



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NORMAL VE BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSLI OBEZ
BİREYLERDE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ İNSÜLİN
DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Eyyüp Murat EFENDİOĞLU
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa Araz**

2016

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NORMAL VE BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSLI
OBEZ BİREYLERDE NÖTROFİL/LENFOSİT
ORANININ İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Eyyüp Murat EFENDİOĞLU
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mustafa Araz

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NORMAL VE BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSLI OBEZ BİREYLERDE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ


Dr. Eyyüp Murat EFENDİOĞLU

28.03.2016

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı


.....
Prof. Dr. Levent ELBEYLİ
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık ” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.


.....
Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönüyle “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.


.....
Prof. Dr. Mustafa ARAZ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ

1. Prof. Dr. Mustafa ARAZ
2. Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT
3. Yrd. Doç. Dr. Ayten OĞUZ
4. Doç. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK
5. Yrd. Doç. Dr. Tolga Buğra KONDUK



I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca, bana emeği geçen başta Gaziantep Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri olmak üzere tüm hocalarıma saygı ve teşekkürü borç bilirim.

Eğitimim süresince desteğini esirgemeyen hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa ARAZ'a, ihtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım İç hastalıkları anabilimdalı başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT'a, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi yine bu süreçte hep yanımda olan sevgili eşim Gül EFENDİOĞLU'na ve beni bugünlere getiren saygıdeğer anneme, babama, abim ve ablama sevgilerimi ve tüm kalbimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Eyyüp Murat EFENDİOĞLU

Mart 2016

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	III
IV. ABSTRACT	IV
V. KISALTMALAR.....	V
VI. TABLO LİSTESİ	VI
VII. ŞEKİL LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glukozu.....	2
2.1.1. Tanımı ve Tanısı	2
2.2. Diabetes Mellitus	3
2.2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Obezite	4
2.3.1. Tanımı	4
2.3.2. Epidemiyolojisi	5
2.4. İnsülin Direnci	6
2.5. Obezite ve İnflamasyon	8
2.5.1. Obezite ve İnsülin Direnci	9
2.5.2. İnsülin Direncinin Ölçülmesi.....	10
2.6. Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLO)	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1. Hastalar	13
3.2. İstatistiksel Analiz.....	14
4. BULGULAR.....	15
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	31
7. KAYNAKLAR	32
8. EKLER.....	36

III. ÖZET

Normal ve bozulmuş glukoz toleranslı obez bireylerde Nötrofil/Lenfosit(N/L) oranının insülin direnci ile arasındaki ilişki

Dr. Eyyüp Murat EFENDİOĞLU

Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa ARAZ

Mart 2016, 39 sayfa

Obezite vücutta kronik inflamasyon ve kronik oksidatif stres durumudur. Obezlerde oksidatif stres belirteçlerinin yükseldiği ve antioksidan savunma enzimlerinde azalma olduğu bilinmektedir. Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO); rutin bir tetkik olarak yapılan tam kan sayımından hesaplanabilen basit bir parametredir ve inflamasyon marker'i olduğu gösterilmiştir. NLO obez bireylerde glukoz intoleransının bir prediktörü olabilir ve glukoz intoleransının erken saptanmasında fayda sağlayabilir. Bu çalışmada normal ve bozulmuş glukoz toleranslı obez bireylerde; inflamatuvar bir belirteç olan NLO ve insülin direnci arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada; beden kitle indeksi (BKİ) ≥ 30 kg/m² olan ve tarama amaçlı OGTT yapılan 73 obez hastanın (grup 1: normal glukoz toleranslı 43 kişi; grup 2: bozulmuş glukoz toleranslı 30 kişi ve normal BKİ'ne sahip olan sağlıklı 27 kişinin (grup 3) retrospektif olarak dosyaları tarandı. Tüm olguların biyokimyasal parametreleri (tam kan sayımı, insülin, HbA1C, lipid profili, ALT, TSH, CRP) kaydedildi ve NLO hesaplandı. İnsülin direnci (IR), Homeostasis Model Assesment (HOMA) indeksi kullanılarak belirlendi. Olguların demografik özellikleri, boy, vücut ağırlığı ve bel çevresi kaydedildi.

Çalışmaya alınan olguların 59'u kadın, 41'i erkek olup yaş ortalaması $36,4 \pm 10,4$ yıl idi. Gruplar arasında yaş bakımından anlamlı fark vardı ($p=0,005$). Çalışmamızda HOMA-IR'nin yanı sıra BKİ, bel çevresi, insülin, TSH, CRP ve nötrofil değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Lenfosit ve NLO değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Alt grupların karşılaştırılmasında; NGT obez hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre; insülin, HOMA-IR, TSH, CRP ve nötrofil anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). BGT obez hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre; insülin, HbA1C, HOMA-IR, CRP, nötrofil ve TSH anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). BGT obez hasta grubunda; NGT obez hasta grubuna göre, HbA1C ve HOMA-IR düzeyi anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).

Obez hastalarda CRP yüksekliği saptanması, obezitede bir inflamasyon varlığına işaret etmektedir. Obez olgularda CRP yüksekliği yanı sıra, nötrofil düzeylerinin artmış olması, özellikle bozulmuş glukoz toleranslı hastalarda ilerde diyabete progresyon için bir belirteç olabilir. BGT obez hasta grubunda; nötrofil ile BKİ arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olması ve NGT obez hasta grubunda, CRP ile BKİ ve bel çevresi arasında anlamlı pozitif korelasyon olması bu ifadeyi destekler niteliktedir. Buna karşılık çalışmamızda NLO değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu ve insülin direnci ile NLO arasında ilişki bulunmadı. Buna göre; glukoz toleransının bozulmasının obez hastalarda NLO'yu anlamlı derecede etkilemediği düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Nötrofil, Diyabetes Mellitus, Obezite, CRP, insülin direnci, Nötrofil /Lenfosit oranı

IV. ABSTRACT

Neutrophil / lymphocyte (N / L) ratio and insulin resistance relationship in obese individuals with normal and impaired glucose tolerance

Dr. Eyyüp Murat EFENDİOĞLU

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Supervisor: Prof. Dr. Mustafa ARAZ

March 2016, 38 pages

Obesity is chronic inflammation and oxidative stress state of the body. Oxidative stress markers are increased and anti-oxidative defense enzymes are decreased in obese individuals. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), is a simple parameter which can be calculated from complete blood count test (conducted on a routine basis) and has been shown to be a marker of inflammation. NLR can be a predictor of glucose intolerance in obese individuals, or may be useful for early detection of glucose intolerance. The aim of this study was to evaluate the relationship between NLR which is an inflammatory marker and insulin resistance in obese individuals with normal and impaired glucose tolerance.

In this study; 73 obese patients with a body mass index (BMI) ≥ 30 kg /m² and to whom OGTT was performed for screening (group 1: 43 individuals with normal glucose tolerance; group 2: 30 individuals with impaired glucose tolerance and 27 healthy individuals with normal BMI (group 3) were screened retrospectively from their health records. Biochemical parameters of all cases (complete blood count, insulin, HbA1C, lipid profile, ALT, TSH, CRP) were recorded and NLR calculated for each one. Insulin resistance (IR) was determined by using the Homeostasis Model Assessment (HOMA) index. The demographic characteristics of the patients, height, weight and waist circumference were recorded.

59 of the cases were female, 41 were male and the mean age was $36,4 \pm 10,4$ years. There was a significant difference between the groups in terms of age ($p = 0,005$). In our study, there was a significant difference between the groups in terms of HOMA-IR as well as BMI, waist circumference, insulin, TSH, CRP and neutrophil count ($p < 0,05$). There was no significant difference between the groups in terms of lymphocyte values and NLR ($p > 0,05$). The comparison of subgroups; in the obese patient group with NGT, compared to healthy control group; insulin, HOMA-IR, TSH, CRP and neutrophil count were significantly higher ($p < 0,05$). In obese patient group with IGT, compared to healthy control group; insulin, HbA1C, HOMA-IR, CRP, neutrophil count and TSH was higher ($p < 0,05$). In obese patient group with IGT; HbA1C and HOMA-IR levels were significantly higher than the obese patient group with NGT ($p < 0,05$).

Determination of high CRP in obese patients indicates the presence of inflammation in obesity. In obese cases, as well as increased CRP levels, increased neutrophil counts may also be a marker for progression of diabetes in future, especially in patients with impaired glucose tolerance. In the obese group with BGT a significant positive correlation between neutrophil count and BMI; and in the obese group with NGT, a significant positive correlation between CRP and BMI, CRP and waist circumference are supporting this statement. In contrast, in our study there was no significant difference between the groups in terms of NLR values and there was no correlation between the IR and NLR. According to this; impairment of glucose tolerance in obese patients thought not to affect NLR significantly.

Key words: Neutrophil, diabetes mellitus, obesity, CRP, insulin resistance, neutrophil / lymphocyte ratio

V. KISALTMALARI

2.st PG	: 2. Saat Plazma Glukozu
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CRP	: C reaktif protein
DM	: Diabetes Mellitus
EASD	: Avrupa Çalışma Birliği
HB	: Hemoglobin
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HbA1C	: Glukozillenmiş Hemoglobin
HOMA	: Homeostasis Model Assesment
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
IL-6	: İnterlökin -6
IR	: İnsülin direnci
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LPL	: Lipoprotein Lipaz
MS	: Metabolik sendrom
NLO	: Nötrofil / Lenfosit Oranı
NGT:	: Normal glukoz toleransı
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
TG	: Trigliserid
Tkol	: Total kolesterol
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi
UKPDS	: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	3
Tablo 2: WHO Beden kitle indeksine göre obezite sınıflaması.....	5
Tablo 3: Obezite ile ilişkili relative riskler	6
Tablo 4: IDF Metabolik sendrom tanı kriterleri	7
Tablo 5: Çalışmaya katılan hastaların veri kayıt formu.....	14
Tablo 6: Hasta Ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri ve Laboratuar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	16
Tablo 7: Grupların CRP, nötrofil ve lenfosit karşılaştırılması.....	17
Tablo 8: Kontrol grubu ile NGT obez grubu arasında insülin, HbA1C, HOMA-IR, CRP, nötrofil, TSH ve HDL düzeylerinin karşılaştırılması.....	20
Tablo 9: Kontrol grubu ile BGT obez grubu arasında insülin, HbA1C, HOMA-IR, CRP, nötrofil, TSH ve HDL düzeylerinin karşılaştırılması	21
Tablo 10: NGT ile BGT obez grubu arasında insülin, HbA1C, HOMA-IR, CRP, nötrofil, TSH ve HDL düzeylerinin karşılaştırılması.....	22
Tablo 11: BGT obez hasta grubunda CRP, nötrofil ve lenfosit düzeylerinin, kendi aralarında ve diğer değişkenlerle korelasyonu.....	23
Tablo 12: BGT obez hasta grubunda CRP, nötrofil ve lenfosit düzeylerinin, kendi aralarında ve diğer değişkenlerle korelasyonu.....	25
Tablo 13: Kontrol grubunda CRP, nötrofil ve lenfosit düzeylerinin, kendi aralarında ve diğer değişkenlerle korelasyonu.....	25

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Dolaşan glukoz artışı, hipergliseminin daha ciddi hiperglisemiye neden olduğu kısır dđngü	9
Şekil 2: İnsülin direnci nedenleri.....	10
Şekil 3: Gruplar arasındaki CRP düzeylerinin dağılımı	18
Şekil 4: Gruplar arasındaki HOMA IR düzeylerinin dağılımı	19
Şekil 5: Gruplar arasındaki nđtrofil düzeylerinin dağılımı	19
Şekil 6: Gruplar arasındaki lenfosit düzeylerinin dağılımı	20
Şekil 7: Gruplar arasındaki NLO düzeylerinin dağılımı	20
Şekil 8: NGT obez hasta grubunda; BKİ - bel çevresi ile korelasyonu	24
Şekil 9: NGT obez hasta grubunda; Bel çevresi- lenfosit ile korelasyonu.....	25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, vücutta yağ doku oranının artması olarak tanımlanır. Yağ dokusundaki yağ hücrelerinin hipertrofisi ve hiperplazisi yağ hücrelerinde hipoksiye neden olmakta ve hücrel bir stres meydana gelmektedir. Sonuçta bu bölgede proinflamatuvar maddeler salınarak inflamasyona neden olmaktadır. Obezitenin neden olduğu fizyolojik olaylar kronik sistemik inflamasyon ile sonuçlanmaktadır. Böylece proinflamatuvar sitokinler yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kasından sinyal iletimini inhibe ederek insülin direncine neden olmaktadır.

Obezite ile ilişkili tıbbi durumlar, insülin direnci (IR) ve Tip 2 diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, uyku apnesi, kardiyovasküler hastalık, safra kesesi hastalığı, inme, gut, hiperürisemi, osteoartrit ile erkeklerde rektum, kolon, prostat ve kadınlarda meme, endometriyum ve safra kesesi gibi kanser tiplerini içerir. Obez bireylerde tip 2 diabetes mellitus gelişme riski artmıştır. Tip 2 Diyabet, her iki cinsten ve tüm etnik gruplarda obeziteye paralellik gösterir. Tip 2 Diyabet riski obezitenin derecesi ve süresi ile yakından ilişkilidir. BKİ <22 kg/ m2 olanlarda diyabet riski en düşüktür, buna karşılık BKİ 35 kg/m²'ye çıktığında relatif risk 40 kat artış gösterir.

Obez ve Tip 2 DM olan kişilerde patofizyolojik değişiklikler içinde en önemlilerden biri kronik sistemik inflamasyonun varlığıdır. Yapılan çalışmalarda inflamatuvar belirteçlerin obez hastalarda yüksek olduğu ve anti-inflamatuvar özellikteki markırların ise tersine düşük olduğu saptanmıştır. Tip 2 DM, bozulmuş glukoz toleransı, obezite, metabolik sendromun subklinik inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Nötrofil/Lenfosit(N/L) oranı; çalışmalarda inflamasyon markeri olduğu gösterilen sistemik inflamasyonun ucuz bir göstergesidir. Bu düşük dereceli ve genel sistemik inflamatuvar yanıt, nötrofil sayısının artması ve lenfosit sayısının azalması ile karakterizedir. NLO obez bireylerde glukoz intoleransının bir prediktörü olabilir ve glukoz intoleransının erken saptanmasında fayda sağlayabilir. Bu çalışmada normal ve bozulmuş glukoz toleranslı obez bireylerde; inflamatuvar bir belirteç olan NLO ve insülin direnci arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glukozu

2.1.1.Tanımı ve Tanısı

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT=impaired glucose tolerance=IGT) ve Bozulmuş Açlık Glukozunu (BAG=impaired fasting glucose=IFG) kan glukoz değerlerinin, normal tanımlanan düzeylerden daha yüksek olduğu, fakat diyabetin tanısal kriterlerini karşılamadığı durumlar olarak tanımlamaktadır. BGT ve BAG diyabetin doğal seyrinde oluşan ara bir evredir. Dolayısıyla tespit edildiğinde diyabet için önemli bir risk faktörü niteliğindedir. BGT tanısı, açlık plazma glukozu 100 mg/dl'den yuksek, 126 mg/dl'nin altında bulunan hastalarda Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) ile konulmaktadır (1).

OGTT'ye hazırlık ve testin yapılması

OGTT sırasında dikkate alınması gerekli kurallar aşağıda belirtilmiştir (2):

- * Testten önce, en az üç gün yeterli miktarda KH (≥ 150 g/gün) alınmalı ve mutad fizik aktivite yapılmalıdır.
- * Test en az sekiz saatlik açlık sonrası sabah uygulanır.
- * Testten önceki akşam 30-50 g KH içeren bir öğün alınması önerilmektedir.
- * Test öncesinde ve esnasında su içilebilir, fakat kahve/çay gibi içecekler ya da sigara içilmesi önerilmez.
- * Test esnasında bireyin istirahat halinde olması gerekir.
- * KH toleransını bozan ilaçların kullanılması, inaktivite ve akut/kronik infeksiyon gibi durumlarda OGTT yapılmamalıdır.
- * Açlık kan örneği alındıktan sonra standart olarak 75 g anhidroz glukoz ya da 82.5 g glukoz monohidrat 250-300 ml su içinde eritilip 5 dakika içinde içirilir.

*Glukozlu sıvının içilmeye başladığı an, testin başlangıcı kabul edilir. Bu noktadan 2 saat sonraki kan örneği alınır.

Açlık plazma glukozu 126 mg/dl'nin altında bulunan hastalarda OGTT 2.saat değerinin 140 mg/dl' den yüksek ancak 199 mg/dl'den düşük olması BGT olarak tanımlanmaktadır. BAG ise açlık plazma glukoz değeri 100-125 mg/dl arasında olup OGTT'nin normal olduğu durumdur. Normal açlık glukoz değerleri 100 mg/dl'nin altındadır. ADA glukoz intoleransı tanı kriterleri Tablo-1'de gösterilmektedir (1).

Tablo 1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşık DM	İzole IFG(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

!Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile "mg/dl" olarak ölçülür. "Aşık DM" tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken "İzole IFG", "İzole IGT" ve "IFG + IGT" için her iki kriterin bulunması şarttır. !**2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. !***Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

2.2. Diabetes Mellitus

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, hiperglisemi ile karakterize uzun dönem kronik komplikasyon olarak organ hasarına yol açabilen kronik bir metabolizma hastalığıdır (1).

2.2.1. Epidemiyoloji

Tüm dünyada son 20 yılda DM prevalansı dramatik olarak artmıştır (3). DM pekçok ülkede ölüme sebep olan ilk 5 hastalık içerisinde yer almaktadır (4). Dünyada Uluslararası Diyabet Federasyonu Atlas'ına göre 285 milyondan fazla diyabetli kişi vardır; bu erişkin nüfusunun % 6,6' sını oluşturmaktadır. 2025 yılına kadar bu durumun 438 milyona (% 7,8) yükseleceği öngörülmektedir. Türkiye'de diyabet prevalansının araştırıldığı en kapsamlı çalışma Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi

(TURDEP)'dir. TURDEP-I'de 1998 yılında %7,2 olan diyabet prevalansı 2010 yılında yapılan TURDEP-II' de yaklaşık %90 artarak %13,7 ye ulaşmıştır (5).

2.3. Obezite

2.3.1. Tanımı

Obezite vücuttaki yağ miktarının normalden fazla olarak mutlak ya da nispi oranda artışıdır. Vücutta yüksek miktarda yağ olması genelde kilo artışı ile sonuçlanır. Ortalama vücut ağırlığına sahip erkeklerde vücut yağı %15-20, kadınlarda ise %25-30 arasındadır. Vücut yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için obezite, aşırı yağdan daha çok aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. Visseral yağ dokusu depoları abdomende mezenterik ve büyük, küçük omental depolardan ve iç organları çevreleyen yağ dokularından oluşmaktadır. Vücut yağlarının geri kalan kısmını da esas itibarıyla subkutan yağ dokusu ve ayrıca karaciğer ve kaslardaki trigliseridler oluşturur. Visseral yağ dokusu depoları erkeklerde total yağın %10-20'sini, kadınlarda da %5-10'unu oluşturmaktadır. Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm'den fazla olması tip 2 diyabet ve kardiovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Erkeklerde bel çevresinin 94 cm, kadınlarda ise 80 cm ve daha üzeri ise kritik düzey olarak kabul edilmektedir (6).

Fizyolojik düzeyde bakıldığında obezite, sağlığın olumsuz olarak etkilenmeye başladığı derecede anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Bununla beraber, vücut yağını doğrudan ölçmek zor olduğundan beden kitle indeksi (BKİ) gibi dolaylı ölçümler kullanılmaktadır. Beden kitle indeksi yetişkinlerde aşırı kiloluluk ve obezite varlığının en yararlı ve pratik göstergesidir. Kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanır (6).

$$\text{Vücut kitle indeksi} = \frac{\text{vücut ağırlığı (kg)}}{\text{boy (m)} \times \text{boy (m)}}$$

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 25 kg/m² ve üzeri beden kitle indeksi (BKİ) değerlerini anormal olarak kabul etmektedir ve 30 kg/m² ve üzeri değerler obez olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 2) (7). Diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi riski 21 kg/m²

üzerindeki değerlerde yükselmeye başlamaktadır. Obezitenin yaşam beklentisini düşürdüğü bilinmekte olup yakın zamanda yapılan bir çalışmada 40 yaşına gelindiğinde obezitenin yaşam beklentisini 7 yıl azalttığı gösterilmiştir. Yaşam beklentisinin düşmesinde temel neden obez kişilerde kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ya da çeşitli kanserlerin gelişme sıklığının artmış bulunmasıdır (8).

Tablo 2: WHO Beden kitle indeksine göre obezite sınıflaması

Sınıflama	VKİ (kg/m ²)
Düşük kilolu	< 18,5
Normal aralık	18,5 - 24,9
Aşırı kilolu	≥ 25
Pre-obez	25,0 - 29,9
Obez sınıf I	30,0 - 34,9
Obez sınıf II	35 - 39,9
Obez sınıf III	≥ 40

2.3.2. Epidemiyolojisi

ABD’de aşırı kilolu ve obez kişilerin oranı 1976–1980 yılları arasında %47; 1988-1994 yılları arasında %56; 1999-2000 yılları arasında ise %64 olarak bildirilmiştir (9). Epidemiyolojik veriler, geçtiğimiz 20 yılda, fazla kilo ve obezitenin ABD, Avrupa ve üstelik pekçok gelişmekte olan ülkede iki - üç katına çıktığını göstermektedir (9,10). Ülkemizde 1998’de yapılan TURDEP-I çalışmasının sonuçlarına göre kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde olarak %22,3 düzeylerinde obezite prevalansı tespit edilmiştir (11). 2010’da tamamlanan TURDEP-II çalışmasının sonuçlarına göre ise Türkiye’de obezite sıklığı %32’dir ve 1998’ de yapılan TURDEP-I’e göre, 12 yılda obezite sıklığı %44 artmıştır. Erkeklerde kilo fazlalığının, kadınlarda ise obezitenin daha yaygın olduğu görülmüştür. Genel olarak erişkin yaşlardaki Türk toplumunun 2/3’ü fazla kilolu ya da obezdir (5).

Obezitenin belli başlı risk faktörleri, fiziksel aktivitede azalma, beslenme alışkanlıkları, yaş, cinsiyet (kadın), eğitim düzeyi, evlilik, doğum sayısı ve genetik oluşturmaktadır (12). Obezite ile ilişkili relative riskler sınıflandırılmaktadır (Tablo 3) (6).

Tablo 3: Obezite ile ilişkili relative riskler (6)

Risk çok artmış (relatif risk 3' ten çok fazla)	Orta derece artmış risk (relatif risk 2-3)	Hafifçe artmış risk (relatif risk 1-2)
<ul style="list-style-type: none"> • İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus • Dislipidemi • İnsülin direnci • Nefes darlığı • Uyku apnesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Koroner kalp hastalığı • Hipertansiyon • Osteoartrit (dizler) • Hipertürisemi ve gut 	<ul style="list-style-type: none"> • Belirli kanserler • Üreme hormonu anormallikleri • Polikistik over sendromu • Fertilite sorunları • Obeziteye bağlı bel ağrısı • Anestezi riskinin artması

2.4. İnsülin Direnci

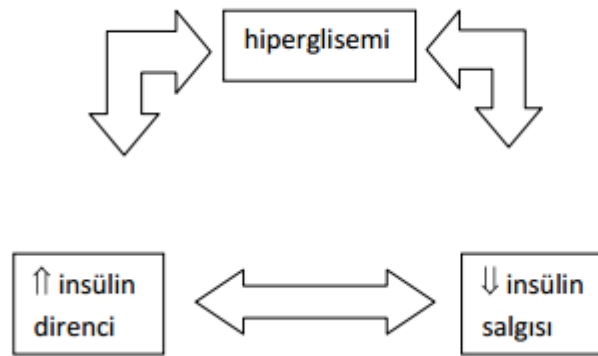
İnsülin direnci; endojen yolla salgılanan ya da eksojen olarak verilen insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumudur. İnsülin direnci metabolik sendrom adı verilen metabolik ve hemodinamik bozukluklara yol açan patolojik bir durumdur. Metabolik sendrom obezite, hiperglisemi, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterizedir (Tablo 4) (13). İnsülin direnci normal veya artmış glukoz düzeyi olan hastalarda, pankreastan insülin salınımı artışı ile kompanse edilmeye çalışılmaktadır. Neticede ortaya çıkan hiperinsülinemi birçok hastalığın patogenezinde ve klinik seyrinde önemli rol oynamaktadır.

Tablo 4: IDF Metabolik sendrom tanı kriterleri

<p>Santral obezite (Bel çevresi: E >94 cm, K >80 cm) ilaveten aşağıdakilerden ikisi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipertrigliseridemi (TG\geq150 mg/dL veya TG düşürücü tedavi alıyor olmak) - Düşük HDL (E <40 md/dL, K <50 mg/dL veya HDL yükseltici tedavi alıyor olmak) - Hipertansiyon (KB \geq130/85 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak) - Hiperglisemi (AKŞ \geq100 mg/dL veya önceden Tip 2 DM tanısı almış olmak)

DM: Diyabetes mellitus, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, E: Erkek, K: Kadın. AKŞ: Açlık kan şekeri

Dolaşımdaki insülin antagonistleri; büyüme hormonu, kortizol, glukagon ve katekolaminler, nonhormonal antagonistler ise serbest yağ asitleridir. Tüm bu maddeler insülin etkisini azaltırlar (14). İnsülin karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını etkilerken, büyüme, farklılaşma, DNA sentezi, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi gibi mitojenik etkileri de bulunan bir hormondur. İnsülinin etkisini gösterebilmesi için hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanması gerekmektedir. İnsülin reseptörleri tirozin kinaz reseptör ailesinin üyesidirler. İnsülin reseptörü 2 alfa ve 2 beta alt birimden oluşur. Alfa alt birimine ligandın bağlanması reseptörde konfirmasyonel bir varyasyona neden olarak beta alt birimindeki intrinsik tirozin kinaz aktivitesini uyarır. Reseptörün bu alanının tirozin kinaz etkinliği göstermesi insülinin etkili olabilmesi için gereklidir. İnsülin reseptörünün insülin tarafından aktivasyonu sonrası bazı sellüler düzenleyici ve adaptör proteinler fosforilasyon-defosforilasyona uğrayarak hücre içi sinyalizasyonunu oluştururlar. İnsülin direnci, moleküler düzeyde bozulmuş insülin reseptör sinyal yolağı neticesi oluşmaktadır. Prereseptör, reseptör ve postreseptör düzeyde insülin direnci gelişebilmekle birlikte sıklıkla postreseptör düzeyde defekt söz konusudur (15, 16). İnsülin direnci gelişimi sonucu hepatik glukoz outputu artar, glukozun periferik alınımları azalır. Hipergliseminin kendisi, β -hücrelerinin glukozu cevabını bozar ve insülin direncini artırır (Şekil 1). Glukotoksisitenin geriye döndürülmesi kısır döngüyü kırabilir ve aynı zamanda hiperglisemiye azaltılabilir. İnsülin direnciyle yağ dokusunda lipogenez yavaşlar buna karşılık, lipoliz hızlanır. Lipoliz sonucu artan non-esterifeye yağ asitleri insülin direncinin çok daha şiddetlenmesine yol açarak bir kısır döngü başlatır. Serbest yağ asitlerinin düzeyinin artması sadece insülin direncinin miktarını arttırmakla kalmayıp, aynı zamanda kan basıncı artışına, HDL'nin baskılanmasına ve trigliserid düzeyinin artışına da katkıda bulunmaktadır. İnsülin direnci ve sonrasında artan serbest yağ asidi artışı bozulmuş glukoz toleransına ek olarak proinflamatuvar ve protrombotik hallerin oluşmasına da katkı sağlamaktadır (15).



Şekil 1: Dolaşan glukoz artışı, hipergliseminin daha ciddi hiperglisemiye neden olduğu kısır döngü.

2.5. Obezite ve inflamasyon

Son zamanlarda pekçok obez hastada dikkat çeken nokta, doğal immun sistemin kronik aktivasyonu neticesinde beyaz yağ dokusunda düşük derecede inflamasyon ile obezite arasında ilişki olduğudur. Patofizyolojik mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber yağ hücreleri ve immun sistem hücreleri arasındaki ilişkiye dayandığı düşünülmektedir. Ayrıca yağ hücrelerinin, adipokin denilen çeşitli faktörler sentezleyip salgılayabildiği gösterilmiştir. Bunlardan bazıları obezite ile ilişkili olan insülin direnci, tip-2 diyabet ve kardiyovasküler komplikasyonlarda rol oynamaktadır (17-19). Yağ hücrelerinin metabolik özellikler üzerindeki olumsuz etkisi uzun süreden beri bilinen bir olgu iken, inflamatuvar olaylar üzerindeki etkisi ise yeni bir kavramdır. Yağ hücreleri, immun hücreler ile birlikte benzer özellikler göstererek kompleman aktivasyonuna ve proinflamatuvar sitokin üretimine neden olmaktadır (20). Yağ hücre öncülleri bununla birlikte makrofajlara benzer özellikleri taşımaktadır (21). Ayrıca bu hücreler çeşitli uyarılara yanıt olarak fagositoz özelliğini de kazanmaktadır (22). Obezitedeki düşük derece inflamasyon, dolaşımda çeşitli faktörlerin artışı ile sonuçlanmaktadır. Plazmada C-reaktive protein (CRP), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve inflamasyonla alakalı diğer biyolojik belirteçler artmaktadır. Obezlerde adipositlerden salınan TNF- α mRNA seviyeleri artmış bulunmaktadır ve insülin direncine neden olmaktadır. Ayrıca IL-6'nın, karaciğer CRP üretimini arttırdığı gösterilmiştir (20).

2.5.1. Obezite ve insülin Direnci

İnsülin direnci, hedef hücre veya organın fizyolojik bir insülin konsantrasyonuna azalmış yanıtı olarak tanımlanmaktadır. Bu aslında temel olarak dokuyu glukozun yarattığı osmotik basınçtan koruyan bir mekanizmadır. Bu tanım insüline yanıt veren tüm dokulara (iskelet ve kalp kası, adipoz dokusu ve karaciğer) uygulanabilse de, insülinin etkisine karşı bu hücrel direncin altında yatan mekanizmalar her dokuda aynı olmak zorunda değildir. İnsülinin etki mekanizmasında rol alan reseptöre bağlanma ve erken sinyal iletim olayları çeşitli dokular için çoğunlukla benzer olsa da, kas, yağ ve karaciğer hücreleri arasında sonraki basamaklar ve hücre içi metabolik yollar açısından kayda değer farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenlerle insülin direnci heterojendir ve ortaya çıkış yerine bağlı olarak farklı biçimler alabilir. İnsülin direnci nedenleri başlıca; genetik, çevresel nedenler ve obezite sayılabilir (Şekil 2) (23).



Şekil 2: İnsülin direnci nedenleri

Obezite; insülinin periferik glukoz ve yağ asidi ütilizasyonu üzerine olan etkilerine direnç oluşmasına sebep olur. Bu etkinin oluşmasında adipoz dokudan salgılanan birtakım faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Adipoz dokudan pro-inflamatuar mediyatörlerin salınımı; hiperinsülinemi, hiperglisemi, endotelial disfonksiyon, anormal lipid profili, hipertansiyon ve vasküler inflamasyona neden olarak tip 2 diyabet ve ateroskleroz gelişimine zemin hazırlar (24, 25).

Yağ hücresinin; leptin, adiponektin TNF-a, adipsin, IL-6, transforming büyüme faktörü, anjiotensinojen, melatonin, rezistin gibi pekçok protein salgıladığı saptanmıştır.

Salgılanmakta olan bu hormonların çoğunluğu glukoz hemostazında yer alır. Obezlerde leptin, rezistin, TNF-a'nın plazma seviyesi yükselirken, adiponektin azalmaktadır. Rezistin ve TNF-a glukozu karşı toleransı bozarken, leptin ve adiponektin hipoglisemi meydana getirmektedir (26).

TNF-a; adiposit ve makrofajlarca üretilen önemli bir sitokindir. Sadece yağ depoladıkları düşünülen adipositlerin günümüzde, insülin duyarlılığını etkileyen metabolik olarak aktif hormonlar ürettiği bilinmektedir. Örneğin; leptin, hipotalamusa etki ederek tokluğu ve enerji üretimini uyarır ve glukoz metabolizmasını hızlandırır. Diğer yağ kaynaklı hormon olan adiponektin, adipozite ve insülin direnci düzeyi ile ters orantılı olacak şekilde dolaşımında bulunur (26). İlk kez Hotamışlıgil ve ark. tarafından obezitede adipositlerden kaynaklanan TNF-a'nın inflamasyon ve insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (27). İnsülin direnci olan durumlarda ve endotel disfonksiyonunda kandaki düzeyi artmış bulunmaktadır. TNF- a düzeyindeki bu artış C-reaktif protein (CRP) ve İL-6 artışıyla birliktelik göstermektedir (25). TNF-a'nın etkisinin moleküler temeli net olarak ortaya konmamıştır. Başlıca etkisi insülin reseptöründe postreseptör düzeyde bir bozukluk oluşturmaktadır (28). TNF-a tarafından nükleer faktör-kappap (NF-Kp)'nin uyarılması adezyon molekülleri ekspresyonunu ve nitrik oksit üretimini arttırmaktadır. TNF-a ve adiponektinin metabolik etkileri birbirinin tersi yönündedir ve esas olarak NF-KP mekanizması üzerinden etkilerini oluştururlar (26, 29, 30).

2.5.2. İnsülin Rezistansı Ölçüm Yöntemleri

1. Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)
2. Homeostasis Model Assesment (HOMA)
3. İnsülin Duyarlılık İndeksleri
4. İnsülin- glukoz - C-peptid oranları
5. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)
6. Glikozun Sürekli İnfüzyon Modeli (CIGMA)
7. Minimal Model

HECT(Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi)

İnsülin direnci ölçülmesinde altın standart yöntemdir. Glukoz klemp tekniği insülin duyarlılığının in vivo şartlarda hassas bir şekilde değerlendirilmesi için referans yöntem olarak kabul edilse de (31), kompleks, zaman alıcı ve pahalıdır. Bu nedenle büyük ölçekli ve epidemiyolojik çalışmalar için uygun değildir.

HOMA

1985’de Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanan HOMA testi, hem IR hem de β -hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer testlere göre uygulanması daha basittir. HOMA testi ile ölçülen IR, hiperinsülinemik öglisemik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik klemp ile ölçülen IR ile korelasyon göstermektedir (32). Bu yöntemde DM olan ve olmayan kişilerde, açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak IR saptanır. Normal kişilerde HOMA değeri 2,7’den düşük bulunmuştur. 2,7’nin üzeri insülin direncini yansıtır.

Bozulmuş glukoz toleransında 4,3 -5,2 arasında Diabetes Mellitusta 8,3-9,5 arası değerler saptanabilir. Bu değerlerin üzerinde insülin direnci varlığı değerlendirilir (33). $HOMA = \text{açlık insülin değeri } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{açlık glukoz değeri } (\text{mg/dL}) / 405$ formülü ile hesaplanır.

Bunların haricinde OGTT'den elde edilen verilerle Masafumi Matsuda tarafından bulunmuş olan tüm vücut insülin sensitivitesini ölçen başka bir formül vardır. Matsuda insülin sensitivity index (Matsuda ISI) OGTT esnasında ölçülen açlık insülin ve glukoz değerleri ile test sırasında elde edilen ortalama insülin ve glukoz değerlerinin çarpımlarının kare kökünün 10000 sabit sayısına bölünmesiyle elde edilir, periferik ve hepatik insülin direncini birlikte gösterir. Glukoz, C-peptid veya insülin düzeylerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, bilhassa geniş hasta popülasyonlarını pratik bir biçimde inceleme imkanı sağlayan bir testtir. C-peptid, insülin etkisinin değil, insülin salgısının güçlü bir ölçümüdür. Minimal Model denen yöntem ise intravenöz bolus glukoz verilip iki saat süreyle glukoz ve insülin ölçüp bilgisayar sistemiyle verilerin yorumlanmasına dayanır (33).

2.6. Nötrofil /Lenfosit Oranı (NLO)

NLO, başvusu anında rutin olarak değerlendirilen ayrımsal WBC sayımından kolaylıkla hesaplanabilir. Diğer inflamatuvar belirteçlerden ve biyoanalizlerden farklı olarak NLO ucuz ve kolaylıkla uygulanabilen bir parametredir.

İnflamasyon, organizmanın endojen ya da eksojen uyaranlara karşı başlattığı, yaşamın devamı için gerekli ama spesifik olmayan yanıttır. Bu yanıtın biyolojik amacı, uyarının sebep olduğu hücresel yaralanmayı onarmak, hücre ve yabancı cisim atıklarını temizlemek, bakteri veya uyarıyı sınırlandırarak organizma üzerine olan zararlı etkileri önlemektir. İnflamasyonun tetiklenmesi enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan pekçok farklı mekanizma ile olsa da bu uyaranlara verilen yanıt aynıdır. İnflamasyonun oluşumunda vücudumuzdaki beyaz kan hücreleri kilit rol oynamaktadır. Lökositlerin herhangi bir uyarın ile teması yani aktivasyonu bu hücrelerden inflamasyonda önemli rol alan mediatörlerin salgısına sebep olur (34, 35).

NLO'nin prognostik faktör olarak en geniş kullanıldığı alanlardan biri kardiyovasküler sistem hastalıklarıdır. Lökosit sayısı ve alt tiplerinin oranları kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Buna benzer şekilde kalp yetmezliğinde, stabil angina pectoriste, akut koroner sendromlarda prognozun bağımsız bir belirteci olduğu belirtilmiştir. Ayrıca NLO kolorektal, gastrik, pankreas kanserleri gibi malignitelerde önemli bir prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir (36, 37).

Benzer şekilde kronik obstrüktif akciğer hastalığında da NLO'nin atak şiddeti, asidoz durumu, solunum fonksiyonları ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiş, prognostik faktör olarak kullanıma girmiştir (38).

Sistemik aterosklerozun varlığı, lökositlerin rol oynadığı düşük dereceli sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkilidir (39). Nötrofil / lenfosit oranı sistemik inflamasyonun ucuz bir göstergesi olup, bu düşük dereceli ve genel sistemik inflamatuvar yanıt, nötrofil sayısının artması ve lenfosit sayısının azalmasına bağlıdır. Lenfositopeninin mekanizması marginasyon, lenfositlerin lenfatik sisteme redüstribyonu ve hızlanmış apoptozistir (40).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya Aralık 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine başvuran 18-65 yaş kişilerden, ≥ 30 kg/m² olan ve tarama amaçlı OGTT yapılan 73 obez hastanın (normal glukoz toleranslı 43 kişi ve bozulmuş glukoz toleranslı 30 kişi) ve normal BKİ'ne sahip olan, sağlıklı grup olarak 27 kişinin retrospektif olarak dosyaları tarandı.

Çalışmaya alınan hastalar 3 gruba ayrıldı.

1. grup: Normal glukoz toleranslı obez hastalar (BKİ ≥ 30 kg/m², n=43)
2. grup: Bozulmuş glukoz toleranslı obez hastalar (BKİ ≥ 30 kg/m², n=30)
3. grup: Sağlıklı kontrol grubu (normal BKİ ve normal glukoz toleranslı, n=27)

Akut enfeksiyöz durumlar, maligniteler, inflamatuvar romatizmal hastalıklar, gebelik, kronik böbrek yetmezliği, akut ve kronik karaciğer hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Değerlendirme ve İzlem Sırasında Kullanılan Parametreler:

Retrospektif tarama olarak yapılan çalışmamızda hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler, açlık plazma glukozu, OGTT, insülin, HbA1C, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, ALT, tam kan sayımı, TSH, C-Reaktif Protein (CRP) sonuçları toplandı. Tam kan sayımından Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) hesaplandı.

Çalışmada; beden kitle indeksi (BKİ) ≥ 30 kg/m² olan ve tarama amaçlı OGTT yapılan 73 obez hastanın (normal glukoz toleranslı 43 kişi ve bozulmuş glukoz toleranslı 30 kişi) ve normal BKİ'ne sahip olan sağlıklı 27 kişinin retrospektif olarak dosyaları tarandı. Tüm olguların biyokimyasal parametreleri (tam kan sayımı, insülin, HbA1C, lipid profili, ALT, TSH, CRP) kaydedildi. Tam kan sayımından nötrofil ve lenfosit sayıları değerlendirildi ve Nötrofil/Lenfosit oranı hesaplandı. İnsülin direnci

(IR), Homeostasis Model Assesment (HOMA) indeksi kullanılarak belirlendi. Olguların demografik özellikleri, boy, vücut ağırlığı ve bel çevresi kaydedildi. BKİ vücut ağırlığı (kg) / boy² (m²) formülü ile hesaplandı. Çalışmaya katılan hastaların veri kayıt formu oluşturuldu (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmaya katılan hastaların veri kayıt formu

Ad-Soyad:	
Adres-Telefon:	
Yaş:	
Cinsiyet:	
Dosya No:	
Kilo:	
Boy:	
BKİ:	
Bel Çevresi:	
OGTT Glukoz 0.Saat:	
OGTT Glukoz 2.Saat:	
İnsülin:	
HbA1C:	
Total Kolesterol:	
Trigliserid:	
LDL:	
HDL:	
ALT:	
CRP:	
TSH:	
HOMA İndeksi:	
Nötrofil:	
Lenfosit:	
Nötrofil/Lenfosit:	

3.2. İstatistiksel Yöntemler

Sayısal değerlerinin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılacaktır. Normal dağılıma sahip ölçümlerin 2 den fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında ANOVA ve LSD çoklu karşılaştırmaları, normal dağılıma sahip olmayan ölçümlerin 3 bağımsız grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanıldı ve P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan
29.11.2015/330 numarasıyla onay alındı.



4. BULGULAR

Çalışmaya, beden kitle indeksi (BKİ) ≥ 30 kg/m² olan toplam 73 hasta ve 27 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hastalar, normal glukoz toleranslı (NGT) 43 obez hasta ve bozulmuş glukoz toleranslı (BGT) 30 obez hasta olmak üzere 2 grupta incelendi. Kontrol grubu olarak BKİ normal olan 27 sağlıklı kişi alındı. Tüm hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 6'da verilmiştir. BGT (Grup 2) obez hasta grubundakilerin 17'si (%57) kadın, 13'ü (%43) erkekti. Grup 2 yaş ortalaması 41,5±9,3 yıl olarak saptandı. NGT (Grup 1) obez hasta grubundakilerin 26'sı (%60) kadın, 17'si (%40) erkekti. Grup 1 yaş ortalaması 34,2±11,7 yıl olarak saptandı. Kontrol grubunda ise 16 (%59) kadın, 11 (%41) erkek mevcuttu. Grup 3 yaş ortalaması 34,1±7,2 yıl olarak saptandı. Gruplar arasında yaş değerleri bakımından anlamlı farklılık gözlemlendi (**p=0,005**). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,948).

BKİ, bel çevresi, insülin, HbA1C, HOMA IR, HDL, ALT, TSH düzeyi bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlendi (**p<0.05**). Total kolesterol ve TG değerleri bakımından ise anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla, p=0.662, p=0.082, p=0.880) (Tablo 6).

Tablo 6: Grupların demografik ve laboratuvar özellikleri

	BGT obez (n=30)	NGT obez (n=43)	Sağlıklı kontrol (n=27)	P
Cinsiyet†				
Kadın	17/13	26/17	16/11	0,948
Erkek				
Yaş (yıl)*	41,5±9,3	34,2±11,7	34,1±7,2	0,005
BKİ (kg/m²)*	37,2±6,5	34,3±4,3	23,9±2,6	0,001
Bel çevresi (cm)*	121,1±11,8	114,6±15,4	84,8±12,3	0,001
İnsülin (mU/ml)**	13,5 (9,2-21,73)	9,8 (7,1-13,3)	6 (4,6-8,8)	0,001
HbA1C (%)**	5,9 (5,3-6,4)	5,5 (5,3-5,8)	5,4 (5,2-5,7)	0,001
Homa IR**	3,4 (2,2-5,8)	2,2 (1,6-3,2)	1,3 (0,9-1,7)	0,001
T.kolesterol (mg/dl)**	209 (173-245)	197 (164-220)	200 (178-220)	0.662
Trigliserid (mg/dl)**	157 (109-227)	151 (111-200)	117 (72-207)	0.082
HDL (mg/dl)**	49 (41-56)	45 (38-53)	53 (46-62)	0.007
ALT(U/L)**	27 (21-58)	23 (18-38)	18 (15-29)	0.015
TSH(uIU/mL)**	2,2 (1,7-3)	2,4 (1,5-3,2)	1,4 (0,9-2,1)	0.001

* Sayısal değişkenler (ortalama± std.sapma) **Sayısal değişkenler (medyan %25-%75)

† Kategorik değişken sayı (%)

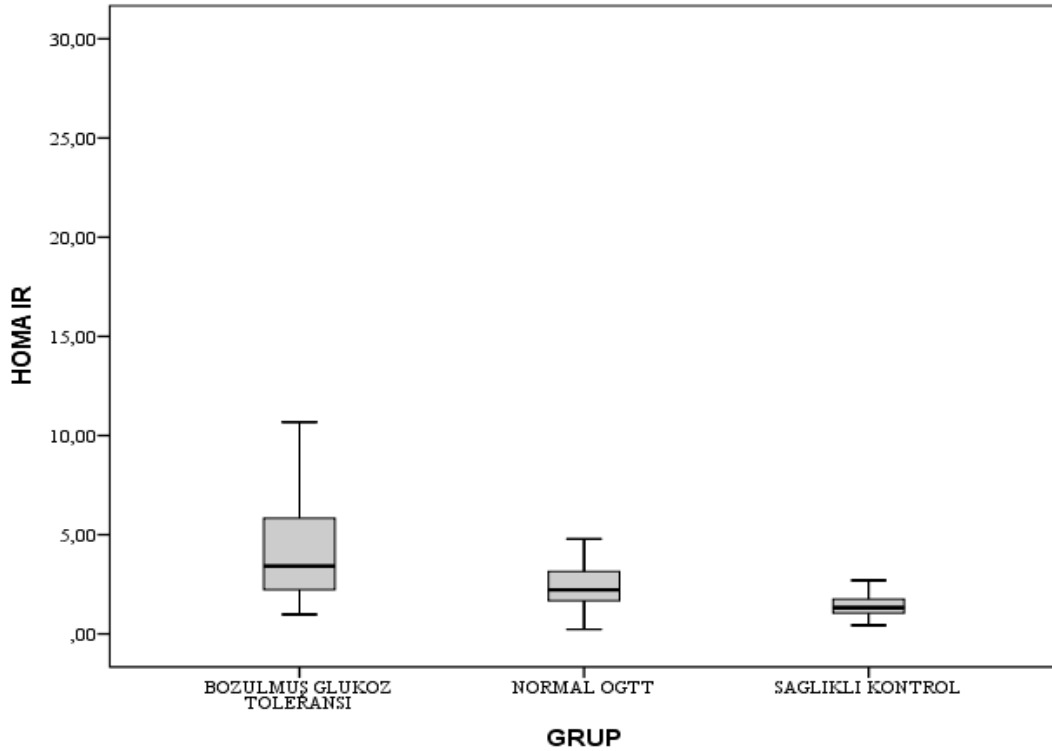
C-reaktif protein ve nötrofil değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık vardı (sırasıyla, **p=0.001**, **p=0.007**). BGT grubunda nötrofil düzeyi için Roc analizine göre cut off değeri belirlendi. Cut off değeri nötrofil>3850 olarak saptandı. Buna karşılık lenfosit ve NLO değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla, p=0.076, p=0.880) (Tablo 7).

Tablo 7: Grupların CRP, nötrofil, lenfosit ve NLO karşılaştırılması

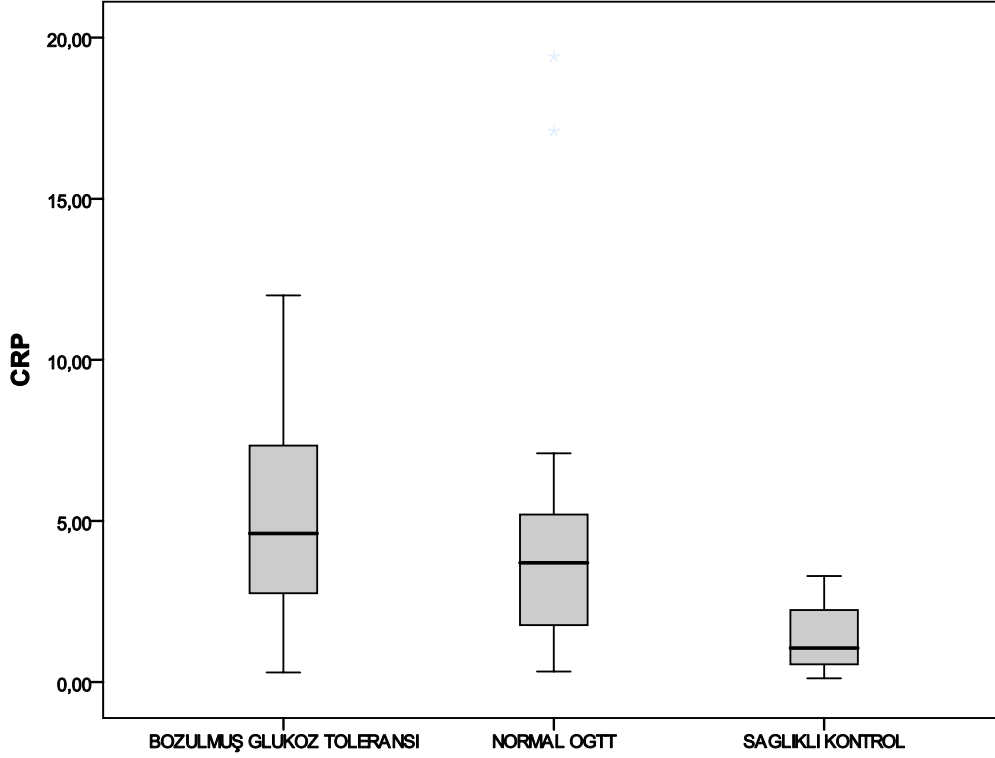
	BGT obez (n=30)	NGT obez (n=43)	Sağlıklı kontrol (n=27)	P
CRP (mg/L)**	4,6 (2,7-7,5)	4,1 (1,7-5,9)	1,2 (0,6-2,1)	0,001
NÖTROFİL(10³/μL)**	4745 (4000-5642)	4310 (3660-5180)	3710 (2770-4710)	0,007
LENFOSİT(10³/μL)**	2645 (2387-3150)	2500 (2120-3260)	2200 (1870-2910)	0,076
NLO**	1,7 (1,3-2)	1,5 (1,2-2,2)	1,6 (1,1-2,1)	0,880

*Sayısal değişkenler (medyan %25-%75)

Medyan HOMA IR değerleri; BGT obez hastalarda 3,4, NGT obez hastalarda 2,2 ve kontrol grubunda 1,3 saptandı (Şekil 3).

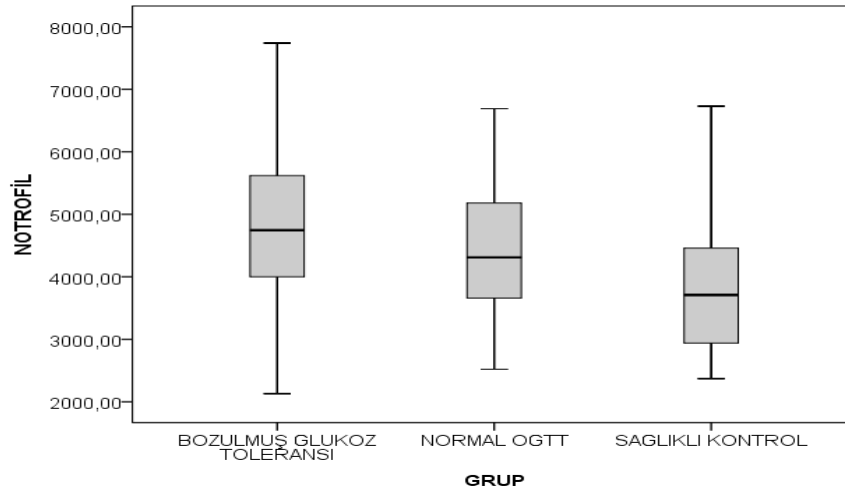
**Şekil 3:** Gruplar arasındaki HOMA IR düzeylerinin dağılımı

Medyan CRP değerleri; BGT obez hastalarda 4,6 mg/L, NGT obez hastalarda 4,1 mg/L ve kontrol grubunda 1,2 mg/L saptandı (Şekil 4).



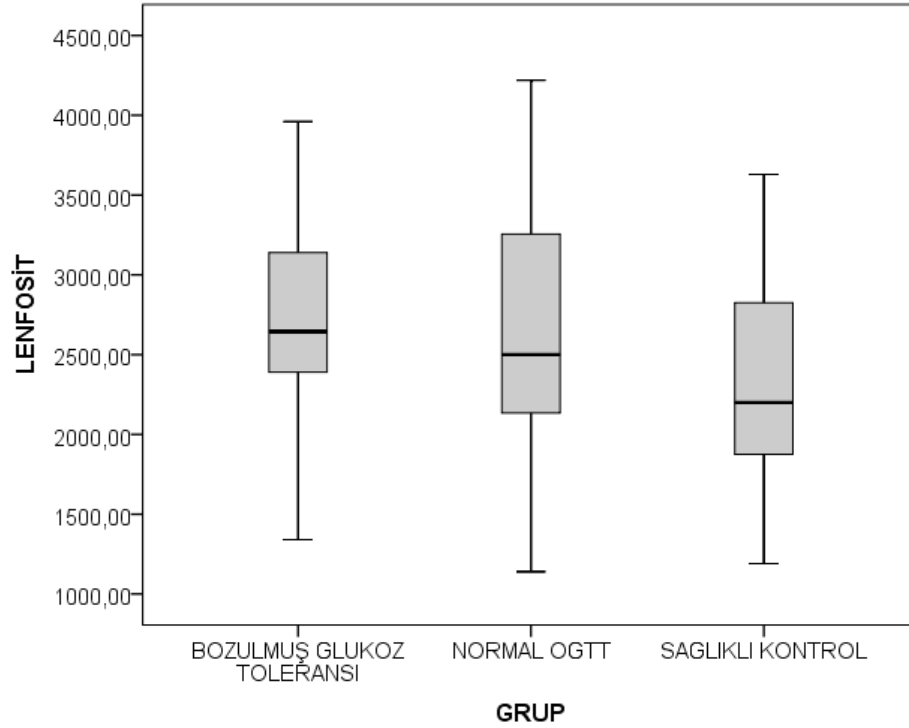
Şekil 4: Gruplar arasındaki CRP düzeylerinin dağılımı

Medyan nötrofil değerleri; BGT obez hastalarda $4745 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, NGT obez hastalarda $4310 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ve kontrol grubunda $3710 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ saptandı (Şekil 5).



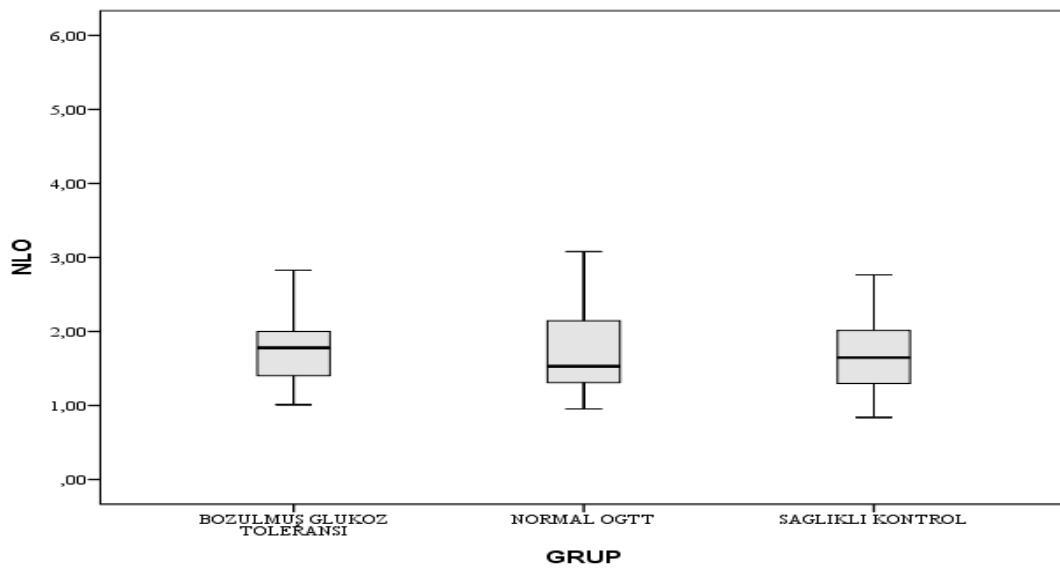
Şekil 5: Gruplar arasındaki nötrofil düzeylerinin dağılımı

Medyan lenfosit değerleri; BGT obez hastalarda $2645 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, NGT obez hastalarda $2500 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ve kontrol grubunda $2200 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ saptandı (Şekil 6).



Şekil 6: Gruplar arasındaki lenfosit düzeylerinin dağılımı

Medyan NLO değerleri; BGT obez hastalarda 1,7, NGT obez hastalarda 1,5 ve kontrol grubunda 1,6 saptandı (Şekil 7).



Şekil 7: Gruplar arasındaki NLO düzeylerinin dağılımı

Alt grupların karşılaştırılmasında; NGT obez hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre; insülin, HOMA IR, TSH, CRP ve nötrofil anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla, **p=0,004**, **p=0,003**, **p=0,001**, **p=0,001**, **p=0,032**), HDL düzeyi ise anlamlı olarak düşüktü (**p=0,002**). Ancak iki grup arasında HbA1C açısından anlamlı fark saptanmadı (**p=0,261**) (Tablo 8).

Tablo 8: Kontrol grubu ile NGT obez grubu arasında insülin, HbA1C, HOMA-IR, CRP, nötrofil, TSH ve HDL düzeylerinin karşılaştırılması

	Sağlıklı kontrol (n=27)	NGT obez (n=43)	P
İnsülin (mU/ml)*	6 (4,62-8,80)	9,8 (7,16-13,3)	0,004
HbA1C (%)*	5,4 (5,2-5,7)	5,5 (5,3-5,8)	0,261
Homa IR*	1,3 (0,9-1,7)	2,2 (1,6-3)	0,003
CRP (mg/L)*	1,2 (0,6-2,1)	4,1 (1,7-5,9)	0,001
NÖTROFİL($10^3/\mu\text{L}$)*	3710	4310	0,032
TSH(uIU/mL)*	1,4 (0,9-2,1)	2,4 (1,5-3,2)	0,001
HDL(mg/dL)*	53 (46-62)	45 (38-53)	0,002

*Sayısal değişkenler (medyan %25-%75)

BGT obez hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre; insülin, HbA1C, HOMA-IR, CRP, nötrofil ve TSH anlamlı olarak yüksek saptanırken (sırasıyla, **p=0,001**, **p=0,001**, **p=0,001**, **p=0,001**, **p=0,002**, **p=0,001**) ancak iki grup arasında HDL açısından anlamlı fark saptanmadı (**p=0,080**) (Tablo 9).

Tablo 9: Kontrol grubu ile BGT obez grubu arasında insülin, HbA1C, HOMA-IR, CRP, nötrofil, TSH ve HDL düzeylerinin karşılaştırılması

	Sağlıklı kontrol (n=20)	BGT obez (n=30)	P
İnsülin (mU/ml)*	6 (4,6-8,8)	13,5 (9,2-21,7)	0,001
HbA1C (%)*	5,4 (5,2-5,7)	5,9 (5,3-6,4)	0,001
Homa IR*	1,3 (0,9-1,7)	3,4 (2,2-5,8)	0,001
CRP (mg/L)*	1,2 (0,6-2,1)	4,6 (2,7-7,5)	0,001
NÖTROFİL($10^3/\mu\text{L}$)*	3710	4745	0,002
TSH*	1,4 (0,9-2,1)	2,2 (1,7-3)	0,001
HDL*	53 (46-62)	49 (41-56)	0,080

*Sayısal değişkenler (medyan %25-%75)

NGT obez hasta grubu ile BGT obez hasta grubu karşılaştırıldığında; BGT obez hasta grubunda, HbA1C ve HOMA-IR düzeyi anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla, **p=0,003**, **p=0,017**). Ancak iki grup arasında insülin, CRP, nötrofil, TSH ve HDL açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,046, p=0,215, p=0,200 p=0,918, p=0,194) (Tablo 10).

Tablo 10: NGT ile BGT obez grubu arasında insülin, HbA1C, HOMA-IR, CRP, nötrofil, TSH ve HDL düzeylerinin karşılaştırılması

	NGT obez (n=43)	BGT obez (n=30)	P
İnsülin (mU/ml)*	9,8 (7,1-13,3)	13,5 (9,2-21,7)	0,046
HbA1C (%)*	5,5 (5,3-5,8)	5,9 (5,3-6,4)	0,015
Homa IR*	2,2 (1,6-3,2)	3,4 (2,2-5,8)	0,017
CRP (mg/L)*	4,1 (1,7-5,9)	4,6 (2,7-7,5)	0,215
NÖTROFİL(10³/µL)*	4310	4745	0,200
TSH*	2,4 (1,5-3,2)	2,2 (1,7-3)	0,918
HDL*	45 (38-53)	49 (41-56)	0,194

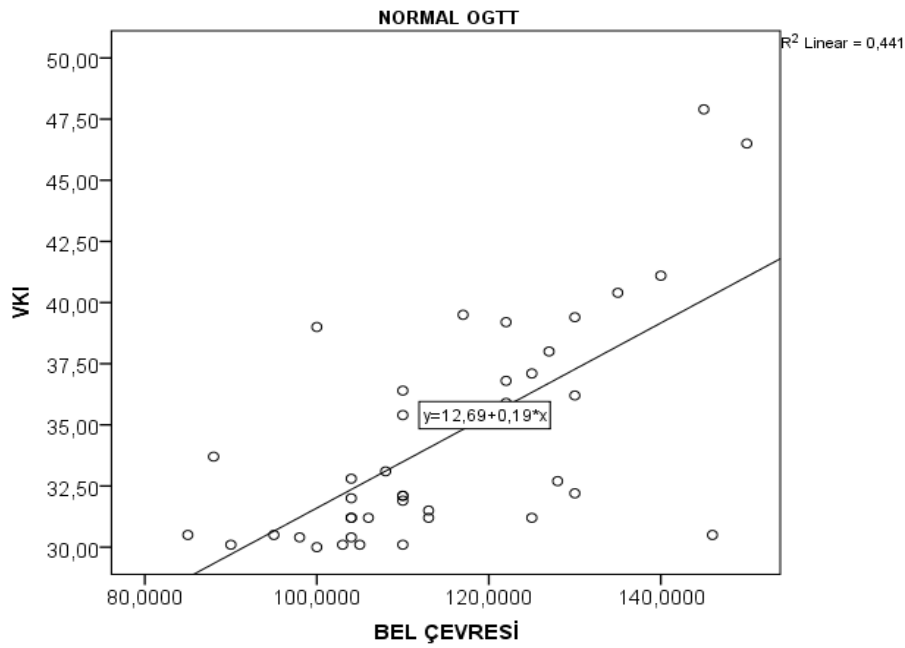
*Sayısal değişkenler (medyan %25-%75)

Gruplarda korelasyon analizi yapıldı:

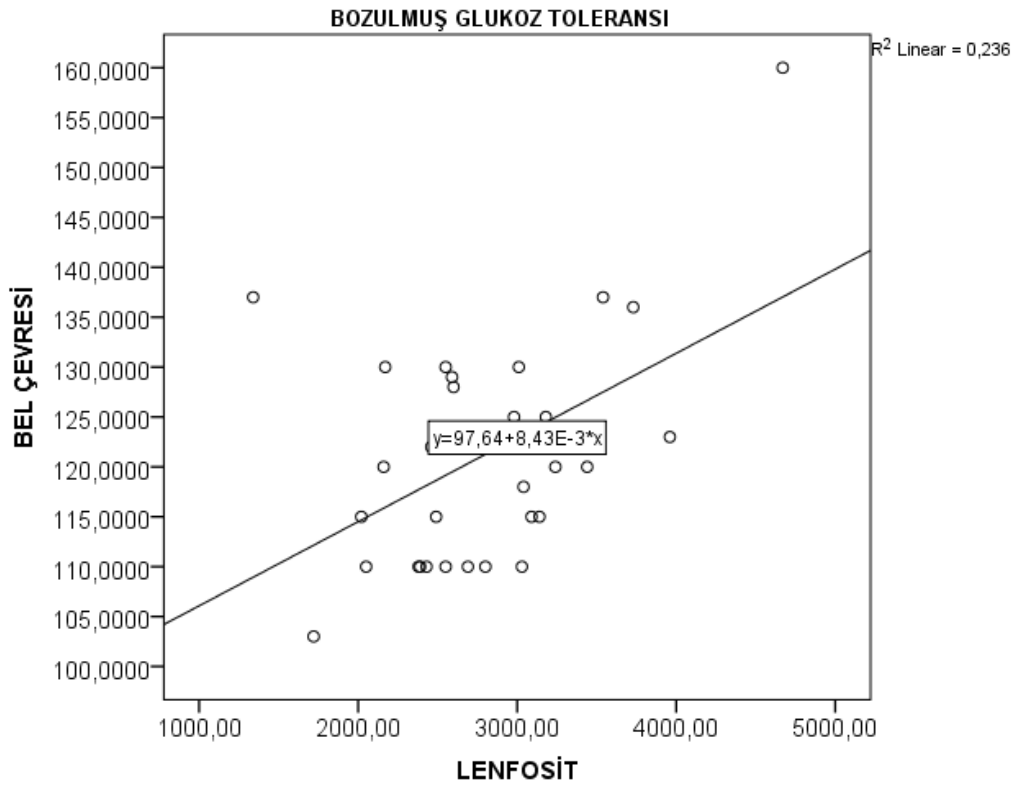
Bozulmuş glukoz toleransı grubunda; BKİ değerleri ile bel çevresi değerleri arasında pozitif yönde güçlü anlamlı korelasyon saptandı (**r=0,657, p=0,001**) (Şekil 8). Nötrofil ile CRP ve BKİ arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla, **p=0,001, r=0,571, p=0,031, r=0,394**). Bel çevresi ile lenfosit arasında pozitif korelasyon saptandı (**r=0,366, p=0,047**) (Tablo 11) (Şekil 9). Yaş ile HOMA IR (**r=-0,084, p=0,659**) ve NLO (**r=-0,164, p=0,386**) arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi.

Tablo 11: BGT obez hasta grubunda CRP, nötrofil ve lenfosit düzeylerinin, kendi aralarında ve diğer değişkenlerle korelasyonu

		BKİ	Bel çevresi	İnsülin	HbA1C	CRP	TSH	HDL
CRP	P	0,127	0,756	0,361	0,243		0,710	0,551
	R	0,285	-0,059	0,173	0,220		-0,071	0,113
NÖTROFİL	P	0,031	0,172	0,287	0,693	0,001	0,410	0,730
	R	0,394	0,256	0,201	0,075	0,571	0,156	0,156
LENFOSİT	P	0,471	0,047	0,335	0,423	0,705	0,413	0,123
	R	0,137	0,366	0,182	0,152	0,072	-0,154	-0,295



Şekil 8: BGT obez hasta grubunda; BKİ - bel çevresi ile korelasyonu



Şekil 9: BGT obez hasta grubunda; bel çevresi – lenfosit ile korelasyonu

NGT obez hasta grubunda; CRP ile BKİ, bel çevresi, HbA1C ve nötrofil arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla, $p=0,015$, $r=0,368$, $p=0,040$, $r=0,314$, $p=0,033$, $r=0,325$, $p=0,001$, $r=0,571$). CRP ile HDL arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,026$ $r=-0,340$). Diğer taraftan lenfosit ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12: NGT obez hasta grubunda CRP, Nötrofil ve lenfosit düzeylerinin, kendi aralarında ve diğer değişkenlerle korelasyonu

		BKİ	Bel çevresi	İnsülin	HbA1C	CRP	TSH	HDL
CRP	P	0,015	0,040	0,183	0,033		0,083	0,026
	r	0,368	0,314	0,207	0,325		0,268	-0,340
Nötrofil	P	0,385	0,999	0,905	0,327	0,001	0,224	0,721
	r	-0,136	0,001	-0,019	-0,153	0,571	0,189	-0,056
Lenfosit	P	0,355	0,600	0,691	0,751	0,705	0,917	0,687
	r	0,145	-0,082	-0,062	0,050	0,072	0,016	0,063

Kontrol grubunda; CRP ile HbA1C arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,027$, $r=0,425$). Aynı zamanda nötrofil ile lenfosit arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,021$, $r=0,441$) (Tablo 13).

Tablo 13: Kontrol grubunda CRP, nötrofil ve lenfosit düzeylerinin, kendi aralarında ve diğer değişkenlerle korelasyonu

		BKİ	Bel çevresi	İnsülin	HbA1C	CRP	TSH	HDL
CRP	P	0,058	0,057	0,347	0,027		0,298	0,789
	r	0,370	0,370	0,188	0,425		-0,208	-0,054
Nötrofil	P	0,421	0,714	0,434	0,115	0,219	0,301	0,382
	r	0,162	0,074	0,162	0,157	0,244	-0,207	-0,175
Lenfosit	P	0,804	0,299	0,737	0,197	0,021	0,551	0,516
	r	0,050	0,208	-0,068	0,256	0,282	-0,120	-0,131

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda normal ve bozulmuş glukoz toleranslı obez hastalarda; insülin direnci, NLO, nötrofil ve CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Obezitenin ölçümünde genel kabul gören; pratik, ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir ölçüt olan ayrıca vücuttaki yağ oranı ile korelasyonunun çok iyi olduğu bilinen BKİ'ni kullandık (41). Çalışmamızda BKİ'e ve yapılan OGTT sonuçlarına göre obez olguları 2 gruba ayırdık ve sonuçları obez olmayan sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdık.

Obez kişilerde insülin direncinin sık görüldüğü bilinmektedir. Yüksek BKİ değeri diabetes mellitus insidansı ve prevalansında artışla ilişkilidir. Hem diyabetik hem de diyabetik olmayan bireylerde obezite ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki vardır ve BKİ 20'den 30'a yükseldiğinde diyabet riski 11 kat artabilmektedir (6). Çalışmamızda HOMA değeriyle belirlenen insülin direncinin yanısıra BKİ, bel çevresi, insülin, TSH ve CRP; BGT ve NGT olan obez hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. NGT obez hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre; HDL düzeyi ise anlamlı olarak düşüktü. Esther VAN'T Riet ve arkadaşları (42) yaptıkları bir popülasyon çalışmasında glukoz tolerans durumuna göre total kolesterol düzeyi açısından anlamlı fark olmadığını; HDL kolesterol düzeyinin ise glukoz intoleransı olanlarda normal glukoz toleransı olanlara göre anlamlı düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda bu 3 grup arasında yapılan karşılaştırmada total kolesterol, trigliserid ve LDL değerleri bakımından ise anlamlı farklılık gözlenmedi.

Obezite gelişimi ve tedavisinde ilgi çeken faktörlerden biri de tiroid hormonlarıdır. Tiroid hormonlarının termogenez üzerine düzenleyici rollerinin olması obezite gelişimi üzerine potansiyel bir faktördür. Obezlerde TSH yüksekliğinin nedeni net olmasa da insülin direnci gibi TSH direnci de olabileceği ileri sürülmüştür (43). Çalışmamızda TSH düzeyi bakımından BGT ve NGT olan obez hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gözlemlendi. Fizik muayene ve metabolik olarak stabil seyirli 87 ötroid obez kadın üzerinde yapılan bir incelemede, BKİ' ne göre

40 kg/m² üzerinde ve altında olan gruplar arasında TSH düzeyleri değerlendirilmiştir. Morbid obez olan grupta TSH düzeylerinin daha yüksek olduğu ve BKİ ile TSH arasında pozitif korelasyon varlığı tespit edilmiştir (44).

Obeziteyle ilgili yapılan birçok çalışmada kronik sistemik inflamasyonun varlığı söz konusudur. Yağ hücrelerinden salınan adiponektin, leptin, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) başta olmak üzere birçok sitokin bu inflamasyonu desteklemektedir. Yağ dokunun yaklaşık %50' sini preadipositler, fibroblastlar, makrofajlar ve endotel hücreleri oluşturmaktadır. Doğal immun sistemin kronik aktivasyonu neticesinde beyaz yağ dokusunda düşük derecede inflamasyon ile obezite arasında ilişki olduğu görülmüştür. Patofizyolojik mekanizma net olarak bilinmemekle beraber yağ hücreleri ve immun sistem hücreleri arasındaki ilişkiye dayandığı düşünülmektedir. Ayrıca yağ hücrelerinin, adipokin denilen çeşitli faktörler sentezleyip salgılayabildiği gösterilmiştir. Bunlardan bazıları obezite ile ilişkili olan insülin resistansı, tip-2 diyabet ve kardiyovasküler komplikasyonlarında rol oynamaktadır (17-19). Aynı şekilde obez kişilerde prototip inflamasyon göstergesi olan C-reaktif protein (CRP)'in yüksek olması inflamasyonun göstergesidir. Vücut yağ miktarı fazla olan kişilerde adipoz doku tarafından büyük miktarlarda salgılanan tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar sitokinler, karaciğerde CRP üretimini uyararak kronik düşük düzeyde subklinik bir sistemik inflamasyonu tetikler (45). Pickup ve arkadaşları (46) tip 2 diyabetik hastalarda IL-6 ve CRP seviyelerinin metabolik sendromun bir özelliği olarak arttığını göstermişlerdir. Bonora ve arkadaşları (47) tip 2 diyabetik hastalarda metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık için bağımsız prediktor olduğunu göstermişlerdir. Proinflamatuvar durumun göstergesi olarak metabolik sendromda akut faz reaktanlarında (CRP, fibrinojen) artış mevcuttur. Epidemiyolojik çalışmalarda CRP düzeyleri ile metabolik sendromun diğer komponentleri arasında anlamlı ilişki bulunmuş ve kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (48).

Çalışmamızda obez olgularla sağlıklı bireyler arasında CRP değerleri açısından anlamlı farklılık mevcuttu. Gerek BGT olan obez hastalarda, gerekse NGT olan obez hastalarda CRP değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Fakat BGT olan obez hastalar ile NGT olan obez hasta grubu arasında CRP değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca NGT obez hasta grubunda; CRP ile BKİ ve

bel çevresi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuçlara göre, obezitede CRP değerlerinin arttığı ve bu hastalarda glukoz toleransının bozulmasıyla CRP'de ilaveten anlamlı bir artış oluşmadığı sonucu çıkmaktadır.

Obezitede CRP seviyesi artışının sebebi net olarak bilinmemekle beraber farklı yorumlar söylenebilir. Birincisi; obez bireylerde kronik hastalık riskinde artış fazladır ve bundan dolayı obezlerde plazma CRP seviyesi yüksek bulunmuştur. Örneğin; kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve çeşitli kronik hastalıklarda CRP artmaktadır. İkincisi; CRP düzeyleri subklinik hastalıklara sekonder olarak düzeyleri yükselebilmektedir. Üçüncüsü; obezite, inflamatuvar bir komponent olarak açıklanabilir ve oluşan inflamasyondan dolayı CRP artmaktadır (45).

Son yıllarda inflamasyonun ve inflamatuvar durumu yansıtan biyobelirteçlerin pekçok hastalıktaki ilişkisi araştırılmıştır. Lobner ve arkadaşları (49) ateroskleroz ve diyabet patogeneğinde subklinik inflamasyonun rol oynadığını ileri sürmüşler ve glukoz toleransındaki bozuklukların kronik inflamasyon reaksiyonlarıyla bağlantılı olduğunu göstermişlerdir. Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan, bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (40). Ancak çalışmamızda NLO değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,880$). Nötrofil değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık olmasına rağmen NLO değerlerinin anlamlı çıkmamasının sebebi lenfosit değerlerinin yüksek olmasına bağlanabilir. Buna göre; glukoz toleransının bozulmasının obez hastalarda NLO'yu anlamlı derecede etkilemediği düşünülebilir. Olgu sayısının artırılması bu konuda elde edilen sonuçları netleştirebilir. NLO'nin prognostik faktör olarak en geniş kullanıldığı alanlardan biri kardiyovasküler sistem hastalıklarıdır. Lökosit sayısı ve alt tiplerinin oranları kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Buna benzer şekilde kalp yetmezliğinde, stabil angina pektoriste, akut koroner sendromlarda prognozun bağımsız bir belirteci olduğu belirtilmiştir. Ayrıca NLO kolorektal, gastrik, pankreas kanserleri gibi malignitelerde önemli bir prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir (36, 37). Ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi yine literatürde ankilozan spondilit, gastroözefagial reflü, sekonder açık açılı glokomun en sık nedeni olan psödoeksfolyasyon sendromu gibi hastalıklar üzerinde NLO'nun

prognostik değeri açısından çalışmalar yapılmış, ancak bu hastalık gruplarında prognostik açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Nötrofiller lökositler içerisinde en yaygın olan hücre tipleridir. Bu hücreler kemik iliğindeki stem hücrelerden üretilerek dolaşıma salınırlar. Nötrofiller akut enfeksiyonlarda, inflamasyonlarda ve bazı kanserlerde çok önemli rolleri bulunan fagositik hücrelerdir (50). İn vitro çalışmalarda lenfositler ve natürel killer hücreler nötrofillerle aynı ortamda kültüre edildiklerinde sitolitik aktivitelerinde bir azalma olduğu gösterilmiştir. Ortamdaki nötrofil oranı arttıkça bu baskılanmada artma olduğu görülmüştür (51).

Çalışmamızda nötrofil değerleri bakımından 3 grup olgu (sağlıklı, obez NGT, obez BGT) arasında anlamlı fark mevcuttu. Nötrofil değerleri; gerek BGT obez hasta grubunda gerekse NGT obez hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artmıştı. Ancak NGT obez hasta grubu ile BGT obez hasta grubu karşılaştırıldığında ise iki grup arasında, nötrofil düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Buna göre; glukoz toleransının bozulmasının obez hastalarda nötrofil düzeylerini anlamlı derecede etkilemediği düşünülebilir. Bununla birlikte BGT obez hasta grubunda; nötrofil ile BKİ arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Obezlerde rezistin, leptin, TNF α ve IL6'nın plazma seviyeleri artarken, adiponektinin düzeyi azalmaktadır. Rezistin ve TNF- α hücrelerde glukozu karşı toleransı bozarken, leptin ve adiponektin kan glukozunun azaltıcı etki oluşturmaktadırlar (52). Venderel ve ark. (53), morbid obez hastalarda yapılan çalışmada; plazma IL-6, adiponektin, leptin, resistin seviyelerinin nonmorbid obez hastalara oranla yüksek göstermişlerdir. Hastaların kilo vermesiyle plazma lipid düzeyi, leptin, insülin direnci ve IL-6 düzeyi azalırken, adiponektin düzeyi yükselmiştir. İnsülin direncindeki düzelme ile adiponektin düzeyi yükselmesi paralellik göstermiştir.

Sonuç olarak; obezitenin insülin direnci gelişiminde çok önemli bir risk faktörü olduğu bir kez daha gösterilmiştir. Obez hastalarda CRP yüksekliği saptanması, obezitede bir inflamasyon varlığına işaret etmektedir. Obez olgularda CRP yüksekliğinin yanı sıra, nötrofil düzeylerinin artmış olması özellikle bozulmuş glukoz toleranslı hastalarda ilerde diyabete progresyon için bir belirteç olabilir. BGT grubunda nötrofil düzeyi için Roc analizine göre cut off değeri belirlendi. Cut off değeri nötrofil>3850 olarak saptandı. BGT obez hasta grubunda; nötrofil ile BKİ arasında

pozitif yönde anlamlı korelasyon olması ve NGT obez hasta grubunda, CRP ile BKİ ve bel çevresi arasında anlamlı pozitif korelasyon olması bu ifadeyi destekler niteliktedir. Bu bulgularla bağlantılı olarak, prediyabette yapılabilecek çalışmalar, bu grup hastalarda prediktif inflamasyon markerlarıyla daha büyük çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. Buna dayanarak prediyabette yapılabilecek çalışmalar, bu grup hastalarda diyabeti önlemeye yönelik yeni tedavi yöntemlerine ışık tutabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Tüm gruplar birbiri ile karşılaştığında BKİ, bel çevresi, insülin, HbA1C, HOMA IR, HDL, ALT ve TSH düzeyi bakımından obez hasta gruplarında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti.
2. Obez hasta gruplarında, kontrol grubuna göre C-reaktif protein ve nötrofil anlamlı olarak yüksek iken, NLO ve lenfosit değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.
3. NGT obez hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla insülin, HOMA-IR, CRP, nötrofil ve TSH anlamlı olarak yüksek saptanırken, HDL düzeyi anlamlı olarak düşüktü.
4. BGT obez hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre; insülin, HbA1C, HOMA-IR, CRP, nötrofil ve TSH anlamlı olarak yüksek saptanırken, iki grup arasında HDL açısından anlamlı fark saptanmadı.
5. NGT obez hasta grubu ile BGT obez hasta grubu karşılaştırıldığında; BGT obez hasta grubunda, HbA1C ve HOMA-IR düzeyi anlamlı olarak yüksekti. Ancak iki grup arasında insülin, CRP, TSH ve HDL açısından anlamlı fark saptanmadı.
6. NGT obez hasta grubunda; CRP ile BKİ, bel çevresi, HbA1C ve nötrofil arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. CRP ile HDL arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı.
7. Obez olgularda CRP yüksekliği yanı sıra, nötrofil düzeylerinin artmış olması, özellikle bozulmuş glukoz toleranslı hastalarda ilerde diyabete progresyon için bir belirteç olabilir. BGT grubunda nötrofil düzeyi için Roc analizine göre cut off değeri belirlendi. Cut off değeri nötrofil>3850 olarak saptandı.
8. BGT obez hasta grubunda; nötrofil ile BKİ arasında ve bel çevresi ile lenfosit arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37:81-90.
2. TEMD (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu; 2015;15.
3. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 6th edition*. 2013;32-4.
4. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19:3-7.
5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. TURDEP-II Study Group. *European Journal Of Epidemiology*. 2013;28:169-80.
6. P. Björntorp, *International Textbook of Obesity*, İngiltere, John Wiley & Sons, Ltd, 2001;3-21.
7. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organisation, WHO/NUT/NCD/1998:1.
8. DW Haslam and WP James. Obesity. *Lancet*, 2005;366:1197-209.
9. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalance and Trends in Obesity Among US Adults, *JAMA*, 2002;288:1723-7.
10. Skidmore PML, Yarnell JWG. The Obesity Epidemic: Prospects for Prevention. *QJM*, 2004;97:817-25.
11. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*, 2002;25:9:1551-6.
12. Dünya Sağlık Örgütü web sayfası: "What are the health consequences of being overweight? <http://www.who.int/features/qa/49/en/index.html>
13. Arslan M. Metabolik sendrom: tanımı, patogenezi, tanı kriterleri ve bileşenleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:1-7.

- 14.** Roth LD, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001;24:588-97.
- 15.** C Ronald Kahn, Alan R Saltiel. The molecular mechanism of insulin action and the regulation of glucose and lipid metabolism. In: Kahn CD, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14.edition. LWW; 2005;145-56.
- 16.** Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85alpha: the two sides of a coin. *Diabetes*. 2006;55:2392-7.
- 17.** DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1982;23:313-9.
- 18.** Kraegen EW, Cooney GJ. Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance. *Curr Opin Lipidol* 2008;19:235-41.
- 19.** Reusch JE. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2002;90:19-26.
- 20.** Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259:87.
- 21.** Cousin B, Munoz O, Andre M, et al. A role for preadipocytes as macrophage-like cells *FASEB J*. 1999;13:305.
- 22.** Charriere G, Cousin B, Arnaud E, et al. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem*. 2003;278:9850.
- 23.** GM Reaven and A Laws, *Insulin resistance: the metabolic syndrome X*, Totowa, New Jersey; Humana Press Inc. 1999;51-72.
- 24.** Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:447-52.
- 25.** Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1978-85.
- 26.** Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:355-65.

- 27.** Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes*. 1994;43:1271-8.
- 28.** Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:53-5.
- 29.** Stepan CM, Lazer MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance Trends in *Endocrinology Metabolism*. 2002;13:18-23.
- 30.** Iadecola MF, McQuillan JJ, Dean DC. Vascular cell adhesion molecule 1: contrasting transcriptional control mechanisms in muscle and endothelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1993;90:3943-7.
- 31.** Garcia-Estevez DA, Araujo-Vilar A, Saavedra-Gonzalez, et al. «Analysis of the Relationship Between Body Mass Index, Insulin Resistance, and Beta-Cell Function: A Cross-Sectional Study Using the Minimal Model,» *Metabolism*, 2004;53:11:1462-6.
- 32.** Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985;28:412-9.
- 33.** Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin Sensitivity Indices Obtained From Oral Glucose Tolerance Testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*, 1999;22:9.
- 34.** Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil induced parenchymal injury. *J Leukoc Biol*. 1997;61:647-53.
- 35.** Tapper H. The secretion of preformed granules by macrophages and neutrophils. *J Leukoc Biol*. 1996;59:613-22.
- 36.** Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102:653-7.
- 37.** Papa A, Emdin M, Passino C, et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2008;395:27-31.
- 38.** Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59:574-80.

- 39.** Pereira IA, Borba EF. The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Swiss Med Wkly.* 2008;138:534-9.
- 40.** Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102:5-14.
- 41.** World Health Organisation. Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva. 1997;3-5.
- 42.** Esther VAN 'T Riet, Marjan A, Josina MR, et al. Relationship Between A1C and Glucose Levels in the General Dutch Population. *Diabetes Care,*2010;33:61-6.
- 43.** Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharmacol.* 2002;440:85-98.
- 44.** Lacobellis G, Ribaud MC, Zappaterreno A, et al. Relation of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol:* 2005;62:487-91.
- 45.** Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2000;149:139-50.
- 46.** Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, et al. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia.* 1997;40:1286-92.
- 47.** Bonora E, Targher G, Formentini G, et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. *Diabet Med.* 2004;21:52-8.
- 48.** Rutter MK, Meigs JV, Sullivan LM, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 2004;110:380-5.
- 49.** Lobner K, Fuchtenbusch M. Inflammation and diabetes. *MMW Fortschr Med.*2. 2004;146:35-6.
- 50.** De Larco JE, Wuertz BR, Furcht LT. "The Potential Role of Neutrophils in Promoting the Metastatic Phenotype of Tumors Releasing Interleukin-8". *Clinical Cancer Research.* 2004;10:15:4895-900.
- 51.** Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer.* 2009;45:1950-8.

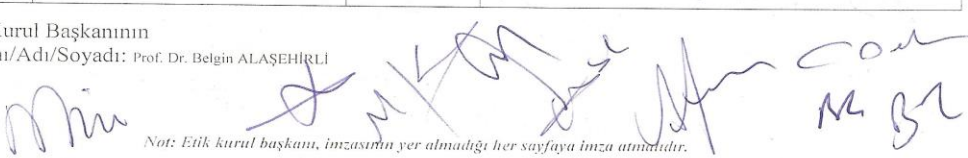
52. Frühbeck G, J Gomez-Ambrosi, FJ Muruzabal, et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrine Metab.* 2001;280:827-47.

53. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res.* 2004;12:6:962-71.



8.EKLER

Ek:1- Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Normal Ve Bozulmuş Glukoz Toleranslı Obez Bireylerde Nötrofil/Lenfosit Oranı İle İnsülin Direnci Arasındaki İlişki			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		330			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi 2. Kat Şehitkamil/Gaziantep			
	TELEFON	0342 360 07 53 / *77704			
	FAKS	0342 360 39 27			
	E-POSTA	gaunetikkurul@gmail.com			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mustafa ARAZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi , Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ					
İmza:					
					
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.					

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Normal Ve Bozulmuş Glukoz Toleranslı Obez Bireylerde Nötrofil/Lenfosit Oranı İle İnsülin Direnci Arasındaki İlişki		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	330		
KARAR BELGİLERİ	SIGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DIĞER:	<input type="checkbox"/>	
Karar No:2015 /330	Tarih: 30.11.2015		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ	FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr.Ercan SIVASLI	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Mehmet KESKİN	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr.Feridun İŞİK	GÖĞÜS CERRAHI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Bünyamin KISACIK	İÇ HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Yasemin ZER	MİKROBIYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Seval KUL	BIYOİSTATİSTİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Betül TAŞ	AĞIZ DIŞ ve ÇENE CERRAHİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr. Cahide Elif ORHAN	FARMAKOLOJİ	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Eyüp ÇELİK	AVUKAT	Gaziantep Barosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
İrem ELBEYLİ	MİMAR	Gaziantep Büyükşehir Belediyesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

İmza:

El den teslim aldım.
Eyyüp Murat EFENDİOĞLU

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

