



T. C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

SAĞLIKLI BİREYLERDE ADİPOKİN DÜZEYLERİNİN  
BELİRLENMESİ, REFERANS ARALIKLARININ HESAPLANMASI,  
YAĞ ASİDİ, FOSFOLİPİD, IGF-I DÜZEYLERİ VE ANTROPOMETRİK  
ÖLÇÜMLERLE KORELASYONLARI

Dr. Yeliz GÜNEŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2012



**T. C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**SAĞLIKLI BİREYLERDE ADİPOKİN DÜZEYLERİNİN  
BELİRLENMESİ, REFERANS ARALIKLARININ HESAPLANMASI,  
YAĞ ASİDİ, FOSFOLİPID, IGF-I DÜZEYLERİ VE ANTROPOMETRİK  
ÖLÇÜMLERLE KORELASYONLARI**

**Dr. Yeliz GÜNEŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Yeşim ÖZARDA**

**BURSA 2012**

## İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	35
Bulgular	49
Tartışma ve Sonuç	61
Kaynaklar	71
Ekler	85
Teşekkür	86
Özgeçmiş	87

## ÖZET

Dünyada ve ülkemizde çağın sorunu olan obezite ve buna bağlı olarak gelişen kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet gibi birçok metabolik hastalığın patogenezinde yer aldığı düşünülen serum adipokin düzeylerindeki değişiklikler çok sayıda araştırmaya konu olmaktadır. Adipokinler yağ dokusundan kaynaklanmakta ve iskelet kası, adrenal korteks, beyin ve sempatik sinir sistemi gibi diğer birçok organla iletişim ağı içindedir. İştah, enerji dengesi, immünite, insülin direnci, anjiyogenez, kan basıncı, lipid metabolizması ve homeostazda rol oynamaktadır.

Bildiğimiz kadarıyla adipokinlerin Türk toplumunda, sağlıklı bireylerden elde edilen düzeylerini içeren sistematik bir çalışma yoktur. Bu nedenle adipositlerden salınan bu hormonların yaşa ve cinsiyete göre düzeylerini ve toplumumuz için referans aralıklarını belirlemek, biyokimyasal ve antropometrik parametreler ile arasındaki korelasyonları incelemek temel amacımızdı.

Bu çalışmaya daha önceden belirlenen referans birey kriterlerine göre ön değerlendirme yapılarak, 20-60 yaş arası 234 sağlıklı gönüllü birey (144 kadın, 90 erkek) seçilmiştir. Serum adipokin düzeyleri ELISA metoduyla (Linco Research), serbest yağ asidi (Nefa-C) ve fosfolipid ölçümleri spektrofotometrik yöntemle (Wako Chemicals GmbH), IGF-I düzeyleri ELISA metoduyla (DRG Diagnostics), biyokimyasal parametreler ise otoanalizörde (Abbott, Architect) ölçüldü. Ayrıca tüm katılımcıların antropometrik ölçümleri yapıldı. Referans aralıkları parametrik olmayan yöntemle hesaplandı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon testi ile saptandı.

Yaptığımız çalışma sonucunda erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha düşük adipokin düzeyleri belirledik. Nefa-C, fosfolipid ve IGF-I düzeyleri ise cinsiyete göre anlamlı olarak farklı bulunmadı. Adiponektin düzeyleri ALT, GGT, kreatinin, trigliserit, ürik asit, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ), subskapular ve suprailiak deri kıvrım kalınlığı, çevre

ölçümlerinden boyun, göğüs, bel, karın, el bileği ve kol çevresi ile anlamlı negatif korelasyon, Nefa-C ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. Leptin düzeyleri glukoz, total kolesterol, yaş, VKİ, vücut yağ yüzdesi, çevre ölçümlerinden kalça ve kol çevresi, deri kıvrım kalınlığı ölçümlerinden triseps, biceps ve suprailiak ile anlamlı pozitif, kreatinin, albumin, ürik asit, CK, el bileği çevresi ve boy ile anlamlı negatif korelasyon gösterdi. Rezistin ise sadece albumin ve ürik asit ile anlamlı negatif korele bulundu.

Sağlıklı erişkinlere ait değerler Bursa popülasyonundan elde edilmiş olup, bu değerlerin diğer bölgelerden elde edilen bilgilerle karşılaştırılabileceğini, mümkünse birleştirilebileceğini ve Türk popülasyonuna ait adipokinler için referans aralıklar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Adipokinler, referans aralık, Bursa, Türk popülasyonu, biyokimyasal ve antropometrik parametreler.

## SUMMARY

### **Determination of Adipokine Levels, Calculation of Adipokine Reference Intervals and its Correlation with Fatty Acid, Phospholipid, IGF-I Levels and Anthropometric Measurements in Healthy Individuals.**

Changes in serum adipokine levels are subject of many research and thought to be in the pathogenesis of obesity, the disease of our age in our country and in the world, and many metabolic diseases that arise from obesity such as cardiovascular disease, metabolic syndrome, hypertension and diabetes. Adipokines are originated from the fat tissue and are in a communication web with many organs such as the skeletal muscle, adrenal cortex, brain and sympathetic nervous system. It plays role in appetite, energy balance, immunity, insulin resistance, angiogenesis, blood pressure, lipid metabolism and homeostasis.

To our knowledge, there is no systematic study about the levels of adipokines of healthy individuals in Turkish population. Therefore, our aim was to determine the reference intervals and levels of these hormones secreted from the adipocytes according to age and gender and to examine the correlations between these hormones, biochemical and anthropometric parameters for our population.

234 (144 women, 90 men) healthy volunteers between ages 20-60 are selected for this study according to the reference individual criteria determined prior to the study. Serum adipokine levels (Linco Research) and IGF-1 levels (DRG Diagnostics) were measured with ELISA. Free fatty acid (Nefa-C) and phospholipid levels were measured with spectrophotometer (Wako Chemicals GmbH). Biochemical parameters are measured with autoanalyzer (Abbott, Architect). In addition, anthropometric measurements of all volunteers were taken. Reference intervals are calculated with non-

parametric method. The relation between variables are determined with Pearson correlation test.

As a result of our study, we determined that adipokine levels of men were significantly lower than that of women. Differences in Nfya-C, phospholipid and IGF-1 levels were found to be not significant according to gender. Significant negative correlation was found between adiponectin levels and ALT, GGT, creatinine, triglyceride, uric acid, height, weight, body mass index (BMI), subscapular and suprailiac skinfold thickness and the girth of neck, chest, waist, abdomen, wrist and arm. Significant positive correlation was found between adiponectin levels and Nfya-C. Leptin levels showed significant positive correlation with glucose, total cholesterol, age, BMI, body fat percentage, girth of hip and arm and triceps, biceps and suprailiac skinfold thickness. Leptin showed significant negative correlation with creatinine, albumin, uric acid, CK, height and wrist girth. Resistin levels showed significant negative correlation with only albumin and uric acid.

The values belonging to healthy adults are obtained from population of Bursa and we think that these values can be compared and combined with other values obtained from other regions to produce reference intervals for adipokines that belongs to Turkish population.

**Keywords:** Adipokines, reference interval, Bursa, Turkish population, biochemical and anthropometric parameters.

## GİRİŞ

Obezite, vücudun gereksiniminden fazla enerji içeren gıda alımı nedeniyle yağ dokusu oranında artış olması ve bunun sonucunda da vücut ağırlığının artması olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda özellikle yeme alışkanlığındaki değişikliklerle obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların insidansında artış gözlenmektedir (1). Özellikle artan yağ kitlesi ile tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon ve astım gibi pek çok hastalığın ortaya çıkması bu durumu ispatlamaktadır.

Günümüzde adipoz doku, yalnızca enerji deposu değil, aynı zamanda metabolizmanın kontrolünde rolü olan hormonal olarak aktif bir sistem olarak kabul edilmektedir (2). 'Adipokinler' terimi dokuların işlevlerini etkileyebilecek bir dizi adiposit-türevi biyolojik olarak aktif molekülü ifade etmek üzere geliştirilmiştir. Bu hormonların enerji homeostazı, glukoz ve lipid metabolizması, üreme fonksiyonu, kardiyovasküler ve bağışıklık sistemi gibi birçok alanda önemli rolleri bulunmaktadır ve beslenme durumuyla direkt ilişkili olup beyin, karaciğer ve iskelet kası da dahil olmak üzere organ sistemleri üzerine direkt etkileri gösterilmiştir (3).

Ülkemizde ve yurt dışında adipokinlerin düzeylerini yaşa ve cinsiyete göre belirleyen çalışmalar yapılmıştır. Ancak adipokinlerle ilgili ticari kit üreticilerinin ve değişik coğrafi bölgelerde yapılan birkaç çalışmanın dışında kabul edilmiş bir referans değer ve aralığı bulunmamaktadır. Referans aralıklar sağlık ve hastalıkla ilgili klinik değerlendirmede büyük önem taşımaktadır; klinisyen hekimlere sağlıklı ve hasta bireyleri ayırmada, hastalıkla ilgili durumun değerlendirilmesinde yardımcı olurlar. IFCC her laboratuvarın kendi referans değerlerini üretmesi gerektiğini vurgulamaktadır (4). Ancak her laboratuvarın referans aralıklarını hesaplaması zor olduğu için büyük çoğunluğu kaynaklardaki veya ticari kitlerdeki referans değerlerini kullanmaktadır (5).

Çalışmamızda sağlıklı popülasyonda adipokinlerin yaşa ve cinsiyete göre düzeylerini, referans aralıklarını ve bu hormonların IGF-I, yağ asidi,



fosfolipid serum düzeyleri ile antropometrik parametrelerle arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Geçerli referans aralıklarının ortaya konulması ile gelecekte yapılacak araştırmalara ışık tutulabilecek ve toplum sağlığı açısından riskli durumlar belirlenerek önlemler alınması sağlanacaktır. Ayrıca hastalıkların tanı ve takibinde kullanılan testlerin güvenle değerlendirilmesi mümkün olacaktır.

### **Yağ Dokusu ve Yağ Hücreleri**

Yağ dokusu yağ dokusunun özel bir tipidir ve adipositlerden oluşur. Normal ağırlıktaki bir insanda, erkeklerde vücut ağırlığının %15-20'sini, kadınlarda ise vücut ağırlığının %20-25'ini oluşturmaktadır.

Yağ dokusu enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı olarak, boyutları sürekli değişkenlik gösteren bir dokudur. Yağ hücrelerinin enerji depolama ve salgılama süreci karışık mekanizmalar tarafından kontrol edilir. Yağ hücreleri ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılayarak endokrin, otokrin ve parakrin yolla diğer hücrelerle iletişim içindedir (6).

Yağ dokusu kahverengi (multiloküler) ve beyaz (uniloküler) olmak üzere ikiye ayrılır. Kahverengi yağ hücreleri sitoplazmalarında içerdiği çok sayıda mitokondrileri, erişkinde çok az sayıda bulunması ve termoregülasyonda görev alması ile beyaz yağ dokusundan farklılaşır. Beyaz yağ dokusu, visseral yağ (karın boşluğundaki iç organların çevresi) ve subkutan yağ (deri altı) olmak üzere iki kısımda incelenir. Visseral yağ, total vücut yağının %10 kısmını oluşturur ve yaşla beraber bu oran %20'lere çıkabilir. Subkutan ve visseral yağ arasında hücre hacmi, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama fonksiyonları bakımından farklılıklar vardır (Tablo-1). Visseral yağ dokusunun venöz drenajı portal sistemdir ve salgılanan yağ asitleri doğrudan karaciğere giderek glukoneogenezle diğer enerji kaynaklarına ya da lipoproteinlere dönüştürülerek tekrar kana verilir (7).

**Tablo-1:** Visseral ve subkutan yağ dokusunun karşılaştırılması.

	<b>Visseral yağ</b>	<b>Subkutan yağ</b>
<b>Hücre büyüklüğü</b>		Daha büyük
<b>Adrenalin ve noradrenaline bağlı lipolitik etki</b>	Daha fazla	
<b>Adrenerjik <math>\beta 1</math> ve <math>\beta 2</math> reseptör mRNA'sı</b>	Daha fazla	
<b>Adrenerjik <math>\alpha 2</math> reseptör sayısı</b>		Daha fazla
<b>Lipolitik aktivite</b>	Daha fazla	
<b>İnsüline cevap</b>		Daha fazla
<b>İnsülin reseptörü sayısı</b>	Daha fazla	
<b>Glikokortikoid reseptörü sayısı</b>	Daha fazla	
<b>İnterlökin-6 miktarı</b>	2-3 kat daha fazla	
<b>Leptin mRNA düzeyi</b>		Daha fazla
<b>İnsülin reseptör substrat-1 düzeyi</b>		Daha fazla
<b>Apoptozis-2* düzeyi</b>	Daha fazla	
<b>Depolanan yağ miktarı</b>		Daha fazla

\* **Apoptozis-2:** TNF- $\alpha$  aracılığı ile hücre ölümünü inhibe eden protein.

Yağ hücrelerinin hamileliğin 15. haftasından sonra, fibroblastlardan preadipositlere dönüşümü mitozla çoğalarak olur. Yaşamın ilk iki yılında preadipositlerden yağ hücreleri oluşur, büyüklük ve sayı olarak en çok bu zamanlarda değişime uğrarlar (6). Puberteye kadar yağ hücre sayısı artışı devam eder. Ergenlikten itibaren yağ hücresinde mitoz görülmez ve hücreler sayısal olarak artış göstermez. Sadece büyüklükleri değişime uğrar. Bu nedenden ötürü puberte öncesi obezite hiperplastik (hücre sayısı ve büyüklük artışı), puberte sonrası hipertrofik (hücre çapı ve hacminde artış)'dir.

### **Yağ Hücrelerinin Fonksiyonları**

Yağ hücresi ve dokusu, pasif enerji deposu ve aktif metabolik bir endokrin organ olarak görev yapar (2). Yağ hücresi membranında ve sitoplazmasında çeşitli hormon ve sitokinlere ait reseptörler bulunur. Bu

reseptörlerin uyarılması ile oluşan sinyaller hücre fonksiyonlarını stimüle veya inhibe ederek düzenlemektedir (6). Yağ hücresinin başlıca görevleri:

1. Enerji depolama
2. Sinirsel ve hormonal yolla metabolik kontrolü sağlama
3. Yağda eriyen vitaminleri depolama
4. Fiziksel koruma sağlama
5. Termogenezis

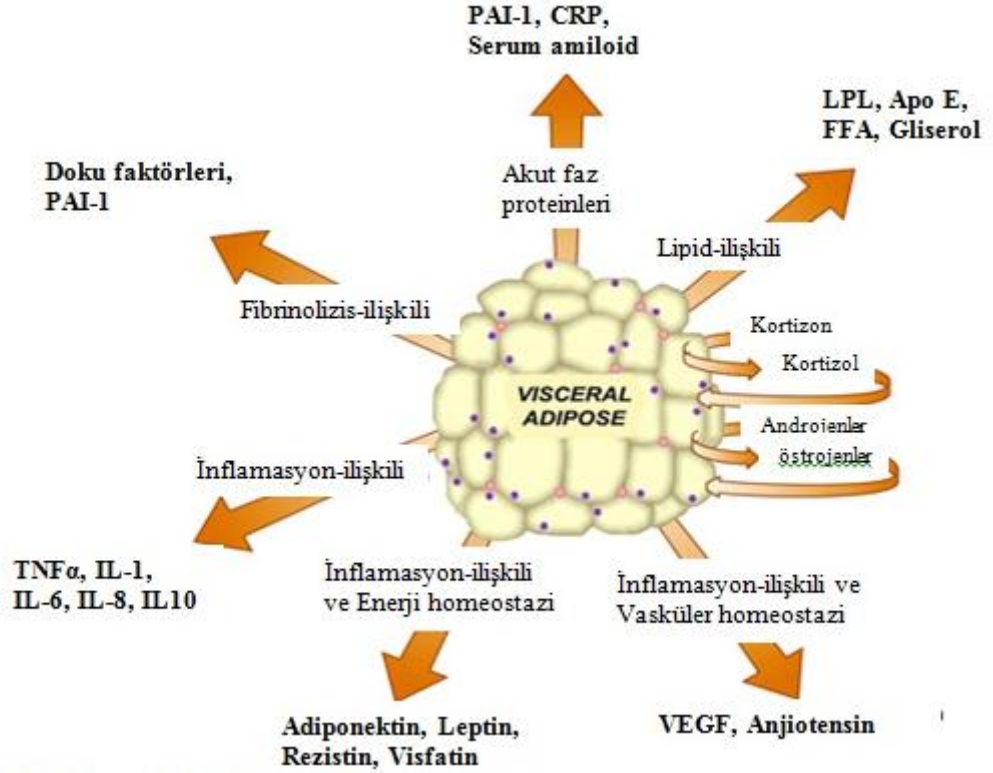
Yağ dokusu vücutta en büyük enerji kaynağıdır ve bu enerji, açlıkta ve ihtiyaç duyulduğunda hızla dolaşıma yağ asitleri şeklinde geçebilecek trigliserit halinde depolanmıştır. Yağ hücrelerinden enerjinin, salgılandığı hormon ve sitokinlerinin dolaşıma geçişi hormonal sinyallerle kontrol edilir (8) (Tablo-2).

**Tablo-2:** Yağ hücresine lipolitik ve lipojenik etkide bulunan maddeler.

<b>Lipolizi uyaranlar</b>	<b>Lipogenezi uyaranlar</b>
Leptin	İnsülin
GH	Adipsin
ACTH	Glukagon
TNF- $\alpha$	IGF-I ve 2
$\beta$ 1, $\beta$ 2, $\beta$ 3 adrenerjik uyaranlar	Prostaglandinler
TSH	Anjiotensin II
Tiroksin	$\alpha$ -2 adrenerjik uyaranlar
Nikotinik Ajanlar	Kortizol

TNF- $\alpha$ : Tümör nekrozis faktör- $\alpha$ , GH: Büyüme hormonu, ACTH: Adrenokortikotropik hormon, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, IGF-I ve II: İnsülin benzeri büyüme faktörü.

Yağ hücresinden salgılanan leptinin keşfiyle yağ hücresinin sinir sistemini etkilediği de saptanmıştır. Yağ hücresinden leptinden başka, adiponektin rezistin, TNF- $\alpha$ , adipsin, IL-6, plazminojen aktivatör protein-1 (PAI-1), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ), anjiotensinojen, asilasyon-stimüle protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), prostoglangin-I 2 (PGI 2), prostoglandin-F2alfa (PGF2 $\alpha$ ) gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır (9) (Şekil-1).



**Şekil-1:** Yağ hücresinden salgılanan ürünler.

### Adiponektin

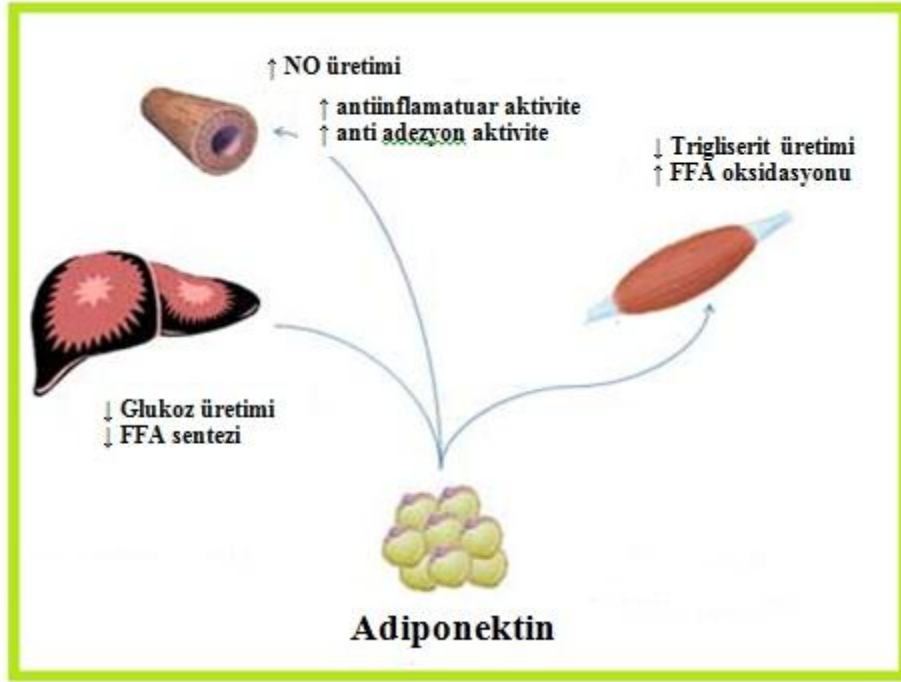
1995 ve 1996 yıllarında farklı gruplar tarafından bulunan ve bu nedenle de farklı adlandırılan adiponektinin diğer sinonimleri şunlardır: "adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)", "adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)", "adipoQ" ve "gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28)". İnsan adiponektin geni kromozom 3q27'de olup bu alan metabolik sendrom ve tip 2 diyabetle de ilişkili bulunmuştur. Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aminoasitlik bir polipeptid olan adiponektin sinyal alanı, kollajen yapının hakim olduğu bir N-terminal kısım, bir değişken kısım ve globuler yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. İnsan plazmasında adiponektin başlıca 3 formda bulunur; trimer, heksamer ve yüksek molekül ağırlıklı form (10). Dolaşımdaki total plazma proteinlerinin %0.01'ini oluşturur (11) ve farklı toplumlarda, farklı metotlarla ölçülen çalışmalarda plazma düzeyleri değişiklik göstermektedir. Birçok üretici

tarafından çeşitli ölçüm yöntemleri (yarışmalı RIA, sandviç ELISA) geliştirilmiştir ve tüm testlerin tayin limiti, doğrusallığı ve kesinliği değişiklik gösterir (3).

Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. Visseral obeziteli insanlarda plazma adiponektin seviyelerinde insülin direnci ile korele kısmi düşüş kaydedilmiştir. Visseral yağlanması olan bireylerde plazma seviyelerinde meydana gelen düşüşün mekanizması tam olarak açıklık kazanmamakla birlikte visseral adipoz dokudan adiponektin sentez ve sekresyonunu inhibe edici faktörler salınıyor olabilir (12).

Plazma adiponektin konsantrasyonu vücut kitle indeksi ile negatif korele olduğu, obezitede dolaşımdaki düzeyi azalırken kilo verildiğinde düzeyleri arttığı gösterilmiştir (11). Kilo vermeksizin yapılan egzersizin insülin direncinde iyileşmeye yol açmasına karşın adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (13). Adiponektin açlıkta daha yüksek konsantrasyonda iken yemekten sonra düzeyleri düşer (10). Adiponektinin diyetle bağlı obezitenin erken safhasında henüz küçük adipozitler aktifken arttığı, adipozitlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir (11). Adiponektin direkt olarak kilo kaybına yol açar ve bu özelliği besin alımını azaltmasından çok termogenezi artırması şeklinde olmaktadır (14).

Adiponektin karaciğerde insülin duyarlılığını artırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışı azaltır, yağ asidi oksidasyonunu artırır ve karaciğerde glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır (15). Çizgili kasta ise glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini artırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar. Dolayısıyla insülin duyarlılığını artırıcı etkiye sahiptir (14) (Şekil-2).



**Şekil-2:** Adiponektinin metabolizma üzerindeki bazı etkileri.

Yapılan çalışmalar düşük plazma adiponektin seviyelerinin, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom gibi çeşitli durumlarla sıklıkla birlikte seyrettiği gösterilmiştir (16).

Adiponektinin dolaşım seviyelerinde cinsiyete göre farklılık bulunmaktadır; kadınlar, erkeklere göre daha yüksek plazma adiponektin seviyesine sahiptir. Seks hormonlarından östrojen ve progesteron gibi hormonların plazma adiponektin seviyeleri üzerindeki regülasyonu halen tartışmalıdır (17,18).

Adiponektin düzeyleri vücut yağ oranı, bel-kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir (17). Adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total ve LDL-kolesterol konsantrasyonları, trigliserit ve ürik asit düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL-kolesterol düzeyiyle pozitif korelasyon gösterir (17). C-reaktif protein düzeyleri ile de adiponektin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (19). Prolaktinin adiponektin üzerinde negatif, bromokriptinin ise uyarıcı özelliği bulunmaktadır. Ayrıca soğuğa maruz kalınması, adrenalectomi ve IGF-I adiponektin düzeyini artırır (20,21). İnsülin, glukokortikoidler, testosteron,

beta-adrenerjik agonistler ve TNF- $\alpha$  ise adiponektini baskılar (20). Soya proteini (22), balık yağı (23) ve linoleik asit (24) gibi bazı diyet faktörlerinin plazma adiponektin seviyelerini artırdığı ve bu faktörlerin alınımının diyabet gelişimine karşı koruyucu etkisi bulunduğu savunulmaktadır. Öte yandan karbonhidrattan zengin diyetin plazma adiponektin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (25). Oksidatif stresin adiponektin ekspresyonunu azalttığı savunulmaktadır (26). Plazma adiponektin seviyeleri cinsiyet, yaş ve yaşam şekli gibi birçok faktör tarafından etkilenmektedir.

## **Leptin**

Leptin vücut yağ miktarının kontrol ve düzenlenmesinden sorumlu, insanda enerji harcanmasının homeostazisini kontrol eden bir protein olarak bilinmektedir. Leptin 167 amino asit içeren, 16 kDa molekül ağırlığında, yağ hücresi ve bir çok dokudan salgılandığı saptanan, plazmada belirli bir kan düzeyi bulunan kanda serbest ve proteine bağlı olarak taşınan bir polipeptittir (27). Leptin organizmadan böbrekler tarafından dolaşımdan alınarak idrarla atılır. Leptin, başlıca adipozitlerden salgılanmakta olup, hem dolasımda hem de serebrospinal sıvıda bulunur. Kan-beyin bariyerini doyurulabilir bir transport sistemiyle geçer (28). Yağ dokusu dışında leptin salgılanması ile ilgili yayınlar henüz çok yenidir ve bu dokulardaki fonksiyonları da tam olarak bilinmemektedir

İnsan ve memeli organizmasında leptin üretim yerleri (27-29);

1.Asıl üretim yerleri: Yağ dokusu hücreleri:

- a) Visseral yağ hücreleri
- b) Subkutan yağ hücreleri
- c) Kahverengi yağ hücreleri

2. Diğer üretim yerleri: Plasental trofoblastlar, kalp, kemik, saç follikülü gibi fetal doku hücreleri, mide fundus epiteli

Leptin fizyolojik ve fizyopatolojik olarak vücut ağırlığının düzenlenmesinde ve obezitenin tedavisinde yeni bir ufuk gibi görünmektedir.

Leptin Latince leptos kelimesinden türetilmiş olup zayıflatıcı anlamına gelmektedir (30).

İnsanda leptin geni 7q31 kromozomunda yerleşiktir ve leptin yağ hücrelerinde ob-gen tarafından mRNA' ya kodlanarak üretilir (31). Leptin negatif feedback mekanizmasıyla ve kan yoluyla hipotalamusu etkileyerek vücutta yağ dokusu miktarını ve besin alımının azaltırken enerji harcanmasını artırır. Salgılanması adipoz doku kitlesi ve nutrisyonel durumla direkt olarak ilişki göstermektedir. Düzeyleri en iyi vücut kitle indeksi ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon içindedir (32). İnsanda vücut yağ dokusu miktarı arttıkça leptin miktarı da artar. Obezlerde normale göre yaklaşık iki misli daha fazla leptin düzeyi vardır (33). Visseral yağ dokusuna göre subkutan yağ dokusunda üretimi 2 kat daha fazladır.

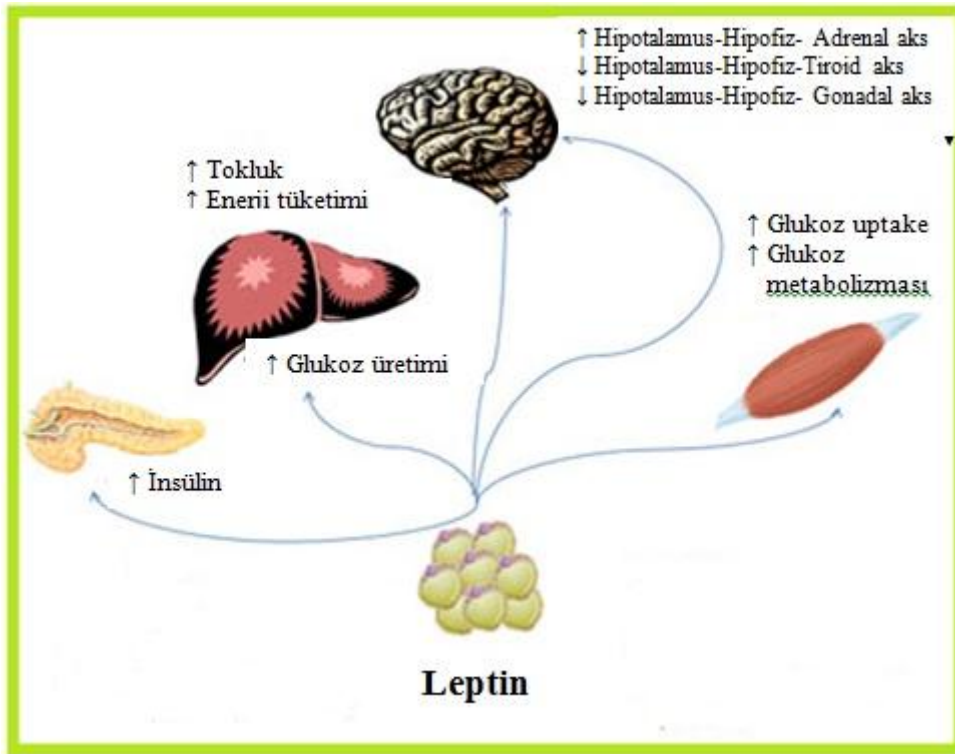
Beyinde açlık ve tokluk merkezleriyle ilişki içinde olan leptin vücut ağırlığı, enerji dengesi ve besin alınmasının düzenlenmesiyle görevlidir. Öncelikli rolü, enerji fazlalığından ziyade enerjinin yeterliliği açısından bir metabolik sinyal olarak görev görmesidir. Hipotalamusa ulaşan leptin sinyali yağ depolarının dolu olduğunu bildirerek oreksijenik peptidlerin ekspresyonunu, özellikle nöropeptid Y'yi baskımlarken, anoreksijenik peptidlerin ekspresyonunu arttırarak besin alımının azalmasını ve enerji sarfının artışı sağlar (30). Enerji sarfını arttırması leptinin norepinefrin üretiminde artış yapması ve bu şekilde sempatik sinir sistemini aktive etmesinin sonucudur (34). Leptin lipolizi uyarmaktadır. Kalori kısıtlaması ve kilo verimini takiben düzeylerinde hızlı düşme görülür. Bu düşüş, iştah artışı ve enerji sarfında azalmayı da içeren, açlığa fizyolojik uyum cevabıyla ilişkilidir. Sonuçta leptin besin alımını ve yağ depolanmasını azaltır ve enerji sarfını da arttırarak obezite gelişmesine direnç sağlar.

Leptinin pankreas beta-hücrelerinde leptin reseptörünü direkt olarak etkileyerek insülin sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Leptin insülin antagonisti gibi çalışarak yağ hücrelerinde lipogenezi kısıtlar (35). Yapılan çalışmalarda uzun süreli hiperinsülinemide plazma leptininin arttığı bulunmuştur. Buradan insülinin leptin üretimini yağ hücrelerinde ob-geni



stimüle ederek indirekt yolla arttırdığı söylenebilir (36). Leptin yokluğunda hayvanlarda ve insanda obezite ve tip 2 diyabet geliştiği bilinmektedir.

Leptin yağ hücresinde yağ dokusu trigliserit depolama miktarını sabit tutmaya çalışarak TNF- $\alpha$  ile birlikte dengeler (30). Leptinin yağ hücresinde glukoz homeostazisini geliştirici ve lipit metabolizmasını inhibe edici etkisi vardır, fakat bu etkilerin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir (27). Leptin hücrede yağ asidi sentezleyen enzimlerin (malonil-CoA, karnitil açiltransferaz-I) inhibisyonunu sağlamakta, mitokondrial  $\beta$ -oksidasyonu azaltmakta, yağ asidi kullanımını artırarak hücre içi yağ asidi konsantrasyonunu azaltmaktadır. Ayrıca leptinin plazma total kolesterol, trigliserit ve glukoz düzeyini azalttığı (37) ve non esterifiye yağ asitleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (38) (Şekil-3).



**Şekil-3:** Leptinin metabolizma üzerindeki etkileri.

Leptin her iki cinste de üreme sistemi hormonlarının (östrojen, progesteron ve testosteron gibi) salgılanmasını stimüle eder. Leptinin pubertenin başlamasını tetikleyen önemli bir sinyal proteini olduğu vurgulanmaktadır (39). Kadınlarda leptin düzeyleri erkeklerden daha

yüksektir. Ayrıca kadınlardaki leptin seviyeleri menstrüel siklus esnasında değişim göstermektedir; leptin seviyeleri ovülasyonda en yüksek seviyelere çıkmakta, luteal fazda yüksek kalmakta ve mestrüasyondan önce düşmektedir (40). Erkeklerde plazma leptin seviyeleri kan testosteron seviyeleri ile ters orantılıdır bu da leptin ekspresyonuna testosteronun negatif etkisi olarak düşünülebilir (41). Dolayısıyla yaşlanmayla birlikte erkeklerde testosteronun azalmasına bağlı olarak erkeklerdeki seviyesinde artma oluşur, kadınlarda ise menapoz sonrası leptin seviyelerinde azalma meydana gelir.

Leptin salınımı diüurnal ritme sahiptir; gece pik yaparken sabah saatlerinde en düşük düzeydedir. Bu ritmik salınım yeme zamanlarına göre değişebilir (42). Akut ve kronik egzersizin serum leptin seviyesine etkisi yoktur, ancak açlıkta leptin seviyesi azalır (43).

### **Rezistin**

Rezistin 12,5 kDa ağırlığında sisteinden zengin 114 aminoasitlik bir polipeptiddir. Rezistin mRNA'sı 20 aminoasitli bir sinyal dizisi içerir. Sekrete edilen 94 aminoasitlik kısımda 11 sistein kalıntısı bulunmaktadır. Rezistin disülfid dimerleri şeklinde sekrete edilir ve her dimerizasyon için tek bir sistein içermektedir (44).

Rezistin Resistin like molecules (RELM) denilen bir protein ailesine aittir. Bu gruba ait 3 farklı protein RELM- $\alpha$ , RELM- $\beta$  ve rezistindir. Bu ailenin karakteristik özelliği C-terminal ucunda sisteinden zengin bir segment olmasıdır. RELM- $\alpha$ 'nın alerjik olaylarla, RELM- $\beta$ 'nin ise özellikle intestinale spesifik olduğu gösterilmiştir (45).

Farelerde rezistin, yağ dokusu miktarı ve adiposit farklılaşmasına bağlı olarak primer beyaz yağ dokusunda eksprese edilir (46). İnsanda rezistinin başlıca kaynağının adipoz dokuyu infiltre eden makrofajlar olduğu düşünülmektedir (47). Akciğer, plasenta ve pankreasın  $\beta$  hücrelerinde de daha düşük seviyelerde eksprese edilmektedir (48,49). Ekspresyonunu inflamatuvar süreçler, glikokortokoidler ve lipopolisakkaritler artırırken, TNF- $\alpha$ ,  $\beta$  adrenerjik uyarı ve PPAR- $\gamma$  ise azaltmaktadır (45).

Beyaz yağ dokusunda rezistin gen ekspresyonu, kahverengi yağ dokusundan daha fazladır. Meme dokusunda rezistin mRNA'sının ekspresyonu azdır. Bunun nedeninin memenin kendi özel yağ dokusundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Gonadlarda rezistin mRNA'sının ekspresyonu yüksek seviyede iken bu cinsiyete ve depo yağ oranına göre değişmektedir (50).

Rezistin, antidiyabetik bir ilaç olan thiazolidinedionların (TZD) mekanizması araştırılırken bulunmuştur. TZD özellikle yağ hücresinde (3T3-L1 yağ hücresi) belirgin olarak farklılaşma sağlayan, hücre içine yağ asidi alımını artıran, plazma serbest yağ asidi miktarını azaltan ve insüline duyarlılığı artıran antidiyabetik etkili bir ilaçtır.

TZD'ların fonksiyonel özellikleri (51):

- Yağ hücresinde nükleer reseptörlerle birleşir
- Peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) affinitesini artırır
- İnsüline hassasiyeti düzenler

TZD'lar antidiyabetik etkilerini PPAR- $\gamma$  üzerinden gösterirler, 3T3-L1 yağ hücrelerinde rezistin miktarında ve rezistin mRNA'sı ekspresyonunda *in vivo* ve *in vitro* koşullarda azalmaya neden oldukları görülmüştür (52). Ayrıca TZD tedavisinin insülin direncine neden olan adiposit genlerini down regülasyona uğrattığı gösterilmiştir (50). 3T3-L1 yağ hücresi, insülin ile stimüle edildiğinde, glukoz alımı (transportu) belirlenebilen ve ölçülebilen model hücre olarak kullanılmaktadır (51). Bu hücreler ile otokrin ve parakrin mekanizmaları açıklayan kültür çalışmaları, rezistinin keşfine neden olmuştur. 3T3-L1 hücreleri adipogenez sırasında rezistin mRNA'sının indüklenmesiyle rezistin sentezi yaparlar (51,52).

Obez farelerde anti-rezistin antikorlarla rezistin nötralize edildiğinde glukoz toleransının ve insülin duyarlılığının arttığı, normal farelerde ise intraperitoneal rezistin enjeksiyonunun glukoz intoleransını uyardığı ve hiperinsülinemiye neden olduğu görülmüştür (45). İnsülin direnci olan hayvan modellerinde rezistin ekspresyonunun arttığı (53) gösterilirken, insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda insülin direnciyle ilişkisi bulunamamıştır.

Rezistin *in vivo* koşullarda glukoz toleransını bozmaktadır. Hipergliseminin de rezistin ekspresyonunu uyarıcı etkisi olduğu ve insülinin 3T3L1 adipositlerde rezistin gen ekspresyonunu baskıladığı görülmüştür (54). Rezistinin insülinin yağ dokusuna glukoz alımını uyarıcı etkisini nötralize ettiği bilinmektedir (50).

IGF'nin adipogenezisi uyardığı ve rezistin gen ekspresyonunu azalttığı bilinmektedir (55). Çocuklarda rezistin seviyeleri pubertal gelişimle korelasyon gösterirken, diğer metabolik parametrelerle korelasyon göstermediği bildirilmiştir (56).

Rezistinin hayvan modellerinde proinflamatuvar sitokinleri upregüle ettiği ve inflamasyonu uyardığı görülmüştür (57). Tüm bu bulgular rezistinin ateroskleroz patogenezinde direkt rolü olduğunu düşündürmektedir (58).

### **Adipokinler ve Yağ Asitleri**

Yağ asitleri alifatik zincire sahip kimyasal formülü  $CH_3(CH_2)_nCOOH$  ( $n=2-22$ ) olan düz zincirli monokarboksilik asitlerdir. Triaçilgliserol bünyesindeki esterleşmemiş yağ asitleri vücudun ana enerji kaynağı olarak işlev görürler ve karaciğer, kas gibi birçok doku tarafından okside edilebilirler. Yağ asitleri ayrıca glikolipit, fosfolipit gibi yapısal membran lipitlerinin komponentleridir (59). Yağ asitleri zincir uzunluklarına göre kısa, orta ve uzun, doymuşluk durumlarına göre ise doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri olarak sınıflandırılmaktadır (60,61).

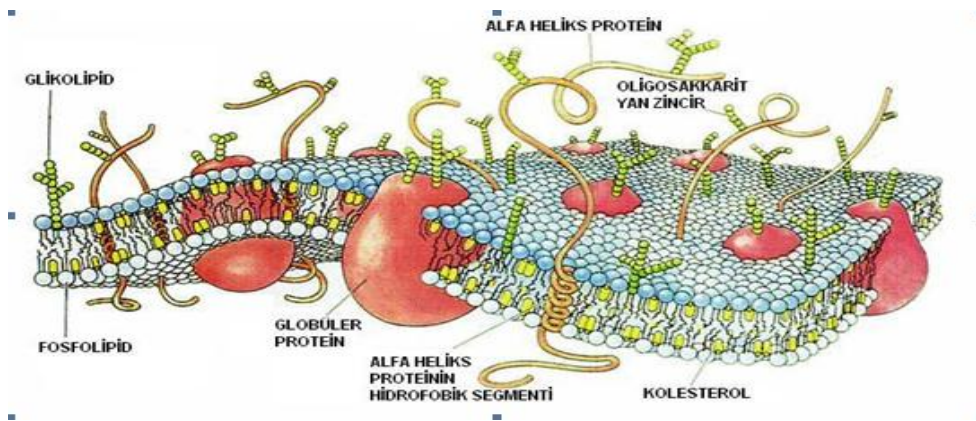
Yağ asitleri dolaşımda, esterleşmiş veya serbest halde bulunabilir (62). Plazmada bulunan yağ asitlerinin %90'ından fazlası lipoproteinlerin yapısındaki yağ asidi esterleri (özellikle triaçilgliserol, kolesterol esterleri ve fosfolipitler) şeklinde bulunur. Esterifiye olmamış yağ asitleri toplam yağ asitlerinin %8–10'u kadardır ve dolaşımda albümine bağlı olarak taşınırlar (59). İnsan kanında (plazmada) serbest yağ asitlerinin normal düzeyleri 8-25 mg/dL'dir (0,3-0,9 mmol/L) (60). Plazmada taşınan serbest yağ asidi miktarı çok fazladır ve fizyolojik enerji gereksinimlerine (egzersiz ve fiziksel aktivite),

kan şekeri düzeyine ve epinefrin salınımına yol açan psikolojik strese oldukça duyarlıdır.

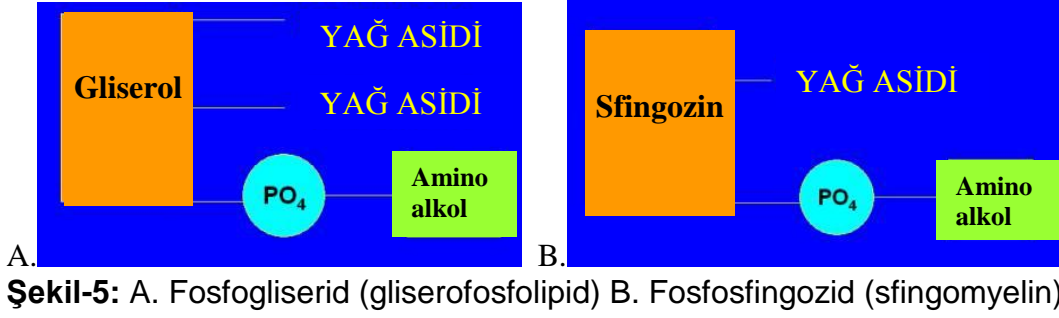
Yağ asitleri adiponektin, leptin ve rezistin gibi adipokinlerin ekspresyonunu ya transkripsiyon faktörleri ile doğrudan ya da yağ asidi oksidasyonu, sentezi ve depolanması gibi muhtemel olarak bilinmeyen mekanizmalar yoluyla dolaylı şekilde etkileyebilmektedir. Yağ asitleri yağ dokusunun ana bileşenleri olduğundan, adipokinlerin ekspresyonunda farklı yağ asitlerinin biyolojik etkilerinin belirlenmesi temel önem taşımaktadır. Ayrıca, yağ asitleri ile adipokinler üzerindeki etkileri düzenlemek ve adipokinlerin zararlı etkilerine karşı müdahale edebilmek için kesin mekanizmaları tanımlamak önemlidir (63).

### Adipokinler ve Fosfolipidler

Biyolojik membranların en önemli bileşenleridir (Şekil-4). Olgun eritrositler hariç tüm hücreler fosfolipid sentezlerler. Gliserol veya sfingozine bağlanmış bir alkolden oluşan polar ve iyonik bileşiklerdir. Yağ asitleri gibi fosfolipidler de amfipatiktirler. Yani herbiri hidrofilik bir başa (fosfat grubu ve ona bağlı serin, etanolamin, kolin vb.) ve uzun hidrofobik bir kuyruğa sahiptir; yağ asiti zinciri (64,65) (Şekil-5).



Şekil-4: Biyolojik membranların bileşenleri.



Hücre membranı yapıtaşı olmak dışında fosfolipidler; hücre içi sinyal iletiminde, bazı reseptörlerin aktivasyonunda, sürfaktanın oluşumunda, myelin kılıf oluşturulmasında ve pıhtılaşma sistemi gibi birçok değişik alanda önemli rol oynamaktadır (66,67).

Fosfolipidlerin yağ asidi içeriğine bakıldığında; fosfotidilkolin'nin bir nolu karbonunda genellikle palmitik (16:0) veya stearik asit (18:0); iki nolu karbonunda oleik (18:1), linoleik (18:2) ve linolenik (18:3) asitler bulunur (65). Fosfotidiletanolamin birinci karbon atomuna bağlı yağ asidi doymuş, ikinci karbon atomuna bağlı yağ asidi doymamış (araşidonik asid, omega-6 esansiyel yağ asidi) haldedir (64, 65). Fosfotidilinositol tamamına yakını birinci karbondan daima stearik (18:0) asit, ikinci karbondan daima araşidonik asit (20:4) bulundurur. Böylece membranlarda araşidonik asit deposu olarak işlev görür ve gerekli olduğu zaman prostoglandin sentezi için substrat sağlar. Sfingomyelindeki en sık yağ asitleri ise palmitik asit, stearik asit, lignoserik asit, nervonik asitlerdir (67).

Yağ asidi içeren selüler ve subselüler membran fosfolipidleri, diyetdeki yağ kompozisyonuna bağlıdır. Doymuş yağ asitleri membran akışkanlığını artırırken doymamış yağ asitleri azaltmaktadır. Membran akışkanlığı biyolojik açıdan anahtar faktördür çünkü bazı transport sistemleri (GLUT-4), reseptörler ( $\beta$  adrenerjik, insülin) ve enzim aktiviteleri (adenilat siklaz) membran viskozitesine bağlı olarak değişebilmektedir. Ayrıca diyetdeki yağ asidi sadece membran fosfolipidlerinin yağ asidi kompozisyonunu değil, aynı zamanda adipoz dokudaki yağ asidi kompozisyonunu ve miktarını etkilediği gösterilmiştir ve bu nedenle adipokinlere bağlı olarak metabolik süreci modüle edebildiği düşünülmektedir (68).

## Adipokinler ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü - I

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi, 3 ligandı (İnsülin, IGF-I, IGF-II), 3 reseptörü (İnsülin reseptörü, IGF-I reseptörü ve Manno-6-fosfat IGF-II reseptörü) ve 6 insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP)'i içerir (69). IGF-I ve IGF-II'nin molekül ağırlıkları yaklaşık 7 kDa'dur. IGF-I 70 aminoasit içeren bazik bir peptittir, IGF-II ise 67 aminoasit içeren nötral bir peptittir. IGF-I ve IGF-II üç disülfid köprüsü olan tek zincirli molekülüdür (70). İnsülin benzeri büyüme faktörleri yapısal olarak proinsülin formuna sahip olduklarından, metabolik olarak da hipoglisemiye neden olmalarından dolayı insüline benzemektedirler (71).

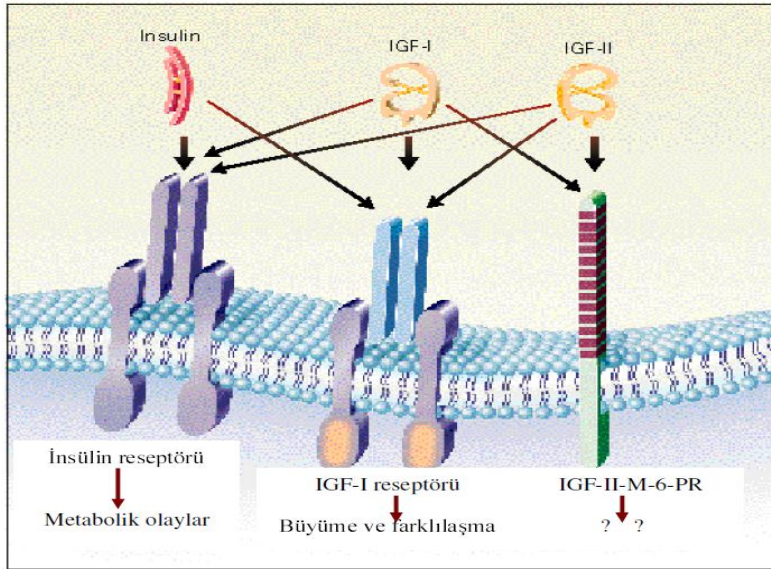
IGF'ler hemen hemen tüm dokularda sentez edilse de esas olarak karaciğer (72) olmak üzere yağ dokusu gibi bazı dokular, endotel ve vasküler düz kas hücrelerini kapsayan değişik hücrelerde IGF-I üretimine katkıda bulunur (69,72). Bunun yanında GH birçok dokudan IGF sentezi ve salınımını düzenleyerek hormonun otokrin ve parakrin etkilerini değiştirir (73).

IGF-I'in serum konsantrasyonu genellikle GH'un 24 saatlik ortalama serum konsantrasyonuna paraleldir (72). Kan IGF konsantrasyonu 300-600 ng/mL aralığında olup yaşa bağlı olarak değişmektedir (71,74). GH'un pulsatil salınımına karşın serum IGF-I düzeyi daha stabildir; GH kanda plazma proteinlerine zayıf olarak bağlanır bu nedenle dokuya hızlı geçer ve kandaki yarılanma süresi 20 dakikadan daha kısadır. Aksine IGF-I taşıyıcı proteinlere daha sıkı bağlanır ve yarı ömrü yaklaşık 20 saattir ve bu durum IGF-I'i GH eksikliği/fazlalığı olan bireylerin tanı ve takibi için iyi bir belirleyici yapmaktadır (75).

BP'ler IGF'leri proteolitik degradasyondan koruyarak yarılanma ömrünü uzatır (73). IGFBP'ler hem dolaşımda hem de dokularda bulunurlar; dolaşımdaki IGFBP'ler IGF'ler için taşıyıcı protein, dokularda ise IGF aktivitesinin düzenleyicisi olarak fonksiyon görür (69). Altı farklı IGFBP tanımlanmıştır ve tüm 6 IGFBP'inin IGF-I'in etkisini inhibe ettiği ancak IGFBP 1, 3, 5'in ek olarak IGF-I'in etkisini uyardıkları gösterilmiştir (76). Dolaşımda ise en çok bulunan IGFBP, IGFBP-3'dür ve salınımı GH tarafından kontrol

edilir (77). IGFBP-3, IGF-I'in esas stabilizatörüdür ve serumdaki IGF-I'in % 95'den fazlasını bağlar (72).

IGF'ler hedef hücre membranında yerleşen reseptörlerine bağlanarak hücredeki etkilerini başlatırlar. Üç farklı tip IGF reseptörü tanımlanmıştır: İnsülin reseptörü, Tip I IGF (IGF-IR) reseptörü, Tip II IGF mannoz-6-fosfat (M6F) reseptörü (69). İnsülin, insülin reseptörünü, her iki IGF de IGF-I reseptörünü aktive eder. Üçüncü bir reseptör olan M6F, IGF-II'yi bağlar ve IGF-II'nin yıkımında rol alır ancak bilinen hücre içi uyarıcı etkisi yoktur (72). İnsülin, insülin reseptörünü aktive ettiği zaman metabolik fonksiyonları düzenlerken IGF'ler IGF-I reseptörünü aktive ettiği zaman büyüme ve farklılaşma fonksiyonlarını düzenlerler (72) (Şekil-6).



**Şekil-6:** Dolaşımdaki IGF'lerin hedef hücrelere bağlanması.

IGF-I'lerin insülin benzeri metabolik etkileri vardır. İskelet ve kas dokusunda proteolizi inhibe ederek, protein sentezinde ve büyüme hormonunun metabolik etkilerinde mediatör olarak rol alırlar (78). IGF'ler miyoblast, osteoblast, oligodentrosit ve adipositler gibi hücrelerin farklılaşmasının kuvvetli stimülatörleridir (70,79). Lipoliz inhibisyonunu, yağ dokusunda glukoz oksidasyonunu, diyafram ve kalp kasına glukoz ve aminoasit transportunu, kollajen ve proteoglikan sentezini artırırılar. Kalsiyum, magnezyum ve potasyum homeostazında pozitif etkiye sahiptirler (80). Aynı



zamanda IGF-I ve IGF-II'nin lenfosit üretimi ve fonksiyonlarını stimüle ederek immün sistem üzerinde etkili rol oynadığı bilinmektedir (81).

Birçok durum yaş, cinsiyet, beslenme durumu ve GH salınımı serum IGF-I konsantrasyonunu etkiler (72). IGF-I konsantrasyonu doğumda düşüktür, çocuklukta ve puberte boyunca belirgin şekilde artar ve üçüncü dekatta azalmaya başlar (82). Bu durumun hipofizden GH salınımındaki yaşa bağlı azalma nedeniyle olduğu düşünülmektedir (82). Dolaşımdaki IGF-I, GH'un kontrolü altında karaciğer tarafından üretilir. Karaciğer dışı dokularda IGF-I'in lokal regülasyonunda anjiyotensin II, TSH, östrojen önemli rol oynar (69). Kadınlarda erkeklere göre IGF-I düzeyleri daha yüksektir (75). IGF-I'in serum seviyelerindeki değişimin en önemli belirleyicisi besin alımıdır (71). Serum IGF-I seviyelerini korumak için günde en az 1500 kcal alınmalıdır. Günde 800 kcal'den daha az besin alımında GH'a cevap verilemez (78). IGF-I malnutrisyonun iyi bir göstergesidir. Sosyoekonomik düzeyleri düşük ve yüksek olan pubertal dönemdeki çocuklarda yapılan ölçümlerde serum IGF-I seviyesinin alt sosyoekonomik düzeydeki çocuklarda daha düşük olduğu ve bunun yetersiz protein alımıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir (78). Kronik çinko yetersizliğinde karaciğer IGF-I sentezinde azalma, IGF-I serum seviyelerinde düşme ve büyümede gecikme görülür (83). IGF-I visseral ve subkutan yağ dokusundaki adiposit farklılaşmasında direk olarak etkilidir (84). IGF-I ile adiponektin, rezistin ve ghrelin ile arasındaki ilişki hala tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda adiponektin ile serbest IGF-I arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (85). Ghrelin ile de IGF-I arasında negatif feedback mekanizmanın varlığı öne sürülmüştür (85). Ayrıca serbest IGF-I ile antropometrik parametrelerden VKİ, bel çevresi, bel-kalça oranı ve vücut yağ oranı arasında negatif ilişkili tespit edilmiştir (85,86). Erkeklerde leptin ile serbest IGF-I arasında anlamlı negatif korelasyon bulunurken kadınlarda total IGF-I ile anlamlı negatif ilişki bulunmuştur (87). IGF-I sistemi ile adipokinler arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılammış olup tartışmalı bir konudur.

## **Adipokinler ve Obezitede Kullanılan Antropometrik Parametreler**

Obezite küresel boyutta bir halk sağlığı sorundur ve prevalansı giderek tüm dünyada artmaktadır (88). Obezitenin ilk aşamalarında metabolik ve endokrin değişiklikler söz konusudur. Tedavi edilmediği takdirde asemptomatik metabolik değişiklikler, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet gibi klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır (89).

Obezite vücutta lokalize veya yaygın bir şekilde aşırı yağ bulunması olarak tanımlanmaktadır. Obezitenin tanımında yaygın olarak kullanılan antropometrik parametre vücut kitle indeksidir (VKİ) (88) ve bu indeks popülasyondaki obezite prevalansının hesaplanması için de kullanılabilir (90).

Bilindiği gibi adipokinler adipoz dokudan salgılanmaktadır. Adiponektin ve leptin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. İnsanda rezistinin başlıca kaynağının ise adipoz dokuyu infiltre eden makrofajlar olduğu düşünülmektedir (47). Adipokinler ile adipoz doku arasındaki bu direkt ilişkiden dolayı obezitenin derecelendirilmesinde kullanılan VKİ, vücut yağ yüzdesi ve çevre ölçümleri gibi antropometrik parametreler önem kazanmıştır.

Günümüzde daha çok vücuttaki lokal yağ dağılımını gösteren geleneksel antropometrik ölçüm yöntemleri üzerinde durulmaktadır (91). Ancak bu yöntemlerin vücuttaki yağ miktarını tayininde yetersiz kaldığı bilinmektedir. Vücuttaki yağ miktarının tahmin edilmesinde yeni teknolojik tanı yöntemlerinden olan bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi oldukça gerçeğe yakın sonuçlar verebilmektedir. Ancak bu yöntemlerin çok pahalı olması ve yaygın olarak bulunmayışı geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda kullanımını kısıtlamaktadır (92). Son yıllarda yağsız doku kitlesi ve yağ dokusunun elektriksel geçirgenliğinin farklı olmasına dayanılarak geliştirilen biyoelektriksel impedans analiz (BIA) yöntemi taşınabilir bir cihazla ve kullanıcı deneyimi gerektirmeksizin çabuk sonuç verdiği için giderek yaygın bir şekilde kullanılmaya başlamıştır.

## Vücut Yağ Miktarının Ölçülmesi:

### 1) Doğrudan Teknikler:

- Dansitometri
- Total vücut suyu
- Toplam Vücut Potasyum Ölçümü
- Nötron Aktivasyon Analizi
- Ultrasonografi (USG)
- Bilgisayarlı Tomografi (BT)
- Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi (MRG)
- Total Vücut Geçirgenliği (Total Body Electrical Conductivity, TOBEC):
- Dual foton absorpsiyometre (DPA) ve Dual Enerji X-ışını absorpsiyometre (DEXA)
- Biyoelektriksel İmpedans (Bioelectric İmpedans Analysis, BIA)

**BIA:** Bioelektrik direnç, vücut dokularının az miktardaki zararsız bir elektrik akımına direncinin ölçülmesidir. Kemik ve yağ dokusu gibi spesifik direnci yüksek bileşenler elektrik akımı geçişini zorlaştırırken iskelet kası ve visseral organlar gibi düşük dirençli bileşenler elektrik akımını kolayca geçirir. Bu durum BIA kullanımının temelinde yatan prensiptir. Kişiler oda sıcaklığında, gündüz, elbiseli fakat ayakkabı ve çoraplarını çıkartmış, boş mesane ile (miksiyondan 30 dakika sonra) ayakta veya sırtüstü yatarken incelenmelidir. Çok iyi geliştirilmiş ve kalibre edilmiş sistemler uygun şekilde kullanıldıklarında obezite ve kilo kaybı için artık geniş kapsamlı çalışmalarda kullanılmaktadır. BIA'nin avantajları nispeten ucuz; kullanımı basit, güvenli ve pratik olmasıdır. Ölçüm koşulları dikkatle kontrol edilirse tekrarlanabilirlik düzeyi mükemmeldir. BIA'nin ek bir avantajı da total vücut suyunu, yağsız doku ve iskelet kası kütlesi gibi yağ dışındaki bileşenlerin hesaplanmasında kullanılabilmesidir (93).

## 2) Dolaylı Teknikler:

**Deri Kıvrımı Ölçümleri:** İdeal ölçüm dört deri kıvrımından (biceps, triseps, subskapular ve suprailiak) elde edilen verilerle sağlanır (Şekil-7). Ancak kabul edilebilir değerler için iki ölçüm yeterlidir. Bununla beraber bazı teknik zorluklar vardır; kaliperler (çap pergel) üzerinde oluşturulan basıncın miktarı ve toplam yağ dokusu eşit olmasına rağmen bireyler arasında yağ dağılımının gösterdiği farklılıklardır. Bazı obezlerde yağ dağılımının genel, bazılarında abdominal olması bu yöntemin dezavantajıdır. Ayrıca yaşla birlikte vücut yağı artmakla beraber, deri kıvrım kalınlığı değişmez (94).

Çeşitli vücut bölgelerinde deri kıvrım kalınlığı ölçülerek vücut dansitesi ve vücut yağının hesaplanmasında bazı formüller kullanılabilir:

- Triseps deri kıvrım kalınlığı erkeklerde 23 mm, kadınlarda ise 30 mm den fazla olması obezite kriteri olarak kabul edilmektedir (95).
- A.B.D Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health) raporunda triseps ve subskapular deri kıvrım kalınlığı toplamının erkeklerde 38 mm, kadınlarda ise 52 mm' den fazla olması obezite bulgusu olarak kabul edilmiştir (96).
- Vücut yağ oranını hesaplamak için triseps ve biceps gibi iki periferik ve subskapula ve suprailiak gibi iki santral yağ toplanması göstergesi olan dört deri kıvrım kalınlığını ölçümü yapılmaktadır. Durnin ve Womersley (97), triseps, biceps, subskapula ve suprailiak bölgelerdeki dört DKK toplamının logaritması, yaş ve cinsiyet faktörlerine dayalı bir formül tarif etmişlerdir. Bunların toplamından, cinsiyet ve hasta yaşına göre düzenlenmiş cetvellere bakılarak vücut yoğunluğu bulunabilir (Tablo-3). Bu formüllere göre bulunan değer Siri denklemine konarak total vücut yağ yüzdesi hesaplanır. Siri denklemini vücut bileşiminin belirlenmesinde kullanılan bir denklemdir. Bu denklem ile vücut yoğunluğundan vücudun yağ oranı hesaplanmaktadır (98):

- Logaritma (L) = log (triseps + biceps + subskapula + suprailiak)
- Total Vücut Yağ Yüzdesi = (4.95/ yoğunluk (D) - 4.50) x 100

**Tablo-3:** Durnin ve Womersley Cetveli.

Yaş	Erkek	Kadın
<17	$D = 1.1533 - (0.0643 \times L)$	$D = 1.1369 - (0.0598 \times L)$
17-19	$D = 1.1620 - (0.0630 \times L)$	$D = 1.1549 - (0.0678 \times L)$
20-29	$D = 1.1631 - (0.0632 \times L)$	$D = 1.1599 - (0.0717 \times L)$
30-39	$D = 1.1422 - (0.0544 \times L)$	$D = 1.1423 - (0.0632 \times L)$
40 -49	$D = 1.1620 - (0.0700 \times L)$	$D = 1.1333 - (0.0612 \times L)$
> 50	$D = 1.1715 - (0.0779 \times L)$	$D = 1.1339 - (0.0645 \times L)$



**Şekil-7:** Deri Kıvrımı Ölçüm Noktaları.

**Vücut Kitle İndeksi (VKİ):** Günümüzde en sık kullanılan yöntemdir ve direkt dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarıyla korelasyonu iyidir. Boy ve ağırlık ölçümlerinden yararlanılarak hesaplanan bir parametredir.  $VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy (m}^2\text{)}$  formülü ile hesaplanır. Dünya sağlık örgütünün VKİ'ne göre sınıflandırılması Tablo-4'de gösterilmiştir.

**Tablo-4:** VKİ'ne göre obezitenin uluslararası sınıflandırılması (WHO 2004).

	<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>
<b>Aşırı zayıf</b>	<b>&lt; 18,5</b>
<b>Ciddi zayıf</b>	<b>&lt;16</b>
<b>İlımlı zayıf</b>	<b>16-16,99</b>
<b>Hafif zayıf</b>	<b>17-18,49</b>
<b>Normal</b>	<b>18,5-24,99</b>
<b>Aşırı Kilolu</b>	<b>&gt;25</b>
<b>Pre-obez</b>	<b>25-29,99</b>
<b>Obez</b>	<b>&gt;30</b>
<b>Obez clas I</b>	<b>30-34,99</b>
<b>Obez clas II</b>	<b>35-39,99</b>
<b>Obez clas III</b>	<b>&gt;40</b>

VKİ vücuttaki yağ oranından daha çok vücut yağ miktarıyla ilişkili gözükmetedir. Aralarındaki korelasyon katsayısı 0.7-0.8 arasında değişmektedir (99).

VKİ'den vücut yağını çıkaran formüller vardır (88):

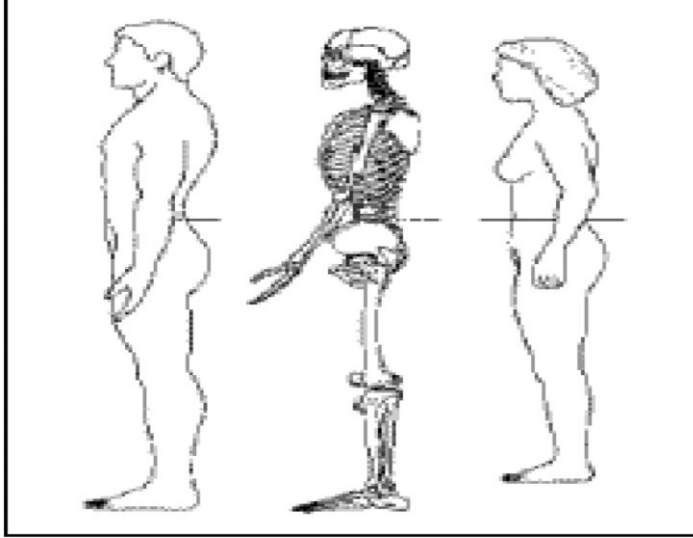
Vücut yağı % (erkekler) = [ 1.33 x VKİ (kg/m<sup>2</sup>) ] + [ 0.236 x Yaş(yıl) ] – 20.2

Vücut yağı % (kadınlar) = [ 1.21 x VKİ (kg/m<sup>2</sup>) ] + [ 0.262 x Yaş(yıl) ] – 6.7

**Çevre Ölçümleri:** Çeşitli vücut çevresi ölçümleri kullanılmaktadır. Tercihen 0,6 cm eninde esnemeyen, yaylı, fakat bükülebilen mezura ile ölçüm yapılması tercih edilmektedir.

**Bel çevresi:** Total yağ miktarından daha çok vücut yağ dağılımı ile ilgili bilgiler vermektedir. NHLBI kılavuzuna göre bel çevresi ölçümü iliak krestin üstünden ölçülmelidir (100) (Şekil-8). Bunun dışında çeşitli ölçüm yerleri (101); sonuncu kosta kenarı ile krista iliaka arasındaki mesafenin ortası ya da en geniş yeri, gövdenin en dar yeri, umbilikus düzeyi, ksifoid processus ile umbilikus arasındaki mesafenin ortası, ksifoid processus ile umbilikus arasındaki mesafenin en dar yeri, ksifoid processus ile umbilikus arasındaki mesafenin 1/3 üst kısmı, sonuncu kaburga hizası ve doğal bel kıvrımı (hasta yana eğildiği zaman bel kıvrımlarının belirlediği düzey). Yapılan bir derlemeye göre bel çevresi ölçüm yerinin (% 33'ü en dar çevre, % 26'sı sonuncu kosta kenarı ile krista iliaka arasındaki mesafenin ortası, % 27'si

umbilikus düzeyi) diyabet, kardiyovasküler hastalık ve mortalite gibi tüm nedenlere ilişkin sonuçları etkilemediği gösterilmiş (102).



**Şekil-8:** NHLBI kılavuzu tarafından önerilen bel çevresi ölçüm seviyesi.

Bel çevresi, vücut ağırlığının aksine, boy uzunluğu ve yaştan fazla etkilenmemektedir (103). Bel çevresi, bilgisayarlı tomografi (BT) ile hesaplanan batin içi yağ hacmi ile yakın bir ilişki göstermektedir. Erkeklerde >90 cm olan bel çevresi ateroskleroz, koroner arter hastalığı, insülin direnci, tip 2 diyabet gelişimi açısından riskli, >102 cm olması yüksek riskli, kadınlarda ise >80 cm olması riskli, >88 cm olması ise yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir (104).

**Kalça çevresi:** Kalça çevresi intraabdominal yağ kitlesinden çok subkutan yağ ile daha yakından ilişkidir. Bacaklar omuz hizasında açık pozisyondayken trokanterler üzerinde horizontal pozisyonda en geniş çap olarak ölçülür. Kalça çevresi ölçümleri de çeşitli yerlerden yapılabilmektedir; krista iliaka düzeyi, trokanter majoris üzerinde ve önde simfisis pubis arkada gluteuslar üzerinden geçen maksimum çap (105).

**Boyun çevresi:** Boyunda, larengeal çıkıntının altında ölçülmektedir. Uyku-apne sendromu ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (106).

**Kol çevresi:** Üst kol çevresi, sağ kolda kol aşağı sarkık durumda iken akromion ucu ile olecranon çıkıntısı arasındaki mesafenin tam ortasından en yakın milimetre olarak ölçülür. Üst kol parametrelerinin tek deri

kıvrım kalınlığı ölçümüne göre total vücut yağı ile daha iyi bir ilişki gösterdiği saptanmıştır (107).

**Bel-Kalça Oranı:** Bel-kalça oranı hem erkek hem de kadınlarda obeziteden bağımsız bir faktör olarak dislipidemi, insülin direnci, diyabet, hipertansiyon ve ateroskleroz riskini arttıran bir faktördür. Bel-kalça oranı android ve jinoid obezite ayrımını sağlar ve kadın hastalarda 0.80, erkek hastalarda ise 0.90 olarak kabul edilmektedir (96,108).

## **Referans Aralık**

### **Referans Aralığının Tanımı**

Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) sağlığı; sadece hastalık durumunun yokluğu şeklinde değil, “fiziksel, mental, sosyal refah durumu” olarak tanımlamaktadır (109). Bir bireyde sağlıklılık veya hastalık durumunun tanımlanmasında referans verilere başvurarak karar verilir. Bu referans veriler tıbbi anamnezlerden, klinik muayenelerden ve destek incelemelerden elde edilir (109). Uygulamada klinik tanının konmasına yardımcı olmakla birlikte, tedavinin takibinde, prognozda, taramada ve daha birçok klinik basamakta yer almaktadır.

Klinik laboratuvar testlerine göre karar verebilmek için sadece sağlıklı popülasyon değerleri değil, aynı zamanda ilişkili hastaların laboratuvar sonuçları da referans alınabilir (109). Referans değerler teriminin önüne değerlerin hangi temele göre elde edildiğini veya neyi/hangi grubu temsil ettiğini gösterir bir sıfat eklenerek kullanılmaktadır. Örneğin: sağlıklı ilişkili referans değerler, diyabetik hastalar.

Diğer bir ayırım da bireyin ve popülasyonun referans değerleri arasındadır. Bireyin referans değeri bireyin kendisinin daha önce tanımlanmış sağlık durumu ile ilişkin kendisinin değeridir. Popülasyonun referans değeri ise, tanımlanmış sağlık durumundaki birey grubundan elde edilmiş değerlerdir ve referans değerlerin başına hiçbir sıfat kullanılmadığı zaman popülasyonun değerleri kastedilmektedir. Geçmişte sağlıklı bireylerden elde edilen referans aralıklar “normal değerler” olarak



adlandırılmaktaydı. “Normal” sözcüğünün çeşitli anlamları olmasından dolayı karışıklık yarattığı gözlemlenmiş ve kullanılmaması gerektiği düşünülmüştür. Sağlıklı ve hastalıklı teriminin laboratuvar tarafından değerlendirilebilmesi için IFCC normal değer yerine referans değer ve bununla ilişkili olarak referans birey, referans sınır, referans aralık ve gözlenen değerler terimlerinin kullanılmasını önermiştir (110) “Normal değer” terimi farklı şekillerde tanımlanabilir (111):

- Bireyin kendi normali: Sağlıklı döneminde belirtilen bireyden elde edilmiş değer
- Optimum sağlık koşullarındaki bireylerden elde edilmiş verilere dayanan değerler
- Cohort (eş grupları) normalleri: Hastanın grubunu temsil eden sağlıklı toplumdaki bireylerden elde edilmiş değerler
- Genel toplum normalleri: Hastanın geldiği toplumun tüm fertlerini temsil eden gruptan elde edilmiş normaller
- İstatistiksel anlamıyla normal dağılım ya da Gaussian dağılıma uyan veriler gurubu (biyolojik veriler her zaman normal dağılım gösteren can eğrisi grafiğine uymaz)

Bireyin hangi sağlık durumlarında normal olduğunu belirlemek çok zor bir işlemdir; bunu belirlediğimiz takdirde bile, o kişiden elde edilen değerlerin bir başka kişinin değerleri ile uyuşması oldukça düşük bir olasılıktır. Hatta aynı kişinin hayatının farklı dönemlerinde farklı sağlık kondisyonlarında bulunabildiğini gözlemlemekteyiz. İstatistiksel olarak düşünmek gerekirse de, normal değerleri bir popülasyona uygulamak anlamsızdır. Bu açıdan yukarıda elde edilen dağılımı referans dağılımı olarak nitelendirmek daha doğru olacaktır. Bu zorluklar göz önünde bulundurulduğunda, referans aralıklarını belirlerken de normal bireylerin değil, referans bireylerin değerlerinin kullanılmasının daha uygun olacağı anlaşılmaktadır. Şu halde referans bireyi, iyi tanımlanmış kriterlere göre seçilmiş kişidir; referans aralığı ise, bu bireylerin oluşturduğu örnek referans dağılımından belli istatistiksel yöntemlerin kullanılması ile elde edilen referans değerlerinin tanımlandığı aralıktır (112).

### **Referans aralıkların saptanma aşamaları:**

1. Referans aralık saptanması yolunun belirlenmesi
2. Referans bireylerin seçilme yönteminin belirlenmesi
3. Standart anket formunun oluşturulması
4. Referans aralığı saptanacak analitin özelliklerinin belirlenmesi
  - Örnek alınmadan önce referans bireylerin nasıl hazırlanacağı
  - Örneğin alınma ve saklanması için hangi koşullarda yapılacağı
  - Analit ölçüm yöntemine girişim oluşturan etkenlerin saptanması
5. Laboratuvar koşullarının hazırlanması
6. Analitik kontrolün değerlendirilmesi ve sürdürülmesinin sağlanması
7. Belirlenmiş kriterlere göre verilerin toplanması
8. Verilerin istatistiksel analizinin değerlendirilmesi
9. İstatistiksel yöntemlere göre referans aralıklarının hesaplanması

### **Referans Aralık Saptanma Yolunun Belirlenmesi**

Referans değerler hangi bireylerden oluşursa oluşsun, tıbbi geçerlilik için, tanımlanmış uygun koşullarda elde edilen uygun verilerden hesaplanmalıdır. Referans değerlerin kullanılabilmesi için, aşağıdaki koşullara mutlaka uyulmalıdır (113).

- Referans bireyler açık ve ayrıntılı olarak tanımlanmalı ve kaydedilmelidir.
- Klinik karar verilirken, karşılaştırılan parametreden başka, karşılaştırılan grup referans grubuyla benzer olmalıdır. Örneğin: Hastalık var/yok kararında, hasta, sağlıklı olduğuna karar verilmiş olan referans grubuyla karşılaştırılırken, terapötik ilaç izlemede doz ayarlanırken, aynı hastalığı geçirmiş, semptomları ilaçla yok edilmiş grup referans alınır.
- Analiz için örneklerin alındığı ve hazırlandığı koşullar net olarak tanımlanmalıdır ve standardize edilmelidir.
- Tüm birimler aynı olmalıdır.

- Tüm laboratuvar sonuçları yeterli analitik kontrol altında mümkün olduğu kadar yüksek derecede standardize edilmiş yöntemlerle elde edilmelidir.
- Tanı için hastalığın patogenezi evresinin sınırları çizilmelidir. Tüm testlerin tanısal duyarlılığı, tanısal özgüllüğü, prevalansı ve yanlış kararlara neden olduğu zaman sebep olduğu mali ve klinik zarar mutlaka bilinmelidir.

### **Referans Bireylerin Seçilme Yönteminin Belirlenmesi**

Referans aralık analizi yapılırken en zor aşama bireylerin seçimi ve bireylere uygulanacak kriterlerin belirlenmesidir. Referans bireyler seçilirken seçim kriterleri ve dışlama kriterleri iyi tanımlanmalıdır. Referans aralık analizinin yapılacağı grubun mümkün olduğunca homojen olması gerekir.

IFCC ve NCCLS'nin referans değerlerin hesaplanmasıyla ilgili standartları referans bireylerin direkt yöntemle seçilmelerini önermektedir. Fakat, masraflı ve pratikte zor olması nedeniyle başka yollar da önerilmektedir. Bu yollar da dikkate alınarak, üç temele göre altı seçme yöntemi önerilmektedir (114).

- Direkt - İndirekt
- Test Öncesi Örneklem (Priori) - Test Sonrası Örneklem (Posteriori)
- Rastgele - Rastgele Olmayan

Direkt yöntemde; belirlenmiş kriterlere göre hazırlanan anket formları ile seçilen sağlıklı bireylerin analizleri yapılır (115). İndirekt yöntemde; laboratuvara başvuran hastalardan elde edilen sonuçlar kullanılarak referans aralıklar hesaplanır. Bu yöntem tüm koşulları sağlayan bir veri tabanını kullanarak ve geriye dönük olarak referans aralıklarını tespit eder. Bu yöntem daha pratiktir; ancak dikkat edilmelidir ki bu tip örneklendirme ile toplanan verilerin sağlıklı bireylerinkine uyum sağlaması için istatistiksel analizi daha farklı işlemler gerektirir (116).

Priori yöntemde; analiz yöntemi ile ilgili bilgiler çok sayıda ve çok iyi biliniyorsa bireyler tanımlanmış kriterlere göre seçilir ve örnekler toplanır, ileriye dönük bir ayırım işlemidir (117). Posteriori yöntem; Analiz yöntemi

ayrıntılı bilinmiyor ve hakkında yeterli bilgi toplanamıyorsa, bireylerden örnekler alınır. Analiz yapıldıktan sonra, ayırma yapılır ve alt gruplara bölünür (117).

Rastgele olan yöntemde; grup üyelerinin hepsinin referans grubun kriterlerini sağladığı düşünülerek örnekler toplanır ve analiz edilir. Elde edilen veriler istatistiksel analiz ile değerlendirilir, referans aralıklar hesaplanır (113). Rastgele olmayan yöntemde; seçilen popülasyondan grup oluşturmak için bireylerin önceden hangi kriterleri sağladığı saptanır. Rastgele olmayan örnekleme çoğunlukla uygulanan yöntemdir (118).

### **Referans Birey Bilgilerinin Kaydedilmesi İçin Standart Anket Formlarının Oluşturulması**

Anket formları, sağlıklı olduğu düşünülen bireyleri seçmeye ve analizi etkileyebilecek preanalitik faktörleri dışlamaya olanak sağlamalıdır. İyi hazırlanmış formlar kullanılarak hastane şartları da göz önünde bulundurularak, bu kriterler tek tek uygulanabilir. Özellikle priori örneklemede kullanılması birey seçimini mükemmel yaklaştıracaktır. Bütün bu işlemler kan alımından önce gerçekleştirilir (119).

### **Referans Değerleri İçin Dışlama Kriterleri**

Referans grubuna alınmayacak bireylerin belirlenebilmesi için, gruptan ayırma kriterleri belirlenir ve bu kriterler anket formunda yer alır (120).

### **Gruptan dışlama kriterleri :**

- İlaç kullanan hipotansiyon veya hipertansiyon durumu
- İlaç bağımlılığı
- İlaç kullanımı (reçeteli)
- Genetik faktörler
- Hastanede yatma (şu anda veya yakın zamanda)
- Son zamanlarda geçirilen hastalık
- Gebelik
- Laktasyon
- İleri derecede şişmanlık
- Meslek hastalığı varlığı

- Son zamanlarda geçirilen ameliyat
- Son zamanlarda yapılan transfüzyon
- Vitamin kullanımı

### **Referans Aralığı Saptanacak Analitin Özelliklerinin Belirlenmesi**

Analitin özelliklerine göre; örnek alınmadan önce referans bireylerin nasıl hazırlanacağı, örneğin alınma ve saklanması hangi koşullarda yapılacağı, analit ölçüm yöntemini etkileyen faktörlerin saptanması oldukça önem taşımaktadır (115).

### **Laboratuvar Koşullarının Sağlanması**

Testi etkileyebilecek olan tüm preanalitik, analitik ve postanalitik etkenler standardize edilmelidir. Laboratuvar koşulları, analitin özellikleri, analiz yöntemi ve analiz cihazına göre düzenlenmelidir (120).

### **Analitik Kontrolün Değerlendirilmesi ve Sürdürülmesinin Sağlanması**

Laboratuvarlardan elde edilen bilgilerin geçerli olabilmesi için analitik yöntem ayrıntılı olarak değerlendirilmiş olmalıdır. Doğruluk, kesinlik, hassasiyet, doğrusalık, geri elde, interferans karakteristikleri belirlenmiş olmalı ve izlenebilirliği günlük kalite kontrol verileriyle kanıtlanmalıdır. İç kalite kontrol sistemlerinin kontrol materyalleri ve kontrol kuralları, James Westgard tarafından geliştirilmiş olup, kalitenin monitorizasyonunda büyük değere sahiptir (121). Ricos ve arkadaşları dış kontrol materyalleri ile gerçekleştirilen kontrolün, analitik değerlendirmeler yönünden önem taşıdığını vurgulamışlardır (122).

### **Verilerin Toplanması**

Referans bireylerinden oluşan referans grupları, kendi içlerinde homojenliğin sağlanabilmesi için altgruplara ayrılabilir. Altgruplar bazı kriterlere göre oluşturulur (113, 120).

### **Alt gruplara ayırma kriterleri**

- Cinsiyet
- Yaş
- Irk
- Coğrafik yerleşim

- Etnik durum
- Açlık veya tokluk
- Diurnal değişim
- Örneğin alındığı saat
- Örnek alınırken postür
- Tütün kullanımı (sıklık ve miktar)
- Diyet
- Egzersiz
- Kan grubu

### **Veri Dağılımının İncelenmesi**

Referans grup verilerinin histogramları çizilir. Histogramlar manuel olarak veya bilgisayar programlarıyla oluşturulabilmektedir. Dağılım eğrisinin görüntüsü Gaussian dağılım eğrisine göre değerlendirilir. Dağılım aşağıda belirtilen hususlar dikkate alınarak değerlendirilmelidir (113).

- Dağılım sınırlarından çok fazla sapan aşırı uç değerler araştırılmalı ve hesap dışı bırakılmalıdır.
- İki tepeli/bimodal veya çok tepeli/polimodal dağılımlar, seçilen grubun homojen olmadığını göstergesidir. Referans verileri alt gruplara bölme kriterlerine göre yeniden değerlendirilmelidir.
- Dağılım eğrisinin görüntüsü değerlendirilir. Çan eğrisi şeklinde olan Gaussian dağılım eğrisine göre daha sağa çarpık ( $g_s > 0$ ) veya sola çarpık ( $g_s < 0$ ) ve daha dik ( $g_k > 0$ ) veya daha basık ( $g_k < 0$ ) olabilir. Asimetri ve normalden farklı tepeleşmelerde diklik veya basıklık birlikte değerlendirilmelidir.

### **Referans Değerlerin Hesaplanmasında Alt Grup Değerlerinin Karşılaştırılması**

Biyolojik örneklerdeki ölçüm sonuçları bir çok faktörün etkisi altındadır. Referans bireylerden bu etkenler dikkate alınarak alt grupların oluşturulması ile bireyler arasındaki varyasyonlar en aza indirilir. Sonuç olarak mümkün olduğu kadar homojen gruplar elde edilmiş olur. Alt grup değerleri elde edildikten sonra gruplar arasındaki farklılıklar test edilerek karşılaştırılır ve klinik kullanıma sunulur (113,114).

Ortalamalar arasındaki farklar iki alt grup için “Student’s t-testi” ile, çok sayıda alt grup için “varyans analizi” ile test edilebilir. Bu testlere parametrik olmayan alternatifler olan “Mann-Whitney U testi”, “Wilcoxon’un rank-sum testi” ve “Kruskal-Wallis çoklu örneklem” testleri uygulanabilir. Grup içi varyasyonların farkları test edilirken iki varyans oranı için “Fisher’s F-testi”, ikiden fazla varyans için “Bartlett’s testi” ve normal dağılım varsayımına az duyarlı olan “Levene’s testi” gibi parametrik testlerden yararlanılabilir (123).

### **Referans Değerleri Hesaplama Yöntemleri (113)**

1. Parametrik yöntem
2. Parametrik olmayan yöntem

Parametrik yöntem, referans grup veri dağılımı “Gaussian/Normal” dağılıma uyuyorsa kullanılır. Küçük referans populasyonlarda yapılan çalışmalarda parametrik yöntem ile elde edilen sonuçlar non-parametrik yöneme göre daha kesindir. Hesaplamalarda ortalama ve SD gibi popülasyon parametreleri kullanılır. Dağılım Gaussian değilse, verilerin logaritmik transformasyonu yapıldıktan sonra parametrik yöntemle hesaplama yapılabilir.

Parametrik olmayan yöntemde ise veriler, Gaussian dağılıma uymuyorsa kullanılır. Hesaplama yöntemi daha basit ve uygulanması daha kolaydır ancak geniş referans populasyon gruplarına ihtiyaç gösterir ve uç değerlere çok hassastır (123).

IFCC parametrik yöntem ile referans aralık hesaplamayı önerirken, NCCLS parametrik olmayan yöneme göre hesaplamayı temel almaktadır. Her ikisi için de referans aralık analizinde verilerin istatistiksel olarak değerlendirilebilmesi için 120 verinin yeterli olacağı belirtmiştir (114, 124). Referans aralık hesaplanırken % 2,5 alt ve % 97,5 üst sınır aralıkları belirlenmektedir; veri sayısı  $\times 0,025 \geq 1$  olması gerektiğinden, veri sayısının en az 40 olması referans aralık hesaplamada yeterlidir. Ancak referans gruptaki birey sayısı arttıkça güven aralığı daralır, değişkenlik azalır dolayısıyla referans aralık değerleri daha güvenilir olur (125). Bu nedenle önerilen 120 veri sayısının nedeni daha sağlıklı güven aralıkları oluşturmak içindir.

### **Aşırı Uç Değerlerin Saptanması**

Parametrik istatistik kullanılacaksa dağılımın normal dağılıma uygunluğu kabul edildikten sonra, aritmetik ortalamanın  $\pm 3$  SD veya  $\pm 4$  SD sınırları dışındaki değerler atılır ve hesaplamalara katılmaz.

Non-Parametrik istatistik kullanılacaksa D/R Kuralı aşırı uç değerleri belirlemek için NCCLS tarafından önerilen yöntemlerden biridir. “D değeri” aşırı uç olup olmadığı test edilen değerle ona en yakın değer arasındaki farktır. R değeri ise test edilen gözlemler de dahil tüm veriler arasındaki aralık değeridir. Bu kurala göre D değeri R değerinin 1/3'üne eşit veya büyük ise test edilen veri hesaba alınmaz (114).

### **Referans Aralıklarının Hesaplanması**

Parametrik yöntemle referans aralık hesaplanırken merkezi alan % 95, alt sınır % 2.5 ve üst sınır % 97.5'dir (113):

- (Aritmetik ortalama) - {1,96 x (standart sapma)}...2.5'uncu yüzdelik
- (Aritmetik ortalama) + {1,96 x (standart sapma)}..97.5'uncu yüzdelik

Parametrik olmayan yöntemle referans aralıklar hesaplanırken veriler küçükten büyüğe olmak üzere sıralanır. % 2.5 alt sınır ve % 97.5 üst sınırlara karşılık gelen sıra numaraları aşağıda belirtildiği şekilde saptanır (113):

- Alt sınır:  $r_1 = 0.025 (n+1)$  .....2.5'uncu yüzdelik
- Üst sınır:  $r_2 = 0.975 (n+1)$  .....97.5'uncu yüzdelik

### **Referans Aralık Transferi**

Her laboratuvarın test listesindeki tüm analitler için güvenilir referans aralıklarını belirlemesi ana görevlerindedir. Ancak onlarca yeni test kullanıma girmektedirken her laboratuvardan, her test için kendi referans aralıklarının belirlenmesi istemek hem zor hem de yüksek maliyetli bir işlemdir. Bu nedenle üreticilerin ya da diğer laboratuvarların sağladığı bilgilerin transfer edilmesi ihtiyacı artmıştır. NCCLS veri transferinin yapılabilmesi için bu koşulları şöyle sıralamıştır (113,114):

- Populasyonlar tanımlanmalı ve özellikleri birbiriyle örtüşmelidir
- Her iki laboratuvar verileri de aralarında analitik bias bulunma durumu açısından kontrol edilmelidir



- Her iki laboratuvarın analitik performansı birbirleriyle uyumlu olmalıdır
- Preanalitik, analitik ve postanalitik uygulamalar her iki laboratuvarında standardize programlarla yapılmalıdır.

Dünyada ve ülkemizde çağın sorunu olan obezite ve buna bağlı olarak gelişen birçok metabolik hastalığın patogeneğinde yer aldığı düşünülen serum adipokin düzeyleri çok sayıda araştırmaya konu olmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla adipokinlerin Türk toplumunda, sağlıklı bireylerden elde edilen düzeylerini içeren sistematik bir çalışma yoktur. Bu nedenle adipositlerden salınan bu hormonların yaşa ve cinsiyete göre düzeylerini ve toplumumuz için referans aralıklarını belirlemek, biyokimyasal ve antropometrik parametreler ile arasındaki korelasyonları incelemek temel amacımızdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. Çalışma Grubu

Bu çalışma Bursa ilinde, Haziran 2009 ile Ocak 2010 tarihleri arasında, 20-60 yaş arası, herhangi bir sistemik hastalığı, enfeksiyonu olmayan ve hastanede tedavi görmeyip, laboratuvara sadece kontrol amacıyla kan vermek için başvuran ya da bu çalışma için verilen ilan ile gönüllü olan kimseler arasından ön değerlendirme yapılarak 234 sağlıklı gönüllü katılımcı (144 kadın, 90 erkek) seçilmiştir.

Çalışmaya alınan tüm katılımcılar için National Committee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS) C28–A prosedürüne uygun olarak hazırlanan ve preanalitik etkenler değerlendirilerek sorular eklenen anket formu (Tablo-5) ve gönüllü bilgilendirme formu dolduruldu. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu, Onam Tarihi; 28.05.2009, Karar no; 2009-10/12).

**Tablo-5: Anket formu.**

<b>ANKET FORMU</b>										
TÜM BİLGİLER KESİNLİKLE GİZLİ TUTULACAKTIR VE SİZİN KAN ÖRNEĞİNİZDEN ELDE EDİLEN SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN KULLANILACAKTIR.										
ÖRNEK NO:	(LABORATUVAR TARAFINDAN DOLDURULACAKTIR)									
ÖRNEK ALINDIĞI SAAT:										
İSİM (ADI,SOYADI):										
MEDENİ HALİ:	TELEFON:									
YAŞ: (YIL)	CİNSİYET:	IRK:								
BOY: (m)	(cm)	AĞIRLIK: (kg)								
<b>MESLEK:</b>										
KENDİNİZİ SAĞLIKLI HİSSEDİYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)								
DÜZENLİ OLARAK EGZERSİZ YAPIYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)								
EVET İSE NE KADAR SIKLIKTA? (SAAT/HAFTA)										
AKTİVİTENİN DERECESESİ? (HAFİF)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 (AĞIR)
SON ZAMANLARDA HİÇ RAHATSIZLANDINIZ MI?	(E)	(H)								
EĞER EVET İSE NE ZAMAN?	VE NEDEN?									
REÇETE EDİLMİŞ İLAÇ ALIYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)								
EĞER EVET İSE NE?										
SÜRESİ:										
EN SON İLAÇ NE ZAMAN ALDINIZ?	ADI:									
VİTAMİN İLACI ALIYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)								
EĞER EVET İSE NE?										
İNİZDE TEHLİKELİ KİMYASAL MADDELERE MARUZ KALİYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)								
EĞER EVET İSE NE?										
SÜRESİ:										
SİGARA KULLANIYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)								
EĞER EVET İSE NE *EKİLDE?										
NE KADAR?										
SÜRESİ:										
ÖZEL DİYET UYGULUYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)								
EĞER EVET İSE LÜTFEN TANIMLAYINIZ										
SÜRESİ:										
ALKOL KULLANMA ALIŞKANLIĞINIZ VAR MI?	(E)	(H)								
EĞER EVET İSE NE *EKİLDE?										
HANGİ SIKLIKTA?										
SÜRESİ:										
EN SON ALKOL NE ZAMAN ALDINIZ?										
BİR DOKTOR KONTROLÜ ALTINDA MİSİNİZ?	(E)	(H)								
EĞER EVET İSE NEDEN?										
RAHATLATICI İLAÇ KULLANIYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)								
EVET İSE NE?	HANGİ SIKLIKTA?									
SÜRESİ:										
SON ZAMANLARDA HASTANEYE YATTINIZ MI?	(E)	(H)								
NE ZAMAN?										
NEDEN?										
AİLENİZDE KALITSAL BİR HASTALIK VAR MI?	(E)	(H)								
EĞER VAR İSE TANIMLAYIN:										
SON GÜNLERDE ASPİRİN YADA AĞRI KESİCİ ALDINIZ MI?	(E)	(H)								
EĞER EVET İSE NE?	NE ZAMAN?									
SON GÜNLERDE SOĞUK ALGINLIĞI VE ALLERJİ TEDAVİSİ GÖRDÜNÜZ MÜ?	(E)	(H)								
EĞER EVET İSE NE?	NE ZAMAN?									
SON GÜNLERDE HİÇ ANTİBİYOTİK VEYA MİDE İLACI ALDINIZ MI?	(E)	(H)								
EĞER EVET İSE NE?	NE ZAMAN?									
DİYET HAPİ KULLANIYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)								
SÜRESİ:										
BALIK YEME SIKLIĞINIZ NEDİR?										
HANGİ TİP YAĞ KULLANIYORSUNUZ?										
<b>KADINLAR İÇİN:</b>										
ADET GÖRÜYÖR MUSUNUZ?	(E)	(H)								
EĞER EVET İSE, EN SON ADET TARİHİNİZ NEDİR?										
EĞER HAYIR İSE, HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ ALIYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)								
EĞER VARSA, BEBEĞİNİZİ EMDİRİYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)								
ORAL KONTRASEPTİF KULLANIYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)								
EĞER EVET İSE HANGİSİ?										

## 2.Örnek Toplanması

Diürnal değişimi azaltmak ve standardizasyonu sağlamak için, sağlıklı erişkin katılımcılardan (gönüllüden) 12–14 saat açlık sonrası sabah 9.00–10.00 arası vakumlu antikoagulansız (8–10 ml) tüplere kan alındı. Düz tüplere alınan kan örnekleri 20–30 dakika kadar oda sıcaklığında tutulduktan sonra, 10 dakika süre ile 2000xg'de santrifüj edildi. Antikoagulansız kanlardan ayrılan serum örnekleri analiz edilene kadar –80°C'de saklandı.

## 3.Araç ve Gereçler

1. Spektrofotometre, "Shimadzu U.V. Visible 1601" (Japonya)
2. ELISA okuyucu, "BIOTEC FLX 800" (A.B.D)
3. Otoanalizör, "Aeroset, Abbott Diagnostics" (A.B.D)
4. Santrifüj, "Nüve NF 1200R" (İngiltere)
5. Santrifüj, "Hettich EBA 20" (Almanya)
6. Karıştırıcı (vorteks), "Electro–mag SPEED M16" (Almanya)
7. Su banyosu, "Nüve BM 302" (Türkiye)
8. Otomatik pipet (5–50 µL, çok kanallı), "Biohit Proline" (FİNLANDİYA)
9. Otomatik pipet (50–300 µL, çok kanallı), "Biohit Proline" (FİNLANDİYA)
10. Otomatik pipet (100 µL), "Rainin Pipet–Lite SL100" (A.B.D)
11. Otomatik pipet (200 µL), "Rainin Pipet–Lite SL200" (A.B.D)
12. Otomatik pipet (1000 µL), "Rainin Pipet–Lite SL1000" (A.B.D)
13. Otomatik pipet (200–1000 µL), "Eppendorf" (Almanya)
14. Derin dondurucu (–80°C), "Sanyo" (Japonya)

15. Derin dondurucu ( $-20^{\circ}\text{C}$ ), "Uğur" (Türkiye)

16. Buz dolabı, "Arçelik" (Türkiye)

17. Tartı, "Metler PJ 3000" (İsviçre)

#### **4. Ticari Kitler**

1. ALT kiti, (Abbott, A.B.D.)

2. AST kiti, (Abbott, A.B.D.)

3. GGT kiti, (Abbott, A.B.D.)

4. Glukoz kiti, (Abbott, A.B.D.)

5. Kreatinin kiti, (Abbott, A.B.D.)

6. Albümin kiti, (Abbott, A.B.D.)

7. Total Kolesterol kiti, (Abbott, A.B.D.)

8. Trigliserit kiti (Abbott, A.B.D.)

9. Ürik asit kiti, (Abbott, A.B.D.)

10. CK kiti, (Abbott, A.B.D.)

11. Adiponektin; Human Adiponectin ELISA kit, "Linco Research" (A.B.D),  
Kat no: EZHADP-61K

12. Leptin; Human Leptin ELISA kit, "Linco Research" (A.B.D), Kat no:  
EZHL-80SK

13. Rezistin; Human Resistin ELISA kit, "Linco Research" (A.B.D), Kat. no:  
EZHR-95K

14. IGF-I; IGF-I 600 ELISA kit, "DRG Diagnostics" (Almanya), Kat. no: EIA-  
4140

15.Nefa-C; “Wako Chemicals GmbH” (USA), Kat no: 994-75409 GB

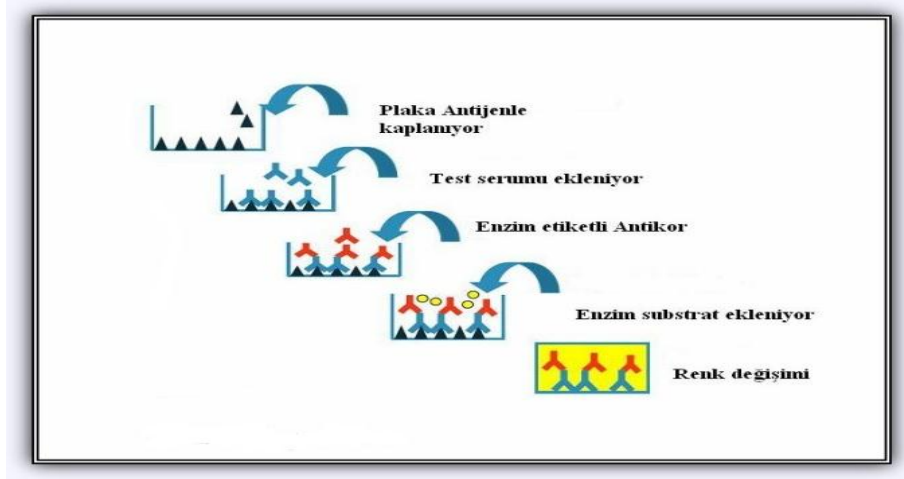
16.Fosfolipid B; “Wako Chemicals GmbH” (USA), Kat no: 990-54009 E

## 5. Yöntemler

### **Serum Adiponektin, Leptin, Rezistin ve IGF-I Düzeylerinin Belirlenmesi:**

Serum adiponektin, leptin ve rezistin düzeyleri ölçümü; LINCO Research marka, serum IGF-I düzeyi ölçümü DRG Diagnostics marka kitler kullanılarak ELISA (Enzyme–Linked–Immunosorbent Assay) yöntemi ile yapıldı.

ELISA klinik analizlerde yaygın olarak kullanılan enzim immünölçüm tekniğidir. Bu tekniklerin ilk basamağında bir solid fazda immobilize edilmiş antikorlar kullanılır. Antikorlar, polystyrene microtiter plate, latex veya ferromagnetik partiküllerde immobilize edilebilirler. İkinci basamakta, immobilize antikorla serum örneğinde ölçülmek istenen antijen bağlanır; antikor-antijen kompleksi oluşur. Yıkama ile antikor-antijen kompleksi dışındaki maddeler ortamdan uzaklaştırılır. Üçüncü basamakta, işaretlenmiş ikinci bir antikor\* solid fazda immobilize antikora bağlanmış olan antijene (antikor-antijen kompleksine) bağlanarak sandwich formu (antikor-antijen-antikor\*) oluşturur. Yıkama ile antikor-antijen-antikor\*kompleksi dışındaki maddeler ortamdan uzaklaştırılır. Dördüncü basamakta, işaretlenmiş ikinci antikorun işareti enzim ise, uygun kofaktörle birlikte substrat eklenir ve oluşan ürünün miktarı spektrofotometrik olarak ölçülür. Bu basamakta oluşan ürünün miktarı, test örneğindeki antijenin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (Şekil-9).



**Şekil-9:** ELISA yönteminin şematik olarak gösterilmesi.

### Serum Nefa-C Düzeylerinin Belirlenmesi:

Serum Nefa-C düzeyi “Wako Chemicals GmbH” marka ticari kit kullanılarak ölçüldü. Bu yöntemde koenzim A (CoA), açıl-CoA sentetaz (ACS) enziminin katalizi ile yağ asitleri tarafından açılışya uğrar ve açıl-CoA oluşur. Oluşan bu ürün açıl-CoA oksidaz enzimi (ACOD) ile reaksiyona girer ve sonuç olarak ortamda meydana gelen hidrojen peroksit  $H_2O_2$ 'in peroksidaz enziminin katalizi ile oluşan mor renkli bileşik spektrofotometrik olarak ölçülür.



Ayıracılar:

1. Color Reagent A: Açıl-CoA sentetaz (3 U), askorbat oksidaz (30 U), koenzim A (7 mg), ATP (30 mg), 4-aminoantipyrine (3 mg)
2. Color Reagent B: Açıl-CoA oksidaz (132 U), peroksidaz (150 U)
3. Solvent A: Fosfat tamponu pH 6,9 (0,05 mol/L), magnezyum klorid (3 mmol/L), sürfaktan, stabilize edici
4. Solvent B: 3-metil-N-etil-N-( $\beta$ -hidroksietil)-anilin (1,2 mmol/L), sürfaktan
5. Nefa standart solüsyonu: Oleik asit (1 mmol/L), sürfaktan, stabilize edici

Color Reagent A Solüsyonun hazırlanması; Color Reagent A'ya 10 mL Solvent A eklenir. Color Reagent B Solüsyonun hazırlanması; Color Reagent B'ye 20 mL Solvent B eklenir.

Deneyin Yapılışı:

50 µL distile su/standart/numune örneği 1 mL Color Reagent A ile karıştırılıp 37°C'de 10 dk. inkübe edilir. Daha sonra 2 mL Color Reagent B eklenir ve 37°C'de 10 dk. inkübe edildikten sonra 550 nm'de absorbans ölçümü yapılır (Tablo-6).

**Tablo-6:** Nefa-C ölçümü.

	<b>Numune</b>	<b>Standart</b>	<b>Kör</b>
Numune	50 µL	-	-
Standart	-	50 µL	-
Distile su	-	-	50 µL
Color Reagent A	1 mL	1 mL	1 mL
Karıştırılır ve 37°C'de 10 dk. İnkübe edilir			
Color Reagent B	2 mL	2 mL	2 mL
Karıştırılır ve 37°C'de 10 dk. İnkübe edilir			

Hesaplama:

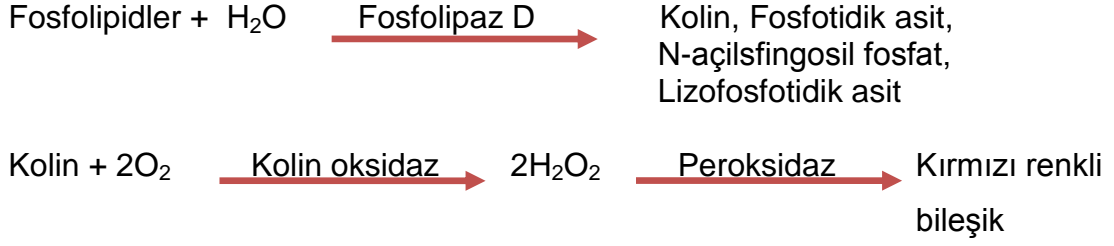
Numunenin konsatrasyonu (mEq/L)=

(Numunenin abs. / Standardın abs.) x Standardın konsantrasyonu

### **Serum Fosfolipid B Düzeylerinin Belirlenmesi**

Serum fosfolipid B düzeyi "Wako Chemicals GmbH" marka ticari kit kullanılarak ölçüldü. Bu yöntemde fosfolipid fosfolipaz D enziminin ile hidrolize olarak serbest kolin oluşur. Oluşan bu ürün kolin oksidaz enzimi ile reaksiyona girer ve sonuç olarak ortamda meydana gelen hidrojen peroksit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in peroksidaz enziminin katalizi ile oluşan kırmızı renkli bir bileşik spektrofotometrik olarak ölçülür.





Ayıracılar:

1. Color Reagent: Fosfolipaz D (20 U), Kolin oksidaz (90 U), Peroksidaz (240 U), 4-aminoantiprin (%0,015)
2. Tampon Solüsyon: 0,05 Tris tamponu pH 8.0, kalsiyum klorid (5 mg/dL), fenol (% 0,05)
3. Standart Solüsyon: Kolin klorid (54 mg/dL), fenol (%0,1)

Color Reagent Solüsyonun hazırlanması; Color Reagent' a 45 mL Tampon solüsyon eklenir.

Deneyin Yapılışı:

20 µL distile su/standart/numune örneği 3 mL Color Reagent Solüsyonu ile karıştırılıp 37<sup>0</sup>C'de 10 dk. inkübe edildikten sonra 505 nm'de absorbans ölçümü yapılır (Tablo-7).

**Tablo-7:** Fosfolipid B ölçümü.

	NUMUNE	Standart	Kör
Numune	20 µL	-	-
Standart	-	20 µL	-
Distile su	-	-	20 µL
Color Reagent Solüsyonu	3 mL	3 mL	3 mL
Karıştırılır ve 37 <sup>0</sup> C'de 10 dk. İnkübe edilir			

Hesaplama:

Numunenin konsatrasyonu (mg/dL)=

(Numunen abs. / Standardın abs.) x Standardın konsantrasyonu

### **Serum ALT Düzeylerinin Belirlenmesi**

Serum ALT düzeyleri Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D.) enzimatik yöntemle ölçüldü.

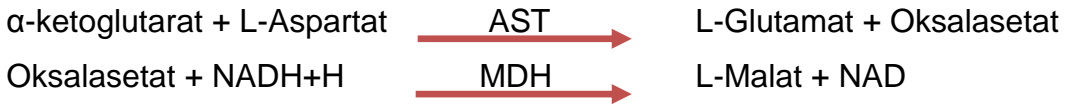
Yöntem: Örnekte bulunan ALT amino grubunun, piruvat ve L- glutamat oluşturmak üzere L-alaninden  $\alpha$ -ketoglutarata transferini katalize eder. NADH ve laktat dehidrojenez varlığında piruvat L- laktata indirgenir. Bu reaksiyonda NADH, NAD'ye oksitlenir. Reaksiyon NADH'ın NAD 'ye oksitlenmesinden dolayı 340 nm'deki absorbans düşüş hızının ölçümü ile izlenir.



### **Serum AST Düzeylerinin Belirlenmesi**

Serum AST düzeyleri Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D.) enzimatik yöntemle ölçüldü.

Yöntem: Örnekte bulunan AST amino grubunun ,oksaloasetat ve L- glutamat oluşturmak üzere L-aspartattan  $\alpha$ -ketoglutarata transferini katalize eder. NADH ve malat dehidrojenez varlığında oksaloasetat L-malata indirgenir. Bu reaksiyonda NADH, NAD'ye oksitlenir. Reaksiyon NADH'ın NAD 'ye oksitlenmesinden dolayı 340 nm'deki absorbans düşüş hızının ölçümü ile izlenir.



### **Serum GGT Düzeylerinin Belirlenmesi**

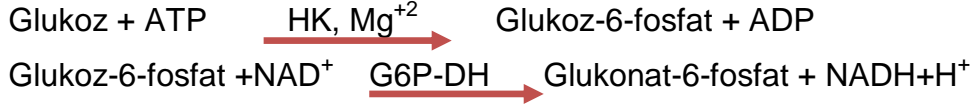
Serum GGT düzeyleri Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D.) enzimatik yöntemle ölçüldü.

Yöntem: GGT, gamma-glutamil grubunu gamma-glutamil-3-karboksi-4-nitroanlid substratından glisilglisine transferini katalize ederek 5-amino-2-nitrobenzoat açığa çıkartır. Oluşan bu ürüne bağlı olarak görülen 410 nm'de absorbanstaki değişim numunedeki GGT aktivitesi ile doğru orantılıdır.

### **Serum Glukoz Düzeylerinin Belirlenmesi**

Serum glukoz düzeyleri Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D.) enzimatik yöntemle ölçüldü.

Yöntem: Glukoz, heksokinaz enziminin (HK) kataliziyle, glukoz-6-fosfata dönüşür ve oluşan bu üründe Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6P-DH) ile reaksiyona girer ve sonuç olarak NAD<sup>+</sup> eş zamanlı olarak NADH'ye indirgenir. 340 nm'deki absorbans artışı numunedeki glukoz konsantrasyonu ile orantılı olarak hesaplanır.



### **Serum Kreatinin Düzeylerinin Belirlenmesi**

Serum kreatinin düzeyleri Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D.) enzimatik yöntemle ölçüldü.

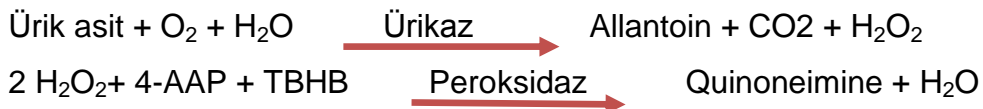
Yöntem: Kreatinin alkali ortamda pikrik asitle reaksiyonu neticesinde oluşan sarı-turuncu renkli bileşiğin spektrofotometrik olarak belirlenmesi prensibine dayanmaktadır.



### **Serum Ürik Asit Düzeylerinin Belirlenmesi**

Serum ürik asit düzeyleri Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D.) enzimatik yöntemle ölçüldü.

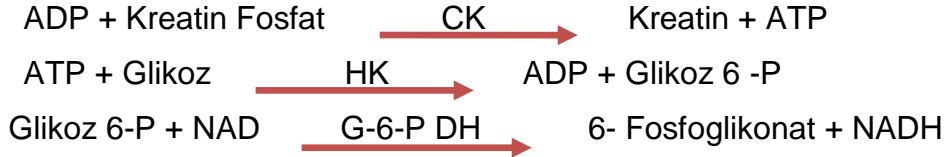
Yöntem: Ürik asit ürikaz enziminin kataliziyle hidrojen peroksida dönüşür. Hidrojen peroksit de peroksidaz enzimiyle reaksiyona girerek 548 nm'de absorbans veren kırmızı menekşe renkli bir bileşik meydana gelir. Oluşan renkli bileşiğin miktarı numunedeki ürik asit konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.



### **Serum CK Düzeylerinin Belirlenmesi**

Serum CK düzeyleri Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D.) enzimatik yöntemle ölçüldü.

Yöntem: CK enzimi kreatin fosfat varlığında ADP'nin fosforilasyonunu sağlar. ATP de heksokinaz enzimiyle glikozu fosforiller. Oluşan glukoz-6-P, 6-fosfoglikonata okside edilirken ortaya çıkan NADH'ın 340 nm de ölçülen absorbans değeri CK aktivitesi ile doğru orantılı olarak hesaplanır.



### **Serum Total Kolesterol ve Trigliserit Düzeylerinin Belirlenmesi:**

Serum total kolesterol ve trigliserit düzeyleri Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D.) enzimatik yöntemle ölçüldü.

Yöntem: Kolesterol esterleri kolesterol esteraz ile, trigliserit lipaz ile enzimatik olarak hidroliz edilir. Her iki reaksiyon sonrasında oluşan maddeler bir seri reaksiyona tabi tutularak okside edilir ve sonuç olarak ortamda meydana gelen hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) renklendirilir ve oluşan renk miktarı spektrofotometrik olarak ölçülür.

### **Antropometrik Ölçümler**

Hastalarda değerlendirilen başlıca parametreler:

1. Boy (cm)
2. Kilo (kg)
3. Vücut kitle indeksi (VKİ,  $\text{kg}/\text{m}_2$ )
4. Vücut yağ oranı (fat ratio, %)
5. Boyun çevresi (cm)
6. Göğüs çevresi (cm)
7. Bel çevresi (cm)
8. Karın çevresi (cm)
9. Kalça çevresi (cm)
10. Bel/Kalça oranı
11. Bilek çevresi (cm)
12. Kol çevresi (cm)
13. Triseps deri kıvrım kalınlığı (mm)
14. Biseps deri kıvrım kalınlığı (mm)
15. Subskapular deri kıvrım kalınlığı (mm)
16. Suprailiak deri kıvrım kalınlığı (mm)

Boy ayakkabısız olarak, metre ile ölçüldü. Kilo ve vücut yağ oranı Tanita Body Composition Analyzer TBF-622 cihazı ile biyoelektrik impedans yöntemiyle ölçüldü (Şekil-10). Hastanın üzerindeki metal ve süs eşyaları çıkartıldı. Ölçülecek birey elbiseli, fakat ayakkabı ve çoraplarını çıkarmış şekilde tanita aletinin alüminyum tabanlıklarına basarak dikey konumda durması istendi. Daha sonra alete istenen bilgiler girildi ve ölçüm gerçekleştirildi.



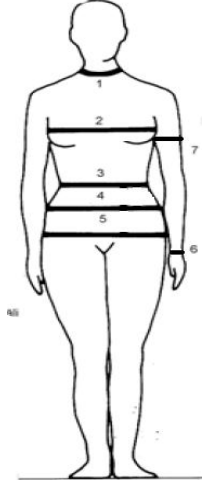
**Şekil-10:** Tanita Body Composition Analyzer TBF-622.

Çevre ölçümleri katılımcı ayakta iken, iç çamaşırını üzerinden ve hafif ekspirasyon sonrası yapıldı. Boyun çevresi, kişinin başı düz ve dik pozisyonda iken tiroit kıkırdağının hemen yukarisından, göğüs çevresi tidal volümün orta noktasında iken 4-5 kaburga seviyesinde ölçüldü. Bel çevresi en dar bel seviyesinden yapıldı. Eğer net değilse, en alt kaburga kemiği ile kalça kemiğinin üstü arasındaki orta noktadan ölçüm yapıldı. Karın çevresi krista iliaka seviyesinden yani maksimal karın bölgesinden, kalça çevresi önden symphysis pubis arkadan gluteus maximus kasının en çıkıntılı noktasından geçen hat hizasından ölçüldü. Bilek çevresi radyusun stiloid çıkıntısı ve ulna arasındaki mesafeden, kol çevresi ölçümü akromyon ile olekranonun arasındaki orta noktadan alınarak yapıldı (Şekil-11).

VKİ ve B/K oranının hesaplanmasında şu formüller kullanıldı:

$$VKİ = \text{Vücut Ağırlığı (kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2)$$

$$B/K = \text{Bel Çevresi (cm)} / \text{Kalça Çevresi (cm)}$$



1. Boyun çevresi
2. Göğüs çevresi
3. Bel çevresi
4. Karın çevresi
5. Kalça çevresi
6. Bilek çevresi
7. Kol çevresi

**Şekil-11:** Çevre ölçüm yerleri.

1930 yılından önce geliştirilen özel “kısaç-tipi kalibre” aleti ile (kaliper) vücudun belirli bölgelerinden deri altı yağ ölçümü yapılır (Şekil-12). Deri ve alttaki yağ dokusu iki parmak arasında nazikçe kavranır ve alttaki kas dokusunda ayrılır. Kaliperin ağzı işaretlenen noktanın uzun eksenine dik açı ile uygulanır. Ölçüm yapılırken el ile tutulan kısım bırakılmaz. Her hastada iki kez ölçüm yapılır ve ortalama alınır. Bu iki ölçüm arasındaki fark fazla ise üçüncü bir ölçüm yapılır ve birbirine yakın iki değer ortalama alınır. Triseps kolun arkasında olekranon ile akromion arasındaki orta noktadan kollar yanda serbest bırakılmış halde vertikal olarak, Biseps kolun önünde biseps kasının şişkin olduğu noktadan vertikal olarak, Subskapular skapulanın alt ucunun 1-2 cm altından çapraz olarak, Suprailiak iliak kristanın hemen üzerinden, ön aksiller çizginin iz düşümünden çapraz olarak ölçüldü.



**Şekil-12:** Deri kıvrım kalınlığı ölçümü.

## **İstatistiksel Analiz**

Çalışmada SPSS for Windows 13.0 paket programı kullanıldı.

Analizler sonucunda elde edilen veriler SPSS 13.0 istatistik programına aktarıldı. Referans aralıklar parametrik olmayan yöntem kullanılarak analiz edildi.

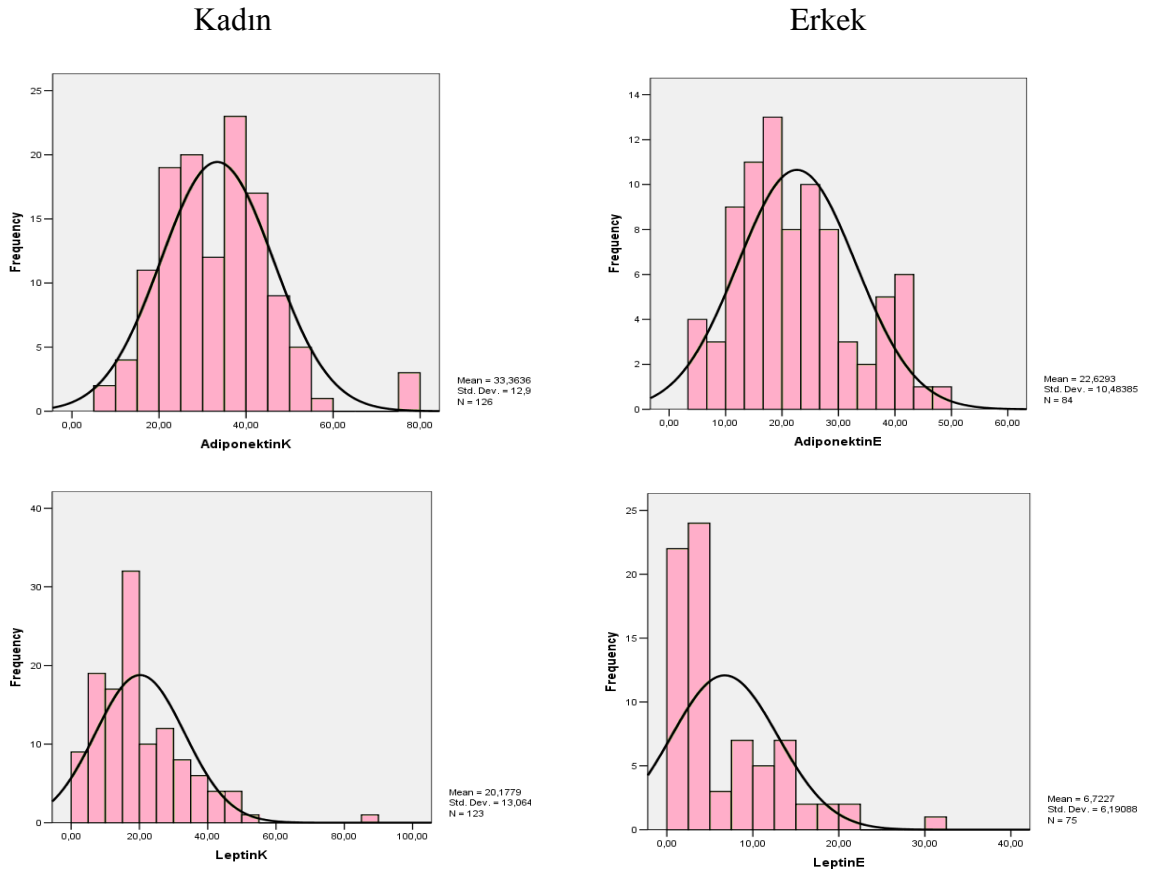
Çalışmadaki ölçüm değişkenleri için ortalama ve standart sapma değerleri belirlendi. Bu değişkenlerden normal dağılım gösteren değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Çalışmadaki ölçüm değişkenleri arasındaki ilişkilerinin saptanmasında ise Pearson Korelasyon testinden yararlanıldı.

Çalışmada  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

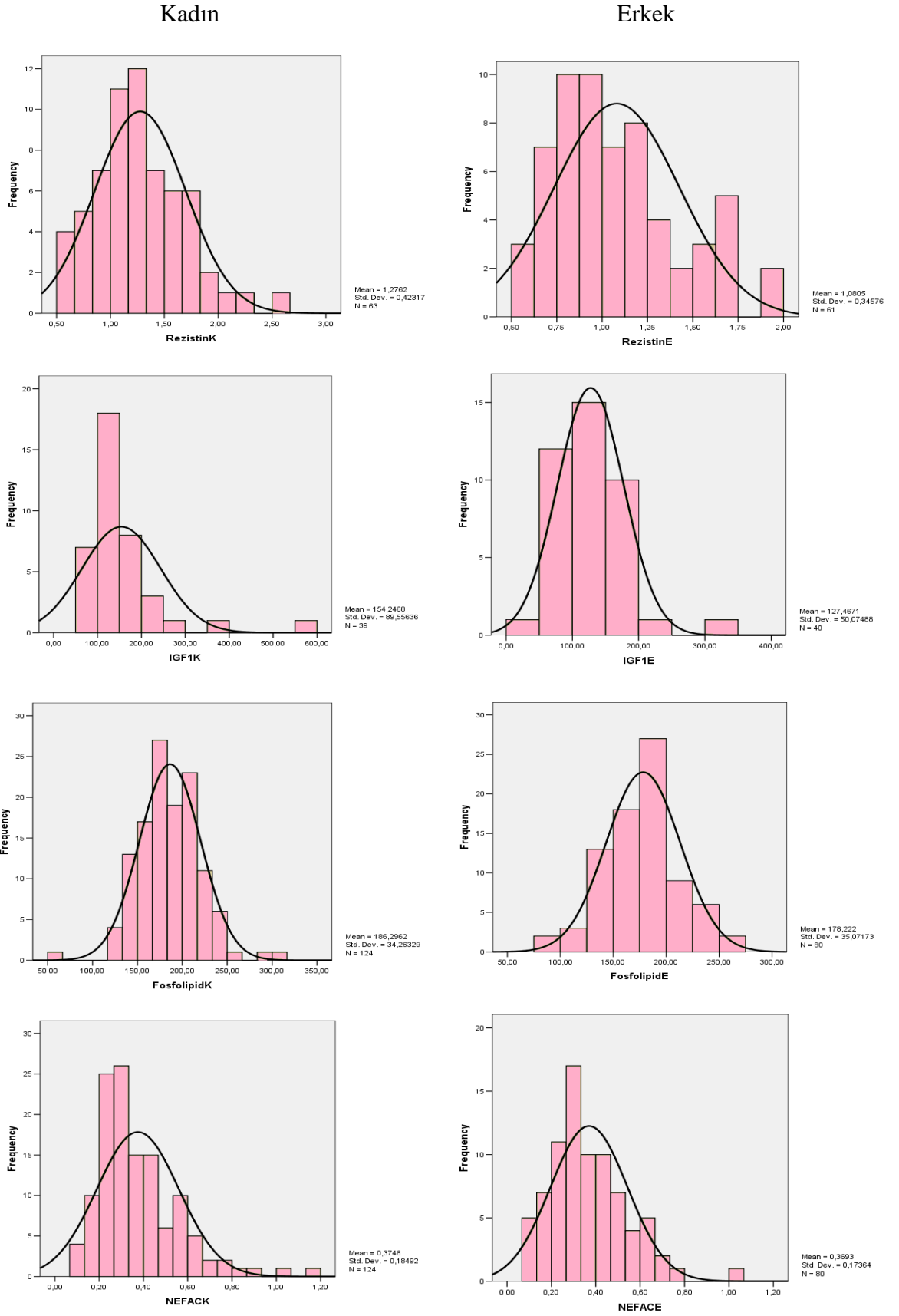
## BULGULAR

Referans aralıklar parametrik olmayan yöntemle göre seçilmiş referans bireylerin değerleri kullanılarak hesaplandı. 20-60 yaşları arasındaki referans bireyler cinsiyetlere göre gruplandırıldı. Erkek ve kadın referans bireylerden elde edilen verilerin histogramları SPSS 13.0 istatistik programında çizildi (Şekil-13). Histogramlar görsel olarak incelendi ve aşırı uç değerler atıldı. Aşırı uç değerler D/R kuralına göre belirlenerek hesap dışı bırakıldı. Cinsiyetler arası farklılıklar incelendi, anlamlı fark olan parametreler için referans aralıklar ayrı ayrı hesaplandı (Tablo-8).



Şekil-13: Erkek ve kadın referans bireylerden elde edilen histogramlar.





**Şekil-13:** Erkek ve kadın referans bireylerden elde edilen histogramlar.

**Tablo-8:** Parametrik olmayan yöntem ile hesaplanan referans aralıkları.

	<b>Genel</b>	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>P</b>
<b>Adiponektin (ng/mL)</b>	6,007 - 54,353	10,241- 77,813	4,452 - 49,279	0,000
<b>Leptin (ng/mL)</b>	1,061 - 45,416	1,637 - 45,559	0,5 - 22,267	0,000
<b>Rezistin (ng/mL)</b>	0,568 -2,104	0,607 - 2,314	0,568 - 1,889	0,005
<b>Nefa-C (mEq/L)</b>	0,097 - 0,802	-	-	0,836
<b>Fosfolipid (mg/dL)</b>	121,153 - 252,702	-	-	0,107
<b>IGF-I (ng/mL)</b>	56,75 - 320,224	-	-	0,077

Çalışmamızda adipokinlerin sağlıklı kadın ve erkek bireylerdeki düzeylerini karşılaştırdık ve erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha düşük adipokin düzeyleri belirledik. Nefa-C, Fosfolipid ve IGF-I düzeyleri ise cinsiyete göre anlamlı olarak farklı bulunmadı (Tablo-9).

**Tablo-9:** Sağlıklı katılımcılardaki serum adipokinlerinin ve Nefa-C, Fosfolipid, IGF-I'in kadın ve erkek cinsiyete göre düzeyleri.

	<b>Kadın (Mean±SD)</b>	<b>Erkek (Mean±SD)</b>	<b>p</b>
<b>Adiponektin (ng/mL)</b>	33,36 ± 12,92	23,07± 11,65	0,000
<b>Leptin (ng/mL)</b>	20,17 ± 13,06	6,72 ± 6,19	0,000
<b>Rezistin (ng/mL)</b>	1,27 ± 0,42	1,08 ± 0,34	0,006
<b>Nefa-C (mEq/L)</b>	0,37 ± 0,18	0,36 ± 0,17	0,837
<b>Fosfolipid (mg/dL)</b>	185,37 ± 37,83	178,22 ± 35,07	0,177
<b>IGF-I (ng/mL)</b>	154,24± 89,55	127,46 ± 50,07	0,215

Sağlıklı katılımcılarda analizini yaptığımız biyokimyasal parametrelerden kreatinin, albumin, trigliserit, ürik asit, ALT, AST, GGT, ve CK düzeyleri kadın ve erkek gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu (Tablo-10).

**Tablo-10:** Sağlıklı katılımcıların biyokimya profili.

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>p</b>
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	84,59 ± 7,99	85,78 ± 9,56	0,305
<b>Kreatinin (mg/L)</b>	0,77 ± 0,10	0,95 ± 0,09	0,000
<b>Albumin (g/L)</b>	4,78 ± 0,25	4,93 ± 0,26	0,000
<b>Total Kolesterol (mg/dL)</b>	183,84 ± 29,86	177,57 ± 32,76	0,231
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	88,81 ± 32,52	116,05 ± 41,43	0,000
<b>Ürik asit (mg/dL)</b>	3,27 ± 0,79	5,15 ± 1,05	0,000
<b>ALT (U/L)</b>	14,65 ± 7,73	22,15 ± 14	0,000
<b>AST (U/L)</b>	18,20 ± 15,51	19,80 ± 7,56	0,000
<b>GGT (U/L)</b>	14,79 ± 7,61	23,08 ± 13,91	0,000
<b>CK (U/L)</b>	75,33 ± 33,18	115,31 ± 51,09	0,000

Sağlıklı gönüllülerde yaptığımız antropometrik ölçümler sonucunda boy, ağırlık, VKİ, vücut yağı yüzdesi, boyun, göğüs, bel, karın, el bileği ve kol çevresi, triseps ve biceps deri kıvrım kalınlığı cinsiyete göre anlamlı olarak farklı bulundu (Tablo-11).

**Tablo-11:** Sağlıklı katılımcıların antropometrik ölçümlerinin profili.

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	35,14 ± 8,05	34,41 ± 9,51	0,533
<b>Boy (m)</b>	1,62 ± 0,05	1,75 ± 0,06	0,000
<b>Ağırlık (kg)</b>	61,45 ± 9,38	75,83 ± 10,22	0,000
<b>VKİ</b>	28,25 ± 8,25	24,62 ± 3,25	0,002
<b>Vücut yağı yüzdesi (%)</b>	28,3 ± 6,43	22,60 ± 6,88	0,000
<b>Boyun çevresi (cm)</b>	31,69 ± 1,78	38,27 ± 2,76	0,000
<b>Göğüs çevresi (cm)</b>	88,46 ± 7,28	98,94 ± 7,46	0,000
<b>Bel çevresi (cm)</b>	75,58 ± 8,04	92,56 ± 7,83	0,000
<b>Karın çevresi (cm)</b>	86,85 ± 7,43	98,41 ± 8,95	0,000
<b>Kalça çevresi (cm)</b>	100,29 ± 6,94	103,19 ± 5,39	0,079
<b>El bileği çevresi (cm)</b>	15,01 ± 0,99	17,30 ± 0,83	0,000
<b>Kol çevresi (cm)</b>	25,94 ± 2,66	28,12 ± 3,11	0,002
<b>Triseps deri kalınlığı (mm)</b>	21,19 ± 5,67	13,12 ± 5,59	0,000
<b>Biseps deri kalınlığı (mm)</b>	13,88 ± 4,51	10,56 ± 4,14	0,001
<b>Subskapular deri kalınlığı (mm)</b>	20,39 ± 5,64	21,75 ± 6,91	0,321
<b>Suprailiak deri kalınlığı (mm)</b>	19,50 ± 5,56	18,39 ± 6,10	0,385

#### **Serum adipokinlerinin değişkenlerle anlamlı olan korelasyonları**

- Adiponektin ile Nefa-C arasında anlamlı pozitif korelasyon (Tablo-12).
- Adiponektin ile kreatinin, trigliserit ve ürik asit, ALT, GGT arasında anlamlı negatif korelasyon (Tablo-13).
- Leptin ile glukoz ve total kolesterol arasında pozitif, kreatinin, albumin, ürik asit ve CK ile arasında anlamlı negatif korelasyon (Tablo-13).
- Rezistin ile albumin ve ürik asit arasında anlamlı negatif korelasyon (Tablo-13).
- Adiponektin ile boy, ağırlık, VKİ, boyun, göğüs, bel, karın, el bileği, kol çevresi, subskapular ve suprailiak deri kıvrım kalınlığı arasında anlamlı negatif korelasyon (Tablo-14).

- Leptin ile yaş, VKİ, vücut yağ yüzdesi, kalça, kol çevresi, triseps, biceps ve suprailiak deri kıvrım kalınlığı ile anlamlı pozitif, el bileği çevresi ve boy ile anlamlı negatif korelasyon belirlendi (Tablo-14).

**Tablo-12:** Serum adipokinlerinin Nefa-C, Fosfolipid ve IGF-I ile korelasyonu.

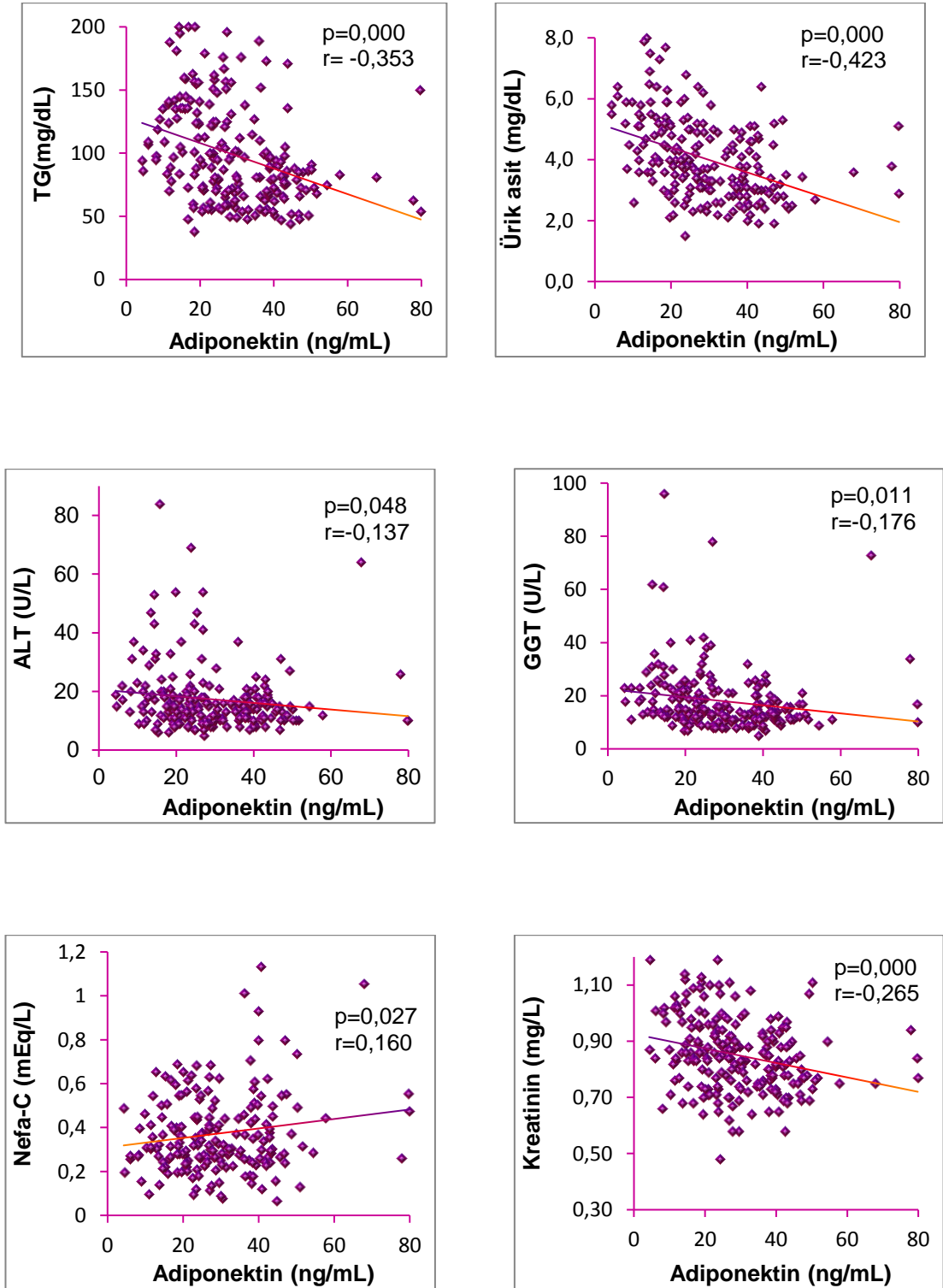
	Adiponektin (ng/mL)		Leptin (ng/mL)		Rezistin (ng/mL)	
	r	p	r	p	r	p
<b>Nefa-C (mEq/L)</b>	0,160	0,027	0,018	0,815	0,111	0,233
<b>Fosfolipid (mg/dL)</b>	0,035	0,632	0,111	0,140	0,134	0,148
<b>IGF-I (ng/mL)</b>	0,194	0,089	0,098	0,393	0,161	0,158

**Tablo-13:** Serum adipokinleri ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonu.

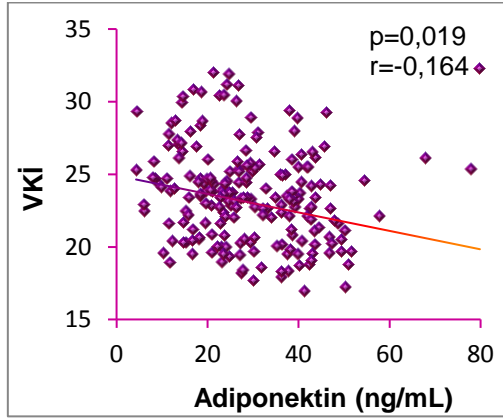
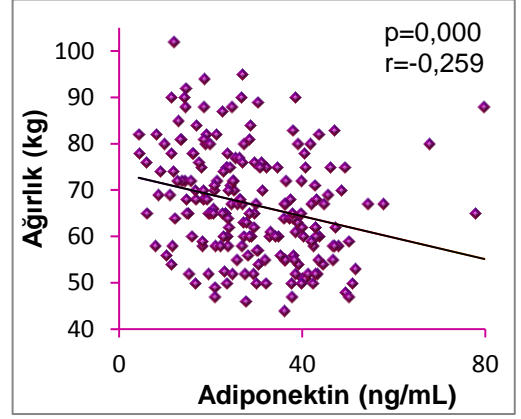
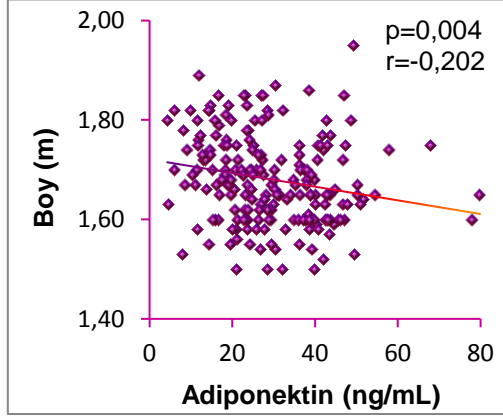
	Adiponektin (ng/mL)		Leptin (ng/mL)		Rezistin (ng/mL)	
	r	p	r	p	r	P
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	0,001	0,992	0,160	0,025	-0,038	0,672
<b>Kreatinin (mg/L)</b>	-0,265	0,000	-0,312	0,000	-0,125	0,168
<b>Albumin (g/L)</b>	-0,016	0,821	-0,272	0,000	-0,192	0,033
<b>Total Kolesterol (mg/dL)</b>	-0,047	0,500	0,262	0,000	0,076	0,400
<b>Trigiserit (mg/dL)</b>	-0,353	0,000	-0,136	0,055	0,025	0,785
<b>Ürik asit (mg/dL)</b>	-0,423	0,000	-0,204	0,004	-0,217	0,015
<b>ALT (U/L)</b>	-0,137	0,048	-0,041	0,562	0,024	0,787
<b>AST (U/L)</b>	0,058	0,401	-0,037	0,604	0,145	0,109
<b>GGT (U/L)</b>	-0,176	0,011	-0,001	0,990	0,026	0,778
<b>CK (U/L)</b>	-0,061	0,377	-0,159	0,025	-0,109	0,228

**Tablo-14:** Serum adipokinleri ile antropometrik değişkenlerin korelasyonu.

	<b>Adiponektin (ng/mL)</b>		<b>Leptin (ng/mL)</b>		<b>Rezistin (ng/mL)</b>	
	r	p	r	p	r	p
<b>Yaş (yıl)</b>	-0,042	0,553	0,183	0,011	0,063	0,491
<b>Boy (m)</b>	-0,202	0,004	-0,348	0,000	-0,137	0,136
<b>Ağırlık (kg)</b>	-0,259	0,000	0,075	0,301	-0,105	0,252
<b>VKİ</b>	-0,164	0,019	0,370	0,000	-0,029	0,756
<b>Vücut yağı yüzdesi (%)</b>	0,033	0,762	0,602	0,000	0,193	0,130
<b>Boyun çevresi (cm)</b>	-0,540	0,000	-0,189	0,088	-0,190	0,137
<b>Göğüs çevresi (cm)</b>	-0,480	0,000	0,081	0,469	-0,025	0,847
<b>Bel çevresi (cm)</b>	-0,566	0,000	-0,012	0,916	-0,115	0,372
<b>Karın çevresi (cm)</b>	-0,453	0,000	0,102	0,361	-0,012	0,925
<b>Kalça çevresi (cm)</b>	-0,186	0,087	0,357	0,001	0,096	0,454
<b>El bileği çevresi (cm)</b>	-0,437	0,000	-0,265	0,016	-0,163	0,203
<b>Kol çevresi (cm)</b>	-0,304	0,005	0,286	0,009	-0,076	0,555
<b>Triseps deri kalınlığı (mm)</b>	0,209	0,055	0,548	0,000	0,200	0,116
<b>Biseps deri kalınlığı (mm)</b>	0,084	0,446	0,417	0,000	0,227	0,073
<b>Subskapular deri kalınlığı (mm)</b>	-0,340	0,001	0,210	0,058	-0,048	0,707
<b>Suprailak deri kalınlığı (mm)</b>	-0,224	0,039	0,397	0,000	0,010	0,936

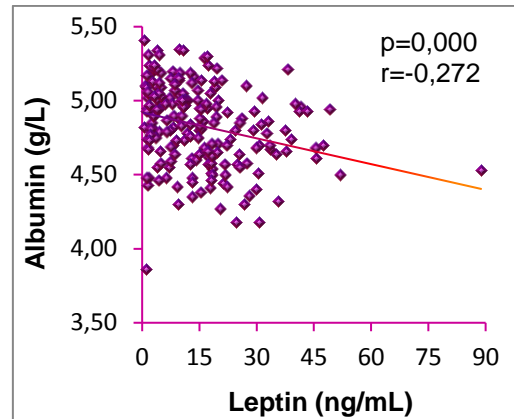
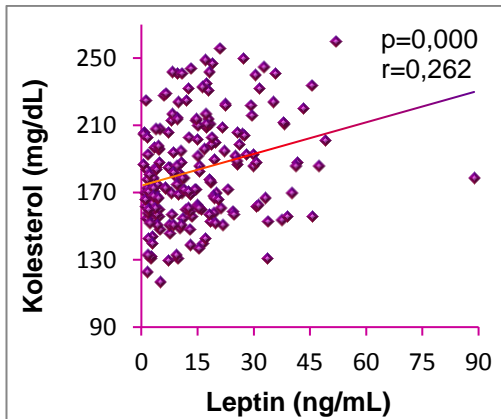
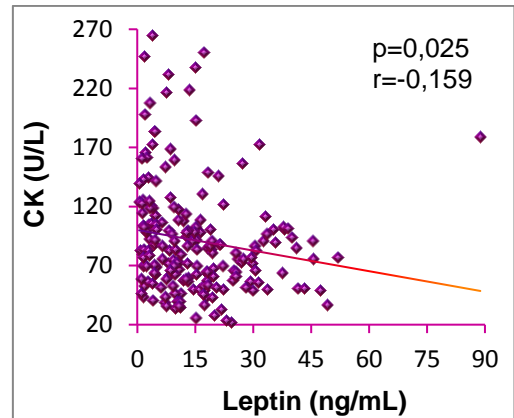
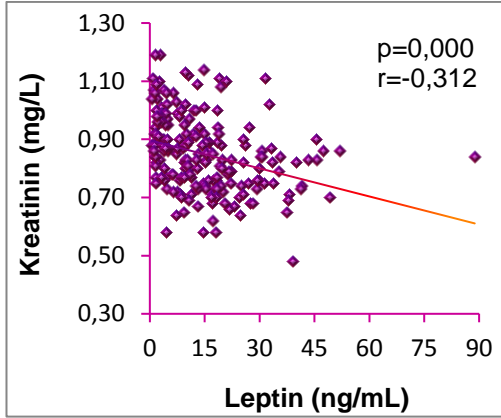
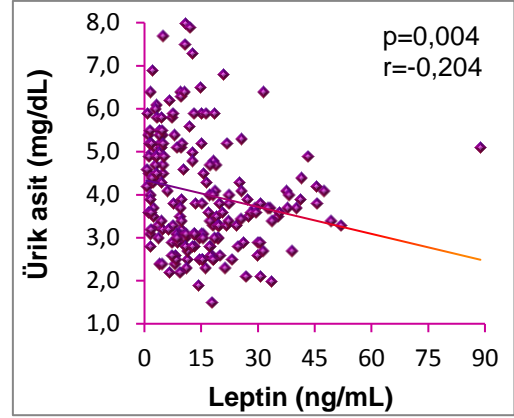
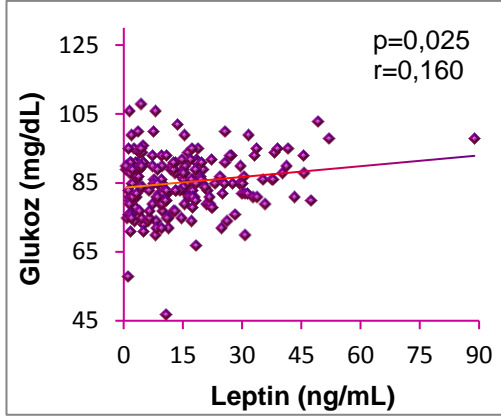


**Şekil-14:** Adiponektin ile biyokimyasal ve antropometrik değişkenler arasındaki anlamlı korelasyonlar.

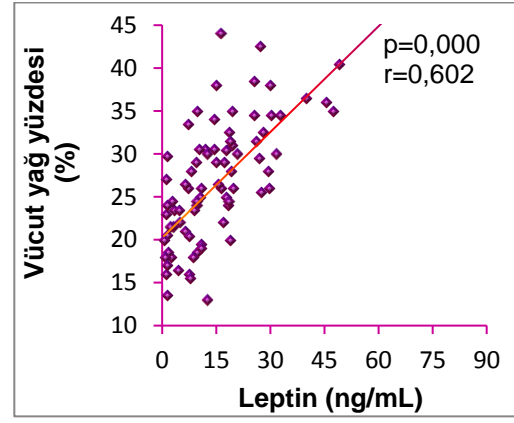
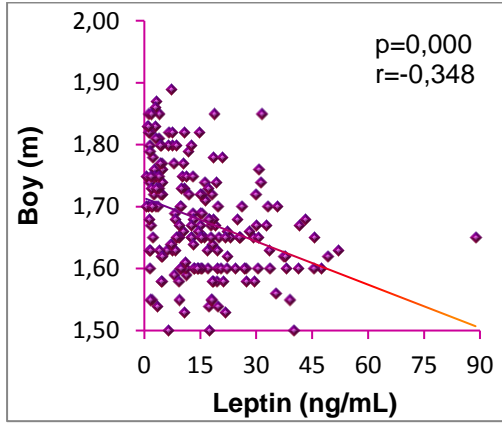
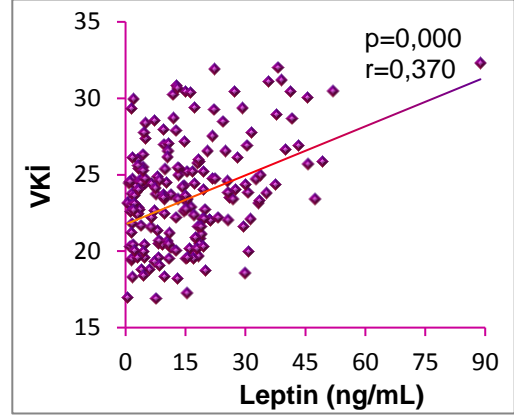
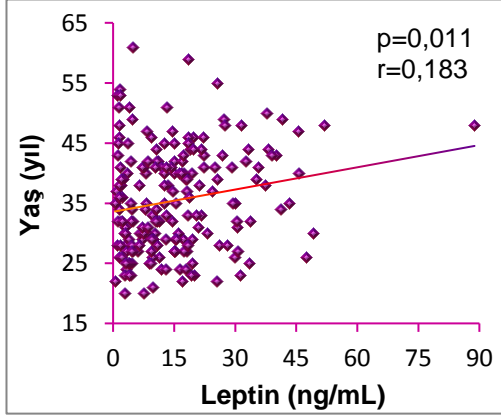


**Şekil-14:** Adiponektin ile biyokimyasal ve antropometrik değişkenler arasındaki anlamlı korelasyonlar.

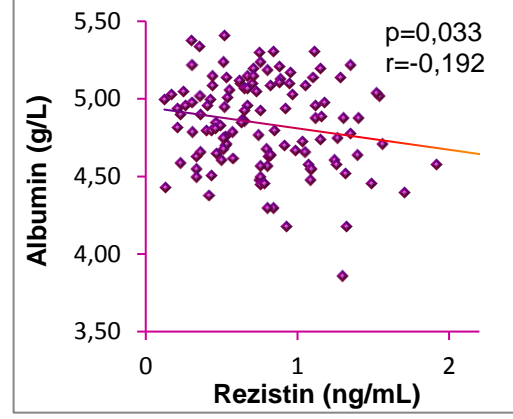
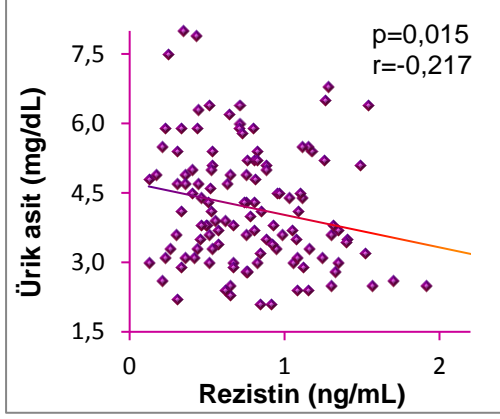




**Şekil-15:** Leptin ile biyokimyasal ve antropometrik değişkenler arasındaki anlamlı korelasyonlar.



**Şekil-15:** Leptin ile biyokimyasal ve antropometrik değişkenler arasındaki anlamlı korelasyonlar.



**Şekil-16:** Resistin ile biyokimyasal ve antropometrik değişkenler arasındaki anlamlı korelasyonlar.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde adipoz doku, yalnızca enerji deposu değil, aynı zamanda metabolizmanın kontrolünde rolü olan hormonal olarak aktif bir sistem olarak kabul edilmektedir (2). Bu hormonların enerji homeostazi, glukoz ve lipid metabolizması, üreme fonksiyonu, kardiyovasküler ve bağışıklık sistemi gibi birçok alanda önemli rolleri bulunmaktadır ve beslenme durumuyla direk ilişkili olup beyin, karaciğer ve iskelet kası da dahil olmak üzere organ sistemleri üzerine direk etkileri gösterilmiştir (3).

Adipokinlerle ilgili ticari kit üreticilerinin ve değişik coğrafi bölgelerde yapılan birkaç çalışmanın dışında kabul edilmiş bir referans değer ve aralığı bulunmamaktadır. Referans aralıklar sağlık ve hastalıkla ilgili klinik değerlendirmede büyük önem taşımaktadır; klinisyen hekimlere sağlıklı ve hasta bireyleri ayırmada, hastalıkla ilgili durumun değerlendirilmesinde yardımcı olurlar. IFCC her laboratuvarın kendi referans değerlerini üretmesi gerektiğini vurgulamaktadır (4). Ancak her laboratuvarın referans aralıklarını hesaplaması zor olduğu için büyük çoğunluğu kaynaklardaki veya ticari kitlerdeki referans değerlerini kullanmaktadır (5).

Referans aralıklarının belirlenmesinde ilk aşama referans bireylerin seçimidir. IFCC ve NCCLS'nin birey seçimi aşamasında kullanılmasını önerdiği anket bu aşamada bize çok yararlı oldu (114). Referans grupları oluşturan bireyleri herhangi bir sistemik hastalığı, enfeksiyonu olmayan, hastanede tedavi görmeyip, laboratuvara sadece kontrol amacıyla kan vermek için başvuranlar ile çevremizde bulunan, aktif bir hastalığı bulunmayan ve ciddi bir hastalık geçirmemiş kişilerden seçtik. Mümkün olduğu kadar homojenliği sağlamak için yaş aralığını 20-60 olarak belirledik. Referans aralıklarını hesapladığımız parametrelerin düzeylerini etkileyebilecek vitamin kullanımı, yaşam tarzı farklılıkları gibi durumları belirleyebilmek için anket formlarımıza sorular ekleyerek bireysel farklılıkları ortadan kaldırmaya çalıştık. Referans aralıkların hesaplanmasında IFCC parametrik yöntemi, NCCLS ise parametrik olmayan yöntemi önermektedir.

Ayrıca her ikisi de daha güvenilir referans aralık değerleri için 120 verinin yeterli olacağını belirtmiştir (114, 124). Referans aralıklar hesaplanırken % 2,5 alt ve % 97,5 üst sınır aralıkları belirlenmektedir. Veri sayısı  $\times 0,025 \geq 1$  olmalıdır. Dolayısı ile veri sayısının en az 40 olması referans aralık hesaplamada yeterlidir. Bizim çalışmamızda ise 144 kadın ve 90 erkek birey vardı, bu nedenle biz referans aralıkları hesapladık ancak güven aralıklarını hesaplamadık.

Analizini yaptığımız ve ilişkilerini incelediğimiz serum adipokinlerinin günümüzde birçok hastalığın fizyopatogenezindeki rolü ve öneminin ortaya çıkmaya başlaması nedeniyle sağlıklı bireylerden elde ettiğimiz bu sonuçların yapılacak yeni çalışmalarla da birleştirilebileceğini düşünmekteyiz.

Yaptığımız çalışmada adiponektin için bulduğumuz referans aralıklarını yapılan diğer çalışmalardan (17,18,126-135) farklı bulduk. Günümüzde insan adiponektin ölçümü için yarışmalı RIA ve ELISA yöntemini kullanan çeşitli ticari kitler mevcuttur. RIA yöntemini kullanan çalışmalar (17,18,126,129,130) çoğunlukla Linco Research, Inc. marka kitlerle yapılmışken, ELISA yöntemini kullanan çalışmaların kullandığı kitler ise Otsuka Pharmaceutical Co. (127), GBP28 (128), Chemicon (131), RayBio Human Adiponektin/Acrp30 (132,133), Chemicon International, Inc. (134) gibi çeşitlilik göstermektedir. Dolayısıyla da tüm bu yöntemlerin tayin limiti, kesinliği ve linearitesi değişkenlik göstermektedir. Bunun dışında farklı sonuçların bir nedeni de değişik coğrafi bölgelerde ve ırklarda yapılan çalışmalardaki popülasyon farklılığına bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir. Ayrıca analizi yapılan adiponektin düzeyi için daha çok çalışmalardaki kontrol grubundan elde edilen veriler kullanılmıştır. Hatta çalışmaların bazıları sadece erkekler (130) ya da sadece kadınlar (134) üzerinde yapılmıştır.

Çalışmamızda sağlıklı kadın ve erkek bireylerde adiponektin düzeylerini karşılaştırdık ve daha önce yapılan birçok çalışmayla (17,18,126-128) uyumlu olarak erkeklerde kadınlara göre daha düşük düzeyler belirledik; bu durum testosteronun adiponektin üretimini azaltması ile açıklanmaktadır. Bazı kaynaklarda ise (129,131) kadın ve erkekler arasında anlamlı fark bulunamadığı gösterilmiştir.

Vilarassa N. ve ark. (137) bizim çalışmamızla uyumlu olarak adiponektin ile yaş arasında negatif korelasyon tespit etmiştir ve bu azalmanın yaşla artan vücut yağ oranı yüzdesinden kaynaklandığını öne sürmüştür. Adiponektin ile yaş arasındaki ilişki tartışmalı bir konu olup bazı kaynaklarda (126,138,139) ilişki bulunamamışken, bazı çalışmalarda (127,140,141) pozitif bir korelasyon bulunmuştur ve bu korelasyon yaşla birlikte azalan östrojen ve testosteronun, adiponektin üzerindeki inhibitör etkisini azaltması ile açıklanmıştır.

Adiponektin ile antropometrik parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirdik ve ağırlık, VKİ, boyun, göğüs, bel, karın, kalça, elbileği ve kol çevresi ile arasında anlamlı negatif ilişki saptadık. Çalışmamızla uyumlu olarak birçok yayında (17,126-128,133,134) adiponektin ile VKİ ve bel çevresi arasında negatif korelasyon bulunurken, yapılan bir çalışmada ise VKİ ve bel çevresiyle ilişkisi bulunamamıştır (130). Ayrıca VKİ'de %21 oranındaki bir azalmanın adiponektin düzeylerini %46 arttırdığı gösterilmiştir (129).

Çalışmamızda vücut yağ oranı ile adiponektin arasında anlamlı bir ilişki bulmadık. Yapılan bir çalışmada (18) ise sadece erkeklerde adiponektin düzeyi ile vücut yağ oranı arasında negatif ilişkili bulunurken, kadınlarda bu ilişki gösterilememiştir. Bu durum vücut yağ miktarı ölçümünde bizim de çalışmamızda kullandığımız BIA tekniğinin dual-enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) ya da hava deplasman pletismografisi kadar doğru sonuç vermemesi ile açıklanabilir.

Adiponektin lipoproteinlerin metabolizmasında yer alan PPAR- $\alpha$  transkripsiyon faktörünü artırarak TG'i azaltıp, HDL-kolesterolü arttırabilmektedir (17,128). Ayrıca karaciğerde lipid sentezini ve glukoz üretimini azaltarak kanda serbest yağ asitleri ve glukoz konsantrasyonunu azaltır (136). Yapılan birçok çalışmada (17,126-128) adiponektinin insülin, trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, homeostatik model değerlendirme (HOMA-indeksi), ürik asit, CRP ile korele olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda adiponektin ile ALT, GGT, trigliserit ve ürik asit arasında anlamlı ilişki bulundu ve bazı çalışmalarla (128,133,134) uyumlu olarak da total kolesterol ve glukoz ile ilişkisi bulunmadı.

Jordi S. ve ark.'nın (126) 1023 sağlıklı katılımcıdan oluşan kardiyovasküler risk faktörleri ile adiponektin arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada total kolesterol ile adiponektin arasında her iki cinsiyette de ilişki bulunamamış ancak glukoz ile adiponektin arasındaki negatif ilişki sadece kadınlarda bulunmuş.

Miwa R. ve ark.'nın (127) Japon sağlıklı popülasyonunda metabolik sendrom ve adiponektin konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmasında glukoz her iki cinsiyetle anlamlı korele iken total kolesterol sadece erkeklerde anlamlı negatif korele bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ise ikili analizde glukoz ile adiponektin düzeyleri ilişkili iken, çoklu analizde anlamlı ilişki saptanmamıştır (130,131). Glukoz ve total kolesterolün adiponektinle ilişkisine bakıldığında, çalışmalardaki bu farklılığın popülasyonlara yani yaş ve ırk gibi faktörlere bağlı olabileceği düşünülebilir.

Leptin için bulduğumuz referans aralıkları literatürdeki diğer çalışmalardan (27,43,131,143-149) farklı bulunmuştur. İnsan leptin ölçümü için yarışmalı RIA ve ELISA yöntemini kullanan çeşitli ticari kitler mevcut olup tüm bu yöntemlerin tayin limiti, kesinliği ve linearitesi değişkenlik göstermektedir. RIA yöntemini kullanan çalışmalar (143,145,146) Linco Research, Inc kitlerle yapılmıştır. ELISA yöntemini kullanan çalışmaların kullandığı kitler ise Kindler GmbH & Co. (144), DRG Leptin Elisa, DRG Instruments GmbH'dir (131).

Çalışmamızda sağlıklı kadın ve erkek bireylerde leptin düzeylerini karşılaştırdık ve daha önce yapılan birçok çalışmayla (41,145-147,150-153) uyumlu olarak erkeklerde kadınlara göre daha düşük düzeyler belirledik; bu durum testosteronun leptin üretimini azaltması ile açıklanmaktadır. 129 sağlıklı erkek gönüllüde yapılan bir çalışmaya göre 6 ng/mL'nin üzerindeki serbest testosteron düzeyine düşük leptin seviyelerinin eşlik ettiği ileri sürülmektedir (146).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak dolaşımdaki leptin seviyesinin yaşdan etkilenmediği gösterilmiştir (143,146,154). Yapılan diğer çalışmalarda (145,155) leptin ile yaş arasında anlamlı negatif ilişkinin tespit edildiği gösterilirken, Al-Harithy RN. ve ark. (147) ise leptin seviyelerinde erkeklerde yaşa bağlı anlamlı bir yükselme olduğunu ileri sürmüşlerdir. Leptin ile yaş arasındaki konu tartışmalı olup kalori alımı, cinsiyet hormonları gibi eşlik eden faktörler dikkate alınarak tespit edilmelidir (146).

Leptin yağ hücre sayısı ve büyüklüğü oranında üretilir ve plazma leptin seviyesi vücut yağ kitlesini temsil eder (32,148,149,156). Vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olan obezlerde normal bireylere göre 3 misli daha fazla bulunur. Plazma leptin seviyesinin vücut ağırlığındaki artışa bağlı olarak logaritmik bir artış gösterdiği bulunmuştur (33). Obezlerde VKİ arttıkça BOS/plazma leptin oranında azalma görülür. Yani beyne geçen leptin miktarı azalmaktadır. Obez insan ve hayvan modellerinin çoğunda kan plazma leptin düzeyinin yüksek olmasına karşın leptine karşı bir direnç gelişmiştir (157). Yaptığımız çalışmada VKİ ile leptin arasında ilişki bulan literatürlerden (131,143,147) farklı olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken, leptinin vücut yağı oranı ile anlamlı olarak arttığını gösterdik. Antropometrik ölçümlerden de kalça çevresi, kol çevresi, triseps, biceps ve suprailiak deri kıvrım kalınlığı ile anlamlı korele olduğunu saptadık. Çalışmamıza benzer şekilde Süleyman Aydın ve ark.'nın (144) 19 yaşında sağlıklı katılımcılardan oluşan çalışmasında plazma leptin düzeyi ile VKİ arasında ilişki bulunamamıştır. R. Carraro ve ark. da leptin ile VKİ, vücut yağ kitlesi ve yağsız vücut kitlesi arasında hiçbir ilişki bulamamıştır (146).

Yaptığımız çalışmada leptin ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkileri de inceledik. Leptinin, total kolesterol ve ürik asitle anlamlı korele olduğunu belirledik. R. Carraro ve ark.'nın (146) yaşları 20-93 arasında olan 246 sağlıklı katılımcı ile yaptıkları çalışmada da leptin ile IGF-I gibi hormonal parametreler arasında ya da glukoz ve lipid profili gibi metabolik parametreler arasında ilişki tespit edilememiştir. Başka bir çalışmada ise leptin ile trigliserit ve ürik asit arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (158).



Analizi yapılan adipokinlerden biri olan rezistin için bulduğumuz referans aralıkları literatürdeki diğer çalışmalardan (18,159-162) farklı bulunmuştur. İnsan rezistin ölçümü için yarışmalı RIA ve ELISA yöntemini kullanan çeşitli ticari kitler mevcut olup, tüm bu yöntemlerin tayin limiti, kesinliği ve linearitesi değişkenlik göstermektedir. ELISA yöntemini kullanan çalışmaların kullandığı kitler ise Biovendor Laboratory Medicine Inc (18,159), R&D systems'dir (162). Antikorların immünolojik özelliklerinin farklı olması farklı sonuçların kaynağı olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda rezistin seviyeleri cinsiyete göre farklı bulundu, bu bulgu beyaz ırklarda yapılan çalışmalar (162,163,169,170) ile daha uyumlu iken Çin toplumunda yapılan çalışmalar (18,159,160,171) ile uyumsuzdur. Bu durumun etnik farklılıktan olabileceği düşünülmektedir.

Rezistin ile yaş arasında ilişkiye bakıldığında Nuria Vilarrasa ve ark.'nın (18) 127 sağlıklı kişide yapmış olduğu çalışmayla uyumlu olarak anlamlı bir ilişki bulamadık.

Ching-Chu Chen ve ark. (159) 71 sağlıklı katılımcıda yaptığı çalışmada rezistin ile antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi incelemiştir; her iki cinsten glukoz ve ürik asit ile ilişki saptanmamış, ancak kadınlarda insülin ve HOMA-IR ile erkeklerde ise HDL-kolesterol ile negatif korelasyon belirtilmiştir. Çalışmamızla tutarlı olarak diğer çalışmalarda da rezistin ile total kolesterol ve LDL-kolesterol arasında ilişki gösterilememiştir (159,163-165).

Bazı çalışmalarda (18,160,166-168) VKİ ile rezistin arasında pozitif korelasyon bildirilmiş hatta bir çalışma grubu rezistin seviyelerinin bel-kalça oranı ile negatif, total vücut yağı ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (169). Rezistin konsantrasyonunun ölçümünde vücut yağ oranı yüzdesi, VKİ'den daha spesifiktir. VKİ, yaşlanmayla ortaya çıkan değişimler için tek başına yeterli değildir. Çünkü yaşlanmayla birlikte yağsız vücut kitlesinde azalma ve vücut yağ oranı yüzdesinde progresif artış olmaktadır.

Yapılan bir çalışmada (162) erkeklerde rezistin ile çevre ölçümleri arasında, pre-menapozal kadınlarda ise VKİ, çevre ölçümleri ve deri kıvrım kalınlığı ölçümü ile pozitif korelasyon gösterilirken, bizim çalışmamızda

rezistin ile antropometrik parametrelerden sadece boyun çevresini anlamlı ilişkili bulduk.

IGF-I düzeyleri ile ilgili çeşitli toplumlarda çok geniş çalışmalar yapılmaktadır ve dolayısıyla pek çok araştırmada farklı düzeyler ortaya konulmaktadır. Farklı düzeylerin ortaya çıkması analitik metot değişkenliklerin yanında epidemiyolojik pek çok etkene bağlı bulunabilmektedir. Günümüzde IGF-I düzeylerinin değerlendirilmesini sağlayacak yaş, cinsiyet, coğrafi konum, yaşam tarzı farklılıkları gibi durumlar göz önüne alınarak ve standardize metodlara göre belirlenmiş referans değerleri ortaya koyan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (172-183).

İtalya (174) ve Japonya'da (176) immünradyometrik analiz metoduyla, Almanya (172) ve Brezilya'da (175) kemilüminesanimünassay yöntemiyle analizi yapılan kadın ve erkeklerdeki IGF-I referans aralık değerleri bizim sonuçlarımıza oldukça yakın bulunmuştur. IGF-I düzeyi yaşa bağlı olarak azalmaktadır ve referans aralığı da çoğu çalışmada dekatlara ayrılmış olarak belirtilmektedir (172-183). Ülkemizde de 2003 yılında Tiryakioğlu ve ark. Türk populasyonunda IGF-I'in yaşla ilişkisini araştırmıştır ve pubertede en yüksek düzeye ulaşan IGF-I düzeyinin daha sonra giderek azaldığını göstermişlerdir (173).

IGF-I ile adipokinler arasındaki ilişki hala tam olarak anlaşılammış olup tartışmalı bir konudur. Bizim çalışmamızda IGF-I, adiponektin ve rezistin ile anlamlı pozitif korele bulunurken, leptin ile anlamlı ilişki göstermemiştir.

José Manuel Gómez ve ark. 15-70 yaş arası rastgele seçilmiş sağlıklı populasyonda leptin ile IGF-I arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada leptin düzeylerinin erkeklerde serbest IGF-I, kadınlarda ise total IGF-I ile anlamlı negatif ilişkisi bulunmuştur. Ancak leptinin IGF-I sistemini, IGF-I sisteminin de leptinin sentez ve salınımını regüle etmediği öne sürülmektedir (87).

Nuria Vilarrasa ve ark. çalışmalarında bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak adiponektin ile serbest IGF-I arasında pozitif bir korelasyon tespit etmiştir (85). Ayrıca serbest IGF-I ile antropometrik parametrelerden VKİ, bel

çevresi, bel-kalça oranı ve vücut yağ oranı arasında negatif ilişkili tespit edilmiştir (85,86).

Yağ asitleri veya açıl-coA ve eikosanoid gibi deriveleri, nükleer reseptörlerle etkileşebilir. DNA'nın düzenleyici bölgelerine bağlanır dolayısı ile hedef gen transkripsiyonunu değiştirebilir. Yağ asitleri adiponektin, leptin ve rezistin gibi adipokinlerin ekspresyonunu PPAR- $\gamma$  transkripsiyon faktörleri ile doğrudan ya da yağ asidi oksidasyonu, sentezi ve depolanması gibi mekanizmalar yoluyla dolaylı şekilde etkileyebilmektedir (63).

Yağ asitleri leptin ekspresyonunu kısa ve uzun dönemde etkilemektedir. Sıçan adipositlerinde etkisi gösterilmiş olan yağ asitleri kısa vadede (~2 saat) bazal düzeyleri etkilemeden insülinle uyarılmış leptin sekresyonunu antagonize etmektedir. Yağ asitlerinin leptin salınımı üzerindeki bu etkisi mitokondriyal yağ asidi oksidasyonundan bağımsız olduğu ve insülin sinyallerini inhibe ederek ortaya çıkardığı ileri sürülmektedir (184). İnsanlarda yapılmış bir çalışmada intralipid/heparin infüzyonundan birkaç saat sonra yükselen yağ asitlerinin bazal leptin seviyelerini etkilemediği fakat insülinin uyarıcı etkisini bloke ettiği gösterilmiştir (185). Yağ asitlerinin leptin üzerinde uzun dönem etkilerine bakıldığında ise PPAR- $\gamma$  agonistleri ya da yağ asitleri ile artan PPAR- $\gamma$  ve SREBP-1 gen transkripsiyon aktivitesinin dolaşımdaki leptini ve leptin gen ekspresyonunu azaltarak ortaya çıkardığı gösterilmiştir (186).

Eric P. Plaisance ve ark. (187) 18-35 yaş arası 30'u zayıf, 30'u obez olan sağlıklı kişilerde serbest yağ asitlerinin serum adipokin konsantrasyonu üzerinde etkisini araştıran bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada leptin ve rezistinin serbest yağ asitleri ile ilişkisi bulunamamıştır. Adiponektin ise sadece erkeklerde serbest yağ asitleri ile negatif korele bulunup bu durum erkeklerin katekolaminlerle lipolize daha duyarlı olmasına bağlanarak açıklanmıştır.

Sağlıklı insanlar üzerinde yapılan bizim çalışmamızda ise serum adipokin düzeyleri ile serbest yağ asitleri arasında pozitif, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulundu.

Yağ dokusunda artmış lipolizin serum adiponektin konsantrasyonunu ve adiponektin gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca  $\beta$ -adrenerjik stimülasyona bağlı lipoliz ya da diete bağlı olarak artan serbest yağ asitlerine maruziyet adipositlerde adiponektin sekresyonunu azaltmaktadır (188,189). Obez farelerde 4 hafta % 0,5 konjuge linoleik asit suplementasyonu ile serum adiponektininde azalma, TNF- $\alpha$ 'da artış izlenmiştir (190). Ayrıca yağ asitleri ile kültüre edilmiş 3T3-L1 adipositlerde adiponektin gen ekspresyonunu ve sekresyonunu % 15-35 oranında azalttığı gösterilmiştir (189,191).

Diyetle alınan yağ asitlerinin hücre ve hücre içi membran fosfolipidlerinin yağ asidi kompozisyonunu etkileyerek adipositlerdeki birçok metabolik süreci modüle ettiği kanıtlanmıştır (192-194). İnsülin reseptörü membrana gömülü olup etrafını saran lipid çevreye duyarlıdır. Membran fosfolipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitleri ile insüline bağlanma ve GLUT-4 translokasyonu indüklenirken, doymuş ve tekli doymamış yağ asitleri ile insüline bağlanma azalır (195,196).  $\beta$ -adrenerjik aracılı lipoliz ile ilgili çeşitli çalışmalar göstermiştir ki; adiposit membran akışkanlığı ile  $\beta$ -adrenerjik reseptör afinitesi arasında anlamlı bir korelasyon vardır ve doymamış yağ asitleri ile karşılaştırıldığında doymuş yağ asitlerinin adipositlerde lipolitik aktiviteyi azalttığı sonucuna varılmıştır (197,198).

Yapılan bir çalışmaya göre de bozulmuş glukoz intoleransı olan kişilerde fosfotidilkolin ve fosfotidiletanolamindeki EPA, DHA ve linoleik asit düzeyleri sağlıklı kişilere göre oldukça düşük bulunmuştur (199).

Dünyada ve ülkemizde çağın sorunu olan obezite ve buna bağlı olarak gelişen birçok metabolik hastalığın patogenezinde yer aldığı düşünülen serum adipokin düzeyleri çok sayıda araştırmaya konu olmaktadır. Bu nedenle bizim çalışmamızın temel amacı adipositlerden salınan bu hormonların yaşa ve cinsiyete göre düzeylerini ve referans aralıklarını belirlemek ve çeşitli parametreler ile arasındaki korelasyonları incelemektir.

Referans aralıkları bölgesel olarak coğrafi konum veya popülasyona göre belirlenmelidir. Oluşturulacak çalışma grubu veya grupları ile ülke genelinde yaygınlaştırılabilir. Bu şekilde saptanacak referans aralıkları Türk popülasyonu hakkında yararlı bilgiler sağlayabilir. Referans aralık projelerinin

ulusal boyutta gerçekleştirilmesi toplum sağlığına olan yararları nedeniyle desteklenmelidir. Elde ettiğimiz referans aralıklar diğer laboratuvarlarla karşılaştırılabilir, farklılıklar ortaya konulabilir ve gerektiğinde bu laboratuvarlar tarafından transforme edilip kullanılabilirler. Sonuç olarak Bursa populusyonundan elde edilmiş olan sağlıklı erişkinlere ait bu değerlerin diğer bölgelerden elde edilen bilgilerle karşılaştırılabileceğini, mümkünse birleştirilebileceğini ve Türk populusyonuna ait referans aralıklar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:705-13.
2. Trayhurn P, Beattic JH. Physiological role of adipose tissue: white adiposc tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001;60:329-39.
3. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clin Chem* 2004;50:1511-25.
4. Solberg HE. Approved reccommendation on the theory of reference values: Part 1. The concept of the reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:337-42.
5. Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42:692-7.
6. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E827-47.
7. Reynisdottir S, Dazats M, Thörne A, Langin D. Comparison of hormone- sensitive lipase activity in visceral and subcutaneous human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4162-6.
8. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-50.
9. Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM. Complex Actions of Sex Steroids in Adipose Tissue, the Cardiovascular System, and Brain: Insights from Basic Science and Clinical Studies. *Endocr Rev* 2006;27:575-605.
10. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-9.
11. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
12. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, et al. Secretion and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001; 288:1102-7.
13. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E861-5.

14. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2005-10.
15. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002;277:19521-9.
16. Szosland D. Shift work and metabolic syndrome, diabetes mellitus and ischaemic heart disease. *Int J Occup Med Environ Health* 2010;23:287-91.
17. Patel DA, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Berenson GS. Adiponectin and its correlates of cardiovascular risk in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2006;11:1551-7.
18. Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, et al. Distribution and determinants of adiponectin, resistin and ghrelin in a randomly selected healthy population. *Clin Endocrinol* 2005;63:329–35.
19. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-4.
20. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:1084-9.
21. Makimura H, Mizuno TM, Bergen H, Mobbs CV. Adiponectin is stimulated by adrenalectomy in ob/ob mice and is highly correlated with resistin mRNA. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E1266-71.
22. Nagasawa A, Fukui K, Funahashi T, et al. Effects of soy protein diet on the expression of adipose genes and plasma adiponectin. *Horm Metab Res* 2002;34:635-9.
23. Flachs P, Mohamed-Ali V, Horakova O, et al. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia*. 2006;49:394-7.
24. Nagao K, Inoue N, Wang YM, Yanagita T. Conjugated linoleic acid enhances plasma adiponectin level and alleviates hyperinsulinemia and hypertension in Zucker diabetic fatty (fa/fa) rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;310:562-6.
25. Pischon T, Girman CJ, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB. Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men. *Am J Clin Nutr* 2005;81:780-6.
26. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752-61.
27. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998;351:737-42.
28. Esler M, Vaz M, Collier G, et al. Leptin in human plasma is derived in part from the brain, and cleared by the kidneys. *The Lancet* 1998;351:879.

29. Ogawa Y, Masuzaki H, Sagawa N, Nakao K. Adipose and nonadipose tissue production of leptin. *Int J Obesity* 1998;22:20.
30. Wilding J, Widdowson P, Williams G. Neurobiology. *Br Med Bull* 1997;53:286-306.
31. Echwald JM, Rasmussen SB, Sorensen TIA, et al. Identification of two novel missense mutation in the human OB gene. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21:321-6.
32. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996;45:695-8.
33. Smith FJ, Rivera I, Tanenbaum R, Smith W, Campfield LA. Weight loss reverses decreased sensitivity to exogenous ob protein (leptin) in diet-induced obese mice. *Int J Obesity* 1998; 22:41.
34. Tang-Christensen M, Havel PJ, Jacobs RR, Larsen PJ, Cameron JL. Central administration of leptin inhibits food intake and activates the sympathetic nervous system in rhesus macaques. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:711-7.
35. Morley JE. Neuropeptide regulation of appetite and weight, *Endocr Rev* 1987;8:256-87.
36. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, et al. Acute and Chronic effect of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996;45:699-701.
37. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000;62:413-37.
38. Morio B, Gachon AM, Boirie Y, et al. Lipolysis, fatness, gender and plasma leptin concentrations in healthy, normal-weight subjects. *Eur J Nutr.* 1999;38:14-9.
39. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997;275:88-90.
40. Quinton ND, Laird SM, Okon MA, et al. Serum leptin levels during the menstrual cycle of healthy fertile women. *Br J Biomed Sci* 1999;56:16-9.
41. Paolisso G, Rizzo MR, Mone CM. Plasma sex hormones are significantly associated with plasma leptin concentration in healthy subjects. *Clin Endocrinol* 1998;48:291-7.
42. Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998;101:1020-7.
43. Tuominen JA, Ebeling P, Heiman ML, Stephens T, Koivisto VA. Leptin and thermogenesis in humans. *Acta Physiol Scand* 1997;160:83-7.
44. Banerjee RR, Lazar MA. Dimerization of resistin and resistin-like molecules is determined by a single cysteine. *J Biol Chem* 2001;276:25970-3.



45. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr* 2007;83:192-203.
46. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
47. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006;49:744-7.
48. Yura S, Sagawa N, Itoh H, et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1394-7.
49. Minn AH, Patterson NB, Pack S. Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;310:641-5.
50. Satman I, Yilmaz T, Sengül A. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Result of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
51. Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes. *BMJ* 2001; 322:193.
52. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Isoproterenol inhibits resistin gene expression through a Gs-protein-coupled in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001;500:60-3.
53. Rea R, Donnelly R. Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? *Diabetes Obes Metab* 2004;6:163-70.
54. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003;46:1594-603.
55. Chen YH, Hung PF, Kao YH. IGF-1 down-regulates resistin gene expression and protein secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E1019-27.
56. Gerber M, Böttner A, Seidel B et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4503-9.
57. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005;174:5789-95.
58. Verma S, Li SH, Wang CH. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003;108:736-40.
59. Ulukaya E (Çeviri Editörü). *Lipincott's Illustrated reviews serisinden: Biyokimya*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007.
60. Aslan D (Çeviri Editörü). *Tietz; Klinik kimyada temel ilkeler*. Beşinci baskıdan çeviri. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005.
61. Dikmen N, Özgünen T (Çeviri Editörler). *Harper Biyokimya*. 25. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004.

62. Onat T, Emerk K (Editörler). Temel biyokimya. 2. baskı. İzmir: Saray Medikal Yayıncılık; 1997.
63. Drevon CA. Fatty acids and expression of adipokines. *Biochim Biophys Acta* 2005;1740:287-92.
64. Keha EE, Küfrevioğlu Öİ (Editörler). Biyokimya. 2. Baskı. Erzurum: Aktif Yayınevi; 2000. 173-98.
65. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper Biyokimya. Dikmen N, Özgünen T (Çeviri Editörleri). 25. Baskı. İstanbul: Nobel tıp Kitapevleri; 2004.160-307.
66. Nelson DL, Cox MM, Lehninger. Biyokimyanın İlkeleri Kılıç N (Çeviri Editörü). 3. Baskı. Ankara: Palme yayıncılık; 2005.363-408.
67. Pamela C. Champe, Richard A. Harvey (eds). Lippincot's Biochemistry 2 nd edition. Lippincott's illustrated review, 1994;43:191-9.
68. Fernández-Quintela A, Churrua I, Portillo MP. The role of dietary fat in adipose tissue metabolism. *Public Health Nutr.* 2007;10:1126-31.
69. Le Roith D. The Insulin-Like Growth Factor System. *Exp Diabetes Res* 2003;4:205-12.
70. Clemmons DR. Peptide growth factors. In: Kahn CR, Gordon CW (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus* 13th edition, Philadelphia, A Waverly Company;1994;177-92.
71. Sultan Harbili. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF): Egzersiz metabolizması ve kas dokusu üzerine etkileri. *Genel Tıp Derg* 2008;18:177-84.
72. Le Roith D. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997;336:633-40.
73. Khan AS, Sane DC, Wannenburg T, Sonntag WE. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and aging cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2002;54:25-35.
74. Daughaday E, Rotwein P. Insulin like growth factors I and II. Peptide, Messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocrin Rev* 1989;10:68-91.
75. Kaplan RC, Strickler HD, Rohan TE, Muzumdar R, Brown DL. Insulin-Like Growth Factors and Coronary Heart Disease. *Cardiol Rev* 2005;13:35-9.
76. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins: Biological Actions. *Endocr Rev* 1995;16:3-34.
77. Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The Insulin-Like Growth Factor Axis. A Review of Atherosclerosis and Restenosis. *Circ Res* 2000;86:125-30.
78. Beaune B, Blonc S, Fellmann N, Bedu M, Coudert J. Serum insulinlike growth factor-I and physical performance in prepubertal Bolivian girls of a high and low socio-economic status. *Eur J Appl Physiol* 1997;76:98-102.

79. Coolican SA, Samuel DS, Ewton DZ, Mcwade FJ, Florini JR. The mitogenic and myogenic actions of insulin-like growth factors utilize distinct signaling pathways. *J Biol Chem* 1997;272:6653-62.
80. Whittler RJ, Meikle AW, Watts NB. Pituitary function, In: Burtis CA, Ashwood ER (eds), "Tietz fundamentals of clinical chemistry" 4th edition, Philadelphia, WB saunders Company: 1996;626-39.
81. Clark R. The somatogenic hormones and insulin-like growth factor-1:stimulators of lymphopoieses and immune function. *Endoc Rev* 1997;18:157-79.
82. Le Roith D, Clemmons D, Nissley P, Rechler MM. Insulin-Like Growth Factors in Health and Disease. *Ann Intern Med* 1992;116:854-62.
83. Mauras N, Martinez V, Rini A, Aguirre JG. Recombinant human insulin-like growth factor significant anabolic effects in adults with growth hormone receptor deficiency: Studies on protein, glucose, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3036-42.
84. Grohmann M, Sabin M, Holly J, Shield J, Crowne E, Stewart C. (2005) Characterisation of differentiated subcutaneous and visceral adipose tissue from children: the influences of TNFalpha and IGF-I. *J Lipid Res* 2005;46:93-103.
85. Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, et al. Distribution and determinants of adiponectin, resistin and ghrelin in a randomly selected healthy population *Clin Endocrinol* 2005;63:329–35.
86. Maccario M, Ramunni J, Oleandri SE, et al. Relationship between IGF-I and age, gender, body mass, fat distribution, metabolic and hormonal variables in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:612–8.
87. Gómez JM, Maravall FJ, Gómez N, et al. Interactions between serum leptin, the insulin-like growth factor-I system, and sex, age, anthropometric and body composition variables in a healthy population randomly selected. *Clin Endocrinol* 2003;58:213–9.
88. Bjorntorp P. *International Textbook of Obesity* John Wiley and Sons Ltd, New York, 2001.
89. Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu, Turk Kardiyoloji Derneği, İstanbul, Yenilik Basımevi, 2002.
90. Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, Dursun NA. (Çeviri Editörü) 1.Baskı, İstanbul, And yayıncılık, 2003.
91. Jakicic JM, Donnelly JE, Jawad AE, et al. Association between blood lipids and different measures of body fat distributions: Effect of BMI and age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:131-7.
92. Ferland M, Despres JP, Tremblay A, et al. Assesment of adipose tissue distribution by computed axial tomography in

- obese women: Association with body density and anthropometric measurements. *Br J Nutr* 1989;61:139-48.
93. Kushner RF, Guidivaka R, Scholler DA. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr* 1996;64:423-7.
  94. Lohman TG. Skinfolts and body density and their relation to body fatness: A review. *Hum Biol* 1981;53:181-225.
  95. Bondy PK, Albrink MJ, Rosenberg LE. *Duncan's Diseases of metabolism*. 7th edition. Philadelphia, Saunders, 1974.
  96. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-The evidence report. National Institutes of health. *Obes Res* 1998;6:51-209.
  97. Durnin JV, Womersly J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974;32:77-97.
  98. Kortelainen ML, Sarkioja T. Coronary atherosclerosis and myocardial hypertrophy in relation to body fat distribution in healthy women: an autopsy study on 33 violent deaths. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:43-9.
  99. Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985;9:147-53.
  100. National Institutes of Health. *The Practical Guide: Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2000.
  101. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:187-96.
  102. Ross R, Berentzen T, Bradshaw AJ, et al. Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obes Rev* 2008;9:312-25.
  103. Han TS, Seidell JC, Currall JE, et al. The influences of height and age on waist circumference as an index of adiposity in adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:83-9.
  104. Güvener N. *Beslenme Bozuklukları ve Hastalıkları*. İliçin G, Biberöğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (Editörler). İç Hastalıkları, Ankara, Güneş Kitabevi, 2003;2531.
  105. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Pugh J, Patterson JK. Do upperbody and centralized adiposity measure different aspects of regional body-fat distribution? Relationship to noninsulin-dependent diabetes mellitus, lipids, and lipoproteins. *Diabetes* 1987;36:43-51.
  106. Subramanian S, Jayaraman G, Majid H, Aguilar R, Surani S. Influence of gender and anthropometric measures on severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2011.

107. Himes JH, Roche AF, Webb P. Fat areas as estimates of total body fat. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2093-100.
108. Rasmussen MH, Frystyk J, Andersen T. The impact of obesity, fat distribution, and energy restriction on insulin-like growth factor-1 (IGF-1), IGF-binding protein-3, insulin, and growth hormone. *Metabolism* 1994;43:315-9.
109. Tietz, W., Establishment and use of Reference Values. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Textbook of Clinical Chemistry*. 2nd edition, Philadelphia, WB Saunders Company:454-85.
110. Fuentes-Arderiu X, Ferrer-Masferrer M, González-Alba JM, et al. Multicentric reference values for some quantities measured with Elecsys 2010 analyser. *Clin Chim Acta* 2001;304:143-6
111. PetitClerc C. Normality: The unreachable star? *Clin Chem Lab Med* 2004;42:698-701.
112. Horn PS, Pesce AJ. Reference intervals: an update. *Clin Chim Acta* 2003;334:5-23.
113. Burtis, Carl A; Ashwood Edward R. *Tietz Fundamental of Clinical Chemistry*. 2nd edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1994:251-8.
114. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; C28-A; Approved guideline. *NCCLS* 1995;17:18.
115. Ozarda Ilcol, Y; Aslan D. Determining reference value of blood chemistry profile in healthy subjects in Bursa. *Turk J Biochem* 2004;29:183-92.
116. Baadenhuijsen H, Smit JC. Indirect estimation of clinical chemical reference intervals from total hospital patient data: Application of a modified Bhattacharya procedure. *J Clin Chem Biochem* 1985;23:829-39.
117. Solberg HE. Establishment and use of reference values Burtis, C. A., Ashwood, E. R. (eds) In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd, Philadelphia W.B Saunders Company, 1999;336-40
118. Harris EK. Statistical aspects of reference values in clinical pathology. *Prog Clin Pathol* 1981;8:45-66.
119. Solberg HE. Establishment and Use Reference Values. In: Burtis AC. Ashwood ER (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry* 3rd, 1999;340-6.
120. Kaplan LA, Pesce AJ (eds). *Clinical Chemistry, Theory, Analysis, Correlation* 3rd edition. Mosby, USA, 1996.
121. Westgard JO. Within-subject and between-subject CV values of analytes. <http://www.westgard.com/lesson.html>, 20.05.2010.
122. Ricos C, Domenach M, Perich C. Analytical quality specifications for common reference materials. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:858-62.
123. Laleli Y, Akbay A. Referans aralık analizi. Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ, (editörler). *Tıbbi laboratuvarlarda standardizasyon ve kalite yönetimi*. 1. Baskı, Ankara, Mart Matbaacılık; 2000: 124-37.

124. Solberg HE. Approved recommendation on the theory of reference values: Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:645-56.
125. Aslan, D. Referans aralıkların hesaplanması. Gezer S, Güner G, Tuncel P, (editörler). *Klinik Laboratuvarlarda Yöntem Seçimi Değerlendirilmesi ve Laboratuvara Uygulanması Kurs Kitabı*. İzmir, 2000:80-119.
126. Salas-Salvadó J, Granada M, Bulló M, et al. Plasma adiponectin distribution in a Mediterranean population and its association with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *Metabolism* 2007;56:1486-92.
127. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a Biomarker of the Metabolic Syndrome. *Circ J* 2004;68:975-81.
128. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci* 2002;103:137-42.
129. Fernández-Real JM, Castro A, Vázquez G, et al. Adiponectin Is Associated With Vascular Function Independent of Insulin Sensitivity. *Diabetes Care* 2004;27:739-45.
130. Komatsu M, Ohfusa H, Aizawa T, Hashizume K, et al. Adiponectin Inversely Correlates with High Sensitive C-reactive Protein and Triglycerides, but not with Insulin Sensitivity, in Apparently Healthy Japanese Men. *Endocr J* 2007;54:553-8.
131. Nihat Söylemez, Recep Demirbağ, Yusuf Sezen, Ali Yıldız, Onur Akpınar. Vücut kütle indeksine göre leptin ve adiponektin seviyeleri ve bunların oksidatif parametrelerle ilişkisi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010;10:391-6.
132. Dr. Mustafa Canhoroz. Serum Adiponektin Seviyesinin Glisemik Kontrol Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. (İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi). İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.
133. Dr. Ömer Akyol. Metabolik Sendromlu Hastalarda Adiponektin Düzeylerinin Değerlendirilmesi. (Uzmanlık tezi). İstanbul: Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
134. Münasip Özınan, Banu Arslan Şentürk, Sinem Frenkçi, Füsün Üstüner. Obez Kadınlarda İnsülin Direnci ve Serum Adiponektin Düzeyleri Arasındaki İlişki. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2008;6:51-7.
135. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP 30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-9.
136. Meier U, Gressner AM. Gressner. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin *Clin Chem* 2004;50:1511-25.

137. Vilarassa N, Vendrell J, Maravall J, et al. Distribution and determinants of adiponectin, resistin and ghrelin in a randomly selected healthy population. *Clin Endocrinol* 2005;63:329-35.
138. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci* 2002;103:137-42.
139. Ryan A, Berman D, Nicklas B, et al. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. *Diabetes Care* 2003;26:2383-8.
140. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46:459-69.
141. Adamczack M, Rzepkat E, Chudek J, Wiecek A. Ageing and plasma adiponectin concentration in apparently healthy males and females. *Clin Endocrinol* 2005;62:114-8.
142. Indulekha K, Anjana RM, Surendar J, Mohan V. Association of visceral and subcutaneous fat with glucose intolerance, insulin resistance, adipocytokines and inflammatory markers in Asian Indians (CURES-113). *Clin Biochem* 2011;44:281-7.
143. Paolisso G, Manzella D, Montano N, Gambardella A, Varricchio M. Plasma Leptin Concentrations and Cardiac Autonomic Nervous System in Healthy Subjects with Different Body Weights. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1810-4.
144. Aydin S, Halifeoglu I, Ozercan IH, et al. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides* 2005;26:647-52.
145. Isidori AM, Strollo F, Morè M, et al. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1954-62.
146. Carraro R, Ruiz-Torres A. Relationship of serum leptin concentration with age, gender, and biomedical parameters in healthy, non-obese subjects. *Arch Gerontol Geriatr* 2006;43:301-12.
147. Al-Harithy RN. Relationship of leptin concentration to gender, body mass index and age in Saudi adults. *Saudi Med J* 2004;25:1086-90.
148. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996;45:1455-62.
149. Caro JF. Leptin: From 1958 to the present. *Canadian Journal of Diabetes Care* 1998;22:18-23.
150. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N England J Med* 1996;334:292-5.

151. Lönnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med* 1995;1:950-3.
152. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AY, Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med* 1995;1:953-6.
153. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155-61.
154. Sinha MK, Caro JF. Clinical aspects of leptin. *Vitam Horm.* 1998;54:1-30.
155. Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3909-13.
156. Flier JS, Flier EM. Obesity and the hypothalamus: Novel peptides for new pathways. *Cell* 1998;92:437-40.
157. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382:250-2.
158. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:928-33.
159. Chen CC, Li TC, Li CI, et al. Serum resistin level among healthy subjects: relationship to anthropometric and metabolic parameters. *Metabolism* 2005;54:471-5.
160. Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 2004;339:57-63.
161. Fehmman HC, Heyn J. Plasma resistin levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and in healthy controls. *Horm Metab Res* 2002;34:671-3.
162. I Pantsulaia, G Livshits, S Trofimov, E Kobylansky. Genetic and environmental determinants of circulating resistin level in a community-based sample. *Eur J Endocrinol* 2007;156:129-35.
163. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4848-56.
164. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, et al. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:6098-106.



165. Pfützner A, Langenfeld M, Kunt T, Löbig M, Forst T. Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance. *Clin Lab* 2003;49:571-6.
166. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 2003;11:997-1001.
167. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5452-5.
168. Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 2004;339:57-63.
169. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, et al. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1730-6.
170. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003;149:331-5.
171. Zhang JL, Qin YW, Zheng X, et al. The relationship between human serum resistin level and body fat content, plasma glucose as well as blood pressure. *Natl Med J China* 2002;82:1609-12.
172. Friedrich N, Krebs A, Nauck M, Wallaschofski H. Age- and gender-specific reference ranges for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 concentrations on the Immulite 2500: results of the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Clin Chem Lab Med* 2010;48:115-20.
173. Tiryakioğlu O, Kadiolgu P, Canerolgu NU, Hatemi H. Age dependency of serum insulin - like growth factor (IGF)-1 in healthy Turkish adolescents and adults. *Indian J Med Sci* 2003;57:543-8.
174. Aimaretti G, Boschetti M, Corneli G, et al. Normal age-dependent values of serum insulin growth factor-I: results from a healthy Italian population. *J Endocrinol Invest.* 2008;31:445-9.
175. Rosario PW. Normal values of serum IGF-1 in adults: results from a Brazilian population. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:477-81.
176. Probst-Hensch NM, Wang H, Goh VH, et al. Determinants of Circulating Insulin-like Growth Factor I and Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3 Concentrations in a Cohort of Singapore Men and Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:739-46.
177. Andreassen M, Nielsen K, Raymond I, Kristensen L, Faber J. Characteristics and reference ranges of Insulin-Like Growth

- Factor-I measured with a commercially available immunoassay in 724 healthy adult Caucasians. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:880-5.
178. Massart C, Poirier JY. Determination of serum insulin-like growth factor-I reference values for the automated chemiluminescent Liaison® assay. Clinical utility in the follow-up of patients with treated acromegaly. *Clin Chim Acta* 2011;412:398-9.
  179. Brabant G, Wallaschofski H. Normal levels of serum IGF-I: determinants and validity of current reference ranges. *Pituitary* 2007;10:129-33.
  180. Brabant G, von zur Mühlen A, Wüster C, et al. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm Res*. 2003;60:53-60.
  181. Plengpanich W, Mangkala J, Buranasukajorn P, et al. Normal reference range of serum insulin-like growth factor (IGF)-I in healthy Thai adults. *J Med Assoc Thai* 2008;91:1681-4.
  182. Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Wu Z, Morrison KM. Normal values of insulin-like growth factor I and their clinical utility in adults. *Horm Res* 2001;55:100-5.
  183. Elmlinger MW, Kühnel W, Weber MM, Ranke MB. Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). *Clin Chem Lab Med* 2004;42:654-64.
  184. Cammisotto PG, Gelinias Y, Deshaies Y, Bukowiecki LJ. Regulation of leptin secretion from white adipocytes by free fatty acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:521-6.
  185. Peino R, Fernandez AJ, Penalva A, et al. Acute changes in free-fatty acids (FFA) do not alter serum leptin levels. *J Endocrinol Invest* 1998;21:526-30.
  186. Toruner F, Akbay E, Cakir N, et al. Effects of PPARgamma and PPARalpha agonists on serum leptin levels in diet-induced obese rats. *Horm Metab Res* 2004;36:226-30.
  187. Plaisance EP, Grandjean PW, Judd RL, Jones KW, Taylor JK. The influence of sex, body composition, and nonesterified fatty acids on serum adipokine concentrations. *Metabolism* 2009;58:1557-63.
  188. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001;507:142-6.
  189. Nguyen MT, Satoh H, Favelyukis S, et al. JNK and tumor necrosis factor- $\alpha$  mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 2005;280:35361-71.
  190. Ohashi A, Matsushita Y, Kimura K, Miyashita K, Saito M. Conjugated linoleic acid deteriorates insulin resistance in

- obese/diabetic mice in association with decreased production of adiponectin and leptin. *J Nutr Sci Vitaminol* 2004;50:416-21.
191. Bueno AA, Oyama LM, de Oliveira Cet al. Effects of different fatty acids and dietary lipids on adiponectin gene expression in 3T3-L1 cells and C57BL/6J mice adipose tissue. *Pflugers Arch* 2008;455:701-9.
  192. Murphy MG. Dietary fatty acids and membrane protein function. *J Nutr Biochem* 1990;1:68-79.
  193. Clandinin MT, Cheema S, Field CJ, et al. Dietary fat: exogenous determination of membrane structure and function. *FASEB J* 1991;5:2761-9.
  194. Ibrahim A, Natrajan S, Ghafoorunissa R Dietary fatty acids alter adipocyte plasma membrane fatty acid composition and insulin sensitivity in rats. *Metabolism* 2005;54:240-6.
  195. Berlin E, Bathena SJ, Kliman PG, Revett K. Effect of saturation of dietary lipids on insulin receptors and membrane fluidity in rabbit erythrocytes. *Nutrition Reports International* 1989;39:367-81.
  196. Manco M, Calvani M, Mingrone G. Effects of dietary fatty acids on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:402-13.
  197. Awad AB, Cahttopadhay JP. Effect of dietary saturated fatty acids on hormone-sensitive lipolysis in rat adipocytes. *J Nutr* 1986;116:1088-94.
  198. Matsuo T, Sumida H, Suzuki M. Beef tallow decreases beta-adrenergic receptor binding and lipolytic activities in different adipose tissues of rat. *Metabolism* 1995;44:1271-7.
  199. Min Y, Lowy C, Islam S, Khan FS, Swaminathan R Relationship between red cell membrane fatty acids and adipokines in individuals with varying insulin sensitivity. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:690-5.

## EKLER

### Ek 1: Etik kurul onay yazısı



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

Sayı : B.30.2.ULU.0.20.00.00.02.020/ 7147  
Konu : Etik Kurul Kararı.

BURSA

10 Haziran 2009

Sayın  
Doç.Dr.Yeşim ÖZARDA  
Biyokimya Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Fakültemiz Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulunun 28 Mayıs 2009 tarih ve 2009-10/12 no'lu kararı ile usul ve esas yönünden uygun görülen **"Randomize Seçilmiş Sağlıklı Bireylerde Serum Adiponektin, Leptin, Rezistin, Yağ Asidi Düzeylerinin Cinsiyete ve Yaşa Göre (dekatlara ayrılarak) Belirlenmesi, Referans Aralıklarının Hesaplanması, Bu Parametrelerin IGF-1 Düzeyleri ve Antropometrik Ölçümlerle Korelasyonlarının İncelenmesi"** isimli çalışmanız Dekanlığımızca da uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Sadık KILIÇTURGAY  
Dekan

**EK:**  
-Etik Kurul kararı (3 adet)  
-Başvuru, AGO ve kriterler formu (3 adet)

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Yeşim ÖZARDA'ya şükranlarımı ve saygılarımı sunarım. Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Esmâ GÜR'e, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak zamanlarını ve emeklerini harcayan kürsümüzün diğer öğretim üyelerinden Prof. Dr. Asuman TOLKULLUGİL'e, Prof. Dr. Melahat DİRİCAN'a, Prof. Dr. Engin ULUKAYA'ya, Prof. Dr. Zehra SERDAR'a, Prof. Dr. Emre SARANDÖL'e teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi, deneyim ve dostluğu ile her zaman yanımda olan sevgili Yrd. Doç. Dr. Arzu YILMAZTEPE ORAL'a, beraber görev yaptığım dostluklarını, arkadaşlıklarını unutmayacağım sevgili iş arkadaşlarıma, personeli ve ayrıca Uludağ Üniversitesi Tıbbi Tahliller Eğitim ve Araştırma Merkez ve Acil Laboratuvarı teknisyenlerine ve elemanlarına, yardımları ve destekleri için teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Her zaman sevgi ve destekleri ile yanımda olan babam ve anneme, sevgili eşim Selim'e teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Son olarak bu çalışmaya katılmayı kabul eden tüm kişilere teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Afyon'da doğdum. İlk ve orta okulu Afyon'da, lise öğrenimimi ise Afyon Süleyman Demirel Fen Lisesinde başlayıp Konya Akşehir Selçuklu Lisesi'nde tamamladım. 1999 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 2005 yılında mezun oldum. 2007 yılından beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.