

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBEZ ERİŞKİN KADINLARDA SERUM ASPROSİN
DÜZEYİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ümit Nur ÖZBAY**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Füsun BALOŞ TÖRÜNER**

**ANKARA
AĞUSTOS 2019**



**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	Ümit Nur ÖZBAY
Baba Adı	Ali Cemal
Doğum Yeri/Tarihi	Kahramanmaraş / 30.06.1989
Diploma Tarihi / Diploma No	19.07.2013 / 2013-24
Mezun Olduğu Fakülte	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: -
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Obez Erişkin Kadınlarda Serum Asprosin Düzeyinin İncelenmesi

JÜRİ KARARI: İç hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak çalışmakta olan Ümit Nur ÖZBAY'ın 'Obez Erişkin Kadınlarda Serum Asprosin Düzeyinin İncelenmesi' adlı tezi komisyonumuzca incelenmiş olup, yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Füsün Törüner

Prof. Dr. Füsün BAĞcı TÖRÜNER
T.C.G.Ü. T.F. Gazi Hastanesi
İç Hast. B.D. Endokrinoloji ve Metabolizma B.D.
Dip. No: 93011145 Dip. Tes. No: 67019

Prof. Dr. Murat Törüner
ÜYE
Ankara Üniv. Tıp Fak.
İç Hast. B.D. Endokrinoloji ve Metabolizma B.D.
Dip. No: 93011145 Dip. Tes. No: 67019

ÜYE

Prof. Dr. Alev EROĞLU ALTINOVA
ALTINOVA

Prof. Dr. Alev EROĞLU ALTINOVA
T.C.G.Ü. T.F. Gazi Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma B.D.
Dip. No: 96011057 Dip. Tes. No: 78874

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime olan katkılarından dolayı, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Selim Turgay ARINSOY olmak üzere Gazi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma,

Bu çalışmanın oluşturulmasında özverisini, bilgi ve tecrübelerini, sabır ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen başta tez danışmanı hocam Prof. Dr. Füsun Baloş TÖRÜNER'e ve Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'ndaki diğer hocalarıma,

Hastalarımızın vücut kompozisyon ölçüm değerlendirmelerine olan katkılarından dolayı Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik bölümünden Gülşah ŞAHİN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzmanlarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca beni her zaman destekleyen, yol gösteren ve sevgilerinden güç aldığım annem Fatma İmren DEMİRÖZ, babam Ali Cemal DEMİRÖZ ve ablalarıma,

Sevgi ve desteklerini esirgemeyen ÖZBAY ailesine,

Sevgisiyle güç bulduğum, her anımda yanımda olan, uzmanlık eğitimim boyunca sonsuz destek ve sabır gösteren hayat arkadaşım Selçuk Erdem Özbay'a,

Bu çalışmayı hazırladığım günlerde aramıza yeni katılan, yaşama sevincim ve en büyük motivasyon kaynaklarımdan biri olan sevgili oğlum Eren Özbay'a teşekkür ederim.

Dr. Ümit Nur Özbay

Ankara, Ağustos 2019

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
GRAFİKLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezite	3
2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma	3
2.1.2. Obezite Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Etiyoloji	8
2.1.4. Patofizyoloji	13
2.1.5. Ölçüm Yöntemleri	15
2.1.5.1. Biyoelektriksel İmpedans Analizi (BIA)	17
2.1.5.2. Abdominal Yağ Analizi	18
2.1.6. Komplikasyonlar	19
2.1.6.1. Metabolik Sendrom	20
2.2. Obezitede Moleküler Belirteçler	21
2.2.1. Asprosin	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı	29
3.2. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyonu Ölçümleri	31
3.2.1. Antropometrik Ölçümler	31
3.2.2. Vücut Kompozisyon Ölçümleri	31
3.3. Biyokimyasal Ölçümler	32
3.4. İstatiksel Analiz	33

<u>4. BULGULAR</u>	35
<u>4.1. Tanımlayıcı Bulgular</u>	35
<u>4.1.1. Grupların Demografik, Antropometrik ve Vücut Kompozisyon Verileri</u>	35
<u>4.1.2. Grupların Biyokimyasal Parametreleri</u>	37
<u>4.3. Korelasyon Analizleri</u>	40
<u>4.4. Obez Grupta Metabolik Sendrom Varlığına Göre Serum Asprosin</u> <u>Düzeylerinin incelenmesi</u>	42
<u>5. TARTIŞMA</u>	45
<u>6. SONUÇ</u>	55
<u>7. KAYNAKLAR</u>	56
<u>8. ÖZET</u>	66
<u>9. SUMMARY</u>	68
<u>10. EKLER</u>	70
<u>11. ÖZGEÇMİŞ</u>	72

KISALTMALARDİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AgRP	: Aguti İlişkili Peptit
ALT	: Alanin Transaminaz
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ApoA	: Apolipoprotein A
ApoB	: Apolipoprotein B
AST	: Aspartat Transaminaz
BBS	: Bardet-Biedl Sendromu
BÇ	: Bel Çevresi
BİA	: Biyoelektriksel İmpedans Analizi
BKO	: Bel/Kalça oranı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Nitrojeni (Blood Urea Nitrogen)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAS	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESC	: Avrupa Ateroskleroz Derneği
FBN1	: Fibrilin 1
FTO	: Fat Mass And Obesity
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GWAS	: Genom Çaplı İlişkilendirme Çalışmaları (Genome-wide association studies)

HbA1c	: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
HDL-K	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High Density Lipoprotein) Kolesterol
HL	: Hiperlipidemi
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (High-Performance Liquid Chromatography)
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun
IL-6	: İnterlökin-6
IRAS	: Insulin Resistance Atherosclerosis Study
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
MC4R	: Melanokortin 4 Reseptörü
MONICA	: Monitoring Trends And Determinants İn Cardiovascular Disease
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: Mesenger RNA
MS	: Metabolik Sendrom
NAFLD	: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (Nonalcoholic Fatty Liver Disease)
NCD-RisC	: Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği Grubu (Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration)
NCEP-ATP III	: National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey)
NPS	: Neonatal Progeroid Sendrom

NPY	: Nöropeptit Y
OECD	: Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (Organisation for Economic Co-operation and Development)
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PC-1	: Proenzim Konvertaz 1
PcGs	: Polycomb group proteinleri
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
POMC	: Pro-Opiomelanokortin
RBP4	: Retinol-Binding Protein 4
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TEKHARF	: Türk Yetişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TG	: Trigliserid
TKOL	: Serum Total Kolesterol
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör- α
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
TVS	: Total Vücut Suyu
VAİ	: Visseral adipozite indeksi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YVK	: Yağsız Vücut Kitle
α-MSH	: α -Melanosit Stimüle Edici Hormon

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. VKİ değerlerine göre obezite sınıflaması ve etnik gruplara göre bel çevresi (12). (12 numaralı kaynaktan uyarlanarak düzenlenmiştir.)	4
Tablo 2. Başlıca sendromik obezite formları (25)	11
Tablo 3. Obezitenin etiolojisinde yer alan faktörler (28)	12
Tablo 4. Obezite ile ilişkili sağlık riskleri ve komplikasyonlar (43, 44). (43 ve 44 numaralı kaynaklardan uyarlanarak düzenlenmiştir.)	19
Tablo 5. Metabolik sendrom NCEP-ATP III tanı kriterleri (45)	21
Tablo 6. Grupların demografik özellikleri	35
Tablo 7. Grupların antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyonu parametreleri	37
Tablo 8. Grupların biyokimyasal parametreleri	39
Tablo 9. Asprosin ile incelenen parametrelerle korelasyonu	40
Tablo 10. Asprosin için gruplarda ayrı ayrı korelasyon analizleri	41
Tablo 11. Çok değişkenli lineer regresyon analizi; tüm grupta serum asprosin düzeyi ile ilişkili bağımsız faktörler	42
Tablo 12. Obez çalışma grubunda MS varlığı	43
Tablo 13. MS olan ve olmayan obez grup ve kontrol grubunun asprosin düzeyi açısından karşılaştırılması	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

[Şekil 1. Beslenmenin hipotalamik kontrolü. Melanin konsantre edici hormon;....13](#)

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Kırk yaş ve üzeri TEKHARF katılımcılarında (n=2700) üç nisbi ağırlık kategorisinin	
erkek (solda) ve kadında 7 coğrafi bölgede dağılımı (23).....	8

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite; genetik, çevresel, davranışsal ve sosyoekonomik bileşenleri olan kompleks, multifaktöriyel ve çoğunlukla önlenabilir önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Obezite, dünya genelinde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerin başlıca sağlık sorunu haline gelmiştir. Son 30 yılda ekonomik büyüme, endüstriyelleşme, mekanik taşımacılık, kentselleşme, sedanter yaşam, işlenmiş gıda tüketiminin artması ve yüksek kalorili beslenme biçimi nedeniyle birçok ülkede obezite prevalansı ikiye hatta üçe katlanmıştır. 2005 yılında dünya genelinde erişkin popülasyonun %33'ü (1,3 milyar erişkin) fazla kilolu veya obez iken eğer bu hızla artış devam ederse 2030 yılına gelindiğinde bu oranın %57,8 (3,3 milyar erişkin) olacağı tahmin edilmektedir (1).

Günümüzde önlenabilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci en önemli nedeni olan obezite, başta tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve prediyabet olmak üzere kardiyovasküler hastalık (KVH), hipertansiyon (HT), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD), hiperlipidemi (HL), serebrovasküler hastalık, çeşitli kanserler, polikistik over sendromu (PKOS), obstruktif uyku-apne sendromu, gastroözefagiyel reflü, safra yolları hastalıkları, infertilite, osteoartroz ve depresyon gibi pek çok komorbiditeye neden olarak ekonomik yük oluşturmaktadır (2).

Son yıllarda yapılan araştırmalar obezite ve obezite ilişkili komplikasyonların tedavisinde potansiyel etkileri olabileceğinden ötürü adipokinler üzerinde yoğunlaşmıştır (3). Adipokinler, adipoz dokudan salınan ve

birçok organı etkileyen proinflamatuvar/antiinflamatuvar etkileri olan biyoaktif molekülüdür (4). 2016 yılında *FBNI* (Fibrilin 1) gen mutasyonu bulunan neonatal progeroid sendrom (NPS) tanısı olan hastalarda tespit edilen; beyaz adipoz dokudan salgılanan ve açlıkta hepatik glukoz çıkışını sağlayan bir hormon bulunmuştur. Asprosin adı verilen bu hormonun insülin direnci olan obez fare ve insanlarda plazma seviyesinin patolojik olarak yükseldiği tespit edilmiştir. Aynı zamanda serum asprosin düzeyinde azalmanın metabolik sendrom ile ilişkili hiperinsülinizme karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (5). T2DM olan hastalar üzerinde yapılan bir başka araştırmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında asprosin düzeylerinde anlamlı yükseklik tespit edilmiş ve yine aynı çalışmada açlık kan glukozu (AKG) ve trigliserid (TG), bağımsız olarak asprosin ile ilişkili bulunmuştur (6). Bir başka çalışmada ise asprosinin kan-beyin bariyerini geçerek oreksijenik AgRP+ nöronlarını direkt olarak etkilediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada hem yüksek yağlı diyetle obezite geliştirilen normal genetik yapıdaki farelerde hem de leptin reseptör mutasyonu olan farelerde asprosinin, asprosin spesifik antikor aralığı ile immünolojik blokajı, enerji tüketimini etkilemeden vücut ağırlığı ve besin alımında azalma sağlamıştır (7). Glukojenik ve oreksijenik etkili, peptid yapılı bir adipokin olan asprosinin immünolojik blokajı hem obeziteye hem de insülin direnci ve T2DM gibi obezite komorbiditelerine yönelik geliştirilecek olan yeni tedavi yöntemleri için umut vericidir (5, 7). Bu konuda yapılan insan çalışmaları oldukça kısıtlı olduğundan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Biz de çalışmamızda obez hastalarda serum asprosin düzeyini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma

Obezite kelimesinin kökeni Latince; ob (-den dolayı) ve esum (-yemiş olmak) kelimelerinden gelmektedir (8). Obezite, vücuda beslenme ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olması sonucu vücut yağ kütlesinin yağsız vücut kütlesine oranla artması ile karakterizedir (9). Dünya Obezite Federasyonu obeziteyi ‘kronik ve tekrarlayıcı bir hastalık’ olarak tanımlamıştır (10).

Vücut yağ oranının belirlenmesinin klinik pratikte zor olması nedeniyle obezite, aşırı yağdan ziyade aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) pratik olarak obezite ölçümünde vücut kitle indeksini (VKİ) önermektedir ($VKİ = \text{Ağırlık [kg]} / \text{Boy [m}^2\text{]}$). DSÖ’nün, VKİ’ye dayalı sınıflamasına göre birey VKİ 25,0 kg/m² ile 29,9 kg/m² arasında ise fazla kilolu, 30,0 kg/m² ve üzeri obez olarak kabul edilmektedir (11). VKİ değerlerine göre obezite sınıflaması Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. VKİ değerlerine göre obezite sınıflaması ve etnik gruplara göre bel çevresi (12). (12 numaralı kaynaktan uyarlanarak düzenlenmiştir.)

	Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m ²)	Obezite sınıfı	Etnik grup	Bel çevresi (cm)	
				Erkek	Kadın
Düşük kilolu	< 18.5		ABD	≥ 102	≥ 88
Normal	18.5 – 24.9		Avrupa	≥ 94	≥ 80
Fazla kilolu	25.0 – 29.9		Çin	≥ 90	≥ 80
Obezite	30.0 – 34.9	1	Japon	≥ 85	≥ 90
	35.0 – 39.9	2	Türk	≥ 100*	≥ 90*
Morbid obezite	≥ 40	3	* 2013; TEMD Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Grubu çalışma sonuçları		

2.1.2. Obezite Epidemiyolojisi

Obezite, dünya genelinde değişen obezitenin çevre (ucuz yüksek kalorili yiyecekler, fiziksel aktiviteyi kısıtlayan teknoloji ve yaşam alanları, ucuz spor dışı eğlence faaliyetleri) ve bunun sonucunda basit karbonhidrat tüketiminin artması nedeniyle pandemik hale gelmiştir (13). Obeziteye bağlı komplikasyonlar nedeniyle her yıl 2,8 milyon insan hayatını kaybetmektedir (14).

1998 yılında DSÖ obezitenin 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunu olacağını bildirmiştir. Obezite, özellikle yüksek gelirli ya da üst-orta gelir grubundaki ülkelerin sorunu olsa da, tahminler gelişmekte olan ülkelerin de obezite prevalanslarında hızlı artış olacağını göstermektedir. Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği (Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration, NCD-RisC) Grubu'nun araştırmasına göre dünya genelinde yetişkin (18 yaş ve üzeri) popülasyonda, yaşa göre standardize edilmiş obezite prevalansı, 1975 yılından 2014 yılına erkeklerde üç kat, kadınlarda ise iki kat artmıştır. Ülkemizde de hem yetişkin hem de çocuk ve adolesanlarda obezite sıklığı giderek artmaktadır (15).

DSÖ tarafından Asya, Afrika ve Avrupa'nın 6 ayrı bölgesinde yapılan ve 12 yıl süren MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) çalışmasında obezite prevalansında 10 yılda %10-30 arasında bir artış saptandığı bildirilmiştir (16).

Küresel Hastalık Yüğü Obezite İşbirliği Grubu'nun (Global Burden of Disease Obesity Collaborators) çalışma sonuçlarına göre 2015 yılında kilo fazlalığının dünya genelinde 2 milyar insanı etkilediğı, 4 milyon ölüm ve 120 milyon potansiyel yaşam yılı kaybına sebep olduğı tahmin edilmektedir. Yine aynı çalışmada 1980-2015 yılları arasındaki sürede obezite oranlarındaki artışta herhangi bir yaş grubunda kadınlar ve erkekler arasında anlamlı fark görülmediğı ancak her iki cinsiyette de en yüksek artış hızının erken yetişkinlik döneminde olduğı belirtilmektedir. 2015 yılında obez çocuk sayısının en fazla Çin ve Hindistan'da olduğı, yetişkin obez sayısının ise en fazla Çin ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) olduğı görülmüştür (17).

ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 2011-2014 verilerine göre obezite prevalansı yetişkinlerde %36 ve gençlerde %17'nin biraz üzerindedir. Gençlerde obezite prevalansı açısından cinsiyet ayrımı yokken, yetişkinlerde kadınlarda (%38,3) erkeklerden (%34,3) fazladır. Obezite prevalansı orta yaş gurubu yetişkinlerde en yüksek düzeyde iken (%40,2), bunu sırasıyla yaşlı (%37) ve genç yetişkinler (%32,3) izlemektedir. 2030 yılına gelindiğinde obezite prevalansının %50'ye yaklaşacağı tahmin edilmektedir (18).

Avrupa'da da obezite prevalanslarında benzer artışlar mevcuttur.

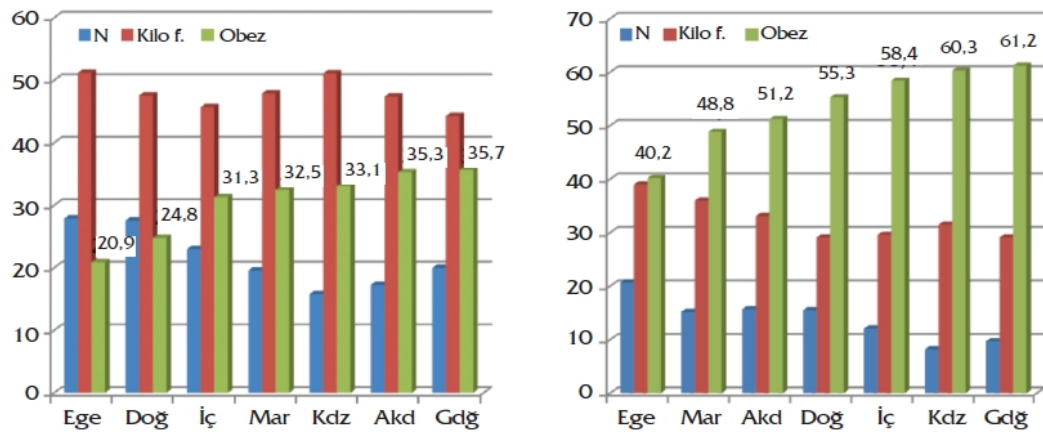
Avrupa'daki obezite prevalansı 2010 yılından 2016 yılına kadar geçen 6 yıllık süreçte %20,8'den %23,3'e çıkarak %3,7'lik bir artış sergilemiştir (19). Son 10 yılda dünya genelinde olduğu gibi Türkiye'de de, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzının değişmesi ile birlikte obezite oranlarında artış olmuştur. Obezite sıklığı kadınlarda daha yüksek olmakla beraber, son yıllarda erkeklerdeki hızlı artış da dikkati çekmektedir. 2016 yılı DSÖ verilerinde, Türkiye'de yaklaşık olarak 16 milyon obez birey bulunduğu ve %29,5 olan prevalans oranı ile Türkiye'nin, Avrupa'da obezitenin en sık görüldüğü ülke olduğu bildirilmektedir. Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD)'nin 2017 raporunda, 2015 yılında 20-79 yaş yetişkinlerde 34 ülkenin ortalama obezite ve fazla kiloluluk prevalansı sırasıyla %19,4 ve %34,5 iken, Türkiye'de %22,3 ve %33,1 olduğu bildirilmiştir (20).

Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi çalışmaları olan TURDEP-I ve TURDEP-II'de obezite prevalansı araştırılmıştır. Türkiye'de obezite prevalansının, 1997-1998 yıllarında 540 merkezde gerçekleştirilen, 20 yaş ve üstü 24788 kişinin incelendiği Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışması'nda, %22,3 (kadın %30, erkek %13) olduğu saptanmıştır (21).

2010 yılında yürütülen, TURDEP-I araştırmasının devamı niteliğinde olan, 20 yaş üstü 26499 kişinin katıldığı TURDEP-II çalışmasında TURDEP-I ile kıyaslandığında 12 yıllık süreçte Türkiye'de obezite sıklığında %40 civarında artış meydana geldiği görülmüştür. Yine aynı çalışmada Türkiye'de 12 yıllık süreç sonunda kadınlarda ağırlıkta 6 kg, bel çevresinde 6 cm ve kalça çevresinde 7 cm artış; erkeklerde ise ağırlıkta 8 kg, bel çevresinde 7 cm ve kalça çevresinde 2 cm

artış olduğu belirtilmektedir. Erkeklerde fazla kiloluğunun, kadınlarda ise obezitenin daha yaygın olması dikkati çekmektedir. Genel olarak ise Türk toplumunun 2/3'ünün fazla kilolu veya obez olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre 12 yıllık süreçte kadınlarda obezite artışı %34,0, erkeklerde ise %107,0 olarak saptanmıştır (22).

TEKHARF (Türk Yetişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 2010-2013 dönemine ait verilere göre Türkiye’de obezite dağılımına bakıldığında, kadınlarda en yüksek Güneydoğu (61,2), Karadeniz (60,3) ve İç Anadolu bölgelerinde (58,4); erkeklerde ise en yüksek Güneydoğu (35,7), Akdeniz (35,3) ve Karadeniz (33,1) bölgelerinde görülmüştür. Hem kadınlarda hem erkeklerde ise en düşük prevalansın Ege bölgesine ait olduğu dikkat çekmiştir (sırasıyla %40,2 ve %20,9). Kadınların yarıdan fazlasına karşılık, üç erkekten birinin obez olduğu kilo fazlalığının ise erkeklerin belirgin sorunu olduğu bildirilmiştir (23) (Grafik 1).



Grafik 1. Kırk yaş ve üzeri TEKHARF katılımcılarında (n=2700) üç nisbi ağırlık kategorisinin erkek (solda) ve kadında 7 coğrafi bölgede dağılımı (23).

2.1.3. Etiyoloji

Obezite, enerji alımının artması, enerji tüketiminin azalması veya ikisinin birlikte bulunması sonucu gelişmektedir (9). Günümüzde obezogenik çevre olarak adlandırılan yüksek şeker içerikli işlenmiş gıda tüketimi, fiziksel aktiviteyi azaltarak daha az kalori tüketimine neden olan teknolojilerin hayatımızda sıkça yer alması gibi faktörler obezite gelişimini hızlandırmaktadır (13). Genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel ve çevresel pek çok etmen obezite gelişiminde rol oynamaktadır. Enerji dengesinin düzenlenmesi ve yağ depolarının oluşmasından biyolojik ortam (genetik/epigenetik etmenler) ile çevresel faktörler (davranışsal/sosyal etmenler, kronik stres) arasındaki etkileşimler büyük önem taşımaktadır. Kültürel, davranışsal ve çevresel etmenler (yoğun enerjili beslenme, büyük porsiyonlar, fiziksel inaktivite, sedanter yaşam tarzı) ve buna ek olarak yeme bozuklukları obezite gelişimini hızlandırmaktadır (24).

Obezite aile bireyleri içinde sık görülmektedir. Boy uzunluğunda olduğu gibi vücut ağırlığında da kalıtsal yatkınlık söz konusudur. Genetik faktörler enerji alımı ve tüketiminin yanı sıra aynı zamanda spesifik diyetlere verilen cevabı da etkileyerek obezite yatkınlığında rol oynar (9).

Obezite genetik ve çevresel faktörlerin sinerjistik etkileşimi sonucu gelişir. Obezite ile ilgili genetik faktörlerin fenotipik ekspresyonunun değişken olması obezitenin birbirinden farklı klinik tablolarla karşımıza çıkmasına neden olmaktadır. Genetik obezitede en yaygın görülen klinik form poligenik obezite olmakla birlikte; monogenik, oligogenik ve sendromik obezite nadir görülen

obezite formları olarak tanımlanmaktadır. 2005 yılında başlatılan genom çaplı ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) neticesinde VKİ ve yaygın obezite ile ilişkili 119 bağımsız gen lokusu tanımlanmıştır. Bunların arasında obez yetişkin ve çocuklarda en fazla öne çıkan FTO (fat mass and obesity) genidir. Yine bu çalışmalar sonucunda monogenik ve oligogenik obezite formları ile ilişkili olarak tanımlanan tüm bu genlerin aynı zamanda VKİ ve poligenik obezite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Monogenik obezite, nadir görülen, anormal yeme davranışları ve endokrin hastalıklarla birlikteliği olan, erken başlangıçlı ve şiddetli obeziteyi tanımlar. Bu durum genellikle beslenmenin hipotalamik kontrolünde anahtar rol oynayan leptin-melanokortin yolağındaki genlerin otozomal resesif mutasyonu sonucunda gelişir. Bu yolda tanımlanmış spesifik genlerden öne çıkanlar leptin ve leptin reseptörü, POMC (pro-opiomelanokortin), PC-1 (proenzim konvertaz 1)'dir. Bu genlerin mutasyonu doğumdan sonra ortaya çıkan ciddi obeziteye neden olur (25).

Leptin beslenme aksında primer olarak hipotalamusta arkuat nükleusa etki eder ve burada bulunan anoreksijenik POMC/Kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkript (CART) nöronlarını aktive, oreksijenik aguti ilişkili peptit (AgRP)/Nöropeptit Y (NPY) nöronlarını inhibe ederek etki gösterir (26). Leptin aracılığıyla POMC nöronlarının uyarılması pro-opiomelanokortinden PC-1 enzimi vasıtasıyla α -MSH (α -melanosit stimüle edici hormon) üretimini artırır. α -MSH, melanokortin-4 reseptörüne agonistik etki ederek açlığı baskılar. Dolayısıyla leptin-melanokortin yolağında görev alan genlerdeki herhangi birinin mutasyona uğraması sonucunda obezite gelişmektedir (9). MC4R (melanokortin 4 reseptörü)

ilişkili obezite bir oligogenik obezite formudur ve değişken seviyelerde obezite varlığı, kısmen çevresel faktörlerle ilişkili oluşu ve spesifik fenotip yokluğu ile karakterizedir. Bu tip obezite çocuk ve yetişkinlerde görülen obezitenin %2-3'ünden sorumludur. Sendromik obezitede ise ciddi obeziteye ek olarak spesifik fenotip (mental retardasyon, dismorfik görünüm ve organ spesifik gelişim anomalileri) mevcuttur. Bu sendromlardan Prader-Wili ve Bardet-Biedl (BBS) sendromları en sık görülenler olmakla birlikte obezite ile ilişkili 100'den fazla sendrom tanımlanmıştır. Obezitenin genetik formlarına tanı koymak, alanında özelleşmiş multidisipliner bir ekip tarafından erken çocukluk döneminde tedavisine başlanması adına önemlidir (25). Bu sendromlardan öne çıkanları ve ilişkili genler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Başlıca sendromik obezite formları (25).

Obesiteye eşlik eden klinik özellikler		Prevalans	Genetik
Prader-Wili	Neonatal hipotoni, mental retardasyon, hipogonadotropik hipogonadizm, fasiyal dismorfizm, kısa boy	1/25.000	Paternal segment 15q11-q13 yokluğu
Bardet-Biedl	Mental retardasyon, retinal distrofi veya pigmenter retinopati, dismorfik ekstremiteler, hipogonadizm, renal anomaliler	1/125.000-1/750 .000	BBS1 (11q13); BBS2(16q12.2); BBS3 (ARL6, 3q11); BBS4 (15q24.1); BBS5 (2q31.1); BBS6 (MKKS, 20p12); BBS7 (4q27); BBS8 (TTC8, 14q31); BBS9 (PTHB1, 7p14); BBS10 (C12ORF58, 12q21.2); BBS11 (TRIM32, 9q33.1); BBS12 (FLJ35630, 4q27); BBS13 (MKS1, 17q23); BBS14 (CEP290, 12q21.3); BBS15 (WDPCP, 2p15); BBS16 (SDCCAG8, 1q43); BBS17 (LZTFL1, 3p21); BBS18 (BBIP1, 10q25); BBS19 (IFT27,22q12)
Cohen	Retinal distrofi, dismorfik ekstremiteler, siklik nötrope, fırlak santral kesici dişler	Dünya genelinde 1000 kişiden az	Otozomal resesif COH1 geni (chr 8q22-q23)
Alström	Retinal distrofi, sensörinöral işitme	Dünya	Otozomal resesif

	kayıbı, dilate kardiyomiyopati	genelinde 950 kişiden az	ALMS1 geni (chr 2p13-p14)
Frajil X	Mental retardasyon, hiperkinetik davranış, makroorşidizm, büyük kulaklar, fırlak köpek dişi	1/2.500	X-linked <i>FMR1</i> gene (Xq27.3)
Borjeson-Forssman-Lehmann	Mental retardasyon, hipotoni, hipogonadizm, büyük kulaklarla birlikte fasiyal dismorfizm, epilepsi	Yaklaşık 50 hastada raporlanmış	X-linked <i>PHF6</i> gene (Xq26-q27)
Albright hereditör osteodistrofisi	Kısa boy, iskelet anomalileri, fasiyal dismorfizm, endokrin anomaliler	1/1,000,000	Otozomal dominant <i>GNAS1</i> gene (20q13.2)
16p11.2 delesyon sendromu	Gelişme geriliği, mental retardasyon, Otizm spektrum bozukluğu, sosyal adaptasyon ve iletişim becerilerinde bozukluk	3/10,000	Otozomal dominant 16p11.2 mikrolelesyonu
Ras2 kinaz süpresör (KSR2) varyantları	Çocukluk döneminde hiperfaji, düşük kalp hızı, azalmış bazal metabolik hız, ciddi insulin direnci	Yaklaşık 50 hastada raporlanmış	Nadir KSR2 varyantları (12q24.22-q24.23)
TUB mutasyonu	Gece körlüğü, azalmış görme keskinliği ve rod/koni distrofisine ait elektrofizyolojik özellikler	Bir Kafkas ailede 3 kardeşte tanımlanmış	Homozigot TUB mutasyonu (11p15.4)
<i>ACPI</i> , <i>TMEM18</i> , <i>MYT1L</i> delesyonu	Hiperfaji, mental retardasyon, ciddi davranış bozuklukları	Yaklaşık 13 hastada raporlanmış	<i>ACPI</i> , <i>TMEM18</i> , <i>MYT1L</i> genlerini kapsayan paternal delesyon (2p25)

Epigenetik, baz çifti dizilimini değiştirmeden gen ekspresyonunu etkileyen, kalıtsal ve geri dönüşümlü bir fenomen olarak tanımlanmaktadır ve obezite etyopatogenezinde önemli bir yere sahiptir. Epigenetik yaşam tarzı biçiminin doğrudan genomu etkileyebilmesinin altında yatan bilinen en önemli mekanizma olarak düşünülmektedir. Toplanan önemli ölçüde epidemiyolojik, deneysel ve klinik veri sonucunda ileriki hayatta hastalık gelişme riskinin hayatın erken dönemindeki yaşam koşullarına bağlı olduğu gösterilmiştir. Bireylerin epigenetik paternlerinin erken gebelik döneminde oluşması ve yaşam boyu çevresel faktörler aracılığıyla değişime uğramasından dolayı, epigenetik mekanizmaların obezite dahil kronik bulaşıcı olmayan hastalıkların gelişimi ve nesiller boyu aktarılmasında çok önemli olduğu vurgulanmaktadır. Epigenetik mekanizmalar DNA metilasyonu, kovalent histon modifikasyonu, kromatin katlanması ve son zamanlarda tanımlanan mikroRNA ve Polycomb group proteinlerinin (PcGs) düzenleyici etkilerini içerir. Birçok çevresel faktör arasında

beslenme, sadece ilgili organizmada değil aynı zamanda epigenetik özelliklerin kalıtım yoluyla aktarılması ile gelecek nesillerde de epigenetik değişiklikleri indükleyebilen anahtar faktör olarak düşünülmektedir (27). Obezite etiyolojisinde yer alan diğer nedenler Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Obezitenin etiyolojisinde yer alan faktörler (28).

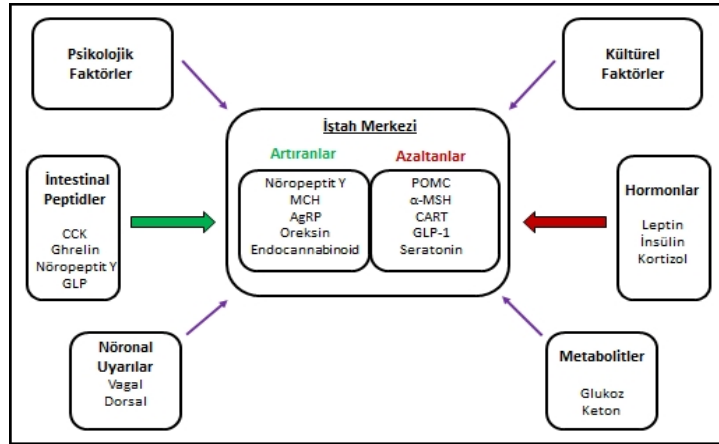
Genetik mutasyonlar (primer) • Lep, POMC, MC4R, AgRP, Fat, PC-1, Tub, TrkB	Sendromlar (primer) • Prader-Willi • Laurence-Monni-Bield • Cohen • Ahlstorm • Carpenter
Psikolojik nedenler (sekonder) • Blumia nervosa • Depresyon	
Beslenme alışkanlıkları (sekonder) • Hızlı hazır beslenme • Yağdan zengin beslenme	Nörohormonal nedenler (sekonder) • Hipotiroidi • Cushing Sendromu • Polikistik Over Sendromu • Psödohipoparatiroidi • Hipogonadizm • İnsülinoma • Tip 2 Diyabet (hiperinsülinizm) • Büyüme Hormonu eksikliği • Leptin yetersizliği veya reseptör bozuklukları • Hipotalamus bozuklukları • Beyin hasarı ve tümörü
İyatrojenik (sekonder) • Antidepresanlar • Antiepileptikler • Antipsikotikler • Oral kontroseptifler • Glukokortikoidler • Bazı antidiyabetikler (sülfanilüre, tiozolidindion, glinid) • İnsülin • Hipotalamik cerrahi	
Fiziksel inaktivite (sekonder)	

2.1.4. Patofizyoloji

Son zamanlarda artan kanıtlar obezite patogenezinin kalori fazlalığına bağlı yağ birikiminden çok daha karmaşık süreçleri içerdiğini göstermektedir ve bu durum obezitenin tedavisinde yaşanan zorlukların altında yatan en önemli faktördür. Enerji alımı ve tüketimi arasındaki dengesizlik obezitenin temel nedenidir. Bu imbalans genetik, gelişimsel ve/veya çevresel faktörlere bağlı olarak şekillenmektedir (29).

Beslenme ve enerji dengesiyle ilgili beyindeki en önemli merkez

hipotalamustur. Hipotalamusu etkileyen birçok hormon, nöral afferentler ve metabolitler iştah düzenlenmesinde rol almaktadır. Hipotalamusa ek olarak nükleus traktus solitarius ve area postrema da iştah düzenlenmesine katılır (9). Barsak hormonları, gastrointestinal sistemdeki bilgiyi, ‘barsak-beyin aksı’ ile merkezi sinir sistemindeki iştah düzenleyici merkezlere iletiminde rol almaktadır (30).



Şekil 1. Beslenmenin hipotalamik kontrolü. Melanin konsantre edici hormon;

AgRP, Agouti ilişkili peptid; MSH, Melanin stimüle edici hormon; CART, Kokain ve Amfetamin ilişkili transkript; GLP-1, Glukagon ilişkili peptid; CCK, kolesistokininin (9).

Çevresel toksinler, gıda eksikliği ve obezogenik (yüksek yağlı) diyet, obezite ile ilişkili genlerde metilasyon/asetilasyon gibi epigenetik değişikliklere neden olarak besin alımını ve yağ dokusunu artırmaktadır. Adipositlerde oluşan hipertrofi, hiperplazi ve inflamasyon adipoz dokunun yapısında ve adipokinlerin sekresyonunda birçok değişikliğe yol açarak obezite patogenezinde rol almaktadır. Vücudumuzda bulunan yağ dokusu beyaz, bej ve kahverengi olmak üzere üç

çeşittir. Beyaz yağ dokusu enerji depolanmasından, kahverengi yağ dokusu ise enerji tüketiminden sorumludur. Bej yağ dokusunun da bir miktar termojenik etkisi vardır. Beyaz (ve bej) adipoz doku esas olarak subkutannda bulunsa da; iç organlar, kalp, karaciğer, pankreas ve iskelet kasları gibi diğer dokularda ektopik olarak birikebilmektedir. Ektopik yağ birikimi sonucunda tek başına yağlanma artışı değil aynı zamanda adipositlerden salınan proinflamatuvar mediatörlerin de etkisi ile düşük dereceli sistemik inflamasyon, insülin direnci ve metabolik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (30).

Son yıllarda ‘mikrobiyota-barsak-beyin’ aksı davranışsal, nörodejeneratif ve metabolik hastalıkları içeren çeşitli hayvan modellerinde sıkça araştırılan güncel bir konudur. Bu çalışmalar ışığında disbiyozis, intestinal bariyer disfonksiyonu ve bunun sonucunda barsak bakterileri kaynaklı endotoksinlerin dolaşıma geçerek düşük dereceli sistemik inflamasyonu tetiklemesi, vagal afferent sinirlerin desensitizasyonu gibi konuların obezite patogenezinde yer alabileceğini gösteren kanıtlar elde edilmiştir (31).

2.1.5. Ölçüm Yöntemleri

Obezite ölçümünde klinik pratikte en sık kullanılan yöntem VKİ olmasına rağmen, özellikle çocuklarda, yaşlılarda ve kas kitlesi fazla olan sporcularda VKİ obeziteyi yansıtmakta yetersiz kalmaktadır. Aynı zamanda vücut yağ oranları daha fazla olduğu halde kadınlar ve erkekler için aynı VKİ kesim noktaları kullanılması yanlış tanıya yol açabilmektedir (32). VKİ’nin toplum taramalarında kullanılabilir olması gibi birçok yararı olmasına rağmen VKİ’nin tek başına kullanılması

özellikle kardiyometabolik hastalıklarla ilişkili risk artışını tam olarak yansıtamamaktadır (33). Obezitenin tanımı ve saptanmasında VKİ kullanılması, bel çevresi (BÇ) ve intraabdominal yağ dokusunun tespitinde yetersiz kalmaktadır. Son zamanlarda standart VKİ sınıflamasına uymayan ancak visseral yağ birikimi olan ve bu nedenle metabolik komorbiditelere sahip (metabolik sendrom ve diğerleri) risk altındaki bireyleri tanımlamak için ‘normal kilolu obezite’ kavramı önerilmiştir (13).

Bel çevresi, aynı VKİ kategorisinde olan bireylerde HT, T2DM, dislipidemi gibi sağlık riskleri ile ilişkilidir (34). Esas olarak iç organları çevreleyen, visseral, metabolik olarak aktif yağ dokusunun artışı ile karakterize abdominal adipozite, KVH ve ilişkili durumların altında yatan metabolik disregülasyondan sorumludur (1). Visseral adipozite, obezitenin metabolik komplikasyonlarını değerlendirmede VKİ’ye kıyasla daha iyi bir belirteçtir. Visseral adipozitenin temel klinik belirteci olan BÇ, metabolik sendrom tanısı için KVH ve T2DM riskini belirlemede etkili bir klinik parametre olarak düşünülmektedir (35). Avrupa’da erkeklerde 94 cm ve üzeri, kadınlarda ise 80 cm ve üzerindeki BÇ ölçümleri artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir (1). Etnik gruplara göre hedef BÇ değerleri Tablo 1’de verilmiştir.

Pratikte faydalandığımız bir başka obezite ölçüm yöntemi Bel/Kalça oranı (BKO)’dır. BKO’nun kadında 0.85, erkekte 0.95’in üzerinde veya BÇ’nin kadında 88 cm, erkekte 102 cm’nin üzerinde olması santral obezite; buna karşılık BKO’nun kadında 0.8, erkekte 0.9’un üzerinde oluşu sağlığı tehdit edecek düzeydeki kilo fazlalığı olarak tanımlanmaktadır (8).

Visseral adipozite indeksi (VAİ), obezite ile ilişkili kardiyometabolik komplikasyonlar riskini dolaylı olarak yansıtan yeni bir antropometrik göstergedir (36). VAİ, cinsiyete göre değişen; TG, yüksek yoğunluklu lipoprotein (high density lipoprotein) kolesterol (HDL-K) düzeyleri gibi biyokimyasal parametreler ve VKİ ile BÇ gibi antropometrik ölçümleri içeren matematiksel bir modeldir. Genel populasyonda güvenilir veri sağlayan VAİ, adipoz doku disfonksiyonunun bir belirteci olarak düşünülmektedir. Akromegali, T2DM, NAFLD ve PKOS olan hastalarda güvenilir olduğuna dair veriler mevcuttur (37).

Vücut yağ miktarını ölçmek için, antropometrik ölçümler dışında manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), döteryum oksit, dual enerji x-ray absorpsiyometri ve biyoelektriksel impedans analizi (BİA) gibi doğrudan ölçüm yöntemleri mevcuttur. Fakat bu teknikler klinik pratikte hastaya uygulaması zor, zaman alıcı ve pahalı olduğu için genellikle tercih edilmemektedir (37). Bu yöntemler arasında BİA çeşitli avantajları nedeniyle son zamanlarda öne çıkan bir yöntemdir.

2.1.5.1. Biyoelektriksel İmpedans Analizi (BİA)

Günümüzde biyoimpedans cihazları klinik kullanıma girmiş olup vücut kompozisyonu hakkında nicel ve nitel bilgiler verebilmektedir. Bu cihazlar vücut kompozisyon oranları ile fiziksel aktivite durumları ilişkisini belirleyip belirli bir algoritma oluşturarak hastanın yağ, iskelet kası, kemik kütlesi hakkında tahmin yapabilmektedir. Hesaplanan yağ miktarının visseral mi, subkutan mı olduğunun ayırt edilememesi dezavantajıdır. Radyasyon maruziyeti olmaması, özel personel

gerektirmemesi, non-invaziv olması, basit, ucuz ve hızlı olması bu yöntemin öne çıkan avantajlarıdır (38). BİA'da farklı tipte dokuların su ve elektrolit içeriklerine bağlı olarak hafif şiddette verilen elektrik akımına (tek veya çoklu frekans) karşı gösterdikleri direnç farklılıkları ölçülür. Populasyona özel regresyon denklemleri kullanılarak total vücut suyu (TVS) ile yağsız vücut kitlesi (YVK) arasındaki ilişkiye dayalı olarak yağ kitlesi (YK) ve YVK tahmin edilir. Bu teknolojinin temelleri 2 önemli varsayıma dayanır; birincisi TVS'nin (% 73,2), üçte birinin hücre dışı (ekstrasellüler), üçte ikisinin ise hücre içi (intraseellüler) kompartmanda yer aldığıdır. Obezitede bu oranlar değişmektedir. Obezitede hücre içi sıvı değişmezken; yağ dağılımı (santral/periferel) ve su dağılımında (ödem/lenfödem) değişimler söz konusudur. İkinci varsayım ise dokularda bulunan suyun VKİ kategorilerine göre sabit değerde olmadığıdır. Obezitede hücre içi sıvıya göre artmış hücre dışı sıvı ile birlikte genel bir sıvı artışı mevcuttur. YVK sıvısı artmıştır. Artmış TVS ve hücre dışı sıvı nedeniyle YVK'nın olduğundan fazla hesaplanarak yağ kitlesinin olduğundan düşük bulunması ileri evre obezitede bu ölçümün doğruluğunu azaltmaktadır. BİA ile ilgili başka bir sorun da tek frekans (50 kHz) dalgaların hücre membranlarından tam olarak geçememesidir. Bazı hücre içi sıvı komponentleri TVS'nin ve YVK'nın olduğundan fazla hesaplanarak yağ kitlesinin olduğundan düşük bulunmasına neden olabilmektedir. Çoklu frekans dalgaların doku geçişi daha iyi olmasına rağmen değişmiş hücre dışı sıvı/ hücre içi sıvı oranı nedeniyle obez kişilerde YVK olduğundan fazla ölçülebilmektedir (39).

2.1.5.2. Abdominal Yağ Analizi

Abdominal visseral yağ birikimi ile kardiyometabolik hastalıklar arasındaki ilişki diğer yağ depolarına göre daha kuvvetlidir. Fazla kilolu ve obez kişilerde artmış visseral yağ; MS, artmış AKG ve HT prevalansı ile lineer korelasyon göstermektedir. AKG, TG, HDL-K gibi birçok kardiyometabolik risk faktörünün abdominal visseral yağ doku ile ilişkisi subkutan yağ dokusu ile kıyaslandığında daha güçlüdür. Abdominal visseral yağ ölçümünü sağlayan BT, MRG, dual enerjili DEXA gibi yöntemler mevcuttur. BT, abdominal visseral yağ ölçümü için altın standarttır ancak iyonize radyasyon maruziyeti önemli bir dezavantajdır. MRG radyasyon maruziyeti olmaması nedeniyle güvenlidir ancak maliyeti BT'den daha fazladır. Bu nedenle bu iki yöntem de klinik pratikte abdominal visseral yağ ölçümü için tercih edilmemektedir (40).

Son zamanlarda geliştirilmiş olan VISCAN cihazı, abdominal BİA yöntemi olup; BÇ, abdominal yağ yüzdesi ve total abdominal yağ ölçümüne imkan sağlamaktadır (41).

2.1.6. Komplikasyonlar

Obezite, önemli bir morbidite nedeni olup aynı zamanda bozulmuş yaşam kalitesi ve eşlik eden komplikasyonlar nedeniyle yaşam beklentisini büyük ölçüde etkilemektedir. Kardiyovasküler hastalıklar ve kanser, obezite ilişkili mortalite için en fazla risk teşkil eden komplikasyon gruplarıdır. Hem sınıf 2 ve hem de sınıf 3 obezitede tüm nedenlere bağlı ölüm oranları anlamlı derecede artmıştır. Obezite ile ilişkili sağlık riskleri ve komplikasyonlar Tablo 4'te verilmiştir. (42).

Tablo 4. Obezite ile ilişkili sağlık riskleri ve komplikasyonlar (43, 44). (43 ve 44 numaralı

kaynaklardan uyarlanarak düzenlenmiştir.)

Solunum • Dispne • Obstrüktif uyku apne sendromu • Hipoventilasyon sendromu • Astım • Hipoksemi	Gastrointestinal • Gastroözefageal reflü • Kolelitiazis • Herni • Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
Kas-İskelet • Gut • Osteoartrit • Karpal tünel sendromu	Genitoüriner • Stress inkontinansı • Obezite ilişkili glomerulopati • Erkek hipogonadizmi • Kadın infertilitesi • Gebelik komplikasyonları
Nörolojik • Serebrovasküler olaylar • Demans • İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon	Psikolojik ve sosyal • Depresyon ve anksiyete • Özsaygıda azalma • Sosyal problemler
Cilt • Lenfödem • Stria • Selülit • Akantozis nigrikans • Hidradenitis suppurativa • İntertrigo	Malignite • Kolorektal, özefagus, ince barsak • Pankreas, safra kesesi, karaciğer • Postmenapozal meme kanseri • Endometrium, serviks, over • Prostat • Lenfoma, lösemi, multiple miyelom
Diğer • Proteinüri • Nefrotik sendrom • Deri enfeksiyonları • Lenfödem • Anestezi komplikasyonları • Periodontal hastalıklar	

2.1.6.1. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (MS) gelecekte diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskini arttıran, birden fazla risk faktörünün bir arada bulunduğu metabolik bir disfonksiyonu tanımlar. Klinikte en sık kullanılan tanı kriterleri NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel) uzlaşısı kriterleridir (45, 46). Bu kriterler BÇ, kan basıncı ve açlık kan şekeri yüksekliği ile dislipidemiye içermektedir. NCEP-ATP III tanı kriterleri ayrıntılı olarak Tablo 5’te verilmiştir. MS tanısı için Tablo 5’teki parametrelerden en az üç tanesinin varlığı gereklidir. Uluslararası Diyabet Federasyonu’nun (IDF) 2006 MS kriterleri ile ilgili güncellemesinde, net bir bilimsel veriye dayanmamakla birlikte, BÇ değerleri için etnik sınırlar tanımlanmıştır. Tabloda verilen BÇ değerleri ABD

içindir. Farklı çalışma gruplarına ait olan MS kriterlerinden DSÖ, IDF ve NCEP-ATP III kriterlerinin kardiyovasküler riski öngörme ve prognozu belirleme açısından benzer oldukları gösterilmiştir. Obezite sınıflamasında her ne kadar VKİ kullanılıyor olsa da VKİ ile karşılaştırıldığında santral obezite ölçütlerinden BÇ'nin kardiyometabolik risk artışı ile daha iyi bağlantı gösterdiği belirtilmektedir. MS için diğer risk faktörleri obezite, ileri yaş, genetik, menopozal dönem, sigara kullanımı, düşük gelir düzeyine sahip olmak, yüksek karbonhidratlı beslenme alışkanlığı ve fiziksel inaktivitedir (45).

Bazı çalışmalarda obez olguların bir bölümünde insülin direnci de dahil olmak üzere herhangi bir kardiyometabolik bozukluk izlenmediği gösterilmiş olup bu olgular 'metabolik olarak sağlıklı obez' şeklinde tanımlanmıştır (47). Kan şekeri regülasyon bozukluğu eşlik etsin ya da etmesin MS olgularında primer tedavi yaklaşımının öncelikle yaşam tarzı değişikliği, beslenmenin düzeltilmesi ve egzersizin artırılması olduğu ve gerekiyorsa farmakolojik tedavi eklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (45).

Tablo 5. Metabolik sendrom NCEP-ATP III tanı kriterleri (45).

Parametre	Kriterler
Abdominal obezite	Bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması*
TG	≥ 150 mg/dl ya da TG yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olması
HDL kolesterol	Kadında < 50 mg/dl, erkekte < 40 mg/dl ya da düşük HDL nedeniyle farmakolojik tedavi alıyor olması
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg olması ya da anti-hipertansif tedavi alıyor olması
Açlık kan şekeri	≥ 100 mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olması

2.2. Obezitede Moleküler Belirteçler

Vücuttaki en büyük endokrin organlardan biri kabul edilen adipoz doku, enerji depolayan bir organ olmasının yanısıra homeostazis ve hücrel reaksiyonlarda görev alan aktif bir dokudur. Adipoz dokunun fonksiyonel çeşitliliği topluca adipokin olarak adlandırılan, çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik süreçleri etkileyen birçok hormon, sitokin, ekstraselüler matriks proteini, büyüme faktörü ve vasoaktif ajan sentezleme ve salınım yeteneğine dayanır. Obezite evresinde aşırı miktarda visseral yağ birikimi, adipoz doku disfonksiyonuna yol açarak bunun sonucunda obezite ilişkili komorbiditelerin ortaya çıkışına sebep olmaktadır. Hayvan modelleri ve insanlarda yapılan kapsamlı araştırmalar sonucunda obezite veya adiposit disregülasyonunun yol açtığı adipokinlerin ekspresyonundaki değişimlerin tüm vücutta homeostazisi bozarak obezite ilişkili metabolik komplikasyonların ortaya çıkışı ve progresyonunda kritik rol oynadığı görülmüştür (4). Adipokinlerden klinik araştırmalarda bazıları daha öne çıkmaktadır.

Proinflamatuar Adipokinler

Leptin: Adiposit kaynaklı bir hormon olan leptin, obezite ile enerji homeostazı arasındaki ilişkide anahtar rol oynamaktadır. Leptin eksikliği hem insanlarda hem hayvanlarda ciddi hiperfaji ve obeziteye neden olmaktadır. Obez bireylerde vücut yağ miktarı ile orantılı olarak artmış olan suprafizyolojik düzeyde plazma leptin seviyeleri dokularda leptin direnci gelişmesine yol açmaktadır (29). Yağ depolarının artması sonucu artan leptin düzeyleri negatif geri bildirim ile hipotalamusa etki ederek açlığı baskılar ve metabolik hızı artırır. Bu etkiler leptin direnci evresine kadar görülmeye devam eder. Leptinin primer etki yeri

hipotalamus olmakla birlikte bütün türlerde pleiotropik etkileri gösterilmiştir. Örneğin; leptin ektopik yağı azaltmakta, adipositlerde ve miyositlerde insülin duyarlılığını artırmakta, hepatik glukoneogenezi azaltmaktadır. Leptinin periferik etkilerinin yanı sıra aynı zamanda kardiyovasküler sistem üzerine de önemli etkileri mevcuttur. Bunlar arasında endotelial disfonksiyon, artmış sempatik sistem aktivitesi ve hipertansiyon, aterosklerotik plak yükü, vasküler inflamasyon, angiogenesis, sol ventriküler diyastolik disfonksiyon ve kardiyoprotektif etkiler sayılabilir. Leptinin kardiyovasküler hastalık belirteci olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (26). Genel popülasyondaki leptin yüksekliğinin aterosklerozis, hipertansiyon ve MS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Artmış serum leptin düzeyi, obezite ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış miyokardiyal infarktüs ve inme riski ile ilişkilidir (26).

Resistin: Resistin moleküler yapısı adiponektine benzeyen, glukoz homeostazını etkileyen ve insülin direnci mediatörü olarak rol alan bir sitokindir. Resistin artışı insülin direnci ve dislipidemi ile ilişkilidir. Resistin seviyeleri obezitede artmıştır ve bu artış hücrel glukoz alımını inhibe eder. Resistin ile diğer adipokinler arasında çapraz etkileşim söz konusudur. Leptin uygulaması, resistin mRNA ekspresyonunu azaltmaktadır. Yüksek plazma resistin seviyeleri proaterojenik inflamatuvar belirteçler, artmış kardiyovasküler risk, stabil olmayan anjina, koroner arter hastalığı ve MS için kötü prognoz ile korelasyon göstermektedir (48).

İnterlökin-6 (IL-6) ve Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α): Proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-6 ve TNF- α 'nın çeşitli çalışmalarda obezite, inflamasyon,

T2DM ve insülin direnci ile ilişkisi gösterilmiştir (48).

Visfatin: Ağırlıklı olarak visseral yağ dokuda üretilen visfatin, MS ve obezitede dolaşımda artmış seviyelerde bulunmaktadır. Visfatinin insülin reseptörlerini etkileyerek kan şekerini düşürdüğü gösterilmiştir (48).

Vaspin: Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda vaspinin, endojen insülin duyarlaştırıcı bir adipokin olduğu saptanmıştır. T2DM ve obezitede vaspin düzeyleri artmıştır (48).

Chemerin: Doğal ve kazanılmış bağışıklıkta rol almaktadır. G protein-kenetli reseptörleri etkileyerek dendritik hücre ve makrofaj kemotaksisini düzenlemektedir. Son zamanlarda chemerin beyaz yağ dokuda ve karaciğerde daha yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda chemerin düzeylerinin sağlıklı yetişkin bireylerde VKİ, trigliserid ve kan basıncı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Artmış serum chemerin düzeyinin MS olan bireylerde koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (48).

Lipocalin-2: Dolaşımda bulunan lipocalin-2 seviyeleri yetişkinlerde obezite ve VKİ ile ilişkili bulunmuştur (48).

Progranulin: Bir büyüme faktörü olan progranulin yara iyileşmesi ve inflamasyonda görev alan bir proteindir. Çeşitli çalışmalarda dolaşımda artmış progranulin düzeylerinin kronik inflamasyon, insülin direnci, VKİ, total vücut yağı ve visseral yağ ile korelasyon gösterdiği ve obezitedeki kronik inflamasyonu yansıtabileceği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda progranulin ile glikozile hemoglobin A1c (HbA1c), total kolesterol ve yüksek duyarlılıklı CRP (C reaktif protein) arasında anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir (48).

Retinol-binding protein 4 (RBP4): Dolaşımda bulunan A vitamininin (retinol) transport proteinidir. RBP4, subkutan yağ dokusu ile kıyaslandığında öncelikli olarak visseral yağ dokusunda eksprese olmaktadır. Serum RBP4 düzeyleri hem diyabetik obezlerde hem de diyabetik olmayan obez bireylerde VKİ ile doğru orantılıdır. Hayvan modellerinde RBP4'ün adipozite ve insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (48).

Antiinflamatuvar adipokinler

Adiponektin: Glukoz ve lipid metabolizmasında önemli rolü olan bir adipokindir. VKİ ile negatif orantılı olarak sentezlenen bir adipokindir. Adipokin düzeyleri ile visseral yağ arasındaki negatif korelasyon, subkutan yağ ile olandan daha güçlüdür. Adiponektinin antiinflamatuvar ve insülin duyarlaştırıcı etkisi öne çıkmaktadır. Adiponektin, MS ve T2DM ile negatif korelasyon göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda adiponektin düzeylerinde azalmanın hipertansiyon ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu anlamda adiponektin, antiinflamatuvar, antiaterojenik, antidiyabetik ve kardiyoprotektif etkileri nedeniyle 'faydalı adipokin' olarak isimlendirilmekte; obezite ve ilişkili hastalıklarla bağlantılı umut verici bir biyobelirteç olduğu düşünülmektedir (48).

Omentin: Adipositlerde insülin aracılı glukoz transportunu uyarır. Omentin ekspresyonu visseral yağ dokuda subkutan yağ dokusuna göre daha fazladır. Obezitede azalmış olarak görülen omentin seviyeleri VKİ, BÇ, insülin direnci ile negatif; HDL-K ve adiponektin ile pozitif korelasyon göstermektedir. MS, endotelial disfonksiyon, karotis ateroskleroza ve koroner arter hastalığında omentin seviyelerinin azaldığı saptanmıştır (48).

Nesfatin: Nesfatin-1, hipotalamusta melanokortin sinyal yolağı ile ilişkili olan bir tokluk molekülüdür. Dolaşımdaki Nesfatin-1 düzeylerinin yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde yüksek olduğu ve obez olmayan kadınlarda VKİ ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda ratlarda periferik arter direnci üzerine direkt etki ederek kan basıncını düzenlediği belirtilmektedir (48).

Apelin: Adiposit, vasküler stroma ve kardiyovasküler dokuda üretilip sekrete edilen bir proteindir. İnsanlarda parakrin etkili olan apelin düzeylerinin, obez hastalarda insülin ile birlikte arttığı saptanmıştır. Apelin adiponektini artırırken leptini azaltmaktadır. Apelin düzeyleri ve VKİ, TNF- α ve diğer proinflamatuvar sitokinler ile arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (48).

2.2.1. Asprosin

2016 yılında ABD’de *Romere C.* ve çalışma grubu tarafından *FBNI* gen mutasyonu ile karakterize NPS (konjenital parsiyel lipodistrofi, fasiyal dismorfizm, yüz ve ekstremiteler anomalileri) hastalarında tespit edilen ve açlıkla indüklenen, hepatik glukoz çıkışını sağlayan bir hormon bulunmuştur. Bu hormon *FBNI* tarafından kodlanan profibrilin proteininin C-terminal klivaj ürünüdür. Beyaz adipoz dokudan salgılandığı için bu hormona Yunanca ‘beyaz’ anlamına gelen ‘asprosin’ adı verilmiştir (5).

NPS hastaları arasında iki tanesinin diğer NPS hastalarından farklı olduğu dikkati çekmiştir. Hem parsiyel hem jeneralize lipodistrofilerde sıklıkla insülin direnci olmasına rağmen bu hastaların diğerlerine göre iki kat daha düşük açlık insülin düzeylerine sahip olduğu ve genetik analizler sonucunda her iki hastada da

FBNI geninde heterozigot mutasyon olduğu görölmüştür. Mutasyonu bulunmayan NPS hastalarında dolaşımdaki asprosin düzeyleri belirgin olarak düşük gözlenmiştir. Gün içinde asprosin düzeylerinin dalgalanması incelendiğinde; asprosinin sirkadiyen ritmi olduğu, beslenme sonrası hızla azaldığı ve gece boyu açlık sonrası insanlarda, farelerde ve sıçanlarda dolaşım seviyelerinin azaldığı görölmüştür. Tüm dokularda *FBNI* mRNA profili incelendiğinde beyaz adipoz dokunun en yüksek seviyede *FBNI* mRNA ekspresyonu sergilediğı görölmüştür. Adipositlerin asprosini üretebilme ve sekrete edebilme yeteneğı hücre kültürlerinde gösterilmiştir. Havyan deneylerinde hem dışardan verilen bakteri kaynaklı rekombinat asprosinin hem de endojen olarak adenovirüs kaynaklı overekspresyon yoluyla sentezlenen asprosinin kan glukozu ve insülin düzeylerini yeterli ölçüde artırdığı tespit edilmiştir. Farelerde tek doz asprosin enjeksiyonu sonrası 30. dakikada glukoz piki saptanmıştır. Kompansatuar hiperinsülineminin devreye girmesi ile 60. dakikada kan glukozu normale gelmiştir. Artmış plazma asprosin seviyeleri artmış hepatik glukoz çıkışına neden olmakla birlikte insüline yanıt olarak periferel dokuların glukoz alımı üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir (5).

Asprosin primer etki yeri olan karaciğerde hepatosit yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanarak doz bağımlı glukoz çıkışını artırmaktadır. Hücre içi etkisini hem in vivo hem de in vitro G protein-cAMP-Protein Kinaz A yolağı üzerinden gerçekleştirmektedir. Benzer hücre içi sinyal yolakları kullanan diğel mediatörlerin asprosinin etkisi üzerindeki rolü araştırıldığında glukagon veya epinefrin blokajının asprosin ilişkili hepatik glukoz çıkışını etkilemediğı, insülinin

ise artırdığı gösterilmiştir. Plazma glukoz düzeyi asprosin üretimini negatif geri bildirim yoluyla inhibe etmektedir. İnsülin direnci olan obez insan ve hayvan modellerinde (diyetle indüklenen obezite ve leptin mutasyonu) asprosin seviyeleri patolojik olarak artmıştır. İnsülin direnci ile birlikte artan asprosinin kaynağını bulmak için homozigot leptin eksikliği olan ve normal farelerin çeşitli dokularındaki *FBNI* mRNA profili araştırılmıştır. Yapılan araştırmada en fazla beyaz adipoz dokuda olmak üzere kahverengi adipoz doku ve iskelet kasında kuvvetli değişim görülmüştür. Bu üç organ aynı zamanda insülin direnci patogenezi ile sıklıkla ilişkilendirilen organlardır. Adipoz doku ve iskelet kasında görülen artmış *FBNI* mRNA aracılığı ile plazma asprosin düzeyinin artışı insülin direnci patogenezi için temel mekanizma olarak düşünülmektedir çünkü diğer organlarda ne açlıkta ne de streptozotosin uygulaması sonucu kan glukozu yükselmesiyle *FBNI* mRNA düzeyinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (5).

Asprosin aynı zamanda santral etkili oreksijenik bir hormondur. Dolaşımda bulunan asprosinin kan beyin bariyerini geçerek direkt olarak oreksijenik AgRP nöronlarını cAMP bağımlı mekanizma ile aktive etmektedir. Bu aktivasyon sonucunda anoreksijenik GABA-bağımlı POMC nöronları inhibe olarak açlık uyarılmakta bunun sonucunda adipozite ile vücut ağırlığı artışı olmaktadır (7).

Yapılan çalışmalarda T2DM, PKOS ve obezite gibi metabolik hastalıklarda asprosin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (6, 49-53). Asprosin düzeyinde cinsiyetler arası fark olup olmadığı literatürde tartışmalı bir konudur. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda kadın ve erkeklerde asprosin düzeyleri açısından fark

gözlenmemiştir (6, 50, 53). Yapılan bir çalışmada ise obez erkek çocuklarda obez kız çocuklara göre plazma asprosin düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmış olup obez olmayan kız ve erkek çocuklar arasında bu fark gözlenmemiştir (54).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

‘Obez erişkin kadınlarda serum asprosin düzeyinin incelenmesi’ çalışmasına Gazi Üniversitesi Etik Kurulu’nun 30.04.2018 tarih ve 323 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı.

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma, Diyabet ve Obezite polikliniklerine başvuran 18-65 yaş arası, 28 normal kilolu sağlıklı ve 30 obez olmak üzere toplam 58 kadın olgu alındı. Kadın ve erkek cinsiyete göre yağ dağılımı farklı olmasından dolayı kadın olgular alındı. Aşağıda belirtilen dahil edilme ve dışlanma kriterlerinde uyuldu:

Dahil edilme kriterleri

Gönüllü obez hastalar için;

- 18-65 yaş arasında kadın olmak
- $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olması

Gönüllü sağlıklı kontrol için;

- 18-65 yaş arasında kadın olmak
- $VKİ$ 18,5 ile 24,9 kg/m^2 arasında olması
- Kronik metabolik hastalık olmaması

Dışlanma kriterleri

- Kronik psikiyatrik hastalık
- Gebelik
- Emzirme
- Diabetes Mellitus
- Kronik hepatik ve renal yetmezlik
- Kronik inflamatuvar hastalık
- Malignite
- Son 3 hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olması
- Lipid düşürücü ve glukoz metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı
- Hormonoterapi
- Mide ve intestinal operasyon öyküsü
- Major endokrinolojik hastalık

Çalışmaya katılan tüm olgulara çalışma ile ilgili bilgiler verilerek, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu yazılı olarak alındı. İlk başvurularında olguların kronik hastalıkları ve kullanmakta oldukları ilaçları içeren ayrıntılı anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Vücut kompozisyonu, biyokimyasal parametreler ve abdominal yağlanma incelendi. T2DM'yi dışlamak için $AKG \geq 100$ mg/dL olan olgulara 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. $AKG \geq 126$ mg/dL veya $HbA1c \geq \%6,5$ veya 75 gr OGTT sonucu 2. saat glukoz değeri ≥ 200 mg/dL olan olgular dışlandı (55). Asprosin düzeyi için sonradan çalışılmak üzere

açlık serum örnekleri sabah 8.30-9.00 saatleri arasında alınarak santrifüj edildikten sonra -80°C’de saklandı.

3.2. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyonu Ölçümleri

3.2.1. Antropometrik Ölçümler

Tüm antropometrik ölçümler araştırmacı tarafından yapılmıştır.

Boy uzunluğu: Birey dik pozisyonda iken baş Frankford düzleminde, ayaklar topuklardan bitişik, sırt, kalça ve topuklar duvara değecek şekilde derin nefes aldırılarak stadiometre ile ölçülmüştür.

Bel çevresi: Birey iç çamaşırları ile ayakta karın gevşek pozisyonda ve kollar yanda olacak şekilde dururken en alt kaburga kemiği ile kristailiyak arasındaki orta noktadan geçen çevre esnemeyen mezur ile ölçülmüştür.

Kalça çevresi: Araştırmacı bireyin yan tarafında durarak, bacaklar bitişik şekildeyken esnemeyen mezur ile kalçanın en geniş bölgesinden ölçüm yapılmıştır (56).

3.2.2. Vücut Kompozisyon Ölçümleri

Biyoelektriksel impedans analizi: Vücut bileşimi bireyler açken ve hafif giysi ile BİA prensibi ile çalışan Tanita BC-418 vücut analizörüyle ölçülmüştür. Vücudun 5 ayrı bölgesi için segmental yağ analizi, iskelet kas ağırlığı, bazal metabolizma hızı ve VKİ tespit edilmiştir. Her katılımcıda BİA ölçümü için gereken koşullar (24 saat öncesinden ağır fiziksel aktivite yapılmaması, alkol kullanılmaması, en az 2 saat önce yemek yenmemiş olması, test öncesi su içilmemiş olması, testten 4 saat

öncesi çay, kahve, meşrubat, içilmemiş olması) sağlanmıştır (57).

Abdominal biyoelektriksel impedans analizi: Abdominal biyoelektriksel impedans analizi Tanita VISCAN AB-140 (Tokyo, Japonya) biyoelektriksel abdominal yağ analizörü ile yapıldı. VISCAN abdominal bölgedeki yağlanmayı, yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı değişkenlerine bağlı kalmadan elektrik dalgalarına gösterilen reaksiyon ile ölçmektedir. Bu ölçüm için kişi sırt üstü pozisyonda yatırılmıştır. Portatif olan Tanita VISCAN cihazı bireyin abdominal bölgesini kapsayacak şekilde yerleştirildikten sonra cihazla bireyin abdominal yağ yüzdesi ve visseral yağlanma düzeyi saptanmıştır (58).

3.3. Biyokimyasal Ölçümler

Katılımcıların biyokimyasal değerlendirmeler için kan örnekleri 8 saatlik gece açlığı sonrasında sabah 8.30-9.00 arasında alındı. AKG (mg/dL), serum total kolesterol (TKOL; mg/dL), TG (mg/dL), HDL-K kolesterol (mg/dL), apolipoprotein A (ApoA; mg/dL), apolipoprotein B (ApoB; mg/dL), ürik asit (mg/dL), aspartat transaminaz (AST; U/L), alanin transaminaz (ALT; U/L), gama glutamil transferaz (GGT; U/L), tiroid stimülan hormon (TSH; mIU/mL), insülin (μ IU/mL) düzeyleri Beckman Coulter marka otoanalizörde standart laboratuvar metodlarıyla çalışıldı.

LDL (low-density lipoprotein) kolesterol (LDL-K; mg/dl) ise Friedewald formülü $[LDL-K (mg/dl) = TKOL - (HDL-K + TG)/5]$ ile hesaplanarak bulundu (59).

HbA1c (%) The Bio-Rad Variant II'de HPLC (high-performance liquid

chromatography) yöntemi ile çalışıldı.

Çalışmamızda insülin direnci, HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance) formülü [$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık insülin } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{AKG (mmol/L)} / 22,5 (\mu\text{IU/ml}) (\text{mmol/L})]$ ile hesaplandı (60).

Çalışmamızda visseral adipoz doku disfonksiyonu VAI ile değerlendirildi. Kadınlarda VAI aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı (36).

Asprosin düzeyleri Cloud-Clone Corp. (CCC, ABD, katalog no. CEA332Hu) marka ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) kiti kullanılarak Gazi Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma laboratuvarında açlık serum örneklerinden çalışıldı. İnsan asprosin ELISA kitinin saptama aralığı 0,156-10 ng/mL idi (Intra-Assay: CV<10%, Inter-Assay: CV<12%). Asprosin düzeyi çalışılmak üzere hastalardan alınan kanlar Nüve marka NF 800R model soğutmalı santrijüjde +4 °C’de 3000 rpm’de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar -80 °C’de saklandı. Çalışma zamanı serumlar uygun koşullarda oda ısısında getirildikten sonra kit prospektüsündeki prosedüre uygun olarak çalışıldı. Çalışmada sandwich ELISA yönemi uygulandı. Çalışma aşamalarında Scorex marka otomatik pipet, Human marka ELISA yıkayıcı ve inkübasyon için Nüve marka EN 300 model etüv kullanıldı. Çalışma sonunda optik dansiteler (OD) Human marka ELISA okuyucuda 450 nm’de okutuldu.

3.4. İstatiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS

(Statistical Package for Social Sciences) Windows Version 22.0 paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) değerler ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılmadan önce parametrik test varsayımları (normallik ve varyansların homojenliği) kontrol edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilks testi ile incelendi. Karşılaştırılan grupların varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Grupların sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılması parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile yapıldı. Parametrik test varsayımlarının karşılanmaması durumunda gruplar, sayısal değişkenler bakımından Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ise ki kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon katsayısı (r) ile değerlendirildi. Tek değişkenli analizlerde asprosin ile ilişkili bulunan parametreler çok değişkenli lineer regresyon analizi (ENTER yöntemi) ile değerlendirildi. Tek değişkenli analizlerde aralarında kuvvetli ilişki bulunan parametreler çok değişkenli lineer regresyon analizine birlikte dahil edilmedi. Alt grup analizlerinde parametrik test varsayımlarının karşılanmaması durumunda gruplar sayısal değişkenler bakımından Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

4.1.1. Grupların Demografik, Antropometrik ve Vücut Kompozisyon Verileri

Çalışmamızda obez ve kontrol grubu arasında yaş, menopoz varlığı ve sigara tüketimi açısından fark yoktu ($p>0,05$). Yaş ortalaması obez grupta $42,4\pm6,8$ ve kontrol grubunda $39,2\pm6,1$ yıl idi. Çalışmaya katılan olguların %87,9'u (51) premenapozal dönemde, %12,1'i (7) postmenapozal dönemdeydi. Postmenapozal dönemde olan olguların yüzdesi obez grupta %16,7 (5), kontrol grubunda %7,1 (2) saptandı. Çalışmaya katılan olgularda sigara kullanan ve kullanmayanların yüzdesi sırasıyla %22,4 (13) ve %77,6 (45) idi. Sigara kullananların yüzdesi obez grupta %27,6 (8), kontrol grubunda %17,9 (5) saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların demografik özellikleri.

Demografik özellikler	Obez grup (n=30)	Kontrol grubu (n=28)	p değeri
Yaş (yıl)	$42,4\pm6,8$	$39,2\pm6,1$	0,06
Menopoz (%) (n) - yok - var	83,3(25) 16,7(5)	92,9(26) 7,1(2)	0,42
Sigara (%) (n) yok	73,3(22)	82,1(23)	0,62

• var	26,7(8)	17,9(5)	
-------	---------	---------	--

Çalışmamızda tüm antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyonu verilerinde obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptandı ($p<0,001$). VKİ obez grupta 34,3 (30,0-49,6) kg/m^2 , kontrol grubunda 23,1 (20,1-24,9) kg/m^2 ($p<0,001$) saptandı. Vücut ağırlığı obez grupta $87,8\pm10,9$ kg, kontrol grubunda $60,2\pm6,3$ kg ($p<0,001$) idi. BÇ obez grupta $102,7\pm9,2$ cm, kontrol grubunda $78,6\pm5,0$ cm ($p<0,001$) idi. Kalça çevresi obez grupta $117,3\pm8,5$ cm, kontrol grubunda $97,1\pm5,1$ cm ($p<0,001$) idi. BKO, obez ve kontrol grubunda sırasıyla $0,87\pm0,05$ ve $0,81\pm0,05$ ($p<0,001$) idi. Abdominal yağ yüzdesi, obez grupta $51,0\pm3,5$ saptanırken, kontrol grubunda $35,0\pm6,6$ ($p<0,001$) saptandı. Visseral yağlanma düzeyi obez grupta 16,0 (7,5-25,0), kontrol grubunda 5,0 (2-10,5) ($p<0,001$) idi. Vücut yağ oranı, obez grupta $42,7\pm4,6$ saptanırken, kontrol grubunda $29,1\pm4,4$ ($p<0,001$) saptandı. YVK obez grupta $49,8\pm4,0$ kg, kontrol grubunda $42,5\pm3,4$ kg ($p<0,001$) idi. Vücut yağ ağırlığı obez grupta $37,8\pm8,5$ kg, kontrol grubunda $17,8\pm4,1$ kg ($p<0,001$) saptandı. TVS obez grupta $35,8\pm4,1$ kg iken kontrol grubunda $31,3\pm2,5$ kg ($p<0,001$) saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyonu parametreleri.

Antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyonu parametreleri	Obez grup (n=32)	Kontrol grubu (n=28)	p değeri
VKİ (kg/m²)	34,3 (30,0-49,6)	23,1 (20,1-24,9)	<0,001
Vücut ağırlığı (kg)	87,8±10,9	60,2±6,3	<0,001
BÇ (cm)	102,7±9,2	78,6±5,0	<0,001
Kalça çevresi (cm)	117,3±8,5	97,14±5,1	<0,001
BKO (cm/cm)	0,87±0,05	0,81±0,05	<0,001
Abdominal yağ yüzdesi (%)	51,0±3,5	35,0±6,6	<0,001
Visseral yağlanma düzeyi	16,0 (7,5-25,0)	5,0 (2-10,5)	<0,001
Vücut yağ oranı (%)	42,7±4,6	29,1±4,4	<0,001
Vücut yağ ağırlığı (kg)	37,8±8,5	17,8±4,1	<0,001
Yağsız vücut kütlesi (kg)	49,8±4,0	42,5±3,4	<0,001
Total Vücut Suyu (kg)	35,8±4,1	31,3±2,5	<0,001

4.1.2. Grupların Biyokimyasal Parametreleri

Çalışmamızda obez grupta AKG, insülin, HOMA-IR, HbA1c, ALT, GGT, ürik asit, TG, ApoB, VAI değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptadık (p<0,001) (Tablo 8). Bu değerler obez grup ve kontrol grubunda sırasıyla

AKG için $93,1 \pm 9,4$ ve $82,8 \pm 7,7$ mg/dL ($p < 0,001$); insülin için $10,5 \pm 7,4$ ve $4,6 \pm 1,6$ μ IU/ml ($p < 0,001$); HOMA-IR için 1,9 (0,4-10,3) ve 0,9 (0,2-1,6) ($p < 0,001$); HbA1c için $\%5,4 \pm 0,3$ ve $\%5,0 \pm 0,3$ ($p < 0,001$); ALT için 19,0 (9,0-55,0) ve 13,0 (8,0-20,0) U/L ($p < 0,001$); GGT için 19,0 (9,0-52,0) ve 13,0 (7,0-33,0) U/L ($p = 0,001$); ürik asit için $4,7 \pm 1,1$ ve $3,9 \pm 0,8$ mg/dL ($p = 0,002$); TG için 129,8 (68,8-366,0) ve 78,4 (47,4-17,3) mg/dL ($p < 0,001$); ApoB için $109,5 \pm 20,9$ ve $91,7 \pm 13,5$ mg/dL ($p = 0,001$); VAI için 4,4 (2,0-15,1) ve 2,7 (1,1-5,4) ($p < 0,001$) idi.

Asprosin düzeyi obez grupta 0,18 (0,17-0,28) ng/mL, kontrol grubunda 0,18 (0,16-0,23) ng/mL idi. Obez grup ile kontrol grubu arasında asprosin düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

HDL-K ve ApoA düzeyleri obez grupta kontrol grubuna göre daha düşük bulunmakla birlikte, iki grup arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı. HDL-K obez grupta ve kontrol grubunda sırasıyla $50,2 \pm 8,5$ ve $55,9 \pm 11,3$ mg/dL ($p > 0,05$) idi. ApoA, obez grupta ve kontrol grubunda sırasıyla $139,8 \pm 17,9$ ve $143,6 \pm 13,0$ mg/dL ($p > 0,05$) saptandı.

LDL-K ve TKOL düzeyleri obez grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmakla birlikte, iki grup arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı ($p > 0,05$). LDL-K obez grupta ve kontrol grubunda sırasıyla $126,8 \pm 26,2$ ve $118,9 \pm 22,8$ mg/dL idi. TKOL obez grupta ve kontrol grubunda sırasıyla $204,8 \pm 31,0$ ve $190,7 \pm 28,9$ mg/dL saptandı.

AST, BUN, kreatinin ve TSH değerlerinde de obez grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 8. Grupların biyokimyasal parametreleri.

Biyokimyasal parametreler	Obez grup (n=32)	Kontrol grubu (n=28)	p değeri
AKG (mg/dL)	93,1±9,4	82,8±7,7	<0,001
İnsülin (µIU/mL)	10,5±7,4	4,6±1,6	<0,001
HOMA-IR	1,9 (0,4-10,3)	0,9 (0,2-1,6)	<0,001
HbA1c (%)	5,4±0,3	5,0±0,3	<0,001
ALT (U/L)	19,0 (9,0-55,0)	13,0 (8,0-20,0)	<0,001
AST (U/L)	17,5 (13,0-43,0)	17,5 (10,0-30,0)	0,69
GGT (U/L)	19,0 (9,0-52,0)	13,0 (7,0-33,0)	0,001
BUN (mg/dL)	13,0 (7,0-24,0)	11,0 (7,0-19)	0,07
Kreatinin (mg/dL)	0,62±0,11	0,63±0,09	0,83
Ürik asit (mg/dL)	4,7±1,1	3,9±0,8	0,002
HDL-K (mg/dL)	50,2±8,5	55,9±11,3	0,36
LDL-K (mg/dL)	126,8±26,2	118,9±22,8	0,23
TG (mg/dL)	129,8 (68,8-366,0)	78,4 (47,4-17,3)	<0,001
TKOL (mg/dl)	204,8±31,0	190,7±28,9	0,08
ApoA (mg/dL)	139,8±17,9	143,6±13,0	0,39
ApoB (mg/dL)	109,5±20,9	91,7±13,5	0,001
TSH (mIU/mL)	1,9 (0,8-3,9)	1,7 (0,9-3,0)	0,11
VAİ	4,4 (2,0-15,1)	2,7 (1,1-5,4)	<0,001
Asprosin (ng/mL)	0,18 (0,17-0,28)	0,18 (0,16-0,23)	0,11

4.3. Korelasyon Analizleri

Asprosin düzeyi ile VKİ ($r = 0,343$; $p=0,008$), BÇ ($r = 0,305$; $p=0,02$), BKO ($r = 0,291$; $p=0,027$), yağ oranı ($r = 0,318$; $p=0,022$), yağ ağırlığı ($r = 0,336$; $p=0,015$), abdominal yağ yüzdesi ($r = 0,269$; $p=0,043$), visseral yağlanma düzeyi ($r = 0,275$; $p=0,038$), AKG ($r = 0,384$; $p=0,003$), insülin ($r = 0,322$; $p=0,014$), HOMA-IR ($r = 0,372$; $p=0,004$), ALT ($r = 0,382$; $p=0,003$), ürik asit ($r = 0,335$; $p=0,01$), TG ($r = 0,360$; $p=0,006$) ve VAI ($r = 0,278$; $p=0,037$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Asprosin ile incelenen parametrelerle korelasyonu.

Asprosinin parametrelerle korelasyonu	r değeri	p değeri
VKİ (kg/m²)	0,343	0,008
BÇ (cm)	0,305	0,02
BKO (cm/cm)	0,291	0,027
Yağ oranı (%)	0,318	0,022
Yağ ağırlığı (kg)	0,336	0,015
Abdominal yağ yüzdesi (%)	0,269	0,043
Visseral yağlanma düzeyi	0,275	0,038
AKG (mg/dL)	0,384	0,003
İnsülin (μIU/mL)	0,322	0,014
HOMA-IR	0,372	0,004
ALT (U/L)	0,382	0,003
Ürik asit (mg/dl)	0,335	0,01
TG (mg/dl)	0,360	0,006
VAİ	0,278	0,037

Obez ve kontrol gruplar ayrı olarak incelendiğinde, kontrol grubunda

asprosin ile AKG ($r = 0,394$; $p=0,038$) ve ALT ($r = 0,391$; $p=0,04$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Obez grupta ise asprosin ile VKİ ($r = 0,363$; $p=0,048$), insülin ($r = 0,446$; $p=0,014$), HOMA-IR ($r = 0,466$; $p=0,009$), TG ($r = 0,533$; $p=0,002$) ve VAI ($r = 0,485$; $p=0,002$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Asprosin için gruplarda ayrı ayrı korelasyon analizleri.

Gruplarda ayrı ayrı asprosinin tüm verilerle korelasyonu		r değeri	p değeri
Kontrol grubu	AKG (mg/dL)	0,394	0,038
	ALT (U/L)	0,391	0,04
Obez grup	VKİ (kg/m ²)	0,363	0,048
	İnsülin (µIU/mL)	0,446	0,014
	HOMA-IR	0,466	0,009
	TG (mg/dl)	0,533	0,002
	VAİ	0,485	0,007

Tek değişkenli analizlerde asprosin ile ilişkili bulunan parametreler çok değişkenli lineer regresyon analizi (ENTER yöntemi) ile değerlendirildi. Bu parametrelerden bağımsız değişken olarak AKG, HOMA-IR, BKO, ALT, visseral yağlanma düzeyi ve ürik asit modele dahil edildi ($R^2:0,3$; $p<0,01$). Visseral yağlanma düzeyi ile abdominal yağ oranı, VKİ, BÇ, VAI, TG, yağ oranı kuvvetli korelasyon gösterdiği için modele birlikte dahil edilmedi. Çok değişkenli lineer

regresyon analizi sonucunda HOMA-IR (β coefficient:0,005 ; $p=0,026$) asprosin ile ilişkili bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Çok değişkenli lineer regresyon analizi; tüm grupta serum asprosin düzeyi ile ilişkili bağımsız faktörler

Bağımsız faktör	β (unstandardized coefficient)	p değeri
AKG	0,000262	0,446
ALT	0,000185	0,630
HOMA-IR	0,005	0,026
BKO	0,068	0,203
Ürik asit	0,004	0,166
Visseral yağlanma düzeyi	-0,000430	0,480

4.4. Obez Grupta Metabolik Sendrom Varlığına Göre Serum Asprosin Düzeylerinin incelenmesi

NCEP-ATP III tanı kriterlerine göre MS varlığı incelendiğinde, obez grubun %40'ında (12) MS saptandı. Obez grubun %60'ında ise (18) MS mevcut değildi (Tablo 12).

Tablo 12. Obez çalışma grubunda MS varlığı.

MS varlığı	Obez grup (n=30) (%) (n)
------------	-----------------------------

• Yok, MS (-)	60,0 (18)
• Var, MS (+)	40,0 (12)

MS (+), metabolik sendromu olan obez grup; MS (-), metabolik sendromu olmayan obez grup

MS olan obez grup, MS olmayan obez grup ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; MS olan obez grupta kontrol grubuna göre asprosin düzeyinde anlamlı yükseklik saptandı ($p<0,016$). MS olmayan obez grup ile kontrol grubu, asprosin düzeyleri açısından benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. MS olan ve olmayan obez grup ve kontrol grubunun asprosin düzeyi açısından karşılaştırılması.

	MS (+) (n=12)	MS (-) (n=18)	Kontrol (n=28)	p değeri
Asprosin (ng/mL)	0,19 (0,19-0,28)	0,18 (0,17-0,21)	0,18 (0,16-0,23)	0,029 ^a 0,015^b 0,675 ^c

MS (+), metabolik sendromu olan obez grup; MS (-), metabolik sendromu olmayan obez grup. Bonferroni düzeltmesi uygulanan p değeri $<0,016$ anlamlı kabul edildi.

^a, MS (+) ile MS (-) grubun karşılaştırılması

^b, MS (+) ile kontrol grubun karşılaştırılması

^c, MS (-) ile kontrol grubun karşılaştırılması

Obez grubun MS olan ve olmayan alt gruplarında asprosinin bütün verilerle korelasyonuna bakıldığında; MS olan grupta asprosin ile insülin ($r = 0,647$; $p=0,023$), HOMA-IR ($r = 0,705$; $p=0,01$) ve VAI ($r = 0,744$; $p=0,003$) ile anlamlı pozitif, HDL-K ile ($r = -0,607$; $p=0,037$) anlamlı negatif korelasyon olduğu saptandı. MS olmayan grupta ise yağ oranı ($r = 0,544$; $p=0,02$) ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. MS alt gruplarında asprosinin parametrelerle korelasyonu.

MS alt gruplarında asprosinin parametrelerle korelasyonu		r değeri	p değeri
MS (+)	İnsülin (μ IU/mL)	0,647	0,023
	HOMA-IR	0,705	0,01
	HDL-K (mg/dL)	-0,607	0,037
	VAİ	0,774	0,003
MS (-)	Yağ oranı (%)	0,544	0,02

MS (+), MS olan obez grup; MS (-), MS bulunmayan obez grup.

5. TARTIŞMA

Adipoz doku enerji depolama görevinin yanısıra aynı zamanda tüm vücut dengesinde karmaşık rolleri olan dinamik bir endokrin organdır. Adipositler iştah düzenlenmesi, inflamatuvar ve immün fonksiyonlar, glukoz ve lipid metabolizması, kardiyovasküler homeostaz ve üreme gibi birçok işlevi ilgilendiren çeşitli adipokinleri sentezleme yeteneği olan metabolik aktif hücrelerdir (4).

Obezite patojenezinde rol oynayan adipoz doku disfonksiyonunun insülin direnci, T2DM, hepatosteatoz, HT, ateroskleroz gibi metabolik ve kardiyovasküler komorbiditeler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Visseral yağ birikimi, genetik faktörler, adipoz dokudaki inflamatuvar süreçler, oksidatif ve metabolik stres adipoz doku disfonksiyonu gelişimine neden olan potansiyel mekanizmalar olarak öne sürülmektedir. Proinflamatuvar, aterojenik ve diyabetojenik adipokin paterni adipoz doku disfonksiyonunun önemli bir komponentidir (61). Obez hastalarda leptin, resistin gibi proinflamatuvar ve aterojenik adipokinlerde artış gözlenirken; adiponektin gibi antiinflamatuvar ve kardiyoprotektif etkili adipokinlerde azalma gözlenmektedir (62).

Asprosin, insülin direnci ile ilişkili; aynı zamanda santral oreksijenik etkili bir adipokindir (5, 7). Obez hasta grubu ile yapılan insan ve hayvan çalışmalarının büyük kısmında normal kilolu kontrol grubuna göre asprosin düzeyleri yüksek bulunmuştur (5, 52, 53). Ugur K. ve arkadaşlarının değişik VKİ sınıflarında olan olguların serum ve tükürük asprosin düzeylerini incelediği çalışmada, hem serum

hem de tükürük asprosin düzeylerinin obez gruplarda normal kilolu sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır (52). VKİ>35 kg/m² olan 117 obez hasta ve 57 normal kilolu sağlıklı olgunun dahil edildiği bir diğer çalışmada serum asprosin düzeylerinin obezlerde normal kilolu sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır (53). Literatürde asprosin düzeyleri T2DM olgularında da yüksek bulunmuştur (6, 50). Ayrıca insülin direnci ilişkili PKOS hasta grubunda yapılan çalışmalarda da çoğunlukla sağlıklı kontrollere göre asprosin düzeyleri yüksek bulunmuştur (49, 51). Bu bulgulardan farklı olarak Chang C. ve arkadaşlarının (63) 444 PKOS'lu hasta ve 156 sağlıklı kontrolü dahil ettiği bir araştırmada ise tüm olgular VKİ≥25 kg/m² ve VKİ<25 kg/m² olarak iki gruba ayrılarak asprosin düzeylerine bakıldığında bu iki grup arasında asprosin düzeyi açısından fark saptanmamıştır. Ancak MS olan PKOS'lu olgularda serum asprosin düzeyleri MS olmayan PKOS'lu olgulara göre istatistiksel anlamlılık taşımamakla birlikte yüksek bulunmuştur. Biz çalışmamızda obez grup ile normal kilolu sağlıklı kontrol grubu arasında serum asprosin düzeylerini benzer bulduk. İnsülin direnci ilişkili olan asprosin düzeylerinde obez grupta fark bulmamamızı obez grubumuzdaki olguların büyük oranının MS olmayan sağlıklı obez olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca, MS olan obezlerde asprosin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu saptadık. Bu bulgumuz asprosinin insülin direncinde önemli rol oynayan bir molekül olduğunu desteklemektedir. Ancak, MS olan olgularımızın sayısının az olması nedeniyle daha fazla sayıda hastanın incelendiği araştırmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda hem tüm grupta hem de obez grupta asprosin düzeyi ile VKİ

arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadık. Literatürdeki çalışmalar bu bulgumuzu desteklemektedir (52, 53). Değişen VKİ sınıflarında (az kilolu, normal kilolu, fazla kilolu, sınıf 1-2 ve 3 obez) toplam 116 olgunun dahil edildiği bir çalışmada asprosin düzeyinin obezite ile ilişkili olduğu ve VKİ artışıyla doğru orantılı olarak artış gösterdiği saptanmıştır (52). VKİ>35 kg/m² 117 obez hastanın alındığı bir başka çalışmada, tüm bu hastalara bariyatrik cerrahi uygulanmış olup cerrahi sonrası altıncı ayda asprosin düzeyi ile vücut ağırlığı değişimi ve obezite ilişkili klinik parametrelerin korelasyonu araştırılmış, cerrahi sonrası altıncı ayda vücut ağırlığındaki değişim yüzdesi ile asprosin arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (53). Obezite dışında T2DM ve PKOS gibi diğer metabolik hastalık gruplarında yapılan çalışmalarda da asprosin düzeyi ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (6, 49-51).

Çalışmamızda diğer çalışmalar ile benzer olarak asprosinin VKİ ile ilişkisinin yanı sıra; BÇ ve BKO gibi diğer antropometrik ölçüm verileri ile de pozitif korelasyonunu saptadık. BÇ, klinik pratikte visseral yağ doku göstergesi olarak kullanılan bir parametre olmakla birlikte aynı zamanda MS tanısı için T2DM ve KVH riskinin değerlendirilmesinde de öne çıkan bir faktördür. DSÖ tarafından vücut yağ dağılım ölçütü olarak önerilen BKO, VKİ veya BÇ ile kıyaslandığında KVH riskini ön görmede daha iyidir (35). PKOS ve T2DM hasta gruplarının dahil edildiği bir çalışmada hem tüm grupta hem de obez T2DM alt grubunda asprosin düzeyi ile BKO arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (51). Yine T2DM hasta grubu ile yapılan diğer çalışmalarda da asprosin düzeyi ile BÇ ve BKO arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır

(6, 50).

Çalışmamızda vücut yağ oranı, vücut yağ ağırlığı, abdominal yağlanma ve visseral yağlanma gibi adipozite parametrelerinde obez grupta kontrol grubuna göre literatürle uyumlu olarak anlamlı yükseklik saptadık (64-66). Ayrıca, asprosin ile vücut yağ oranı, vücut yağ ağırlığı, abdominal yağlanma ve visseral yağlanma arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadık. Yapılan birçok çalışmada visseral yağ dokunun obeziteye bağlı mortalite ve morbidite ile ilişkisi gösterilmiştir (67-69).

VISCAN ile saptanan abdominal yağ ve visseral yağ obezlerde normal kilolu ve fazla kilolulara göre daha yüksek bulunmuştur. VISCAN ile saptanan visseral yağ BÇ veya VKİ ile kıyaslandığında glukoz, TG, HDL, ürik asit ve ALT ile daha iyi korelasyon göstermektedir (70).

Yapılan bir çalışmada acil servise kararsız anjina ile başvuran ve perkütan koroner girişim yapılan hasta grubunda, başvuru anı ve koroner anjiyografi sonrası 24. saatteki asprosin düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu ve asprosindeki değişim miktarının koroner arter hastalığının anatomik yaygınlığını tahmin etmede kullanılan bir parametre olan syntax skoru ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada acil servise başvuran kararsız anjinalı hasta grubunda asprosinin bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (71). Literatürdeki bilgiler ışığında adipozite parametreleri ile anlamlı ilişkisini saptadığımız asprosinin kardiyometabolik bir risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda obez grupta HbA1c değerlerini kontrol grubuna göre

anlamalı derecede yüksek saptadık. Bu bulgumuz literatürdeki çalışmaları desteklemekteydi. Obezite, T2DM gelişimi için en önemli değiştirilebilen risk faktörlerinden biridir. Obezite ile T2DM ilişkisini incelemek amacıyla yapılan, 2894 T2DM hastasının dahil edildiği bir çalışmada T2DM prevalansının obezite derecesi ile doğru orantılı olarak arttığı saptanmıştır (72). Yaklaşık olarak son üç aylık kan glukozu ortalaması hakkında bilgi veren, Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association, ADA) ve DSÖ tarafından diyabet tanısı için önerilen bir parametre olan HbA1c'nin (73, 74) yapılan büyük prospektif çalışmalarda T2DM'de diyabetik komplikasyonlarla güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (75, 76). HbA1c kardiyovasküler risk hesaplanmasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, kan basıncı ve kolesterol düzeylerinin yanısıra faydalı bir parametredir. Yapılan metaanalizlerde diyabetik ve diyabetik olmayan hasta popülasyonunda HbA1c değerlerindeki artışın kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı saptanmıştır (77, 78). Obezlerde normal kilolu kontrol grubuna göre HbA1c değerlerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır (79). Bilinen diyabeti olmayan normal AKG'ye sahip 15934 olgunun HbA1c değerlerinin incelendiği bir çalışmada yüksek HbA1c ile yüksek VKİ'nin korelasyon gösterdiği saptanmıştır (80).

Çalışmamızda obez grupta AKG, insülin ve HOMA-IR değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptadık. Ayrıca tüm grupta asprosin düzeyi ile AKG, insülin, HOMA-IR arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadık. Gruplarda ayrı ayrı korelasyon analizleri incelendiğinde kontrol grubunda asprosin ile AKG; obez grupta ve MS olan grupta asprosin ile insülin ve HOMA-IR

arasında pozitif korelasyon saptadık. Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmaları desteklemekteydi. İnsülin direnci, hem obezite hem de dislipidemi, T2DM, HT ve kardiyovasküler hastalık gibi obezite komorbiditeleri ile ilişkilidir (81, 82). Güncel metaanalizlerde artmış insulin ve glukoz düzeylerinin diyabet varlığına bakılmaksızın artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (83). 65 klinik çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde KVH gelişimi için rölatif risk, glukoz için 1.52 (%95 CI: 1,31, 1,76; I^2 : %62,4), insülin için 1.12 (%95 CI:0,92, 1,37; I^2 :41,0 %) ve HOMA-IR için 1.64 (%95 CI:1,35, 2,00; I^2 :0 %) bulunmuştur (84). Başka bir araştırmada obezlerde asprosin düzeyi ile AKG arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (58). Obezite dışında, obezite komorbiditelerinden olan insülin direnci zemininde gelişen T2DM ve PKOS hasta gruplarında da asprosin düzeyi ile AKG ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (6, 49, 51). Zhang L. ve arkadaşlarının T2DM hasta grubunda yaptığı çalışmada açlık glukoz homeostazında rol alan asprosinin T2DM için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada T2DM grubunda asprosin ile AKG arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (6). Bozulmuş glukoz toleransı ve T2DM hasta gruplarının normoglisemik grupla karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada; asprosin düzeyinin bozulmuş glukoz toleransı ve T2DM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada asprosin düzeyi ile AKG arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (50). T2DM ve PKOS hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada hem tüm grupta hem de T2DM ve PKOS gruplarında asprosin düzeyinin AKG ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (51). Ayrıca, çalışmamızda çok değişkenli

regresyon analizinde asprosin düzeyini en fazla etkileyen faktörün HOMA-IR olduğunu saptadık. Beyaz yağ dokusuna salgılanan asprosinin insülin direncinde önemli rol oynadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda obez grupta kontrol grubuna göre TG ve ApoB düzeylerinde anlamlı yükseklik saptadık. Bu bulgumuz literatürdeki diğer çalışmaları desteklemekteydi (85-87). Obezitede ektopik yağ depolarının artması ve lipotoksisite sonucu dolaşımdaki lipid seviyelerinin artmasının, birçok deneysel hayvan modeli ve insan çalışmalarından toplanan bilgiler ışığında metabolik hastalık gelişimi için primer tetkikleyici faktör olduğu düşünülmektedir. Özellikle karaciğerde biriken ektopik yağ, dislipidemi gelişiminde kritik rol oynamaktadır (88). Obezitede çoğunlukla artmış TG ve ApoB, normal veya artmış LDL ve azalmış HDL düzeyleri görülmektedir (89). Obezitede sık gözlenen ve obeziteyle güçlü ilişkisi olan bu aterojenik dislipidemi paterni KVH için önemli bir risk faktörüdür (90). EAS (Avrupa Kardiyoloji Derneği)/ESC (Avrupa Ateroskleroz Derneği) kılavuzları obezitede kardiyovasküler risk değerlendirmesi için lipid profilini önermektedir (91). LDL düzeyini yansıtan ApoB, MS bulunan erişkinlerde kardiyometabolik riski öngörmeye önemli bir parametredir (92). Çalışmamızda ayrıca asprosin ile tüm grupta ve obez grupta TG arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadık. Literatürdeki diğer çalışmalar bu bulgumuzu desteklemekteydi (6,59,83). Hem kardiyovasküler hem de serebrovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olan TG aynı zamanda bozulmuş glukoz toleransından bağımsız olarak abdominal obezite ile ilişkilidir (93). Bu bulgular ışığında çalışmamızda bulduğumuz asprosin ile TG arasındaki anlamlı

korelasyonun, asprosinin kardiyometabolik risk faktörleri arasında yer alabileceği hakkındaki düşüncemizi desteklemektedir.

Çalışmamızda MS olan obez grupta asprosin düzeyi ile HDL arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık. Bu bulgumuz literatürdeki diğer çalışmaları desteklemekteydi. MS ilişkili T2DM ve PKOS hasta gruplarının dahil edildiği bir çalışmada tüm grupta asprosin düzeyi ile HDL arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (51). HDL düşüklüğü KVH için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür (94). ABD’de yapılan NHANES verilerinin incelendiği çalışmada düşük HDL düzeyinin MS risk faktörleri arasında en güçlü öngörücü faktör olduğu saptanmıştır (95).

Çalışmamızda VAI’nde obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptadık. Ayrıca tüm grupta, obez grupta ve MS (+) grupta asprosinin VAI ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Bu bulgumuz literatürde yeni bir bulgudur. Çalışmamızda obez grupta değil sadece MS(+) alt grubunda asprosin düzeyini farklı bulmamız ve asprosin ile VAI arasındaki anlamlı pozitif korelasyon saptamamız sonucunda asprosinin tek başına obezite ile değil, obezitenin metabolik komplikasyonları ile güçlü bir ilişkisi olduğunu düşünmekteyiz. VAI, kardiyometabolik riski belirleyen önemli faktörlerden biri olan visseral adipoz doku disfonkiyonu ile ilişkili bir belirteçtir. VAI hem kardiyovasküler hem de serebrovasküler olaylarla bağımsız olarak ilişkili bir faktördür (36, 96). 5312 olgunun dahil edildiği bir kohort çalışmasında VAI’nin, MS tanısı için güçlü bir belirteç olduğu saptanmıştır (97). MS komponentlerinin tamamında VAI artışı ile birlikte anlamlı artış görülmektedir (37). NAFLD hasta

grubunda yapılan bir çalışmada VAI, HOMA-IR ve karaciğer fibrozisi ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (98).

Çalışmamızda obez grupta kontrol grubuna göre ALT ve GGT değerlerinde anlamlı yükseklik saptadık. Çalışmamızda tüm grupta ve kontrol grubunda asprosin ile ALT düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadık. MS karaciğer bulgusu olarak kabul edilen NAFLD dünya genelinde kronik karaciğer hastalıkları arasında en fazla görülen hastalıktır. Artmış VKİ ve visseral obezite NAFLD için risk faktörleridir. NAFLD obezite ve insulin direnci ile yakın ilişkilidir. T2DM ve obezite hastalarının yaklaşık üçte ikisinde NAFLD bulunmaktadır. NAFLD hastaları içinde MS; nonalkolik steatophepatit, karaciğer fibrozisi ve ilerleyen dönem karaciğer yetmezliği için artmış risk ile ilişkilidir. NAFLD’ de sıklıkla görülen ALT yüksekliğinin özgüllüğü düşüktür. VKİ, BÇ, TG ve GGT kullanılarak hesaplanan yağlı karaciğer indeksinin (Fatty Liver Index, FLI) NAFLD’yi saptamada yüksek tansiyal değeri mevcuttur (99). ALT ve GGT aynı zamanda insulin direnci ile de ilişkilidir (100). Framingham Offspring Heart Study katılımcılarından 2812 olgunun (ortalama yaş:44, %56 kadın oranı, obezite: % 14,2, MS:% 20,1 ve CVD:% 4,0) dahil edilerek 20 yıl boyunca takip edildiği prospektif bir çalışmada, ALT değerleri normalden yüksek ve normal aralıkta bulunan her iki grupta da ALT’deki artışın, artmış MS, T2DM ve KVH gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (101). 724 olgunun alındığı ve ortalama 5,2 yıllık takip süresi sonunda diyabet insidansının araştırıldığı IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) çalışmasında; ailede diyabet öyküsü, VKİ, AKG ve demografik değişkenlerden bağımsız olarak ALT ile diyabet insidansı arasında

anlamli ilişki tespit edilmiştir (102). Çalışmamızda tüm grupta ve sağlıklı kontrol grubunda asprosin ile ALT arasında bulduğumuz anlamli pozitif korelasyondan yola çıkarak asprosinin kardiyometabolik bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda obez grupta kontrol grubuna göre ürik asit düzeyinde anlamli yükseklik saptadık. Literatürdeki alışmalar bu bulgumuzu desteklemekteydi (53, 66) Son preklinik ve klinik kanıtlar kronik hiperüriseminin HT, MS ve KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğuna işaret etmektedir (103). 9 prospektif çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde ürik asit yüksekliği ile MS ve NAFLD insidansı arasında doz bağımlı doğrusal ilişki saptanmıştır (104). Ayrıca yapılan çalışmalarda ürik asitin tüm MS komponentleri ile anlamli korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (105, 106). 100 diyabetik olmayan olgunun dahil edildiği başka bir çalışmada ürik asit ile VKİ, visseral yağ, TG, AKG, HbA1c arasında pozitif; HDL arasında negatif anlamli korelasyon saptanmıştır (107). MS ilişkili T2DM ve PKOS hasta gruplarının dahil edildiği bir çalışmada tüm grupta asprosin düzeyi ile ürik asit arasında anlamli pozitif korelasyon saptanmıştır (51).

Yapılan diğer insan çalışmalarından farklı olarak obezlerde vücut kompozisyonu, abdominal yağlanma gibi detaylı ölçümlerin yapılmış olması ve bu ölçüm parametreleri ile asprosin düzeylerinin ilişkisinin incelenmesi literatürdeki bu konudaki eksiklik açısından çalışmamızın güçlü yönüdür. Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık ise örneklem sayımızın az olmasıdır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızda obez kadınlarda obez olmayanlara göre serum asprosin düzeylerini benzer bulmakla birlikte metabolik sendromu olan obezlerde metabolik sendromu olmayan obezlere göre asprosin düzeylerinde anlamlı yükseklik saptadık. İnsülin direncinin temel komponent olduğu MS’de asprosin düzeylerini yüksek bulmamız asprosin ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Literatürde metabolik sendromu olan obezlerdeki asprosin düzeyleri ile ilgili yeterli veri olmaması nedeniyle bu bulgumuzun desteklenmesi için daha geniş hasta gruplarının incelendiği çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673-89.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ankara: Bayt; 2019. p. 11.
3. Oh KJ, Lee DS, Kim WK, Han BS, Lee SC, Bae KH. Metabolic Adaptation in Obesity and Type II Diabetes: Myokines, Adipokines and Hepatokines. *International journal of molecular sciences*. 2016;18(1).
4. Unamuno X, Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, Becerril S, Fruhbeck G, Catalan V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *European journal of clinical investigation*. 2018;48(9):e12997.
5. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*. 2016;165(3):566-79.
6. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clinica Chimica Acta*. 2017.
7. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nature medicine*. 2017;23(12):1444.
8. İlhan Satman ND, Emel Özer. Klinik obezite ve tedavisi. In: Erol Ç, editor. İç Hastalıkları Endokrinoloji. Ankara: MN Medikal & Nobel Ltd Şti; 2011. p. 125-34.
9. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, (Vol. 1 & Vol. 2): McGraw Hill Professional; 2018.

10. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH, World Obesity F. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2017;18(7):715-23.
11. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization, 1998.
12. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ankara: Bayt; 2019. p. 9,14.
13. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertility and sterility*. 2017;107(4):833-9.
14. Parratte S, Pesenti S, Argenson JN. Obesity in orthopedics and trauma surgery. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR*. 2014;100(1 Suppl):S91-7.
15. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ankara: Bayt; 2019. p. 11-2.
16. Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. *Journal of clinical epidemiology*. 1999;52(12):1213-24.
17. Collaborators GBDO, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *The New England journal of medicine*. 2017;377(1):13-27.
18. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogdon JG, Pan L, Sherry B, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *American journal of preventive medicine*. 2012;42(6):563-70.
19. World Health Organization Regional Office for Europe, European Health Report. 2018.
20. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ankara: Bayt; 2018. p. 12.
21. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey:

results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes care. 2002;25(9):1551-6.

22. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European journal of epidemiology. 2013;28(2):169-80.
23. Onat A. Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. İstanbul. Logos Yayıncılık. 2017.
24. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ankara: Bayt; 2019. p. 17.
25. Huvenne H, Dubern B, Clement K, Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. Obesity facts. 2016;9(3):158-73.
26. Mechanick JL, Zhao S, Garvey WT. Leptin, An Adipokine With Central Importance in the Global Obesity Problem. Global heart. 2018;13(2):113-27.
27. Kaushik P, Anderson JT. Obesity: epigenetic aspects. Biomolecular concepts. 2016;7(3):145-55.
28. Goldman L SA. Goldmans's Cecil Medicine Türkçe Çev Ed: Ünal S. Ankara: 24. Baskı; Güneş Tıp Kitapevi; 2015. p. 1409-10.
29. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine reviews. 2017;38(4):267-96.
30. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ankara: Bayt; 2019. p. 18.
31. Hamilton MK, Raybould HE. Bugs, guts and brains, and the regulation of food intake and body weight. International journal of obesity supplements. 2016;6(Suppl 1):S8-S14.
32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ankara: Bayt; 2019. p. 21.
33. Swainson MG, Batterham AM, Tsakirides C, Rutherford ZH, Hind K.

Prediction of whole-body fat percentage and visceral adipose tissue mass from five anthropometric variables. *PloS one*. 2017;12(5):e0177175.

34. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Archives of internal medicine*. 2002;162(18):2074-9.
35. Lafortuna CL, Tovar AR, Rastelli F, Tabozzi SA, Caramenti M, Orozco-Ruiz X, et al. Clinical, functional, behavioural and epigenomic biomarkers of obesity. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017;22:1655-81.
36. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes care*. 2010;33(4):920-2.
37. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ankara: Bayt; 2019. p. 22-3.
38. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu Ankara: Bayt; 2019. p. 23.
39. Johnson Stoklossa CA, Forhan M, Padwal RS, Gonzalez MC, Prado CM. Practical Considerations for Body Composition Assessment of Adults with Class II/III Obesity Using Bioelectrical Impedance Analysis or Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Current obesity reports*. 2016;5(4):389-96.
40. Park KS, Lee D-H, Lee J, Kim YJ, Jung KY, Kim KM, et al. Comparison between two methods of bioelectrical impedance analyses for accuracy in measuring abdominal visceral fat area. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2016;30(2):343-9.
41. Margariti A, Kontogianni MD, Tileli N, Georgoulis M, Deutsch M, Zafeiropoulou R, et al. Increased abdominal fat levels measured by bioelectrical impedance are associated with histological lesions of nonalcoholic steatohepatitis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;27(8):907-13.
42. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Annals of translational medicine*. 2017;5(7):161.
43. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obesity facts*. 2015;8(6):402-24.

44. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Bayt; 2019. p. 28-47.
45. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ankara: Bayt; 2019. p. 27-51.
46. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. BMC medicine. 2011;9(1):48.
47. Stefan N, Haring HU, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment? The lancet Diabetes & endocrinology. 2018;6(3):249-58.
48. Katsareli EA, Dedoussis GV. Biomarkers in the field of obesity and its related comorbidities. Expert opinion on therapeutic targets. 2014;18(4):385-401.
49. Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, Aksit M, Aslanipour B, Gulhan I, et al. Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. Gynecological Endocrinology. 2019;35(3):220-3.
50. Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y, et al. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. Mediators of inflammation. 2018;2018.
51. Li X, Liao M, Shen R, Zhang L, Hu H, Wu J, et al. Plasma Asprosin Levels Are Associated with Glucose Metabolism, Lipid, and Sex Hormone Profiles in Females with Metabolic-Related Diseases. Mediators of inflammation. 2018;2018.
52. Ugur K, Aydin S. Saliva and Blood Asprosin Hormone Concentration Associated with Obesity. International journal of endocrinology. 2019;2019.
53. Wang C-Y, Lin T-A, Liu K-H, Liao C-H, Liu Y-Y, Wu VC-C, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. International Journal of Obesity. 2018;1.
54. Long W, Xie X, Du C, Zhao Y, Zhang C, Zhan D, et al. Decreased Circulating Levels of Asprosin in Obese Children. Hormone research in paediatrics.

2019:1-7.

55. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Ankara: Bayt; 2019. p. 15-32.
56. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual: Human kinetics books Champaign, IL; 1988.
57. Pekcan G. Beslenme durumunun saptanması. Ankara: Klasmat Matbaacılık. 2008.
58. Vitturi N, Soattin M, De Stefano F, Vianello D, Zambon A, Plebani M, et al. Ultrasound, anthropometry and bioimpedance: a comparison in predicting fat deposition in non-alcoholic fatty liver disease. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2015;20(2):241-7.
59. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*. 1972;18(6):499-502.
60. Wallace T, Levy J, Matthews D. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004; 27 (6): 1487–1495.
61. Bluher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2009;117(6):241-50.
62. Nimptsch K, Konigorski S, Pischon T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism: clinical and experimental*. 2019;92:61-70.
63. Chang CL, Huang SY, Hsu YC, Chin TH, Soong YK. The serum level of irisin, but not asprosin, is abnormal in polycystic ovary syndrome patients. *Scientific reports*. 2019;9(1):6447.
64. Kim NH, Ahn J, Choi YM, Son HJ, Choi WH, Cho HJ, et al. Differential circulating and visceral fat microRNA expression of non-obese and obese subjects. *Clinical Nutrition*. 2019.
65. Korek E, Gibas-Dorna M, Chęcińska-Maciejewska Z, Krauss H, Łagiedo-Żelazowska M, Kołodziejczak B, et al. Serum RBP4 positively

correlates with triglyceride level but not with BMI, fat mass and insulin resistance in healthy obese and non-obese individuals. *Biomarkers*. 2018;23(7):683-8.

66. Çimen A, Cerit E, İyidir O, Karakus R, Uyar B, Toruner F, et al. Serum omentin-1 levels and endothelial dysfunction in obesity. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*. 2017;13(2):138.
67. Rodriguez A, Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Fruhbeck G. Visceral and subcutaneous adiposity: are both potential therapeutic targets for tackling the metabolic syndrome? *Current pharmaceutical design*. 2007;13(21):2169-75.
68. Du T, Yuan G, Zhang M, Zhou X, Sun X, Yu X. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovascular diabetology*. 2014;13:146.
69. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *The New England journal of medicine*. 2008;359(20):2105-20.
70. Gómez-Ambrosi J, González-Crespo I, Catalán V, Rodríguez A, Moncada R, Valentí V, et al. Clinical usefulness of abdominal bioimpedance (ViScan) in the determination of visceral fat and its application in the diagnosis and management of obesity and its comorbidities. *Clinical Nutrition*. 2018;37(2):580-9.
71. Acara AC, Bolatkale M, Kiziloglu I, Ibisoglu E, Can C. A novel biochemical marker for predicting the severity of ACS with unstable angina pectoris: Asprosin. *The American journal of emergency medicine*. 2018;36(8):1504-5.
72. Nguyen NT, Nguyen X-MT, Lane J, Wang P. Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Obesity surgery*. 2011;21(3):351-5.
73. Nathan D, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia*. 2007;50(11):2239-44.
74. Organization WH. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of

diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 2011.

75. Control D, Group CTR. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England journal of medicine*. 1993;329(14):977-86.
76. Group UPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The lancet*. 1998;352(9131):837-53.
77. Cavero-Redondo I, Peleteiro B, Alvarez-Bueno C, Rodriguez-Artalejo F, Martinez-Vizcaino V. Glycated haemoglobin A1c as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2017;7(7):e015949.
78. Zhong G-C, Ye M-X, Cheng J-H, Zhao Y, Gong J-P. HbA 1c and Risks of All-Cause and Cause-Specific Death in Subjects without Known Diabetes: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Scientific reports*. 2016;6:24071.
79. Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, et al. Significance of estimated glomerular filtration rate in predicting brain or heart attacks in obese and non-obese populations. *Clinical and experimental nephrology*. 2015;19(5):790-6.
80. Selvin E, Zhu H, Brancati FL. Elevated A1C in adults without a history of diabetes in the US. *Diabetes care*. 2009;32(5):828-33.
81. Indumathy J, Pal GK, Pal P, Ananthanarayanan PH, Parija SC, Balachander J, et al. Contribution of insulin resistance to decreased baroreceptor sensitivity & cardiometabolic risks in pre-obesity & obesity. *The Indian journal of medical research*. 2018;148(2):151.
82. Poddar M, Chetty Y, Chetty V. How does obesity affect the endocrine system? A narrative review. *Clinical obesity*. 2017;7(3):136-44.
83. Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk. *Current atherosclerosis reports*. 2014;16(7):419.

84. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JW, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(12):e52036.
85. Fülöp P, Seres I, Lőrincz H, Harangi M, Somodi S, Paragh G. Association of chemerin with oxidative stress, inflammation and classical adipokines in non-diabetic obese patients. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2014;18(7):1313-20.
86. Lu M, Lu Q, Zhang Y, Tian G. ApoB/apoA1 is an effective predictor of coronary heart disease risk in overweight and obesity. *Journal of biomedical research*. 2011;25(4):266-73.
87. Zuza EP, Barroso EM, Fabricio M, Carrareto ALV, Toledo BE, Pires JR. Lipid profile and high-sensitivity C-reactive protein levels in obese and non-obese subjects undergoing non-surgical periodontal therapy. *Journal of oral science*. 2016;58(3):423-30.
88. Ipsen DH, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Dyslipidemia: Obese or not obese—That is not the question. *Current obesity reports*. 2016;5(4):405-12.
89. Klop B, Elte J, Cabezas M. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5(4):1218-40.
90. Bamba V, Rader DJ. Obesity and atherogenic dyslipidemia. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2181-90.
91. Catapano AL, Reiner Ž, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217:1-44.
92. Onat A, Can G, Hergenc G, Yazıcı M, Karabulut A, Albayrak S. Serum apolipoprotein B predicts dyslipidemia, metabolic syndrome and, in women, hypertension and diabetes, independent of markers of central obesity and inflammation. *International journal of obesity*. 2007;31(7):1119.
93. Lee S, Chun K, Lee S, Kim D. Does abdominal obesity accelerate the effect of hypertriglyceridemia on impaired fasting glucose? *Yonsei medical journal*. 2010;51(3):360-6.

94. Kontush A. HDL-mediated mechanisms of protection in cardiovascular disease. *Cardiovascular research*. 2014;103(3):341-9.
95. Castaneda G, Bhuket T, Liu B, Wong RJ. Low serum high density lipoprotein is associated with the greatest risk of metabolic syndrome among US adults. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018;12(1):5-8.
96. Kouli G-M, Panagiotakos DB, Kyrou I, Georgousopoulou EN, Chrysoshoou C, Tsigos C, et al. Visceral adiposity index and 10-year cardiovascular disease incidence: the ATTICA study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017;27(10):881-9.
97. Motamed N, Khonsari M, Rabiee B, Ajdarkosh H, Hemasi G, Sohrabi M, et al. Discriminatory ability of visceral adiposity index (VAI) in diagnosis of metabolic syndrome: a population based study. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2017;125(03):202-7.
98. Petta S, Amato M, Di Marco V, Cammà C, Pizzolanti G, Barcellona MR, et al. Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(2):238-47.
99. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2014;28(4):637-53.
100. Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2003;285(4):E906-E16.
101. Goessling W, Massaro JM, Vasan RS, D'Agostino Sr RB, Ellison RC, Fox CS. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1935-44. e1.
102. Lorenzo C, Hanley A, Rewers M, Haffner S. Discriminatory value of alanine aminotransferase for diabetes prediction: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetic Medicine*. 2016;33(3):348-55.
103. Caliceti C, Calabria D, Roda A, Cicero A. Fructose intake, serum uric acid,

and cardiometabolic disorders: a critical review. *Nutrients*. 2017;9(4):395.

104. Liu Z, Que S, Zhou L, Zheng S. Dose-response relationship of serum uric acid with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease incidence: a meta-analysis of prospective studies. *Scientific reports*. 2015;5:14325.
105. Cibičková L, Langová K, Vaverková H, Kubíčková V, Karásek D. Correlation of uric acid levels and parameters of metabolic syndrome. *Physiological research*. 2017;66(3):481.
106. Khichar S, Choudhary S, Singh VB, Tater P, Arvinda R, Ujjawal V. Serum uric acid level as a determinant of the metabolic syndrome: A case control study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017;11(1):19-23.
107. Seyed-Sadjadi N, Berg J, Bilgin AA, Grant R. Visceral fat mass: is it the link between uric acid and diabetes risk? *Lipids in health and disease*. 2017;16(1):142.

8. ÖZET

OBEZ ERİŞKİN KADINLARDA SERUM ASPROSİN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

Dünya genelinde sıklığı giderek artan obezite, multisistemik komorbiditeler nedeniyle önemli bir mortalite nedenidir. Son yıllarda yapılan araştırmalar obezite tedavisinde potansiyel etkileri olabileceğinden ötürü adipokinler üzerinde yoğunlaşmıştır. Adipokinler adipoz dokudan salınan, tüm vücut homeostazında önemli rol oynayan biyoaktif moleküllerdir. Açlıkta hepatik glukoz çıkışını sağlayan ve oreksijenik etkili yeni bir adipokin olan asprosin, insülin direnci ve obezite ile ilişkilidir. Asprosinin obezite ve insülin direnci ile ilişkili hastalıklara yönelik geliştirilecek tedavilerde rol alabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın amacı; obezlerde ve metabolik hastalığı olmayan normal kilolu kadınlarda serum asprosin düzeyini araştırmaktır.

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji polikliniklerine başvuran 18-65 yaş arası 30 obez ve 28 normal kilolu sağlıklı kadın alındı. Tüm olgularda açlık serum asprosin düzeyleri ile biyokimyasal parametreler, vücut kompozisyonu, abdominal ve visseral yağlanma incelendi.

Çalışmamızda obez grup ile kontrol grubu arasında asprosin düzeylerini benzer bulduk. Ancak metabolik sendromu olan obez kadınlarda metabolik

sendromu olmayan obezlere göre asprosin düzeylerinde anlamlı yükseklik saptadık. Ayrıca tüm grupta asprosin düzeyi ile vücut kitle indeksi, abdominal ve visseral yağlanma, bel/kalça oranı, vücut yağ oranı, açlık kan glukozu, insülin, HOMA-IR, ALT, ürik asit, trigliserid ve visseral adipozite indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadık. Çok değişkenli lineer regresyon analizinde ise asprosinin en fazla etkileyen faktörün HOMA-IR olduğunu bulduk.

Sonuç olarak, asprosinin özellikle insülin direnci olmak üzere obeziteye eşlik eden metabolik bozukluklarla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Bulgularımızın desteklenmesi için daha geniş hasta gruplarının incelendiği çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Asprosin; Obezite; Metabolik Sendrom

9. SUMMARY

SERUM ASPROSIN LEVELS IN OBESE WOMEN

Obesity is an important cause of mortality due to multisystemic comorbidities with increasing prevalence worldwide. Recent research has focused on adipokines because of their potential effects in the treatment of obesity. Adipokines are bioactive molecules released from adipose tissue and play an important role in whole-body homeostasis. Asprosin, which is a novel adipokine, has orexigenic effects that provides hepatic glucose output in fasting and it is associated with insulin resistance and obesity. Depletion of asprosin may have a role in the therapeutic strategy against obesity.

The aim of our study was to investigate serum asprosin levels in obese and normal weighted women without metabolic disease.

A total of 30 obese and 28 non-obese healthy women aged 18 to 65 years who have attended to outpatient clinics of Gazi University Medical Faculty, Department of Endocrinology and Metabolism were included in the study. Fasting serum asprosin levels and biochemical parameters, body composition, abdominal and visceral adiposity were evaluated in all cases.

In our study, we found that asprosin levels were similar between the obese and the control group. But we found significant increased asprosin levels in obese women with metabolic syndrome compared to obese women without metabolic syndrome. In addition, we found a significant positive correlation between

asprosin levels and body mass index, abdominal and visceral fat, waist / hip ratio, body fat, fasting blood glucose, insulin, HOMA-IR, ALT, uric acid, triglyceride and visceral adiposity index. Multivariate linear regression analysis showed a significant association of asprosin levels with HOMA-IR.

As a result, we think that asprosin is associated with insulin resistance and also metabolic disorders accompanying obesity. More prospective trials with larger patient groups are needed to confirm the clinical significance of our results.

Keywords: Asprosin; Obesity; Metabolic Syndrome

10. EKLER

Etik Kurul Onayı

G.Ü.
Klinik Araştırmalar Sekreterliği
Şerh ÇİÇEK

G.Ü.
Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu



GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obez erişkin kadınlarda serum asprosin, düzeyinin incelenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Füsün BALOŞ TÖRÜNER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları AD. / G.Ü.T.F.			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan. idrar. doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji kolleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar-Diğer: Kesitsel- Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	24.04.2018	I	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	24.04.2018	I	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☒		
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		☐		
	DİĞER		☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 323	Toplantı tarihi: 30.04.2018
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI				İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:				Prof. Dr. Canan ULUOĞLU					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza	
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D.	G.Ü.T.F.	F ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp A.D.	G.Ü.T.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		

Prof. Dr. Bulent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Öznur I. BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ltd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD, Tıbbi Onkoloji BD.	Ank. Numune İçl. ve Araşt. Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. N.Arda DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast. AD, Ç. Nbr. BD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyostatistik AD.	H.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÖKSU ÜYE	Hukukçu	G.Ü. Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Aysel ÖZER ÜYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlgili
** :Toplantıda Bulunuma



G.Ü.
Klinik Araştırmalar Sekreterliği
Serife ÇİÇEK



11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Ümit Nur

Soyadı : Özbay

Doğum Yeri ve Tarihi : Kahramanmaraş, 30.06.1989

Eğitimi :

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (2013-Halen)
- İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi (2006-2013)
- Gaziantep Vehbi Dinçerler Fen Lisesi (2003-2006)

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar : -

Bilimsel Etkinlikleri :

1. YalçınMM, **Özbay ÜN**, Bolayır B, Abilova G, Arslan E, Altınova AE, Aktürk M, Yetkin İ, Arslan M. *T1DM'de insülin yapılmaksızın hipoglisemi: Munchausen Sendromu Olgusu*. Poster bildirisi, 52. Ulusal Diyabet Kongresi, 2016
2. **Özbay ÜN**, Bolayır B, Şahin G, Kök-Taş T, Güzel-Seydim ZB, Altınova AE, Aktürk M, Yetkin İ, Törüner FB. *Obez olgularda kısa süreli kefir tüketiminin serum lipopolisakkarit (LPS) ve lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) düzeylerine etkisi*. 41. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Kongresi, 2019, S-06.