steril kağıdın üzerinde kalan su damlacıklarının atılması sağlandı.
5. Yıkama işlemi bittikten sonra zaman kaybetmeden tüm kuyucuklara 100 µL HRP konjugat eklendi ve plate inkübasyon cihazında 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi.
6. İnkübasyon süresi dolduktan sonra plate 350 µL yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı ve son yıkamadan sonra plate ters çevrilerek steril kağıdın üzerinde kalan su damlacıklarının atılması sağlandı.
7. Yıkama işlemi bittikten sonra tüm kuyucuklara 90 µL substrat reaktifi eklendi ve renk değişimi gözlemlendi daha sonra ışıktan korunacak şekilde inkübasyon cihazında 37 °C'de 15 dakika inkübe edildi.
8. İnkübasyon süresi dolduktan sonra zaman kaybetmeden tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklenildi ve bu şekilde kuyucuklardaki reaksiyon durduruldu. Daha sonra oluşan rengin absorbansı spektrofotometrede 450 nm'de okutuldu. Standart solüsyonların konsantrasyonuna bağlı olarak hazırlanan kalibrasyon eğrisi üzerinden serum obestatin konsantrasyonları hesaplandı.



**Şekil 3.3.**Obestatin kalibrasyon grafiği

### 3.7.3. Serum Vaspın Tayini

Vaspın ölçümünde sandviç enzim immunoassay yöntemi kullanıldı. Standartlar, numuneler ve kontrol grupları, poliklonal anti-human antikoru ile önceden kaplanmış plate üzerindeki kuyucuklarda inkübe edilir. Sırasıyla reaksiyonlar uygulandıktan sonra ortaya çıkan sarı ürünün absorbansı ölçülür. Standart eğrisi, standartların vaspın konsantrasyonlarına karşı absorbans değerlerini çizerek oluşturulur ve bilinmeyen örnek konsantrasyonları bu standart eğri kullanılarak belirlenir.

#### 3.7.3.1. Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması

Tüm reaktiflerin kullanımdan önce oda sıcaklığına getirilmesi sağlandı. Stok solüsyonunun konsantrasyonu 2 ng/mL'dir ve plate üzerinde 1 nolu kuyucuğa ilave edilmektedir. Diğer standartlar stok solüsyon üzerinden hazırlanmaktadır. Stok solüsyona 250 µL seyreltme tamponu eklenir, oluşan solüsyonun konsantrasyonu 1 ng/mL olup bu şekilde diğer standartlar hazırlanılır.

**Tablo 3.3.**Vaspin kalibratör değerleri

Standart Hacmi	Seyreltme Tamponu	Konsantrasyon
Stok	-	2 ng/mL
250 µL Stok	250 µL	1 ng/mL
250 µL 1 ng/mL	250 µL	0.5 ng/mL
250 µL 0.5 ng/mL	250 µL	0.25 ng/mL
250 µL 0.25 ng/mL	250 µL	0.125 ng/mL
250 µL 0.125 ng/mL	250 µL	0.063 ng/mL
250 µL 0.063 ng/mL	250 µL	0.031 ng/mL

Diğer kit reaktiflerinden olan streptavidin HRP konjugat, dilüsyon tamponu, biotinle işaretlenmiş antikör, substrat solüsyonu, stop solüsyonu ve yüksek/düşük kontrol grupları hazır halde verilmiştir. Biotinle işaretlenmiş antikörü hazırlarken; 10 µL biotinle işaretlenmiş konsantre antikör + 990 µL biotin-Ab seyreltici ekleyerek solüsyon hazırlanmaktadır. Konsantre yıkama solüsyonu hazırlığında ise; 100 mL konsantre yıkama çözeltisi + 900 mL distile su eklenerek hazırlanmaktadır.

### 3.7.3.2. Numunelerin Hazırlanması

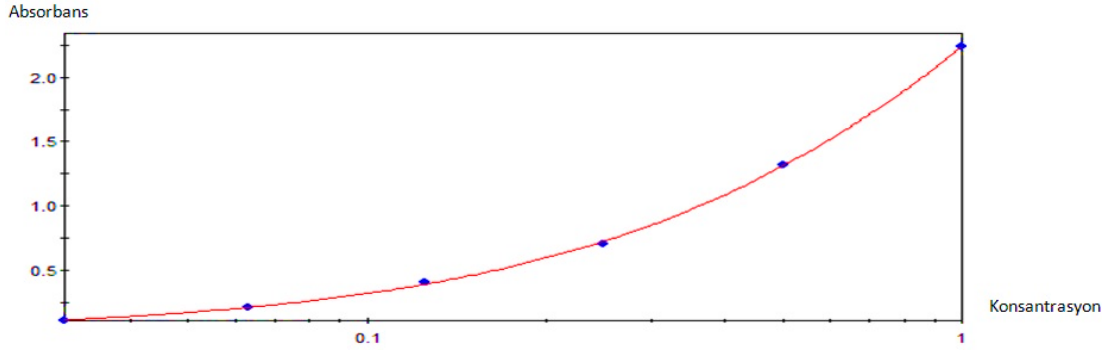
Toplanan numuneler çalışma süreci başlayana kadar -80 °C'de muhafaza edilmiştir. Çalışma sırasında iyice özölen ve hemoliz olmamış serumlar kullanılmıştır ve serumlar seyreltme tamponu ile 3 kat seyreltilmiştir (örneğin 50 µL serum + 100 µL seyreltme tamponu gibi). Daha sonra seyreltilen numuneler vorteks (karıştırıcı) ile karıştırılmıştır.

### 3.7.3.3. Vaspin Ölçüm Yöntemi

1. İlk olarak standartlar, kalite kontrolleri, kör ve seyreltilmiş numunelerden 100 µL kadar plate kuyucuklarına ilave edilir ve plate oda sıcaklığında (25 °C), çalkalayıcıda (300 rpm) 1 saat inkübasyona bırakılır.



2. İnkübasyon süreci biten plaka, 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkanır ve yıkama işleminden sonra plate ters çevrilerek plate üzerinde kalan su damlacıklarının atılması sağlanır.
3. Her kuyucuğa 100 µL biotinle işaretlenmiş antikor çözeltisi eklenir ve daha sonra plate oda sıcaklığında, çalkalayıcıda 1 saat inkübasyona bırakılır.
4. İnkübasyon süreci bittikten sonra plate, yıkama solüsyonu ile (her kuyucuğa 350 µL) 5 kez yıkanır ve yıkamadan sonra plate ters çevrilir ve kalan su damlacıkları atılır.
5. Her kuyucuğa 100 µL Streptavidin-HRP konjugat eklenir ve plate çalkalayıcı cihazında (25 °C'de) 30 dakika boyunca inkübe edilir.
6. İnkübasyon işlemi bittikten sonra yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkanır ve plate kuyucuklarında kalan su damlacıkları kurutulur.
7. Yıkama işleminden sonra her kuyucuğa 100 µL substrat solüsyonu eklenir ve plate, ışığa maruz kalmayacak şekilde muhafaza edilir. Daha sonra inkübasyon cihazında (çalkalamadan) oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edilir.
8. İnkübasyon süresi dolduktan sonra 100 µL stop solüsyonu eklenerek renk gelişimi durdurulur ve plate spektrofotometre cihazında 450 nm'de okutulur. Standart solüsyonların konsantrasyonuna bağlı olarak hazırlanan kalibrasyon eğrisi üzerinden serum vaspin konsantrasyonları hesaplanır.



**Şekil 3.4.**Vaspin kalibrasyon grafiği

### 3.7.4. Serum İnsülin Tayini

İnsülin ölçümünde sandviç enzim immunoassay yöntemi kullanıldı.

#### 3.7.4.1. Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması

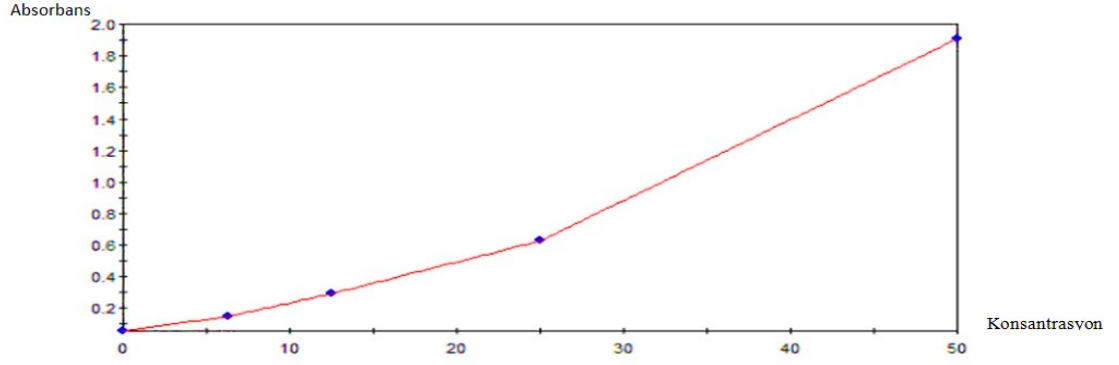
Yıkama solüsyonu haricindeki tüm kit bileşenleri hazır halde verilmiştir. Yıkama solüsyonu ise distile su ile seyreltilmiştir (30 mL yıkama solüsyonu + 1170 mL distile su). Çalışmaya başlamadan 15 dakika önce tüm kit bileşenleri oda sıcaklığına getirilmiştir. Hasta ve kontrol serumları ise dilüe edilmeden direkt çalışma için kullanılmıştır.

**Tablo 3.4.**İnsülin kalibratör değerleri

Standart	Konsantrasyon
Standart 0	0
Standart 1	6.25 µIU/mL
Standart 2	12.5 µIU/mL
Standart 3	25 µIU/mL
Standart 4	50 µIU/mL
Standart 5	100 µIU/mL

### 3.7.4.2. İnsülin Ölçüm Yöntemi

1. Çalışmaya başlamadan 15 dakika önce tüm kit bileşenleri oda sıcaklığına getirilir. Daha sonra plate kuyucuklarına 25 µL standart ve hasta/kontrol numuneleri eklenir.
2. Her kuyucuğa 25 µL enzim konjugatı eklenir ve 10 saniye plate hafifçe sallanır. Plate kapatılmadan 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edilir.
3. İnkübasyon süreci bittikten sonra plate, yıkama solüsyonu (kuyucuk başına 400 µL) ile 3 kez yıkanır ve plate ters çevrilerek üzerinde kalan su damlacıkları atılır.
4. Bir sonraki işlemde her kuyucuğa 50 µL enzim kompleksi eklenir ve plate oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyona bırakılır.
5. İnkübasyon süreci bittikten sonra plate, yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanır. Daha sonra plate ters çevrilip içerisinde kalan su damlacıkları atılır.
6. Her kuyucuğa 50 µL substrat çözeltisi eklenir ve plate oda sıcaklığında 15 dk inkübe edilir.
7. İnkübasyon süreci bittikten sonra her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklenir ve enzimatik reaksiyon durdurulur. Stop solüsyonu eklendikten sonra plate 10 dakika içinde spektrofotometrede okutulur. Standart solüsyonların konsantrasyonuna bağlı olarak hazırlanan kalibrasyon eğrisi üzerinden serum insülin konsantrasyonları hesaplandı.



Şekil 3.5. İnsülin kalibrasyon grafiği

### 3.8. Verilerin İstatiksel Değerlendirilmesi

Verilerin normal dağılım kontrolü Kolmogorov-Smirnov Testi ile kontrol edilmiştir. Grup varyanslarının homojenlik kontrolü Bartlett testi ile yapılmıştır. Sonuçlar ortalama ve standart hata (SE) olarak sunulmuştur. Bağımlı iki grubun (önce-sonra) karşılaştırılmasında Eş-yapma t-testi (Paired t-test) kullanılmıştır. Bağımlı iki grubun (kontrol-hasta) karşılaştırılmasında Student t-testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amacıyla korelasyon analizi yapılmış ve her grupta ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. İstatistik analizlerde ve sonuçlarının yorumlanmasında önemlilik düzeyi ( $\alpha$ ) %5 olarak dikkate alınmıştır. Tüm hesaplamalar SPSS v24 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programı ile yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza, Ordu Üniversitesi Diyet Polikliniğine gönüllü olarak başvuran ve daha önceden obezite tanısı almış 15'i erkek,15'i kadın toplam 30 birey (hasta grubu) ve obez olmayan 10'u kadın, 15'i erkek toplam 25 sağlıklı birey (kontrol grubu) dahil edilmiştir.

### 4.1. Çalışmaya Alınan Grupların Antropometrik Özellikleri ve Değerlendirilmesi

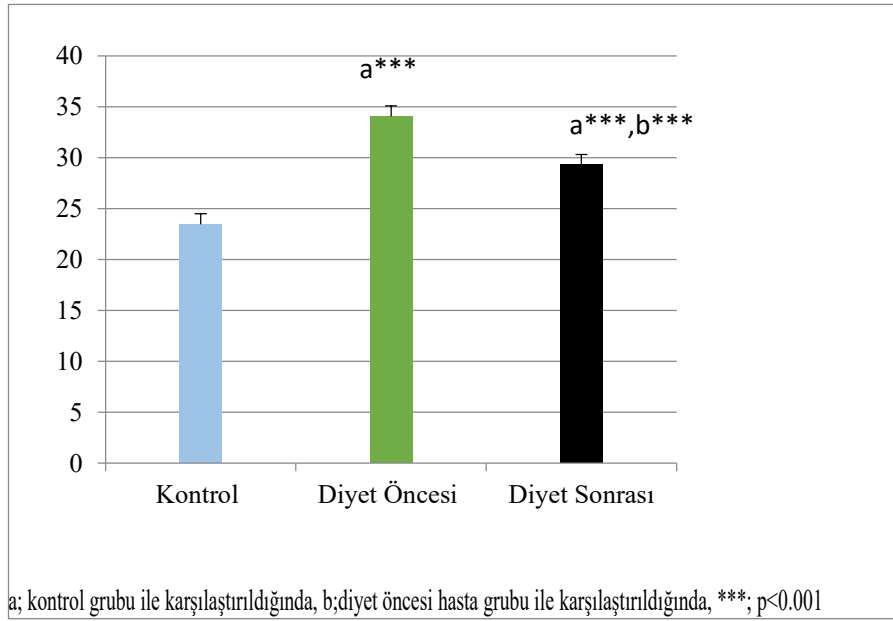
Tablo-1a'da görüleceği gibi hasta grubunun yaş ortalaması  $33.20 \pm 1.64$  yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $30.51 \pm 1.39$  yıldır. Gruplar arasında yaş ilişkisi analiz edildiğinde aralarında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunun diyet öncesi BKİ  $34.05 \pm 1.16$  kg/m<sup>2</sup> iken uygulanan diyet tedavisi sonrası kilo kaybı ile bu değer  $29.29 \pm 1.02$  kg/m<sup>2</sup>'ye düşmüştür ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p = 0.000$ ).

Kontrol grubu BKİ değeri  $23.46 \pm 0.29$  kg/m<sup>2</sup> olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile obez bireylerin diyet öncesi ve diyet sonrası BKİ değerleri kıyaslandığında; kontrol grubuna göre hem diyet öncesi hem de diyet sonrası değerler istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı bulunmuştur ( $p = 0.000$ ).

Kontrol grubunda bel çevresi ölçümü ortalama  $84.88 \pm 1.46$  cm, kalça çevresi ölçümü ise  $94.90 \pm 0.82$  cm olarak tespit edilmiştir. Hasta grubunda ise diyet öncesi ortalama bel çevresi ölçümü  $101.93 \pm 2.53$  cm, diyet sonrası ise bu değer  $94.80 \pm 2.36$  cm olarak ölçülmüştür. Yine hasta grubunda diyet öncesi kalça ölçümü  $107.46 \pm 1.89$  cm iken, diyet sonrası  $103.95 \pm 1.60$  cm olarak ölçülmüştür. Bel çevresi ve kalça çevresi ölçümlerini diyet öncesi ve sonrası ayrı ayrı değerlendirdiğimizde; bel çevresi ve kalça çevresi ölçüm değerlerinde diyet öncesine göre anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir (sırası ile  $p = 0.000$ ,  $p = 0.006$ ). Kontrol grubu ile hasta grubu bel ve kalça çevresi ölçüm değerleri kıyaslandığında; hasta grubuna ait hem diyet öncesi hem de diyet sonrası değerler kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur (sırası ile  $p = 0.000$ ,  $p = 0.001$ ). Hasta grubunun diyet öncesi BKİ ile ortalama insülin değeri arasında da güçlü pozitif bir ilişki bulunmuştur ( $r = 0.606$ ,  $p < 0.001$ ). Benzer şekilde

ortalama insülin değeri ile bel ve kalça çevresi arasında da güçlü pozitif bir ilişki bulunmuştur (sırasıyla;  $r=0.638$ ,  $p<0.001$  ve  $r=0.672$ ,  $p<0.001$ ).

Hasta grubunda diyet sonrası BKİ ile HOMA-IR değeri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, aralarında anlamlı ve pozitif bir ilişki görülmüştür ( $r=0.749$ ,  $p<0.001$ ). Yine hasta grubunun diyet tedavisi sonrasında bel ve kalça çevresi ile insülin düzeyleri arasında pozitif ve güçlü bir ilişki bulunmuştur (sırası ile  $r=0.588$ ,  $r=0.676$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ).



**Şekil 4.1.** Grupların BKİ değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo 4.1.**Diyet öncesi ve diyet sonrası grubun tanımlayıcı özellikleri

	<b>Kontrol Grubu</b> <b>X±SE</b>	<b>Diyet Öncesi</b> <b>Hasta Grubu</b> <b>X±SE</b>	<b>Diyet Sonrası</b> <b>Hasta Grubu</b> <b>X±SE</b>
<b>Erkek</b>	15 (%50)	15 (%50)	15
<b>Kadın</b>	10 (%40)	15 (%60)	15
<b>Yaş (yıl)</b>	30.51±1.39	33.20±1.64	-
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.46±0.29	34.05±1.16 <sup>a***</sup>	29.29±1.02 <sup>a***, b***</sup>
<b>Bel çevresi (cm)</b>	84.88±1.46	101.93±2.53 <sup>a***</sup>	94.80±2.36 <sup>a**, b***</sup>
<b>Kalça çevresi (cm)</b>	94.90±0.82	107.46±1.89 <sup>a***</sup>	103.95±1.60 <sup>a***, b***</sup>

a; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, b; diyet öncesi hasta grubu ile karşılaştırıldığında, \*\*, p<0.01, \*\*\*, p<0.001

**Tablo 4.2.**Kontrol, diyet öncesi ve diyet sonrası grubun metabolik parametrelerinin karşılaştırılması.

	<b>Kontrol (n=25) X±SE</b>	<b>Diyet Öncesi (n=30) X±SE</b>	<b>Diyet Sonrası (n=30) X±SE</b>
<b>İnsülin (µIU/mL)</b>	7.25±0.43	18.56±2.08	11.10±1.43
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	91.40±1.33	98.23±1.65 <sup>a**</sup>	93.46±1.52 <sup>b**</sup>
<b>AST(U/L)</b>	19.13±1.91	23.12±2.26	18.95±1.16 <sup>b*</sup>
<b>ALT (U/L)</b>	18.31±2.16	33.25±5.17 <sup>a*</sup>	23.54±1.93 <sup>b*</sup>
<b>T.Kolesterol (mg/dL)</b>	180.30±6.50	203.79±7.50 <sup>a*</sup>	185.92±8.05 <sup>b**</sup>
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	60.33±2.77	45.50±1.66 <sup>a***</sup>	43.23±2.38 <sup>a***</sup>
<b>LDL-C (mg/dL)</b>	105.04±5.89	127.50±8.16 <sup>a*</sup>	118.75±7.14
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	74.65±5.69	146.45±14.31 <sup>a***</sup>	111.33±12.85 <sup>a*,b*</sup>
<b>HOMA-IR</b>	1.63±0.09	4.43±0.09 <sup>a***</sup>	2.54±0.33 <sup>a*,b***</sup>
<b>Vaspin (ng/mL)</b>	0.087±0.014	0.124±0.03	0.096±0.01
<b>Apelin-13 (pg/mL)</b>	4775.61±207.35	3444.70±251.32 <sup>a***</sup>	4013.03±220.14 <sup>b*</sup>
<b>Obestatin (ng/mL)</b>	22.93±1.13	18.64±1.34 <sup>a*</sup>	17.60±1.16 <sup>a**</sup>

a; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, b; diyet öncesi hasta grubu ile karşılaştırıldığında, \*, p<0.05, \*\*, p<0.01, \*\*\*, p<0.001



**Tablo 4.3.**Kontrol grubu BKİ, bel ve kalça çevresi ölçüm değerleriyle biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )		Bel Çevresi (cm)		Kalça Çevresi (cm)	
	r	p	r	p	r	p
<b>İnsülin (µIU/mL)</b>	0.119	0.597	-0.222	0.322	-0.319	0.148
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	-0.082	0.716	-0.249	0.263	0.281	0.205
<b>AST (U/L)</b>	0.157	0.484	-0.152	0.500	-0.187	0.405
<b>ALT (U/L)</b>	0.252	0.258	0.157	0.486	0.118	0.601
<b>Total Kolesterol (mg/dL)</b>	0.265	0.221	-0.233	0.285	-0.041	0.854
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	-0.132	0.547	-0.675	<b>0.000</b>	-0.253	0.243
<b>LDL-C (mg/dL)</b>	0.299	0.166	0.005	0.981	0.041	0.852
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	0.291	0.178	0.287	0.184	0.172	0.432
<b>HOMA-IR</b>	0.110	0.626	-0.268	0.227	-0.255	0.253

**Tablo 4.4.**Hasta grubu diyet öncesi BKİ, bel ve kalça çevresi ölçüm değerleriyle biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )		Bel Çevresi (cm)		Kalça Çevresi (cm)	
	r	p	r	p	r	p
<b>İnsülin (µIU/mL)</b>	0.606	<b>0.000</b>	0.638	<b>0.000</b>	0.672	<b>0.000</b>
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	0.076	0.689	0.083	0.662	-0.100	0.601
<b>AST (U/L)</b>	0.181	0.346	0.503	<b>0.005</b>	0.260	0.174
<b>ALT (U/L)</b>	0.296	0.119	0.628	<b>0.000</b>	0.445	<b>0.016</b>
<b>Total Kolesterol (mg/dL)</b>	0.114	0.556	0.202	0.294	-0.007	0.973
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	-0.202	0.294	-0.316	0.095	-0.301	0.112
<b>LDL-C (mg/dL)</b>	-0.079	0.685	-0.060	0.756	-0.257	0.179
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	0.313	0.098	0.428	<b>0.020</b>	0.331	0.080
<b>HOMA-IR</b>	0.637	<b>0.000</b>	0.670	<b>0.000</b>	0.681	<b>0.000</b>

**Tablo 4.5.**Hasta grubu diyet sonrası BKİ, bel ve kalça çevresi ölçüm değerleriyle biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )		Bel Çevresi (cm)		Kalça Çevresi (cm)	
	r	p	r	p	r	P
<b>İnsülin (µIU/mL)</b>	0.736	<b>0.000</b>	0.588	<b>0.001</b>	0.676	<b>0.000</b>
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	0.127	0.502	0.075	0.692	0.017	0.927
<b>AST (U/L)</b>	-0.012	0.955	0.219	0.294	0.096	0.648
<b>ALT (U/L)</b>	0.155	0.461	0.377	0.063	0.305	0.138
<b>Total Kolesterol (mg/dL)</b>	0.259	0.211	0.246	0.236	0.227	0.275
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	0.048	0.821	-0.101	0.630	0.034	0.873
<b>LDL-C (mg/dL)</b>	0.164	0.434	0.157	0.452	0.114	0.586
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	0.466	<b>0.019</b>	0.637	<b>0.001</b>	0.544	<b>0.005</b>
<b>HOMA-IR</b>	0.749	<b>0.000</b>	0.591	<b>0.001</b>	0.679	<b>0.000</b>

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametrelerini değerlendirdiğimizde; hasta grubun diyet öncesi açlık kan glukoz değeri 98.23±1.65 mg/dL iken diyet tedavisi sonrası bu değer 93.46±1.52 mg/dL'ye düşmüştür ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0.002). Kontrol grubunun açlık kan glukoz değeri ise 91.40±1.33 mg/dL olup bu değer diyet öncesi hasta grubu ile kıyaslandığında anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0.004).

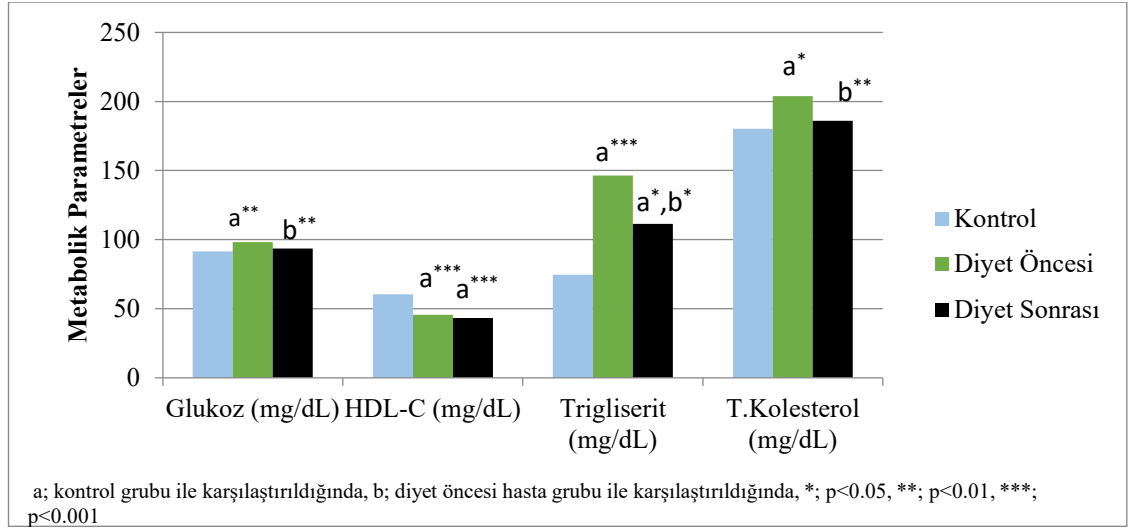
Obez bireylerin diyet öncesi AST, ALT, total kolesterol ve trigliserit değerleri, diyet sonrası değerler ile kıyaslandığında; diyet öncesi AST ortalama değeri 23.12±2.26 U/L iken diyet sonrası bu değer 18.95±1.16 U/L'ye düşmüş olup istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0.02). Diyet öncesi ALT ortalama değeri 33.25±5.17 U/L iken, diyet sonrası bu değer 23.54±1.93 U/L'ye düşmüş olup istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0.02).

Kontrol grubunda ALT değeri  $18.31 \pm 2.16$  U/L olarak bulunmuş olup obez bireylerin diyet öncesi ALT değeriyle kıyaslandığında aralarında istatikselsel anlamda farklılık bulunmuştur ( $p=0.014$ ). Diyet sonrası ile kıyaslandığında ise istatikselsel açıdan bir farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunun AST değeri  $19.13 \pm 1.91$  U/L olup bu değer obez bireylerin diyet öncesi ve sonrası değeriyle kıyaslandığında aralarında istatikselsel anlamda önemli bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Hasta grubunun diyet öncesi total kolesterol değeri  $203.79 \pm 7.50$  mg/dL olup diyet sonrası bu değer  $185.92 \pm 8.05$  mg/dL'ye düşmüştür ve elde edilen sonuç istatikselsel açıdan anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0.003$ ). Trigliserit düzeyleri ise diyet öncesi  $146.45 \pm 14.31$  mg/dL olup, bu değer diyet sonrası  $111.33$  mg/dL'ye düşmüştür ve istatikselsel anlamda düşük bulunmuştur ( $p=0.015$ ).

Total kolesterol değeri kontrol grubunda  $180.30 \pm 6.50$  mg/dL olarak bulunmuş olup bu değer obez bireylerin diyet öncesi değeriyle kıyaslandığında aralarında istatikselsel açıdan anlamlılık bulunurken ( $p=0.027$ ), diyet sonrası ortalama değeriyle kıyaslandığında istatikselsel anlamda farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunun trigliserit düzeyi  $74.65 \pm 5.69$  mg/dL değerinde olup, obez bireylerin diyet öncesi ve sonrası trigliserit düzeyleri ile kıyaslandığında aralarında istatikselsel açıdan anlamlı farklılık görülmüştür (sırası ile  $p=0.000$   $p=0.015$ ).

Gruplar arasında HDL-C ortalamalarına bakıldığında; obez bireylerde diyet öncesi  $45.50 \pm 1.66$  mg/dL olan bu değer, diyet uygulaması ile  $43.23 \pm 2.38$  mg/dL'ye düşmüştür aralarındaki farklılık istatikselsel anlamda önemli bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunun HDL ortalama değeri  $60.33 \pm 2.77$  mg/dL olup, obez bireylerin diyet öncesi ve sonrası değerleriyle kıyaslandığında aralarındaki fark istatikselsel açıdan önemli derecede anlamlı bulunmuştur (sırası ile  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ). Gruplar arasında LDL-C ortalamalarına bakıldığında; obez bireylerde diyet öncesi LDL-C değeri  $127.50 \pm 8.16$  mg/dL iken, uygulanan diyet sonrası bu değer  $118.75 \pm 7.14$  mg/dL'ye düşmüştür ancak aralarında istatikselsel anlamda herhangi bir farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunun LDL-C değeri  $105.04 \pm 5.89$  mg/dL olup, obez bireylerin diyet öncesi değeriyle kıyaslandığında aralarında istatikselsel açıdan anlamlılık bulunmuştur ( $p=0.025$ ), ancak diyet tedavisi sonrası ile kıyaslandığında istatikselsel anlamda farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

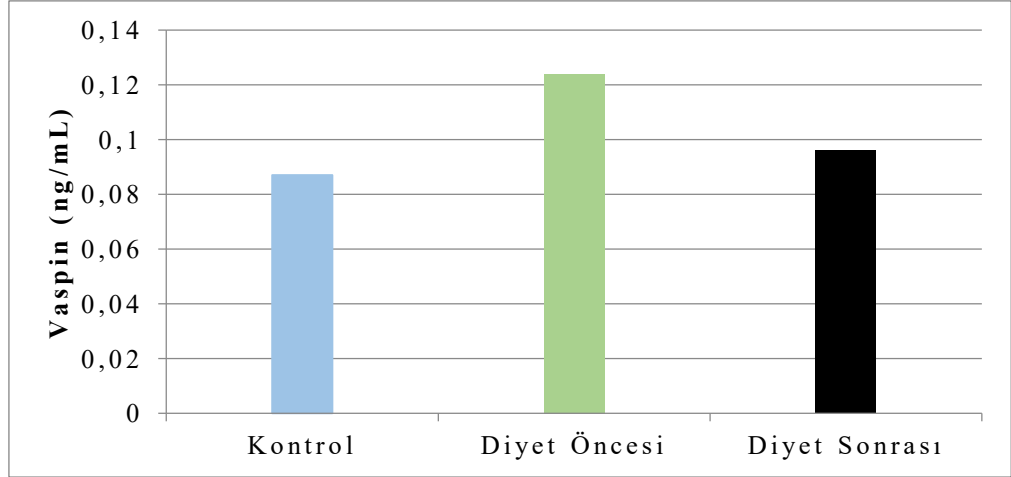


Şekil 4.2. Gruplar arası metabolik parametrelerin değerlendirilmesi

## 4.2. Gruplar Arası Serum Vaspın, Obestatin, Apelin-13 ve İnsülin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

### 4.2.1. Gruplar Arasında Serum Vaspın Değerlendirilmesi

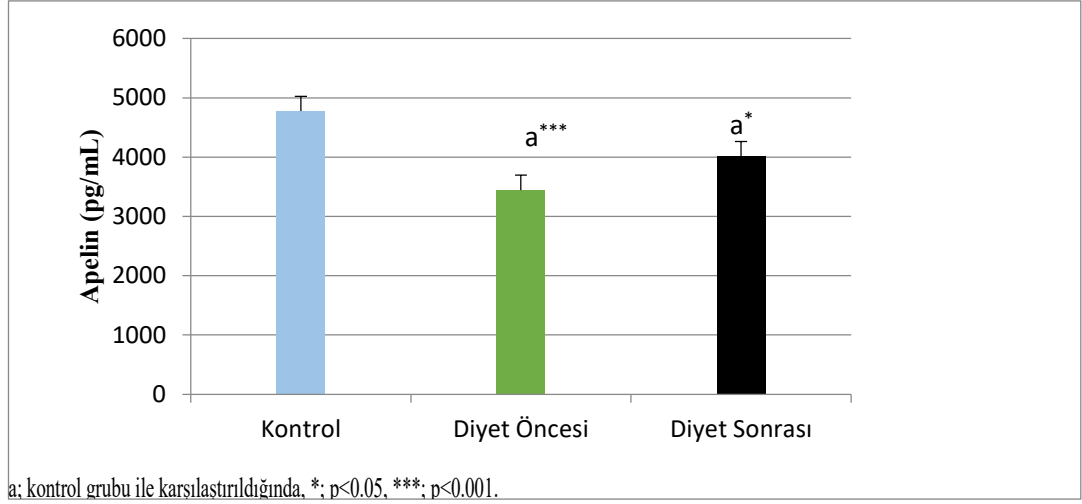
Obez bireylerin diyet öncesi serum vaspın değeri  $0.124 \pm 0.030$  ng/mL iken, diyet uygulaması sonrası bu değer  $0.096 \pm 0.017$  ng/mL olarak analiz edilmiş olup bu farkın istatistiksel anlamda önemli olmadığı görülmüştür ( $p=0.344$ ). Kontrol grubunun serum vaspın değeri ise  $0.087 \pm 0.014$  ng/mL olarak ölçülmüştür. Kontrol grubu ile hasta grubunun diyet öncesi ve diyet sonrası serum vaspın değeri ile kıyasladığımızda aralarında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (sırası ile  $p=0.283$ ,  $p=0.673$ ).



**Şekil 4.3.**Grupların ortalama serum Vaspin değerleri

#### **4.2.2. Gruplar Arasında Serum Apelin-13 Değerlendirilmesi**

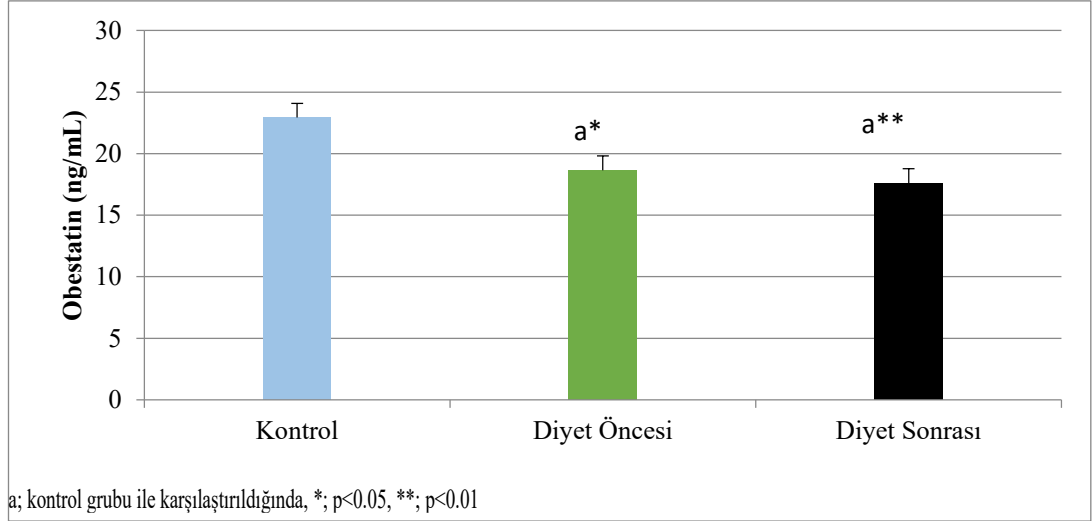
Grupların serum apelin-13 değeri kıyaslandığında; obez bireylerin diyet öncesi serum apelin-13 miktarı  $3444.702 \pm 251.32$  pg/mL iken, diyet uygulaması sonrası bu değer  $4013.03 \pm 220.14$  pg/mL olarak analiz edilmiştir ve istatistiksel açıdan önemli bir fark görülmemiştir ( $p > 0.05$ ). Kontrol grubunun serum apelin-13 miktarı ise  $4775 \pm 207.35$  pg/mL olarak ölçülmüştür. Kontrol grubu ile hasta grubunun diyet öncesi ve diyet sonrası apelin-13 değerlerini karşılaştırdığımızda sonuç hasta gruplarında istatistiksel açıdan önemli derecede anlamlı bulunmuştur (sırası ile  $p = 0.000$ ,  $p = 0.015$ ).



**Şekil 4.4.**Grupların ortalama serum Apelin-13 değerleri

#### 4.2.3. Gruplar Arasında Serum Obestatin Değerlendirilmesi

Obez bireylerin diyet öncesi serum obestatin miktarı  $18.64 \pm 1.34$  ng/mL değerinde ölçülürken, diyet uygulaması sonrası bu değer  $17.60 \pm 1.16$  ng/mL'ye düşmüştür. İki ölçüm arasında istatistiksel anlamda herhangi bir farklılık görülmemiştir ( $p=0.559$ ). Kontrol grubunun serum obestatin değeri ise  $22.93 \pm 1.13$  ng/mL olarak ölçülmüştür ve hasta grubunun diyet öncesi ve sonrası serum obestatin değerleri ile kıyaslandığında aralarındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur (sırası ile  $p=0.011$ ,  $p=0.002$ ).

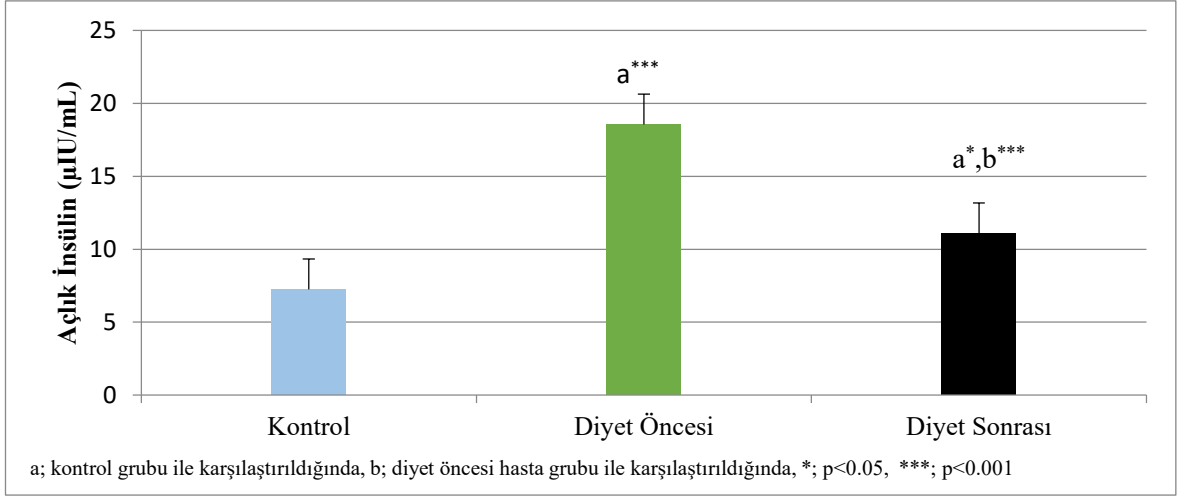


**Şekil 4.5.**Grupların ortalama serum Obestatin değerleri.

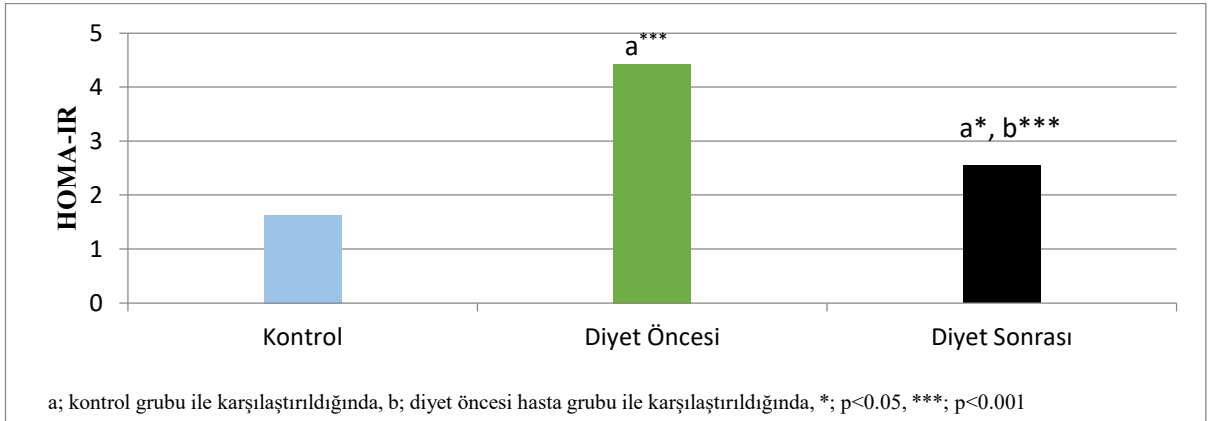
#### **4.2.4. Gruplar Arasında Serum Açlık İnsülin Değerlendirilmesi**

Çalışmaya katılan bireylerin serum açlık insülin miktarları ölçüldüğünde obez bireylerin diyet öncesi serum insülin değeri  $18.56 \pm 2.08 \mu\text{IU/mL}$  iken, diyet uygulanımı sonrası bu değer  $11.10 \pm 1.43 \mu\text{IU/mL}$ 'ye düşmüştür. Bu iki durum kıyaslandığında aralarındaki farklılık istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı bulunmuştur ( $p=0.000$ ). Kontrol grubunun açlık insülin değeri ise  $7.25 \pm 0.43 \mu\text{IU/mL}$  olarak ölçülmüş olup hasta grubunun diyet öncesi ve sonrası değerleri ile karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel açıdan önemli derecede anlamlı bulunmuştur (sırası ile  $p=0.000$ ,  $p=0.030$ ).





**Şekil 4.6.**Grupların ortalama serum İnsülin değerleri.



**Şekil 4.7.**Grupların ortalama HOMA-IR değerleri

**Tablo 4.6.**Hasta grubunda diyet öncesi vaspin, apelin-13, obestatin ve insülin düzeylerinin antropometrik ve bazal metabolik parametrelerle ilişkisi

	Vaspin (ng/mL)		Obestatin (ng/mL)		Apelin-13 (pg/mL)		İnsülin (µIU/mL)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
İnsülin (µIU/mL)	-0.010	0.960	0.154	0.416	-0.182	0.337	-	-
Glukoz (mg/dL)	-0.288	0.123	0.038	0.842	0.134	0.481	-0.254	0.175
AST (U/L)	-0.220	0.252	0.181	0.349	0.006	0.976	0.374	<b>0.046</b>
ALT (U/L)	-0.297	0.117	0.018	0.926	0.081	0.675	0.435	<b>0.018</b>
T.Kolesterol (mg/dL)	-0.257	0.179	0.043	0.826	0.113	0.559	-0.032	0.867
HDL-C (mg/dL)	-0.005	0.979	0.042	0.830	-0.105	0.588	-0.300	0.114
LDL-C (mg/dL)	-0.089	0.645	-0.032	0.869	0.114	0.557	-0.284	0.135
Trigliserit (mg/dL)	-0.352	0.061	0.106	0.585	0.076	0.696	0.340	0.071
HOMA-IR	-0.053	0.781	0.166	0.380	-0.162	0.391	0.991	<b>0.000</b>
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-0.336	0.070	0.189	0.316	0.095	0.616	0.606	<b>0.000</b>
Bel Çevresi (cm)	-0.272	0.147	-0.130	0.493	-0.186	0.326	0.638	<b>0.000</b>
Kalça Çevresi (cm)	-0.264	0.159	0.275	0.141	-0.036	0.849	0.672	<b>0.000</b>
Vaspin (ng/mL)	-	-	-0.117	0.539	-0.236	0.210	-0.010	0.960
Obestatin (ng/mL)	-0.117	0.539	-	-	-0.039	0.837	0.154	0.416
Apelin-13 (pg/mL)	-0.236	0.210	-0.039	0.837	-	-	-0.182	0.337

**Tablo 4.7.**Hasta grubunda diyet sonrası vaspin, apelin-13, obestatin ve insülin düzeylerinin antropometrik ve bazal metabolik parametrelerle ilişkisi

	Vaspin (ng/mL)		Obestatin (ng/mL)		Apelin-13 (pg/mL)		İnsülin (µIU/mL)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
İnsülin (µIU/mL)	-0.046	0.809	0.285	0.134	-0.148	0.435	-	-
Glukoz (mg/dL)	-0.156	0.410	-0.146	0.451	-0.112	0.557	-0.099	0.603
AST (U/L)	-0.078	0.712	0.183	0.382	0.070	0.740	0.067	0.751
ALT (U/L)	-0.321	0.117	0.140	0.505	0.055	0.795	0.267	0.196
T.Kolesterol (mg/dL)	-0.105	0.617	-0.193	0.354	0.107	0.612	0.061	0.771
HDL-C (mg/dL)	-0.668	<b>0.000</b>	0.216	0.301	0.286	0.165	-0.217	0.297
LDL-C (mg/dL)	-0.088	0.675	-0.173	0.407	0.063	0.765	-0.044	0.834
Trigliserit (mg/dL)	-0.053	0.801	-0.214	0.305	-0.077	0.714	0.587	<b>0.002</b>
HOMA-IR	-0.057	0.764	0.266	0.163	-0.159	0.403	0.995	<b>0.000</b>
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-0.222	0.239	0.198	0.304	-0.137	0.472	0.736	<b>0.000</b>
Bel Çevresi (cm)	-0.316	0.088	0.050	0.798	-0.238	0.205	0.588	<b>0.001</b>
Kalça Çevresi (cm)	-0.245	0.192	0.073	0.705	0.111	0.560	0.676	<b>0.000</b>
Vaspin (ng/mL)	-	-	-0.285	0.133	-0.080	0.676	-0.046	0.809
Obestatin (ng/mL)	-0.285	0.133	-	-	-0.049	0.801	0.285	0.134
Apelin-13 (pg/mL)	-0.080	0.676	-0.049	0.801	-	-	-0.148	0.435

## 5. TARTIŞMA

Obezite aşırı yağ birikimi sonucunda, vücut ağırlığının fiziksel gereksinim sınırlarının ötesinde bir artışı olarak tanımlanmaktadır. Yağ dokusu, hiperplazi ve hipertrofik özelliğinden dolayı diğer dokulardan daha fazla değişebilen bir doku türüdür (Sikaris, 2004). Son 10 yılda yağ dokusunun biyolojisi ve biyokimyası ile ilgili veriler ve deneysel birikimler önemli bir noktaya gelmiştir. Adipoz doku artık sadece yağ depolayan nötr bir doku değil, metabolik olarak dinamik ve homeostazı düzenleyen bir takım aktif bileşiklerin sentezini yapabilen bir endokrin organ olarak ifade edilmektedir (Coelho ve ark., 2013).

Obezite prevalansı ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Son 30 yılda obezite oranı yetişkinlik ve çocuklukta (6-11 yaş) 2 kat, ergenlik çağında ise 3 kat artış göstermiş ve dünya çapında obezite prevalansında yükselme görülmüştür (Hu, 2007). Türkiye’de 1990 yılında yapılan bir araştırmaya göre obezitenin genel prevalansı %18.6 iken, kentlerdeki obezite prevalansı %17.7, kırsalda ise %19.9 oranında tespit edilmiştir. TEKHARF’in 2000 yılında yaptığı obezite araştırmasına göre ise Türkiye’de erkeklerin %16.8’i ve kadınların %55.8’inde karın bölgesinde yağlanma ile karakterize olan obeziteye rastlanmıştır (Onat, 2001).

TURDEP I çalışmalarından elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, ülkemizde tüm yaş gruplarına göre obezite prevalansı erkek cinsiyette %13.2 kadın cinsiyette %32.9 iken, TURDEP II çalışma sonuçlarında bu oranlar erkek cinsiyette %27.3 kadın cinsiyette %44.2’ye yükselmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre Türkiye’de 12 yılda obezite artışı kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 olmuştur. Obezite prevalansının 2010-13 döneminde bölgelere göre dağılımı incelendiğinde en yüksek oran Güneydoğu ve Karadeniz bölgelerinde (erkeklerde %35, kadınlarda %61), ayrıca Akdeniz bölge erkeklerinde, en düşük oran Ege’de (%20 ve %40), kadınlarda ise en yüksek oran Karadeniz’de (%35.6), en düşük oran ise Akdeniz’de (%14.1) bulunmuştur (Sansoy, 2003).

Obezite, çeşitli metabolik komplikasyonlar için bir risk faktörü olup bu komplikasyonlar içinde bozulmuş kan şekeri düzenlenmesi en önemlilerinden biridir ve en yoğun Tip 2 DM olarak karşımıza çıkmaktadır. Obezite prevalansındaki artışa

paralel olarak, Tip 2 DM prevalansında da belirgin bir artış görülmüştür. Dünya Sağlık Örgütü, 2000 ile 2030 yılları arasında diyabet prevalansında %39'luk küresel bir artışın olacağını ve 2030 senesinde 366 milyon insanın diyabetten etkileneceğini tahmin etmektedir (Wild ve ark., 2004).

TEKHARF'in 2011 senesinde Türkiye'de yaptığı çalışmaya göre diyabet prevalansı 40 yaş ve üzeri nüfusta tahmini 24.5 milyon olarak ifade edilmektedir. TEK HARF'in 2003-2004 senesinde bölgelere özgü yaptığı diyabet taramasına göre en düşük diyabet prevalansı Ege ve Doğu Anadolu Bölgelerinde (%9 dolayında), en yüksek diyabet prevalansının ise Güneydoğu ve Karadeniz Bölgelerinde (%13 dolayında) olduğu tespit edilmiştir (Sansoy, 2003).

Diyabet yönetiminin temellerini sağlıklı beslenme, egzersiz odaklı yaşam tarzı değişikliği ve aşırı kilolu olan Tip 2 DM'li bireylerde kilo kaybı oluşturmaktadır. Yaşam tarzı değişikliği Tip 2 DM'nin seyrini iyileştirmekte ve aynı zamanda risk altındaki hastalarda diyabete yakalanma olasılığının önüne geçmektedir. Kilo yönetimine ek olarak glisemik indeksi düşük gıdaların tercih edilmesi ve günlük beslenmede tüketilen karbonhidrat miktarının yeterli ve dengeli olması, bireyin yemek sonrası glisemik kontrolünün sağlanmasına da yardımcı olmaktadır (Pedersen, 2013).

Son on yıl içerisinde yapılan deneysel çalışmaların birikimi sonucunda yağ dokusu biyolojisine olan ilgi ve birikim büyük ölçüde artmıştır. Hormon salgılayıcı özelliğinin keşfedilmesi sayesinde de yağ dokusunun obezite üzerindeki rolü ve önemi dikkat çekmiştir (Sikaris, 2004). Salgılanan bu hormonlar inflamasyon, metabolik sendrom, obezite ve insülin direnci gibi metabolik sorunların gelişiminde rol almaktadır.

Bu çalışmada %10'luk kilo kaybını hedefleyerek uyguladığımız diyet programı sonucunda yağ dokusu miktarındaki azalmanın, yağ dokusundan salgılanan apelin-13, vaspin, mideden salgılanan obestatin ve HOMA İndeksi üzerinde etkilerinin araştırılması amaçlandı. Hasta grubunda BKİ ortalaması 34.05 kg/m<sup>2</sup> iken, uygulanan diyet sonrası bu değer ortalaması istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde 29.29 kg/m<sup>2</sup>'ye düşmüştür. Bu duruma paralel olarak kaybedilen kilo ile birlikte obez bireylerin ortalama açlık insülin ve HOMA-IR indeksi düzeylerinde de diyet sonrası,

öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma gözlenmiştir ( $p<0.001$ ). Ayrıca hasta grubunda hem diyet öncesi hem de diyet sonrası BKİ ile HOMA-IR arasındaki ilişkiye baktığımızda her iki parametre arasında istatistiksel olarak önemli ilişki bulunmuştur.

Obezite ve insülin direncinin araştırıldığı bir çalışmada normal kilolu, fazla kilolu ve obez olmak üzere 3 gruba ayrılan toplam 329 erişkin katılımcının HOMA-IR değerleri birbirleri ile kıyaslanmış ve kilo artışının insülin miktarını arttırdığı saptanmıştır. Yine aynı çalışmada obez olan bireylerin HOMA-IR değerinin, obez olmayanlara göre 10.18 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir. (Koçak ve ark., 2014). Gerek çalışmamız gerekse Koçak ve ark., tarafından yapılan çalışma sonuçları, BKİ arttıkça HOMA-IR'nin de arttığını göstermektedir.

İnsan vücudundaki her dokunun insüline karşı duyarlılıkları farklıdır. Obezite kaynaklı insülin direncinin gelişiminde öne çıkan ilk durumun yağ hücrelerinde trigliserit birikimi olduğu belirtilmektedir. Artan hücresele trigliserit birikimi ile adipoz doku kaynaklı birtakım peptid kompleman faktörleri ve sitokinlerin üretimi ve salınımında değişiklikler meydana gelmektedir. Bu durum diğer dokulardaki insülin direnci gelişimini tetiklemektedir (Işıldak ve ark., 2004).

İnsülin direnci gelişimi olan bireylerde ilk olarak kaslarda glukoz yıkımı azalmakta ve bu durum hiperglisemiye yol açmaktadır. Durumun devam etmesi halinde insülin etkisizliği daha net belirginleşir ve devamında insülin karşıtı hormonlarda özellikle glukagon salınımının artışına bağlı olarak glukoneogenez artışı ile karaciğerden glukoz çıkışında artış başlamaktadır. Sonuç olarak gerek glukozun hücreye girişindeki azalmaya bağlı olarak gerekse üretimindeki artışa bağlı olarak kanda hiperglisemi durumu oluşmaktadır (DeFronzo, 1998).

Hiperinsülinemi ilişkili obezite durumlarında, plazma apelin düzeylerinin arttığı, insülinin artmış düzeyi ile apelin arasında kompleks ilişki bulunduğu ve serum apelin düzeyinin insülin tarafından düzenlenebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Zhang Q ve ark., 2014; Ard ve ark., 2016).

Bu çalışmalardan biri olan Cavallo ve ark. (2012)'nin yaptığı çalışmada 119 Tip 2 DM, 113 Tip 1 DM ve 137 diyabetik olmayan grupta, serum apelin düzeyleri araştırılmış ve en yüksek serum apelin düzeyinin Tip 2 DM grubunda olduğu bulunmuştur (Cavallo ve ark., 2012). Yine aynı çalışmada Tip 2 DM hastalarına uygulanan bariatrik cerrahi müdahale sonrasında bu hastaların serum apelin düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir. Ancak araştırmacılar, bu anlamlı azalmanın sebebinin kilo kaybı olmadığını ve bu durumun Tip 2 DM'li bireylerde değişen insülin sekresyonu ile ilgili olduğunu ifade etmişlerdir. Araştırmacılar obezite ile apelin ilişkisini anlamak için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

Apelin hem insan hem de farelerde beyin, hipotalamus, mide ve yağ dokusu tarafından üretilip salgılanmaktadır. Apelin genel olarak nöroendokrin, enerji homeostazı ve gıda alımı düzenlenmesi mekanizmalarında görev almaktadır (Montazerifar ve ark., 2017).

Özellikle iştah kontrolünün sağlanmasında görevi olan apelinin, apelin-12, 13, 36, 40 gibi formları bulunmaktadır ve insanlardaki en aktif formu apelin-13'tür (Neel, 1999). MSS üzerinde etkisi olan apelin iştah kontrolünün sağlanmasında, sıvı ve enerji dengesinin düzenlenmesinde etkilidir (Vanhala, 1999). Apelinin 2005 yılında bir adipokin olarak tanımlanmasından sonra obezite ile ilişkisi yoğun bir şekilde araştırmacılar tarafından incelenmeye başlansa da, yapılan çalışmalar sonucunda yağ doku kütlesi artışı ve serum apelin düzeyi ilişkisi tam olarak netlik kazanmamıştır.

Castan-Laurell ve ark. (2005) obezitedeki yağ dokusu artışının serum apelin düzeyinde artışa neden olacağını ifade ederken (Boucher ve ark., 2005), Heinonen ve ark. (2005) obezite gelişiminin apelin artışı ile doğrudan ilişkili olmayacağını belirtmektedirler.

Bu çalışmalara benzer deneysel bir çalışmada Higuchi ve ark. (2007) apelinin özellikle kahverengi yağ doku üzerine etki gösteren uncoupling protein (UCPs) olarak isimlendirilen proteinin ekspresyonu üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada araştırmacılar 14 gün boyunca farelere 0.1 µmol/kg dozunda apelinini, intraperitoneal yolla

vermişler ve deney sonunda farelerde yağ dokuda, serum insülin ve trigliserit düzeylerinde azalmaya neden olduğunu tespit etmişlerdir (Higuchi ve ark., 2007).

Çalışmamız sonucunda obez grubun hem diyet öncesi hem de diyet sonrası serum apelin-13 değerleri, sağlıklı bireylere göre istatistiksel açıdan önemli derecede düşük bulunurken, obez grubun diyet öncesi ve sonrası serum apelin-13 değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır. Ayrıca, hasta grubunda hem diyet öncesi hem de diyet sonrası serum apelin-13 düzeyi ile BKİ ve HOMA-IR arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda elde edilen bulgulara benzer sonuçların elde edildiği bir başka çalışmada, 61 obez ve 24 sağlıklı bireyin serum apelin düzeyleri incelenmiştir. Obez grupta AKŞ ve HbA1c değerleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek çıkmasına karşın serum apelin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Fakıoğlu, 2016).

Çalışmamızın sonuçlarından biri olan obez bireylerde sağlıklı bireylere göre serum apelin-13 düzeyinin düşük olması, yukarıda da belirttiğimiz çalışma sonuçlarını destekleyen bir bulgudur. Çalışmamızda obez bireylerde diyet öncesi ve sonrası serum apelin-13 düzeyleri arasında anlamlı farklılığın olmamasını, obez bireylerin kaybettiği %10'luk kilo kaybının serum apelin düzeyinde fark oluşturmak adına yeterli olmadığı düşüncesini taşımaktayız. Bu nedenle, daha fazla kilo kaybını hedefleyen çalışmalara ihtiyaç olduğunu ve bu çalışmalarda serum apelin değişiminin incelenmesine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmada incelediğimiz bir diğer parametre olan obestatin yoğun olarak mide mukozasında olmak üzere dalak, pankreas, yağ doku, iskelet kası, karaciğer, akciğer, tiroid, testis ve meme bezinde de sentezlendiği gösterilmiş, otokrin ve parakrin etki gösterdiği düşünülen 23 aminoasitten oluşan bir peptid hormondur (Gesmundo ve ark., 2013).

Ghrelin geni tarafından kodlanan obestatinin, besin alımını azalttığı ve bağırsak hareketlerini yavaşlattığı, susama hissini baskıladığı ifade edilmektedir (Hajjiyeva, 2016). Araştırmacılar, obestatin dolaşımdaki yarılanma ömrünün ortalama 2 dakika olduğunu tespit etmişlerdir (Pan ve ark., 2006).



Çalışmamızda obez grubun hem diyet öncesi hem de diyet sonrası serum obestatin değerleri, sağlıklı bireylere göre istatistiksel açıdan önemli derecede düşük bulunurken, obez grubun diyet öncesi ve sonrası serum obestatin değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamız sonuçlarına benzer şekilde yapılan çeşitli çalışmalarda da obez bireylerde normal kilolu bireylere göre serum obestatin düzeylerinin azalmış olduğu bildirilmiştir (Fontenot ve ark., 2007; Zamrazilova ve ark., 2008; Nakahara ve ark., 2008; Ren ve ark., 2009).

Ayrıca çalışmamızda obez grupta hem diyet öncesi hem de diyet sonrası obestatin değerleriyle ölçülen diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamıza benzer bir çalışmada obez bireylerde diyet uygulanmasının serum obestatin düzeyleri üzerine değişimi araştırılmış ve çalışma sonucunda uygulanan diyet sonrası kilo kaybeden grupta serum obestatin düzeylerinin kilo veremeyen gruba göre anlamlı değişmediği tespit edilmiştir (Kara, 2014)

Yapılan bir başka çalışmada ise plazma obestatin düzeyinin cinsiyete bağlı olarak değişim gösterdiği belirtilmiştir. Kadınlardaki obestatin düzeylerinin erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (Lippl ve ark., 2008). Bu farkın olası sebebi olarak kadın ve erkeklerdeki yağ depolama ve dağılım farkı olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte kadınlarda yedi gün boyunca kısa süreli egzersizin serum obestatin düzeylerine etkisi araştırılmış ve çalışma sonunda kısa süreli egzersizin serum obestatin düzeylerini değiştirmedeği bildirilmiştir (Manshour ve ark., 2008).

Çalışmamızda hedeflediğimiz %10 kilo kaybına ulaşmak için geçen süre yaklaşık olarak ortalama 6 haftaydı. Çalışmamızın sonucunda obestatin düzeylerinde anlamlı değişim elde edememiş olmamızın olası sebeplerinden biri olarak hedeflediğimiz kilo kaybının düşük oranlı olması, bir diğer olası nedeninin ise diyet uygulama süresinin kısa olması olarak düşünülebilir. Ancak, Roth ve ark. (2009) Roux-en-Y gastrik cerrahi (RYGB) geçiren hastaların, cerrahi iki yıl sonrası obestatin düzeylerinin amaliyat öncesine göre anlamlı değişmediğini bildirmişlerdir. Martins ve ark. (2011) ise RYGB cerrahisi geçiren bireylerin cerrahi sonrası 3. yılda kontrol

grubuna göre serum obestatin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir

Gerek bizim çalışmamız gerekse bu konuda yapılan çalışma sonuçları incelendiğinde obestatinin enerji homeostazı ve obezite patofizyolojisindeki önemini ortaya koymak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Vaspin (Serpın A12), visseral yağ dokusundan sentezlenmekte ve serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olarak tanımlanmaktadır (Fasshauer ve Blüher, 2015). Ancak sonraki yapılan çalışmalar, vaspin ekspresyonunun yağ dokusu ile sınırlı olmadığını, deri, mide, pankreatik adacıklar ve kemirgen hipotalamusundan da sentezlendiğini ortaya koymuşlardır (Fasshauer ve Blüher, 2015).

Araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalar obez farelere rekombinant vaspin uygulamasının, insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını arttırdığını ifade etmektedir. Buna ek olarak hem periferik hem de intraserebroventriküler olarak uygulanan vaspinin besin alımını ve kan glukoz düzeyini azalttığı belirtilmektedir (Klötting, 2011).

Vaspin bu faydalı etkilerini bir proteaz olan Kallikrein 7'yi inhibe ederek sağlamaktadır. Kallikrein 7, insülinin A ve B zincirlerini parçalayan bir proteaz olup, bu proteaz vaspin tarafından serpin mekanizması ile inhibe edilir (Fasshauer ve Blüher, 2015). Dolayısıyla araştırmacılar vaspinin insüline karşı hassasiyeti arttırarak diyabet ve metabolik sendromda iyileştirici özelliğe sahip olduğunu ifade etmektedir (Youn ve ark., 2008).

Vaspinin serbest formda dolaşıp dolaşmadığı ya da proteinlere bağlı olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Ancak yapılan çalışmalar sonucuna göre yüksek vaspin serum konsantrasyonları, obezite ile birlikte bozulmuş insülin duyarlılığı ve serum leptin konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu ifade etmektedir (Fasshauer ve Blüher, 2015).

Çalışmamızda sağlıklı normal kilolu bireyler ile obez bireylerin gerek diyet öncesi gerekse diyet sonrası serum vaspin değerleri kıyaslandığında normal kilolu bireylerde bir miktar yüksek çıksa da sonuç istatistiksel açıdan anlamlı bulunamamıştır.

Ayrıca %10'luk kilo kaybının obez bireylerde serum vaspin düzeyini anlamlı değiştirmediği tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, Sperling ve ark. (2016) 37 obez ve 27 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada gruplar arasında vaspin değerinde anlamlı farklılık olmadığını ifade etmişlerdir.

Araştırmalar merkezi vaspin uygulamasının dűřük gıda alımına yol atığını ve farelerde kan şekerini dűřürücü etkiye sahip olduğunu da belirtmektedir (Heiker, 2014). Bu durumun kanıtı olarak farelere uygulanan akut vaspin enjeksiyonunun fare hipotalamusunda anoreksijenik proopio-melanokortin ekspresyonunu arttırdığı, oreksijenik nöropeptid Y'yi azalttığı belirtilmektedir (Brunetti ve ark., 2011).

Vink ve ark. (2017) tarafından yapılan bir çalıřmada 26 erkek ve 30 kadından oluřan obez bireylere 12 hafta süreyle dűřük kalori içeren diyet (1250 kcal/gűn) ve 5 hafta süreyle çok dűřük kalorili diyet (500 kcal/gűn) uygulanmıř ve belirtilen süreler sonunda yaklařık olarak %10'luk kilo kaybı olduęunu tespit etmiřlerdir. Çalıřma sonucunda bařlangıç deęerine gűre serum vaspin deęerinde deęiřme olmadıęını tespit etmiřlerdir.

Jian ve ark. (2014)'nın yaptıęı bir çalıřmada ise 148 diyabetli hasta ve 193 kontrol grubu üzerinde serum vaspin düzeyini kıyaslamıř ve vaspinin kontrol grubunda HDL ile, diyabetli hasta grubunda ise BKİ ile pozitif korelasyon gűsterdięini tespit etmiřlerdir (Jian ve ark., 2014). Von Loeffelholzve ark. (2010) ise normal kilolu bireylerde, zayıf, obez ve ařırı kilolu bireylere gűre daha yűksek serum vaspin konsantrasyonuna sahip olduęunu bildirmiřlerdir.

Bir bařka yapılan çalıřmada ise vaspin konsantrasyonunun kadınlarda, erkeklere oranla daha yűksek seviyede olduęu bildirilmiřtir (Youn ve ark., 2008). Saboori ve ark. (2015) 20-50 yařları arasında deęiřen obez kadınlarda, zayıf kadınlara gűre daha yűksek vaspin konsantrasyonunun olduęunu ve vaspin düzeyi ile açlık glukoz, LDL-C, HDL-C ve trigliserit düzeyi arasında anlamlı iliřki olmadıęını bildirmiřlerdir.

Bařka bir çalıřmada ise santral obeziteye sahip bireylerde saęlıklı bireylere gűre daha yűksek serum vaspin konsantrasyonuna sahip olduęu bildirilmiřtir (Montazerifar ve ark., 2017).

Seul-Kore'de yapılan bir çalışma 63 denek üzerinde yapılmış olup  $BKİ \geq 30$   $kg/m^2$  veya  $BKİ \geq 27$   $kg/m^2$  olan bireyler tercih edilmiştir (Chang ve ark., 2010). Katılımcılar 12 hafta boyunca diyet programı uygulamış ve program sonunda başlangıç kilosunun %2'sini kaybedenler değerlendirilmiştir. Daha sonra yapılan değerlendirmede programa yanıt veren katılımcıların ilk ve son serum vaspin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Chang ve ark., 2010).

Sonuç olarak obezite ve vaspin ilişkisini araştıran çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Kimi çalışmalar serum vaspin düzeyinin kilo kaybı ile değişiklik göstereceğini söylerken, çalışmamızda olduğu gibi diğer çalışma sonuçları %10'luk kilo kaybı sonucu serum vaspin konsantrasyonunda anlamlı değişime yol açmadığını bildirmektedir. Çalışmamızın vaka sayısının artırılarak daha büyük katılımcı sayısı ile yapılacak çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Obezite, dünya çapında hızla artış gösteren çok yönlü bir sağlık sorunudur. Çevresel ve sosyal faktörler, giderek artan teknolojinin getirdiği hareketsiz yaşam, kalori içeriği yoğun ve hazır gıda tüketimi, obezite ve aşırı kilolu oranlarında keskin artışlara yol açmıştır. Diyet, egzersiz ve yeme davranışı değişiklikleri obezite tedavisinde birinci basamak önlem olarak belirtilmektedir. Artan morbidite ve mortalite ile ilişkili olan obezite, sağlık bakım sistemleri için de önemli bir maddi yük haline gelmiştir.

Obezite, yağ hücresi sayısı, yağ hücresi boyutu ya da her ikisinin bir kombinasyonu ile karakterizedir. Yağ dokusu aşırı enerji birikimi için birinci depolama alanıdır ancak aynı zamanda da bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Yağ dokusundan salgılanan adipokinler glukoz ve lipid metabolizmasında denge oluşumunu sağlamaktadır. Obezite ve insülin direnci gelişmiş bireylerde bu denge bozulmakta ve yağ dokusundan salgılanan adipokin salınımında değişiklikler meydana gelmektedir.

Bu çalışmada hasta grubunda kaybedilen %10 oranında kilo kaybının insülin direnci, obestatin, vaspinin ve apelin-13 gibi adipokinler üzerinde etkisini araştırması amaçlandı. Çalışmamızın sonuçlarına göre, obez bireylerde apelin-13 ve obestatin değerlerinin, kontrol grubuna göre azalmış; insülin düzeylerinin ise artmış olduğu ortaya konulmuştur. Yine obez bireylere diyet ile hedeflediğimiz %10 oranında kilo kaybının insülin direncinin azalması yönünde olumlu katkılarının olduğunu ancak apelin-13, obestatin ve vaspinin üzerinde değişime neden olmadığını göstermiştir. Vaspinin ise obez ve obez olmayan bireyler arasında değişkenlik göstermediği tespit edilmiştir. Hasta grubunun diyet öncesine göre glukoz, AST, ALT, total kolesterol, trigliserit ve HOMA-IR değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı azalışlar elde edilmiştir. Uygulanan diyet tedavisi ile hasta grubunun BKİ değeri, bel ve kalça çevresi ölçümlerinin önemli derecede azaldığı görülmüştür.

Sonuç olarak hedeflediğimiz %10 oranında kilo kaybının bu çalışmada araştırdığımız HOMA-IR dışında diğer parametreler olan vaspinin, apelin-13 ve obestatin düzeyindeki değişimi gözlemlemek adına yeterli olmadığı kanısını

taşıymaktayız. Obezite ve bu parametrelerle arasındaki ilişkinin netlik kazanması için daha fazla katılımcının yer aldığı daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. (2005). The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet*, 366(9491), 1059-1062.
- Altunkaynak B, Özbek E. (2005). Yağ dokusu endokrin bir organ mıdır? *Dicle Tıp*, 32, 211-217.
- Ard JD, Miller G, Kahan S. (2016). Nutrition Interventions for Obesity. *Med Clin North Am*, 100(6), 1341-1356.
- Ashwell M, Gunn P, Gibson S. (2012). Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 13(3), 275-286.
- Baqai N, Wilding J. (2014). Pathophysiology of obesity. *Medicine*, 43(73), 76.
- Barazzoni R, Deutz NEP, Biolo G, Bischoff S, Boirie Y, Cederholm T ve ark. (2017). Carbohydrates and insulin resistance in clinical nutrition. *Clin Nutr*, 36(2), 355-363.
- Baytekin Ö. (2009). Bozulmuş Açlık Glukozu, Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus Olgularında Chemerin, Vaspın ve hsCRP Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, İstanbul.
- Berne C, Fagius J, Pollare Tet, Hjemdahl P. (1992). The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinaemia. *Diabetologia*, 35(9), 873-879.
- Blüher M. (2012). Vaspın in obesity and diabetes: Pathophysiological and clinical significance. *Endocrine*, 41(2), 176-182.
- Bonamichi BDSF, Lee J. (2017). Unusual Suspects in the Development of Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance. *Diabetes Metab J*, 41(4), 229-250.
- Bouchard C, Savard R, Despres JP, Tremblay A, Leblanc C. (1985). Body composition in adopted and biological siblings. *Human Biology*, 57(1), 61-75.

Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A ve ark. (2005). Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, 146(4), 1764-1771.

Bray GA. (2005). Epidemiology, risks and pathogenesis of obesity. *Meat Science*, 71 (1), 2-7.

Brunetti L, Di Nisio C, Recinella L, Chiavaroli A, Leone S, Ferrante C ve ark. (2011). Effects of vaspin, chemerin and omentin-1 on feeding behavior and hypothalamic peptide gene expression in the rat. *Peptides*, 32(9), 1866–1871.

Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf C, Valet P. (2011). Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine*, 40(1), 1-9.

Cavallo MG, Sentinelli F, Barchetta I, Costantino C, Incani M, Perra L ve ark. (2012). Altered glucose homeostasis is associated with increased serum apelin levels in type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*, 7(12), 1.

Chang HM, Lee HJ, Park HS, Kang JH, Kim KS, Song YS ve ark. (2010). Effects of weight reduction on serum vaspin concentrations in obese subjects: Modification by insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)*, 18(11), 2105-2110.

Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. (2013). Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of Medical Science*, 9(2), 191-200.

Çelik N. (2014). Obez Ergenlerde Subklinik Aterosklerozun Değerlendirilmesinde Endoglin, Ghrelin ve Obestatin Düzeylerinin Rolü. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara.

Çelikbağ B, Akgöl G, Aydın S, Kamanlı A. (2014). Osteoporozlu hastaların serum ve tükürüklerinde ghrelin ve obestatin düzeyleri ve stronsiyum ranelatin etkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*, 60(7), 11.

Datta S, Dickinson F. (2015). Waist circumference cut-off in relation to body mass index and percentage of body fat in adult women from Merida, Mexico. *Anthropologischer Anzeiger*, 72(4), 369-383.



- Davidson MB. (2003). Metabolic syndrome/insulin resistance syndrome/pre-diabetes: New section in diabetes care. *Diabetes Care*, 26(11), 3179.
- DeFronzo RA. (1998). Pathogenesis of type 2 diabetes: Metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews*, 5(177)-269.
- Dunn FL. (2010). Management of dyslipidemia in people with type 2 diabetes mellitus. *Reviews in Endocrine-Metabolic Disorders*, 11(1), 41-51.
- Duque-Gumares DE, Ozanne SE. (2013). Nutritional programming of insulin resistance: Causes and consequences. *Trends in Endocrinology Metabolism*, 24(10), 525-535.
- Ergün A, Erten SF. (2004). Öğrencilerde vücut kitle indeksi ve bel çevresi değerlerinin incelenmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 57, 2.
- Fakıoğlu F. (2016). Serumda Apelin, Oksidatif Stres ve Obezite İlişkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Fasshauer M, Blüher M. (2015). Adipokines in health and disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(7), 461-470.
- Ferrannini E, Haffner SM, Stern MP. (1990). Essential hypertension: an insulin-resistant state. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 15(5), 18-25.
- Fontenot E, DeVente JE, Seidel ER. (2007). Obestatin and ghrelin in obese and in pregnant women. *Peptides*, 28(1), 1937-1944.
- Földes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves M, Lindstedt KA ve ark. (2003). Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 308(3), 480-485.
- Gesmundo I, Gallo D, Favaro E, Ghigo E, Granata R. (2013). Obestatin: a new metabolic player in the pancreas and white adipose tissue. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, 65(12), 976-982.

Ghandehari H, Le V, Kamal-Bahl S, Bassin SL, Wong ND. (2009). Abdominal obesity and the spectrum of global cardiometabolic risks in US adults. *International Journal of Obesity*, 33(2), 239-248.

Goulding A, Taylor RW, Gold E, Lewis-Barned NJ. (1996). Regional body fat distribution in relation to pubertal stage: a dual-energy X-ray absorptiometry study of New Zealand girls and young women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 64(4), 546-551.

Granata R, Settanni F, Gallo D, Trovato L, Biancone L, Cantaluppi V ve ark. (2008). Obestatin promotes survival of pancreatic beta-cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of beta-cell mass and function. *Diabetes*, 57(4), 967-979.

Güler Y, Gönener HD, Altay B, GÖNENER A. (2009). Adölesanlarda obezite ve hemsirelik bakımı. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 4, 165.

Gündüz G. (2016). Obezite Tanısı Almış Kadınların Obezite Dereceleri İle Problemlili Yeme Davranışları Arasındaki İlişki. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Gelişim Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.

Hajiyeva R. (2016). Serumda Resistin, Oksidatif Stres ve Obezite İlişkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Heiker JT. (2014). Vaspin (serpinA12) in obesity, insülin resistance and inflammation. *Journal of Peptide Science*, 20(5), 299-306.

Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E ve ark. (2005). Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept*, 130 (1-2), 7-13.

Henry N. (2000). Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*, 106(4), 453-458.

Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A ve ark. (2005). Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in

obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(30), 10610-10615.

Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, Chiba S, Katsuragi I, Tanaka K ve ark. (2007). Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the Messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology*, 148(6), 2690-2697.

Holub I, Gostner A, Theis S, Nosek L, Kudlich T, Melcher R ve ark. (2010). Novel findings on the metabolic effects of the low glycaemic carbohydrate isomaltulose (Palatinose). *The British Journal of Nutrition*, 103(12), 1730-1737.

Hruby A, Hu FB. (2015). The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*, 33(7), 673-689.

Hu FB. (2007). Obesity and mortality: Watch your waist, not just your weight. *Archives of Internal Medicine*, 167(9), 875-876.

İşıldak M, Güven S, Gürlek A. (2004). Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 35(1), 96-99.

Japp AG, Cruden NL, Amer DA, Li VK, Goudie EB, Johnston NR ve ark. (2008). Vascular effects of apelin in vivo in man. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(11), 908-913.

Jian W, Peng W, Xiao S, Li H, Jin J, Qin L ve ark. (2014). Role of serum vaspin in progression of type 2 diabetes: a 2-year cohort study. *PLoS One*, 9(4), 947-963.

Kara H. (2014). Diyet Yapan Obez Bireylerde Leptin, Ghrelin, Nesfatin1 ve Obestatin Biyokimyasal Parametreleri İle Kilo Verme Arasındaki İlişki. Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Balıkesir.

Keith SW, Redden DT, Katzmarzyk PT, Boggiano MM, Hanlon EC, Benca RM ve ark. (2006). Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. *Internal Journal of Obesity*, 30 (11), 1585-1594.

Kissebah AH, Freedman DS, Peiris AN. (1989). Health risks of obesity. *The Medical Clinics of North America*, 73(1), 111-138.

- Kleinz MJ, Davenport AP. (2005). Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther*, 107(2), 198-211.
- Klötting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR ve ark. (2006). Vaspın gene expression in human adipose tissue: Association with obesity and type 2 diabetes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 339(1), 430-436.
- Klötting, N. (2011). Central vaspın administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects. *Diabetologia*, 54(7), 1819–1823.
- Koçak A, Kutlu R, Çivi S, Kılınç İ. (2014). Obezitede insülin direnci ile leptin, interlökin-6, hs-CRP ve fibrinojen ilişkisi. *Türk Biyokimya Dergisi*, 39(3), 373–382.
- Köskenli V. (2014). Obezite ve İnsülin Direnci. Uzmanlık Tezi, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul.
- Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. (2007). Metabolic syndrome pathophysiology: The role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 17(2), 125-139.
- Lanthier N, Leclercq IA. (2014). Adipose tissues as endocrine target organs. *Best Practice Research Clinical Gastroenterology*, 28(4), 545-558.
- Lippl F, Erdmann J, Lichter N, Tholl S, Wagenpfeil S, Adam O ve ark. (2008). Relation of plasma obestatin levels to BMI, gender, age, and insulin. *Hormone and Metabolic Research*, 40 (11), 806-812.
- Lucas CP, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven M. (1985). Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension*, 7(5), 702-706.
- Manish G, Sukriti K, Syed MR, Kumar KG, Abhinav G. (2015). Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian Journal of Endocrinology Metabolism*, 19(1), 160-164.
- Mann JJ, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N ve ark. (2004). Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Disease*, 14(6), 373-394.

- Manshour M, Ghanbari-Niaki A, Kraemer RR, Shemshaki A. (2008). Time course alterations of plasma obestatin and growth hormone levels in response to short-term anaerobic exercise training in college women. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism*, 33(1), 1246–1249.
- Martins C, Kjelstrup L, Mostad IL, Kulseng B. (2011). Impact of sustained weight loss achieved through Roux-en-Y gastric bypass or a life style intervention on ghrelin, obestatin and ghrelin/obestatin ratio in morbidly obese patients. *Obesity Surgery*, 21(6), 751-758.
- Matsuzawa N, Takamura T, Ando H, Nakamura S, Kurita S, Misu H ve ark. (2008). Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity. *Metabolism*, 57(1), 1071-1077.
- Montazerifar F, Bakhshipour AR, Karajibani M, Toriki Z, Dashipour AR. (2017). Serum omentin-1, vaspin and apelin levels and central obesity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Research in Medical Sciences*, , 30(22), 70.
- Murat B. (2004). Pre-Diyaliz, Hemodiyaliz ve Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Hastalarında İnsülin Direncinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dâhiliye Kliniği, İstanbul.
- Nakahara T, Harada T, Yasuhara D, Shimada N, Amitani H, Sakoguchi T ve ark. (2008). Plasma obestatin concentrations are negatively correlated with body mass index, insulin resistance index, and plasma leptin concentrations in obesity and anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*, 64(3), 252–255.
- Neel JV. (1999). Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? 1962. *Bull World Health Organ*, 77(8), 694-703.
- Newson M, Roberts E, Pope G, Lolait S, O'Carroll A. (2009). The effects of apelin on hypothalamic–pituitary–adrenal axis neuroendocrine function are mediated through corticotrophin-releasing factor and vasopressin-dependent mechanisms. *The Journal of Endocrinology*, 202(1), 123-129.

- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C ve ark. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 384(9945), 766-781.
- O'Carroll AM, Lolait SJ, Harris LE, Pope GR. (2013). The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. *The Journal of Endocrinology*, 219(1), 13-35.
- O'Dowd BF, Nguyen T, Marchese A, Cheng R, Lynch KR, Heng HH. Discovery of three novel G-protein-coupled receptor genes. *Genomics*, 47(2), 310-313.
- Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. (2007). The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*, 132(6), 2087-2102.
- Onat A, Keleş İ, Sansoy V, Ceyhan K, Uysal Ö, Çetinkaya A ve ark. (2001). Yetişkinlerimizin 10 yıllık takibinde obezite göstergeleri artışta- beden kütle indeksi erkeklerde koroner olayların bağımsız öngördürücüsü. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 29(7), 430-436.
- Ottaviani E, Malagoli D, Franceschi C. (2011). The evolution of the adipose tissue: A neglected enigma. *General and Comparative Endocrinology*, 74(1), 1-4.
- Pan W, Tu H, Kastin AJ. (2006). Differential BBB interactions of three ingestive peptides: Obestatin, ghrelin, and adiponectin. *Peptides*, 27(1), 911-916.
- Pedersen SD. (2013). Metabolic complications of obesity. *Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism*, 27(2), 179-193.
- Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. (1998). Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: A validation study. *The Journal of Pediatrics*, 132(2), 204-210.
- Ren AJ, Guo ZF, Wang YK, Lin L, Zheng X, Yuan WJ. (2009). Obestatin, obesity and diabetes. *The Peptides*, 30(2), 439-444.

- Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, Sierra-Johnson J, Somers VK. (2008). Differentiating between body fat and lean mass-how should we measure obesity? *Nature Clinical Practice Endocrinology Metabolism*, 4(6), 322-323.
- Rosen ED, Spiegelman BM. (2014). What we talk about when we talk about fat. *Cell*, 156(1), 20-44.
- Roth CL, Reinehr T, Schernthaner GH, Kopp HP, Kriwanek S, Schernthaner G. (2009). Ghrelin and obestatin levels in severely obese women before and after weight loss after Roux-en-Y gastric by pass surgery. *Obesity Surgery*, 19(1), 29-35.
- Saboori S, Hosseinzadeh-Attar MJ, Yousefi Rad E, Hosseini M, Mirzaei K, Ahmadvand Z. (2015). The comparison of serum vaspin and visfatin concentrations in obese and normal weight women. *Diabetes Metabolism Syndrome*, 9(4), 320-323.
- Saely CH, Geiger K, Drexel H. (2012). Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology*, 58(1), 15-23.
- Saito M, Yoneshiro T, Matsushita M. (2016). Activation and recruitment of brown adipose tissue by cold exposure and food ingredients in humans. *Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism*, 30(4), 537-547.
- Sandal S, Tekin S. (2013). A hormone released from adipose tissue: Apelin. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1, 55-62.
- Sansoy V. (2003). Obesity, Abdominal Obesity and Their Relation with Other Risk Factors İn Turkish Adults. In: Onat A (Ed.). Tekharf. Mas: Istanbul
- Shen XL, Jia FJ, Song N, Xie JX, Jiang H. (2014). Protection of MES23.5 dopaminergic cells by obestatin is mediated by proliferative rather than anti-apoptotic action. *Neuroscience Bulletin*, 30(1), 118-24.
- Sikaris KA. (2004). The clinical biochemistry of obesity. *The Clinical Biochemistry of Review*, 25(3), 165-181.

Sperling M, Grzelak T, Pelczyńska M, Jasinska P, Bogdanski P, Pupek-Musialik D ve ark. (2016). Concentrations of omentin and vaspin versus insulin resistance in obese individuals. *Biomed Pharmacother* , 83(1), 542-547.

Stančík M, Ságová I, Kantorová E, Mokáň M. (2017). The role of vaspin as a predictor of coronary angiography result in SCAD (stable coronary artery disease) patients. *BMC Cardiovascular Disorders*, 17(1), 117.

Şahiner E. (2015). Obestatin ve Malnutrisyon İlişkisinin Hemodiyaliz Hastalarında Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya.

Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX ve ark. (1998). Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 251(2), 471-476.

Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C. (2013). Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical Research*, 34(7), 68-79.

Ulu SM, Yüksel Ş. (2014). İnsülin direnci. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 16(2), 238-248.

Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. (2018). Obesity as a Disease. *The Medical Clinic of North America*, 102(1), 13-33.

Vanhala M. (1999). Childhood weight and metabolic syndrome in adults. *Annals of Medicine*, 31(4), 236-239.

Vicennati V, Genghini S, De Iasio R, Pasqui F, Pagotto U, Pasquali R. (2007). Circulating obestatin levels and the ghrelin obestatin ratio in obese women. *European Journal of Endocrinology*, 157(3), 295-301.

Villarroya F, Navarro A, Peyrou M, Villarroya J, Giralt M. (2017). The lives and times of brown adipokines. *Trends in Endocrinology Metabolism*, 28(12), 855-867.



- Vink RG, Roumans NJ, Mariman EC, Van Baak MA. (2017). Dietary weight loss-induced changes in RBP4, FFA, and ACE predict weight regain in people with overweight and obesity. *Physiological Reports*, 5(21), 1.
- Von Loeffelholz C, Möhlig M, Arafat AM, Isken F, Spranger J, Mai K ve ark. (2010). Circulating vaspin is unrelated to insulin sensitivity in a cohort of nondiabetic humans. *Eur J Endocrinol*, 162(3), 507-513.
- Weinsier RL, Hunter GR, Heini AF, Goran MI, Sell SM. (1998). The etiology of obesity: Relative contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. *The American Journal of Medicine*, 105(2), 145-150.
- Weiss M, Steiner DF, Philipson LH. (2014). Insulin biosynthesis, secretion, structure, and structure-activity relationships. *Endotext*, 6(78), 4.
- Whitehead A, Beck EJ, Tosh S, Wolever TM. (2014). Cholesterol-lowering effects of oat beta-glucan: A meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Medicine*, 100(6), 1413-1421.
- Wilcox G. (2005). Insulin and insülin resistance. *The Clinical Biochemist Reviews*, 26(2), 19-39.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5), 1047-1053.
- Yang Y, Lv SY, Ye W, Zhang L. (2016). Apelin/APJ system and cancer. *Clinica Chimica Acta*, 457(1), 112-116.
- Youn BS, Klöting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES ve ark. (2008). Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, 57(2), 3727.
- Yu T, Robotham JL, Yoon Y. (2006). Increased production of reactive oxygen species in hyperglycemic conditions requires dynamic change of mitochondrial morphology. *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America*, 103(1), 2653-2658.

Zamrazilova H, Hainer V, Sedlackova D, Papezova H, Kunesova M, Bellisle F, ve ark. (2008). Plasma obestatin levels in normal weight, obese and anorectic women. *Physiological Research*, 57(1), 49–55.

Zhang Q, Zhu L, Zheng M, Fan C, Li Y, Zhang D ve ark. (2014). Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects, type 2 diabetes and type 2 diabetes with overweight and obesity in Chinese adults. *Annales d'Endocrinologie*, 75(2), 171–175.

Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. (2007). Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology*, 148(4), 1648-1653

## EKLER

### Ek-1. Kurum İzni

#### KURUM İZİN FORMU

“BEDEN KÜTLE İNDEKSİ 25-30 kg/m<sup>2</sup> OLAN ERİŞKİN BİREYLERDE VASPİN, APELİN-13, OBESTATİN VE İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE DİYET ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI” konulu araştırma çalışması yapmayı planlamaktayım. Araştırma çalışmam için Anabilim Dalınızda ve/veya Araştırma ve Uygulama Hastanesinde alınan kanların santrifüj edilmesi, buzdolabında saklanması, ELISA ve spektrofotometre cihazında ölçüm yapılabilmesi konusunda çalışmalarına izin verilmesi için müsaadelerinizi arz ederim.

18/08/2015

Prof.Dr.Tevfik Noyan

İmza

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında çalışmalar yapması uygundur.

Anabilim Dalı Başkanı

Tarih:18.08.2015

Adı Soyadı Prof.Dr.Tevfik NOYAN

İmzası

## Ek-2. Etik Kurul İzni



T.C.  
ORDU ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

KARAR TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI
20/11/2015	10	2015 /2

Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Doç. Dr. Canan EREN DAĞLI başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından “Beden Kütle İndeksi 25 kg/m<sup>2</sup> ve Üzeri Olan Erişkin Bireylerde Vaspin, Apelin-13, Obestatin ve İnsülin Direnci Üzerine Diyet Etkisinin Araştırılması” başlıklı çalışma etik ilke ve kurallara uygunluk açısından incelenmiş olup kurulumuzca uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Canan EREN DAĞLI  
Başkan

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'C. Eren Dağlı', written over the printed name and title.

### Ek-3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu



#### BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katılığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı **Beden Kütle İndeksi 25-30 kg/m<sup>2</sup> Olan Erkek Bireylerde Vaspin, Apelin-13, Obestatin ve İnsülin Direnci Üzerine Diyet Etkisinin Araştırılması**'dir. Bu çalışmada, beden kütle indeksi (BKI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, homeostatis model değerlendirme-insülin direnci (HOMA-IR)  $\geq 2.5$  ve üzeri olan bireylere rahip oldukları kollarının %10'unu azaltan diyet tedavisinin vaspin, apelin-13, obestatin, insülin ve HOMA-IR düzeyleri üzerine etkisinin araştırılman amaçlanmıştır. Bu araştırmada size hiçbir tedavi uygulanmayacaktır. Bu araştırmada yer almanız önerülen süre üç ay olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı üç beştir.

Bu araştırma ile ilgili olarak önerilecek diyet tedavisini uygulamak sizin sorumluluğunuzdur.

Bu araştırmada sizin için bir risk teşkil edecek bir durum yoktur, ancak sizin için beklenen yararlar çalışma sonucunda herhangi bir nedenle en az %10 kaybedilmesini olacaktır.

Bu araştırmanın tedavisinde uygulanabilecek, ancak gönüllük uygulamayacak olan hiçbir alternatif tedavi ya da işlemler de bulunmamaktadır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisini sorumlu araştırma tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığına sunulan proje bütçesi tarafından karşılanacaktır (Sağlık Bakanlığı'nın izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir). Araştırma sırasında sizin ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, itiraz veya etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05056179216 no.lu telefondan Prof. Dr. Tervik Noyan'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır (yapılacak ödeme miktarı yarıdmatdır), ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün masayere, tediye, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için uzden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığına tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinizle bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz, bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırma bütçesi dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi pahasının gerekliliklerini yerine getirmenizi, çalışma programını aksatmanızı veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır, çalışmadan çekilmeniz ya da araştırma tarafından çıkarılmanız durumunda, size ilgili tıbbi veriler de gerekli bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izlenimleri, yoklara yapılır, etik kurul ve resmi makamlar gerektirdiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olman durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşılacağı bildirilmektedir).

#### Çalışmaya Katılma Onayı

Tukanda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllüye verimini gereken bilgileri okuyan ve sözlü olarak dinledim. Akılma gelen tüm sorulara araştırmaya sorular, yanlış ve yanlış olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmaya isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu konular akımda,bana ait tıbbi bilgilerin geçiden geçirilmes, transfer edilmesi ve işlemlen konusundaki araştırma yurtdışına yetki veriyor ve sor konusunu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılma davetini hiçbir zorlama ve baskı olmadan büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

<b>Gönüllü Bilgi</b> Adı-Soyadı: Adres: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	<b>Araştırmacı Bilgi</b> Adı-Soyadı: Görev: Adres: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
<b>Valiyet veya velayet altında bulunanlar için vâli veya vâlisin</b> Adı-Soyadı: Adres: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	<b>Özge alınmış ilginç bir bilgiye dayanarak araştırma kadar teşvik edilebilir kuruluşa</b> görevlendirilme/görevlendirme: Adı-Soyadı: Görev: Adres: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

\* Bu onam formu araştırmadan önce gerekli olan bilimsel bilgilere ilişkin ayrıntılı bilgilere ulaştıktan sonra, gerektiğinde değişiklik yapılabilir. İstediğinizde Etik Kurul üyelerimizle ya da Tıp Fakültesi Etik Kurul üyelerimizle görüşebilirsiniz. Bu onam formu, araştırma sonuçları hakkında bilgilendirilme için, bu araştırma ile ilgili olarak sorularınıza cevap vermemizi ve araştırmaya katılmaya istediğinizi bilmenizi sağlar. Bu onam formu, araştırma sonuçları hakkında bilgilendirilme için, bu araştırma ile ilgili olarak sorularınıza cevap vermemizi ve araştırmaya katılmaya istediğinizi bilmenizi sağlar.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı: Cansu CAN FİGEN**

**Doğum Yeri:** Samsun

**Doğum Tarihi:** 1990

**Yabancı Dili:** İngilizce

**E-posta:** dyt.cansucan@gmail.com

**İletişim Bilgileri:**

**Öğrenim Durumu:**

Derece	Bölüm/ Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Beslenme ve Diyetetik	Gazi Üniversitesi	2009-2013
Y. Lisans			

**İş Deneyimi:**

Görev	Görev Yeri	Yıl
Diyetisyen	Ordu Üniversitesi Sağlık Kültür Spor Daire Başkanlığı	2013-

**Yayınlar :**

1.

2.