



T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MARAŞ OTU (AĞIZ OTU) KULLANIMININ İNSÜLİN  
DİRENCİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**OKAN ALDATMAZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**KAHRAMANMARAŞ 2018**

T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

MARAŞ OTU (AĞIZ OTU) KULLANIMININ İNSÜLİN  
DİRENCİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

OKAN ALDATMAZ

YÜKSEK LİSANS

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ergül Belge KURUTAŞ

Jüri Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Muhammed SEYİTHANOĞLU

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Serap YALIN

KAHRAMANMARAŞ 2018

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Okan ALDATMAZ tarafından hazırlanan “Maraş Otu (Ağız Otu) Kullanımının İnsülin Direnci Üzerine Etkisinin Araştırılması” adlı bu tez, jürimiz tarafından 03 /01 /2018 tarihinde oy birliği ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr.Ergül BELGE KURUTAŞ .....

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, KSÜ

Yrd.Doç.Dr.Muhammed SEYİTHANOĞLU .....

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, KSÜ

Prof.Dr.Serap YALIN .....

Biyokimya Ana Bilim Dalı, MEÜ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK .....

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

25.01.2018

Okan ALDATMAZ



Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Eğitimim süresi boyunca her türlü bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında ilgi ve desteğini aldığım ve fikirlerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ'a

Tezime istatistiksel çalışmalarla katkıda bulunan Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Adem DOĞANER'e

Eğitimim sırasında yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı hocam Prof. Dr. Metin KILINÇ'a ve diğer öğretim üyeleri hocalarım Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN, Yrd. Doç. Dr. Muhammet SEYİTHANOĞLU' na, Yrd. Doç. Dr. Muhammed SEYİTHANOĞLU' na, Yrd. Doç. Dr. FİLİZ ALKAN BAYLAN' a

Çalışma arkadaşım Hakan YILDIRIM' a ve diğer yüksek lisans arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren ve hayatımın her alanında maddi ve manevi yardımlarını benden esirgemeyen aileme, en içten teşekkürü bir borç bilirim.

Ocak-2018

Okan ALDATMAZ

# MARAŞ OTU (AĞIZ OTU) KULLANIMININ İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

**Yüksek Lisans Tezi**  
**Okan ALDATMAZ**

## ÖZET

**Giriş ve Amaç :** Dumansız tütün kullanımı bütün dünyada yaygındır. Yurdumuzun bir güney şehri olan Kahramanmaraş'ta da dumansız tütün "Maraş otu" olarak sigaranın yerine yaygın olarak kullanılmaktadır. İnsülin direnci, vücuttaki dokuların insülinin etkisine karşı duyarlılıklarında azalma olması durumudur. Obezite, ileri yaş, sedanter yaşam ve sigara içiciliği insülin direncinde artışa yol açan faktörlerdir. İlk defa yapılan çalışmamızda sağlıklı erkek bireyler de maraş otu kullanımı ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

**Materyal ve Metot:** Şubat 2017 - Ekim 2017 tarihleri arasında Kahramanmaraş ili ve çevre ilçelerden 25 kişi maraş otu kullanan (25-49 yaş aralığında), 33 kişi sigara ya da maraş otu kullanmayan kişiler (20-48 yaş aralığında) çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya alınan bireylerin vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, açlık kan şekeri (glukoz), insülin ölçümleri yapıldı. Bunun yanısıra, Homeostaz Modelinde İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi (HOMA-IR) değerleri hesaplandı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman Korelasyon testleri incelendi.

**Bulgular:** Her iki grup arasında yaş, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik tansiyon benzer olarak bulundu ( $p>0.05$ ). Maraş otu kullananlarda glukoz ve trigliserid, insülin ve HOMA-IR seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Üstelik, maraş otu kullananlarda insülin düzeyleri ile glukoz, trigliserid ve HOMA- IR değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda maraş otu kullanımı ile insülin direnci arasında bir pozitif ilişki olabileceği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyastolik kan basıncı, Glukoz, HDL, HOMA-IR, İnsülin, LDL, Kolesterol, Trigliserit, Sistolik kan basıncı,

**Sayfa Adedi:** 50

**Danışman:** Prof. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ

# INVESTIGATION OF THE EFFECT OF MARAS POWDER (MOUTH GRASS) USE ON THE INSULIN RESISTANCE

Master Thesis

Okan ALDATMAZ

## ABSTRACT

**Background/Aim:** Smokeless tobacco use is widespread all over the world. Smokeless tobacco is commonly used in Kahramanmaraş, a southern city of Turkey, instead of cigarette as "Maras Powder". Insulin resistance is a reduction in susceptibility of the tissues to the effect of insulin. Obesity, advanced age, sedentary lifestyle, and smoking are the factors that cause an increase in insulin resistance. This is the first study, we aimed to evaluate the relationship between the use of maras powder and insulin resistance in healthy male subjects.

**Material and Methods:** Between February 2017 and October 2017, 25 people using maras powder (age range 25-49 years) and 33 people (age range 20-48 years) who did not use cigarette or maras powder were included in Kahramanmaraş province and surrounding provinces. Body mass index, systolic and diastolic blood pressures, triglycerides, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, fasting blood glucose (glucose) and insulin were measured in the study subjects. Also, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) values were calculated. The relationship between variables was examined by Pearson and Spearman correlation tests.

**Results:** Age, body mass index, systolic and diastolic blood pressure were similar between the two groups ( $p > 0.05$ ). Glucose and triglycerides, insulin and HOMA-IR levels were significantly higher in Maras Powder users than control group ( $p < 0.05$ ). Moreover, significant positive correlations were found between insulin levels and glucose, triglyceride and HOMA-IR values in Maras Powder users.

**Conclusion:** In our study, we demonstrated that there may be a positive relationship between insulin resistance and the use of maras powder.

**Key Words:** Diastolic blood pressure, Glucose, HDL, HOMA-IR, Insulin, LDL, Cholesterol, Triglyceride, Systolic blood pressure

**Number of pages:** 50

**Advisör:** Prof. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR .....	I
ÖZET .....	II
ABSTRACT .....	III
İÇİNDEKİLER .....	IV
1. GİRİŞ AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tütün .....	3
2.1.1. Tütünün tarihçesi .....	3
2.1.2. Türkiye’de tütünün tarihçesi .....	3
2.1.3. Sigara içme sıklığı .....	4
2.1.4. Sigaranın zararları konusunda genel bilgi .....	4
2.1.5. Sigara dumanındaki bazı maddeler .....	5
2.1.6. Tütünün kullanım şekilleri .....	6
2.2. Maraş Otu ( <i>Nicotiana rustica</i> Linn) .....	6
2.2.1. Maraş otu kullanım prevalansı .....	8
2.2.2. Maraş otunun etkileri .....	8
2.3. İnsülin ve İnsülin Direnci .....	11
2.3.1. İnsülin molekülünün yapısı .....	11
2.3.2. İnsülin sekresyonu .....	12
2.3.3. İnsülin Reseptörü ve Sinyal Mekanizması .....	13
2.3.4. İnsülinin metabolik etkileri .....	15
2.3.5. İnsülin direnci .....	17
2.3.6. Direnç mekanizmaları .....	17
2.3.7. Kas ve yağ dokuda insülin direnci .....	18
2.3.8. Karaciğerde insülin direnci .....	19
2.3.9. Beyinde insülin direnci .....	19
2.3.10. Beta hücresinde insülin direnci .....	19
2.3.11. İnsülin direnci nedenleri .....	20
2.4. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri .....	20
2.4.1. Homeostasis model assesment (HOMA) .....	21
2.4.2. İnsülin direnci ve sigara ilişki .....	21
3. MATERYAL VE METOT .....	22



3.1. Örneklerin Hazırlaması .....	23
3.2. Metotlar ve Kullanılan Cihazlar .....	23
3.3. Çalışma Grupları .....	26
3.4. İstatistiksel Analiz .....	26
4. BULGULAR .....	<b>27</b>
5. TARTIŞMA .....	<b>32</b>
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	<b>35</b>
7. KAYNAKLAR .....	<b>36</b>
8. ŞEKİLLER DİZİNİ .....	45
9. FOTOĞRAFLAR DİZİNİ .....	46
10. TABLOLAR DİZİNİ .....	47
11.EKLER .....	48
12. ÖZGEÇMİŞ .....	50

## 1. GİRİŞ AMAÇ

Basit bir şeker olan glukoz insanlarda kullanılan önemli bir enerji kaynağıdır. Açlık plazma glukoz konsantrasyonu 70-110 mg/dL aralığında değişmektedir (1). Gıda alımını takiben, en fazla glukoz alımı beyin, eritrosit ve splanknik dokular gibi insüline bağımsız dokularda (%65–70) gerçekleşir (2). Bu nedenle karaciğer glukoz üretimi, açlık plazma glukoz konsantrasyonunu sağlamada esas rol oynar (3). Gıda alımını takiben plazma glukozundaki artış insülin sekresyonunu artırır. Hiperglisemiye bağlı oluşan hiperinsülinemi karaciğerde glukoz üretimini baskılar, splanknik ve periferik dokular (özellikle kas dokusu) tarafından glukoz alımı artar ve normoglisemi sağlanmış olur (4, 5). İnsülin ile ayarlanan normal anabolik metabolizma, gıda alımına yanıt olarak yeterli miktarda insülin salınımını ve insülinin hedef dokulardaki reseptörlerine bağlanarak etkisini göstermesini gerektirir. İnsülin direnci, vücuttaki dokuların insülinin etkisine karşı duyarlılıklarında azalma olması durumudur (6). Yapılan çalışmalarda özellikle abdominal bölgedeki yağ dokusu artışının insülin direnci riskini artırdığı gösterilmiştir. İnsülin direnci ve abdominal yağ dokusu artışının patofizyolojideki rolü net açıklanamamakla birlikte savunulan hipotezler şunlardır: Abdominal yağ dokusunun subkutan yağ dokusuna göre daha fazla adrenerjik reseptör bulundurması nedeniyle insülinin antilipolitik etkisine dirençli olması ve artmış lipaz aktivitesinin serbest yağ asitlerinin dolaşıma salınmasında artışa neden olmasıdır (7).

Tütün, *Nicotiana* cinsinin *Nicotiana tobaccum L.* ve *Nicotiana rustica L.* gibi bazı türlerine ait yaprakların işlenildikten sonra farklı formlarda kullanılması suretiyle tüketilen bir bitkidir. Tütün kullanımının en yaygın şekli sigara olup dumansız tütün şekillerinin kullanımı da giderek artmaktadır. Dünyanın bir çok yerinde çeşitli dumansız tütün formları tüketilmekle birlikte yurdumuzda Güney Doğu Anadolu Bölgesi'nde özellikle Kahramanmaraş, Gaziantep ve Adıyaman illerinde *Nicotiana rustica L.* (deli tütün) bitkisinden elde edilen dumansız tütün formu olan Maraş otu yaygın olarak kullanılmaktadır. Maraş otu kullanımının sigara gibi bağımlılık yapıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Sigaranın içerdiği kanserojenik, mutajenik ajanlar değişik oranlarda dumansız tütün ürünlerinde de mevcuttur (8) ve neden oldukları sağlık sorunları çalışmalarda gösterilmiştir. Bir dumansız tütün ürünü olan Maraş otunun da kanserojenik, genotoksik etkileri ile özellikle oral, özefageal, pankreas kanser gelişiminde rol oynadığı (9-11) yine solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ile immünolojik, biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerine de olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir (12-16).

Sigara içimi de obezite gibi dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (17, 18). Sigara kullanımının kilo kontrolünde etkili bir yöntem olduğu düşünülmekeyse de bazı çalışmalar çok miktarda sigara içenlerin az miktarda içenlere göre daha kilolu olduklarını göstermiştir (19-21). Sigara kullanımının insülin duyarlılığını azalttığı, abdominal bölgede yağ depolanmasına yol açarak bel/ kalça oranını artırabildiği bilinmektedir (19, 22, 23).

Bu çalışmanın amacı; insülin direncine yol açacak ileri yaş, obezite, diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon gibi faktörlerin dışlanarak maraş otu kullanımının vücut kitle indeksi, glukoz, insülin, lipid parametreleri ve kan basıncı üzerindeki etkilerini incelemektir.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tütün**

#### **2.1.1. Tütünün tarihçesi**

Patlıcangiller familyasında yer alan tütün; “*Nicotiana tabacum*” olarak ifade edilen bitkinin yapraklarının kurutulup işlendikten sonra kullanıma hazır hale getirilmiş şekline verilen isimdir. Nicotiana Tabacum türü bulunduğu çevreye uyum sağlayarak birbirinden farklı tütün tiplerinin ortaya çıkmasına neden olacak tipte bir poliformik karaktere sahiptir (24). Tütün tarımının Milattan Önce 6000 yıllarında Amerika kıtasında başladığı, Maya'lara ait tarihi eserler üzerindeki resimlerde ve höyüklerde tütünün kullanım şekillerine yönelik resimlerine rastlanılmıştır (25, 26). Amerikan yerlilerinin tütün dumanını solumanın Tanrıları memnun edeceğine inandıkları ifade edilmektedir. Orta Amerika'da Antiller halkı tütünü keyif verici olarak kullanılırken o dönemin hekimlerinin yara sarmada, baş ağrısı ve göğüs hastalıkları tedavisinde kullandıkları bilgisine ulaşılmıştır (27). Avrupalılar tütünü 1492 yılında Küba'ya ayak basan Christopher Columbus sayesinde tanışmışlardır. Columbus, yerlilerin tütün içtikleri saz borusunun adı olarak belirtilen “Tobacco”yu bitkiye isim olarak vermiştir (28-30). Tütünün Avrupa'da yayılımı 1559 yılında Portekiz'de Fransa elçisi olarak görev yapmakta olan Jean Nicot sayesinde olmuştur. Elçi 1560 yılında Fransa Kraliçesi Catherine de Medicis'e tütün tohumunu sunmuştur. Kraliçenin migren türü baş ağrısını geçirdiği için bu tarihten sonra tütünün ilaç olarak etkili olduğu Avrupa'ya yayılmıştır. Fransa Kraliçesinin tütüne gösterdiği ilgiden dolayı “Kraliçe otu” adı verilmiştir. Daha sonra Jean Nicot'un bu bitkiye gösterdiği ilgi nedeniyle tütün bitkisine “Nicotiana” bulunan alkoloide ise “Nicotin” ismi verilmiştir (28, 31). Ticari amaçla ilk tütün yetiştirilmesi 1612'de Virginia'da gerçekleştirilmiştir (32).

#### **2.1.2. Türkiye'de tütünün tarihçesi**

Tütün ülkemize ilk kez 1601 yılında İngiliz gemicileri tarafından getirilmiş ve nemden kaynaklanan bazı hastalıkları tedavi edeceği belirtilerek satılmıştır (33, 34). Tütün önceleri pipo, daha sonra nargile şeklinde kullanılırken, 1853-1856 yılları arasındaki Kırım Savaşında Osmanlılar'ın kullandığı kıyılmış tütünün kâğıda sarılarak kullanılması yaygınlaşmıştır. 1874 yılında ise sigara üretimi yapan fabrikalar kurulmuştur. Sigara üreten makinanın icat edilmesi,

sigaranın giderek yaygın bir tütün kullanım biçimi olmasını sağlamıştır. 1918'de başlayan sigara sanayinin gelişmesiyle, tütün kullanımı tüm dünyaya yayılmıştır (35).

### **2.1.3. Sigara içme sıklığı**

Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre, dünya genelinde 1.3 milyar kişi sigara kullanıcısıdır. Dünya genelinde erkeklerin %47'sinin, kadınların ise %12'sinin sigara içtiği öngörülmektedir (36). DSÖ'nün 2002 yılında yaptığı araştırmaya sonuçlarına göre gelişmiş ülkelerde erkeklerin %35'i, kadınların %22'si sigara kullanırken; gelişmekte olan ülkelerde erkeklerin %50'si, kadınların %9'u sigara kullanmaktadır (2, 37). Sigara içme sıklığının gelişmiş ülkelerde azalma eğiliminde olduğu, gelişmekte olan ülkelerde ve kadın bireylerde ise artma eğiliminde olduğu belirlenmiştir. Sigara kullanımı Türkiye'de oldukça yaygındır. Türkiye kişi başı düşen sigara tüketim miktarı yönünden Avrupa ülkeleri arasında Yunanistan'dan sonra ikinci sırada yer almaktadır (38). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) Küresel Yetişkin Tütün Araştırması 2008 raporuna göre; Türkiye genelinde 15 yaş ve üzeri bireylerin %31,3'ü her gün veya ara sıra tütün ve tütün mamullerini kullandığı belirlenmiştir. Bu oranın erkeklerde %47,9 kadınlarda %15,2 olduğu ifade edilmektedir. Hayatları boyunca hiç tütün ve tütün mamulü kullanmadıklarını beyan edenlerin oranı %52,8'dir. Hiç tütün ve tütün mamulü kullanmayanların cinsiyet dağılımı incelendiğinde erkeklerin %30,0'mın, 4 kadınların ise %74,8'inin kullanmadığı saptanmıştır. Kentsel yerlerde, her gün veya ara sıra tütün ve tütün mamulü kullananların oranı %33 iken, kırsal yerlerde %27,2'dir. Hiç tütün ve tütün ürünü kullanmayanların oranı ise, kentsel bölgelerde %51 iken, kırsal bölgelerde %57,1 olarak tespit edilmiştir (39).

### **2.1.4. Sigaranın zararları konusunda genel bilgi**

Nicotiana tabacum bitkisinden üretilen sigaranın, dumanında toksik veya kanserojen özelliğe sahip 4700'den fazla madde saptanmıştır. Bunlar arasında nikotin, karbon monoksit, kotin, nitrik oksit, hidrojen siyanür, kadmiyum, çinko, katran, çeşitli oksidanlar ve peroksidanlar sayılabilir (Tablo 1) (40). Sigara dumanı partikül fazı ve gaz fazı olmak üzere ikiye ayrılır. Sigaranın gaz ve partikül fazı büyük oranda serbest radikaller içermektedir. Serbest radikaller lipid peroksidasyonu yapar ve birçok hastalığın oluşumunda rol oynar (41).

### **2.1.5. Sigara dumanındaki bazı maddeler**

Sigaradaki hangi maddenin hangi hastalıkla ilişkili olduğu kesin olarak bilinmemekle birlikte sigara komponentlerinin farmakolojik özelliklerine dayanarak elde edilmiş veriler mevcuttur.

Kardiyovasküler hastalıklar ile karbonmonoksit (CO), nikotin ve serbest yağ asitleri ilişkili bulunmuştur. CO hipoksiye neden olarak miyokardı doğrudan hasara uğratmaktadır (43). Nikotin fizyolojik dozlarda nabız artışına, periferel ve koroner vazokonstriksiyona yol açması ve pıhtılaşma üzerine etkili olması nedeni ile iskemik kalp hastalığı patogenezinde önemli yer tutmaktadır (44). Neoplastik hastalıkların oluşumunda nikotin ve CO'den çok çoğu bilinmeyen karsinojenik maddeler sorumlu tutulmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) oluşmasında partikül ve gaz fazındaki birçok ürünün etkisi ile proteolitik enzimlerin aktive olması, immün mekanizmaların bozulması ve mukosilyer klirensin inhibisyonu etkilidir (44). Sigara dumanında bulunan benzopirenler, oksidan moleküllerin kontrolünde görev alan enzimlerden biri olan mikrozomal epoksit hidrolazı artırarak oksidanların yeterince uzaklaştırılamaması sonucu hasara katkıda bulunmaktadır. Mukosilyer fonksiyon üzerine toksik etkili olan inhibisyona neden olan sigara komponentleri; aqakrolein, asetaldehit, formaldehit, hidrojen siyanid ve fenoldür. Nikotin mukosilyer klirens üzerine düşük dozda stimulan ve yüksek dozda depresan etki yapmaktadır (44).

**Tablo 1.** Sigara dumanındaki bazı maddeler

<b>Partikül Fazı</b>	<b>Başlıca etki</b>	<b>Gaz fazı</b>	<b>Başlıca etki</b>
Fenol	İrritan,mutajenik/karsinojenik	Hidrosiyamik asit	İrritan,proinflamatuvar,silyotoksik
Kresol	İrritan,mutajenik/karsinojenik	Akrolein	İrritan,proinflamatuvar,silyotoksik
b-Naftilamin	Mutajenik/karsinojenik	Amonyak	İrritan,proinflamatuvar,silyotoksik
Benzo(a)piren	Mutajenik/karsinojenik	Nitrosaminler	Mutajenik/karsinojenik
Katekol	Mutajenik/karsinojenik	Hidrazin	Mutajenik/karsinojenik
İndol	Tümör hızlanması	Vinil klorid	Mutajenik/karsinojenik
Karbazol	Tümör hızlanması		
Tar (katran)	Mutajenik/karsinojenik	Karbonmonoksit	Oksijenin hemoglobine bağlanmasını bozar
Nikotin	Doza bağımlı uyarıcı veya parasempatik N-kolinerjik reseptörler üzerine depresör	Nitrojen Oksitler	İrritan,proinflamatuvar,silyotoksik
Aromatik hidrokarbonlar	Mutajenik/karsinojenik	Aldehitler	İrritan,proinflamatuvar,silyotoksik

### **2.1.6. Tütünün kullanım şekilleri**

Tütün, insanlar tarafından günümüze kadar geçen süreçte farklı şekillerde kullanılmıştır (28):

1) Tütünün doğrudan doğruya dumansız olarak kullanım şekilleri: Çiğneme, enfiye, nikotin preparatları halinde (nikotin suyu, sakızı, lolipopu, bandı, tableti, granülleri, spreyi, elektronik sigara) kullanımı.

2) Tütünün yanmasından oluşan dumanın kullanım şekillerine göre: Tütüsü, sigara, puro, pipo, nargile şeklinde kullanımı

3) Tütünün başka amaçlarla sanayide kullanımı: Tohumundan yağ çıkarılır. Gübre olarak kullanılır. Selüloz sanayinde kâğıt elde etmek için ve böcek ilacı olarak kullanılır. Yapraklarından nikotin çıkarılır. Çiçekleri esans ve kolonya üretiminde kullanılır. Tütün çeşitli şekillerde kullanılmasına rağmen Dünyada en çok keyif verici olarak kullanılmakta ve ekonomide bu özelliği ile yer almaktadır. Günümüz dünyasında tütün denince akla sigara gelmektedir (28).

4)Tütün kullanımında önemli bir diğer yöntem ise dumansız tütün kullanımınıdır. Bölgelere ve ülkelere göre dumansız tütünün türü değişmekle birlikte ülkemizde kullanılan çeşidi Maraş Otu'dur.

### **2.2. Maraş Otu (*Nicotiana rustica Linn*)**

Maraş Otu (MO) veya ağızotu (*Nicotiana rustica Linn*), yurdumuzun Güneydoğu ve Akdeniz bölgelerinde özellikle Kahramanmaraş ve Gaziantep illerinde yaygın olarak kullanılan bir dumansız tütün çeşitidir. MO; yörede “deli tütün” olarak da adlandırılan tütünün yaprakları toz haline getirildikten sonra meşe, ceviz, veya asma çubuğundan elde edilen kül ile 1/3 oranında katılarak birlikte ezilir ve hafif nemlendirilerek hazırlanır. Tütünün hazırlanması esnasında karıştırılan külün, ortamı alkali yaparak ağız mukozasından emilimi arttırdığı ve hızlandırdığı düşünülmektedir. *Nicotiana rustica Linn*' nin nikotin içeriğinin *Nicotiana tobaccum*'dan 6-10 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (45). Ürün yaklaşık 20 gr'lık paketler halinde yaygın olarak satılmaktadır (45, 46). Yaklaşık bir çay kaşığı kadar alınan MO, hafifçe ıslatılıp sigara kağıdına sarılarak veya kağıtsız biçimde, alt veya üst dudağın iç kısmına yerleştirilerek emilmek suretiyle kullanılmaktadır. Bu işlem bireyin alışkanlığına bağlı olarak gün boyunca tekrarlanmaktadır. Bazı bireylerin ağızlarına MO

yerleştirerek uyuduğu saptanmıştır (45, 46). Çoğunlukla sigarayı bırakmak için başlanan, ancak sonrasında bağımlılık oluşturan bir dumansız tütün tükettimidir.

Kahramanmaraş ilinde yapılan toplum tabanlı bir çalışmada bireylerin %16,8'inin MO kullandığı belirlenmiştir. Erkeklerin %25,1'i, kadınların %1,4'ü MO kullandığını ifade etmiştir (47).



**Resim 1.** Tütün Bitkisi



**Resim 2.** MO Paketi



**Resim 3.** MO Kullanım Şekli



### **2.2.1. Maraş otu kullanım prevalansı**

Literatürde MO kullanımının sıklığına yönelik yapılan birkaç araştırmaya ulaşılmıştır.

Kahramanmaraş ilinde bir genel lisede 2200 öğrenci ile yapılan bir çalışmada ise öğrencilerin %4'ünün MO kullandığı belirlenmiştir. Ayrıca MO kullanım oranının erkeklerde %6,5, kadınlarda %1,8 olduğu tespit edilmiştir (48).

Kahramanmaraş ilinde aile sağlığı merkezine başvuran 859 kronik hasta üzerinde yapılan çalışmada bireylerin %9,4'ünün MO, %2,1'inin ise hem sigara hemde MO kullandığı saptanmıştır. Erkeklerin %16,0'ının, kadınların ise %1,1'inin MO kullandığı belirlenmiştir. Ayrıca erkek cinsiyet ile MO kullanımını arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (49).

### **2.2.2. Maraş otunun etkileri**

MO kullanımının hücrel immün yanıtı, akciğerlerin fonksiyonlarını, kalp ve damar sistemini, biyokimyasal ve hematolojik parametreleri olumsuz yönde etkilediğini, MO'nun önemli genotoksik etkileri olduğunu ve oral kanser riskini arttırabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (50-58). Erenmemişoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MO kullanan kişilerin alt dudak mukozasındaki lezyonları incelenmiş ve yaygın olarak orta derecede displazi belirlenmiştir. Oral kanser riskinin MO kullanım süresi ile ilişkili içerisinde olduğunu ve bu riskin 15 yıldan daha uzun süre kullananlarda, önemli oranlarda arttığı belirlenmiştir (51). Keten ve arkadaşların çalışmasında sigara ve MO kullanan bireylerde Candida taşıyıcılığının ve türlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Buna yönelik olarak Kahramanmaraş ilindeki kıraathanelerde bulunan 240 gönüllü erkekte ağız kültürleri alınmıştır. Bu çalışmada Candida taşıyıcılığı sigara içen grubun %58,3'ünde, MO kullanan grubun %56,7'sinde, kontrol grubunun %36,7'sinde tespit edilmiştir. Sigara içen ve MO kullanan grupta, kontrol grubuna göre Candida taşıyıcılığının anlamlı seviyede yüksek olduğu belirtilmiştir. Sigara ve MO kullanıcılarının ise Candida taşıyıcılığının benzer olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada sigara ve MO kullanıcılarında, oral Candida taşıyıcılığının kontrol grubunda yer alan bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya konulmuştur (59). Kahramanmaraşta Özkul ve arkadaşlarının çalışmasında; MO'nun ve sigaranın alt dudak mukozal mukoza hücrelerinde mikronükleus (MN) düzeyine etkisini belirlenmeye çalışılmıştır. MO kullanan, sigara içen ve tütün ürünü kullanmayan gruplar oluşturulmuş ve mukozal mukoza örnekleri alınarak MN frekansı belirlenmiştir. MO kullanıcılarında ve sigara içenlerde MN düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit edilmiştir. MO kullanan ve sigara içenler arasında MN düzeyi açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir

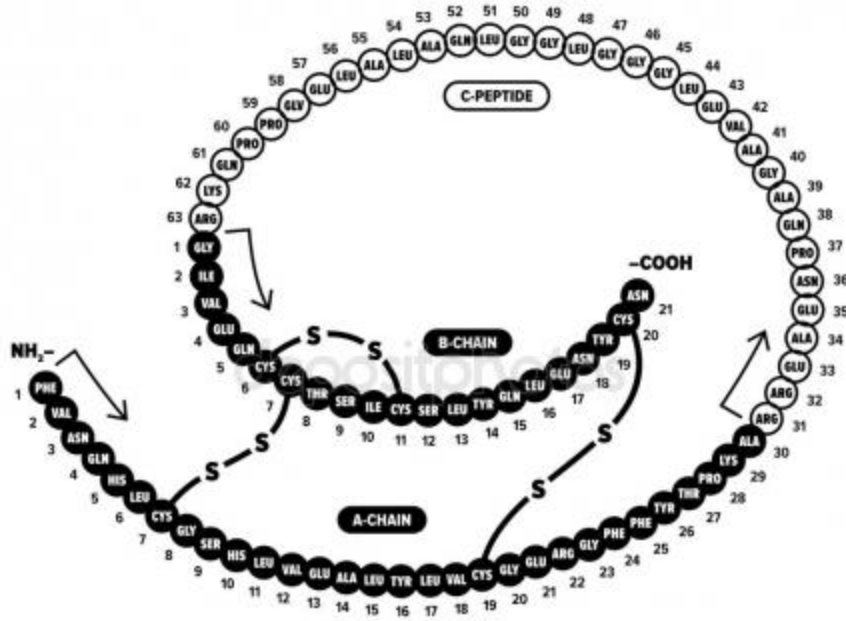
(53). Yapılan başka bir çalışmada MO kullanan ve sağlıklı gönüllülerden alınan kan örneklerinde CD2, CD4, CD8, CD3, CD19 ve CD16-56 oranları değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda, MO kullananların CD4/CD8 oranlarının ortalamaları, CD19 ve CD4 değerlerinin ortalamaları kontrol grubuna göre önemli oranda düşük belirlenmişken, CD16-56 ve CD8 ortalamaları kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. MO kullanımının hücrel immun yanıtı olumsuz yönde etkilediğini ve bu nedenle bireylerin enfeksiyonlara karşı daha hassas olduğunu belirtmişlerdir (50). Kahramanmaraşta bir çalışmada MO ve sigaranın humoral immun sistem parametrelerine (IgA, IgG, IgM, C3 ve C4) etkisi belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışma sonucunda MO kullanan kişilerden alınan kan örneklerinde humoral immun sistem parametrelerini negatif olarak etkilenmediğini gözlemlenmiştir (54). Kurtul ve arkadaşlarının MO'nun serum lipid peroksidasyon düzeyine etkisini belirlemek amacıyla MO kullanan ve kullanmayanlardan alınan kan örneklerinde lipid peroksidasyon ürünü olan serum malondialdehit (MDA) miktarını ölçmüşler. MO kullananlarda MDA düzeyinin kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek olduğunu belirlemişler ve MO'nun lipid peroksidasyon düzeyini arttırdığını ortaya koymuşlardır (55). Güven ve arkadaşları; MO kullanıcısı, sigara içen ve kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerin ventriküler repolarizasyon parametrelerini araştırmışlardır. MO kullananlarda ve sigara içenlerde sol ventrikül erken doluş zamanının, kontrol grubuna göre daha düşük, atrial doluş zamanı ve deselerasyon zamanının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. İzovolumetrik relaksasyon zamanını MO kullanan ve sigara içen grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olarak belirlemişlerdir. MO'nun en az sigara kadar zararlı olduğunu ve kardiovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri olduğu tespit etmişlerdir (56). Köksal ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; MO kullanan, sigara içen ve tütün ürünü kullanmayan bireylerde solunum fonksiyon testleri yaparak FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF25-75 ve PEF değerlerini karşılaştırmışlar. FVC değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlemişler, FEV1, FEV1/FVC, FEF25-75 ve PEF değerlerinde sigara ve MO'yu birlikte kullanan grup ve sigara kullanan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğunu tespit etmişlerdir. MO kullanan grup ile kontrol grubu arasında önemli bir farklılık tespit etmemişler. MO'nun kullanım sırasında solunmadığı için solunum yolları üzerine bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (57). MO kullanımının hematolojik parametrelere etkisini araştıran bir çalışmada MO kullanıcısı ve MO kullanmayan sağlıklı bireyden alınan kan örnekleri incelenmiştir. MO kullananlarda demir ve lökosit düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek, monosit ve trombosit düzeylerinin ise daha düşük olduğunu belirlenmiştir. MO'nun içerdiği nikotin ve tütüne spesifik nitrozamin düzeylerinin çeşitli

hücre, organ ve sistemik dolaşımında kronik inflamatuvar değişikliklere yol açtığını ifade etmişlerdir (57). Yapılan bir çalışmada MO'nun oksidatif stres üzerine etkisini araştırılmış, MO'nun oksidatif stresi arttırdığını saptanmış ve bu durumun arterioskleroz da dahil olmak üzere çeşitli sistemik hastalıklara önemli bir etken olabileceği ifade edilmiştir (60). Sucaklı ve arkadaşlarının Kahramanmaraşta yaptığı bir çalışmada (61); MO kullanımının Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) üzerine etkileri incelenmiştir. MO kullananlar ile kullanmayan sağlıklı gönüllülerin KİMK ölçülmüş ve MO kullanan grupta KİMK'in anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışmada MO kullananlarda sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve MO'nun kan basıncı arttırıcı özelliği nedeniyle KİMK'i arttırdığı ifade edilmiştir. Kurtul ve arkadaşların yaptığı bir çalışmada (62) MO kullanan, sigara içen ve her ikisini de kullanmayan sağlıklı bireylerden kan örnekleri alınmış ve serumda total siyalik asit (TSA) miktarları ölçülmüştür. Sigara içen ve MO kullanan gruplarda TSA miktarının, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. MO kullananlar ile sigara içenler arasında TSA düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığını tespit etmişlerdir. Ayrıca MO kullanımının serum TSA miktarını etkilediğini saptamışlardır (62). Sönmez ve arkadaşları (63) Kahramanmaraş'ta yaptığı çalışmada MO kullanan, sigara içen ve tütün ürünleri kullanmayan hastaların tiroid fonksiyonlarını değerlendirmiştir. Tiroid hormonları ve anti-tiroglobulin antikor seviyelerini gruplarda benzer olarak tespit edilmiştir. Ayrıca tiroid ultrasonun da total tiroid volümü MO kullananlarda, kontrol ve sigara içen gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Sag lob lateral boyutu, sag lob ön-arka boyutu ve sag lob volümü MO kullananlar grubunda kontrol grubuna göre ve sigara içen gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sag lob vertikal boyutu ile sol lob boyutları ve sol lob volümünün gruplar arasında benzer olduğu ortaya konulmuştur (63). Cerit Kahramanmaraşta yaptığı çalışmasında MO kullanan, sigara içen ve tütün ürünü kullanmayan erkekleri böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve proteinüri açısından grupları karşılaştırmıştır. MO ve sigara kullanan gruplar, GFR değeri ve proteinüri açısından kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. MO kullananlar ile sigara içenler arasında GFR ve proteinüri açısından anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. MO kullanan bireylerin, sigara kullanan bireylerde olduğu gibi böbreklerde hiperfiltrasyon ve proteinüriye neden olarak böbrek hasarlanmasına sebep olabileceği belirtilmiştir (64).

## 2.3. İnsülin ve İnsülin Direnci

### 2.3.1. İnsülin molekülünün yapısı

İnsan insülin geni 11. kromozomun kısa kolunda yer alır. Öncü molekülü preproinsülin, mikrozomal enzimlerle proinsüline parçalanır. Golgi cisimciğinde proinsülin, insülin ve C-peptide ayrılır. Proinsülinin yarı ömrü, proteolitik enzimle yıkılmaya daha dayanıklı olduğundan, insülinin 3-4 katıdır. Yarı ömrünün uzun olması, kanda birikmesine ve bazal durumda dolaşımdaki immünreaktif insülinin %12-20'sini oluşturabilmesine neden olur. Proinsülin, insülinin biyolojik aktivitesinin %7-8'ine sahiptir. C-peptid, beta hücrelerden insülin ile aynı miktarda salgınır. İnsülinin 3-4 katı yarı ömüre sahiptir (65). C-peptid insülin gibi karaciğer tarafından tutulmaz. Kanıtlanmış biyolojik aktivitesi olmamakla beraber, böbrek fonksiyonları üzerine direk etki ettiği, glikoz kullanımını arttırdığı ve insüline bağımlı diyabette otonom sinir sistemi üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmektedir (66). İnsülin pankreastaki langerhans adacıklarının beta hücreleri tarafından üretilen polipeptid yapıda 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Molekülü 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Zincirler birbirlerine iki disülfür köprüsüyle bağlanmıştır (Şekil 1). Endojen insülinin dolaşımdaki yarı ömrü 3-5 dakikadır. Başlıca karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere hedef dokularda katabolize edilir. Karaciğerden tek geçişte, insülinin %50'si dolaşımdan alınır (67).



Şekil 1. İnsülin molekülünün yapısı (67)

### **2.3.2. İnsülin sekresyonu**

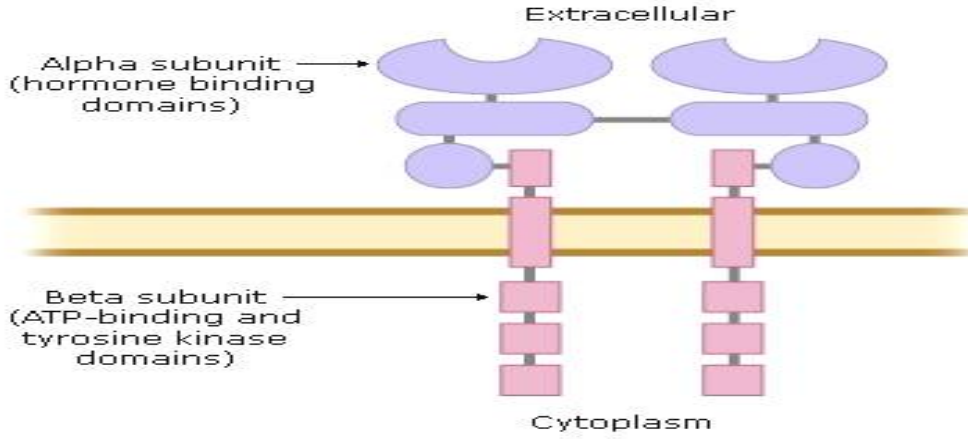
Pankreas, normal erişkinde günde 40-50 IU insülin salgılar (65). 24 saatte salgılanan insülinin %50'si bazalde, kalanı yemeğe yanıt olarak salgılanır. İnsülin salgısı pulsatildir (66). Açlıkta bazal insülin düzeyi 10 U/ml civarındadır. Yemekten 8-10 dakika sonra insülin düzeyi artmaya başlar, 30-45 dakika sonra en yüksek düzeye ulaşır. Bunu postprandial plazma glukozunda hızlı düşme izler ve glukoz 90-120 dakika içinde bazal düzeye iner (65). Bazal insülin salgısı, dışardan bir uyarana olmaksızın, açlık durumunda salgılanan insülin miktarıdır. 80-100 mg/dL'nin altındaki glukoz düzeyleri insülin salgısını uyarmaz. Uyarılmış insülin salgısı, ekzojen uyarana cevap olarak ortaya çıkar. İn vivo koşullarda bu, yemeğe karşı beta hücrelerinin yanıtıdır. İnsülin salınımının en güçlü uyarana glukozdur ve insülin yanıtı bifaziktir. Glukoz düzeyi aniden arttığında, insülin ani olarak yükselir (1. Faz). Eğer glukoz düzeyi bu seviyede kalırsa, insülin salgısı tedricen azalır ve daha sonra tekrar sabit bir düzeye yükselir (2. Faz) (65). Yüksek glukoz ile uzun süre uyarıldığında (in vitro >4 saat), beta hücrelerinin glukoz yanıtında geçici desensitizasyon olur (66). Bazal ve 24 saatlik insülin salgısı obezlerde daha fazladır. Bu hiperinsülinemik durum vücut kitle indeksi (VKİ) ile kuvvetli korelasyon gösterir. İnsülin dirençli bireylerde, periferik insülin direncine beta hücrelerinin uyum yanıtı olarak, glukozun her düzeyinde insülin salgısı oranı yüksektir. Pulsatil patern bozulmamış olup, obezlerde yemek sonrasında insülin salgısı daha büyük miktarlardadır (66). Bozulmuş glukoz toleransı olanlarda insülin düzeyi, oral glukoz tolerans testi (OGTT) veya yemek sonrasında, normal kontrol ve diyabetiklere göre, en yüksek düzeydedir. Bu, beta hücre fonksiyonunun kısmen bozulduğu prediyabetik bir durumdur. OGTT sırasında, insülin yanıtında gecikmiş bir cevap vardır. 1. faz insülin yanıtı azalmıştır. Glukoza hafif derecede intoleransı olan, tip 2 diyabetlilerin birinci derece akrabalarında da 1. faz insülin yanıtında bozukluk vardır. Benzer durum, gestasyonel diyabet öyküsü olup normoglisemik olan obezlerde de gözlenir. Öyleyse beta hücre fonksiyonları, aşikar diyabet ortaya çıkmadan yıllar öncesinden bozulabilir (46). İnsülin salınımının direkt uyarıcıları, glukoz, siklik adenosin mono fosfat (c-AMP), lösün, mannoz, vagal stimülasyon ve sülfonilüreler iken, kolesistokinin, sekretin, gastrin, gastrik inhibitör peptid ve glukagon benzeri peptid gibi enterik hormonlar, beta adrenerjik stimülasyon, arjinin ve yağ asitleri glukozun indüklediği insülin salınımını artırır. Bunun yanında, alfa adrenerjik stimülasyon, somatostatin ve içlerinde diazoksit, fenitoin, vinblastin, kolşisinin bulunduğu bazı ilaçlar da insülin salgısını azaltır (64, 65).

### **2.3.3. İnsülin Reseptörü ve Sinyal Mekanizması**

İnsülinin hedef hücre yüzeyi reseptörüne bağlanması biyolojik yanıtı başlatır. Birçok hücre, özel yüzey insülin reseptörüne sahiptir (68)

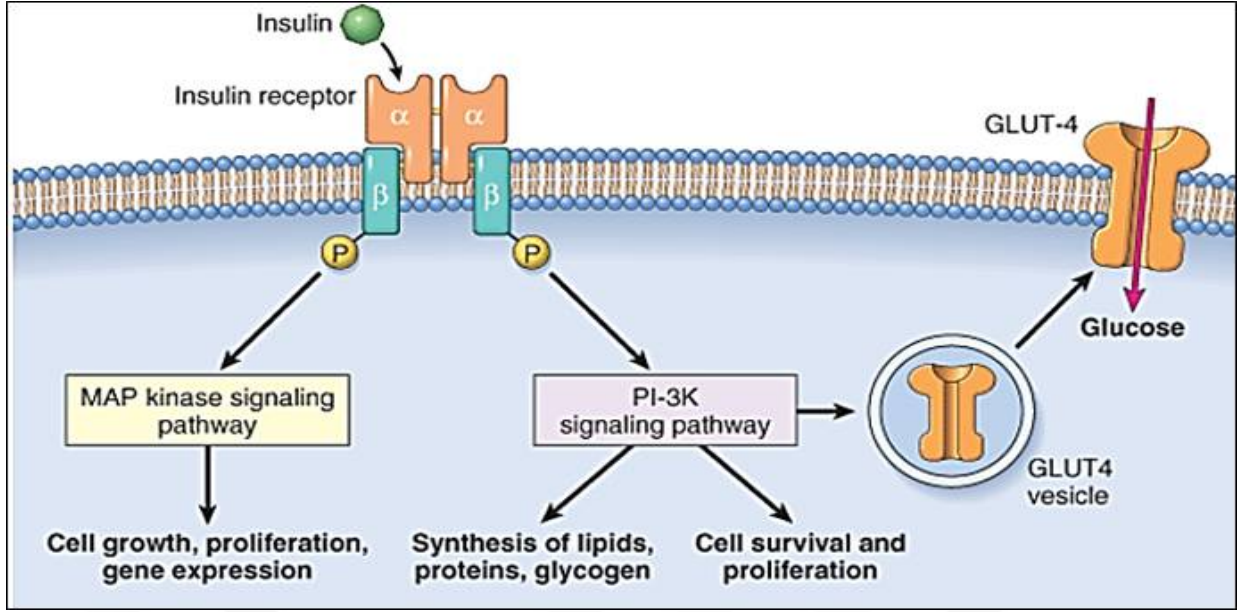
İnsülin reseptörü, reseptör tirozin kinaz ailesinin üyesi olup, disülfid bağlarıyla bağlı 2  $\alpha$  ve 2  $\beta$  alt ünitesinden oluşan bir glikoproteindir (Şekil 2).

İnsülin reseptörünün  $\alpha$  ünitesi tamamen ekstraselüler olup, insülinin bağlanma yerini içerir.  $\beta$  ünitesi, ekstraselüler, transmembran ve intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip olan intraselüler kısımlardan oluşur. İnsülin reseptörünün ekzon 11'in farklı kesiliminden kaynaklanan, A ve B olarak bilinen 2 izoformunun, insülin duyarlılığı açısından farklı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.



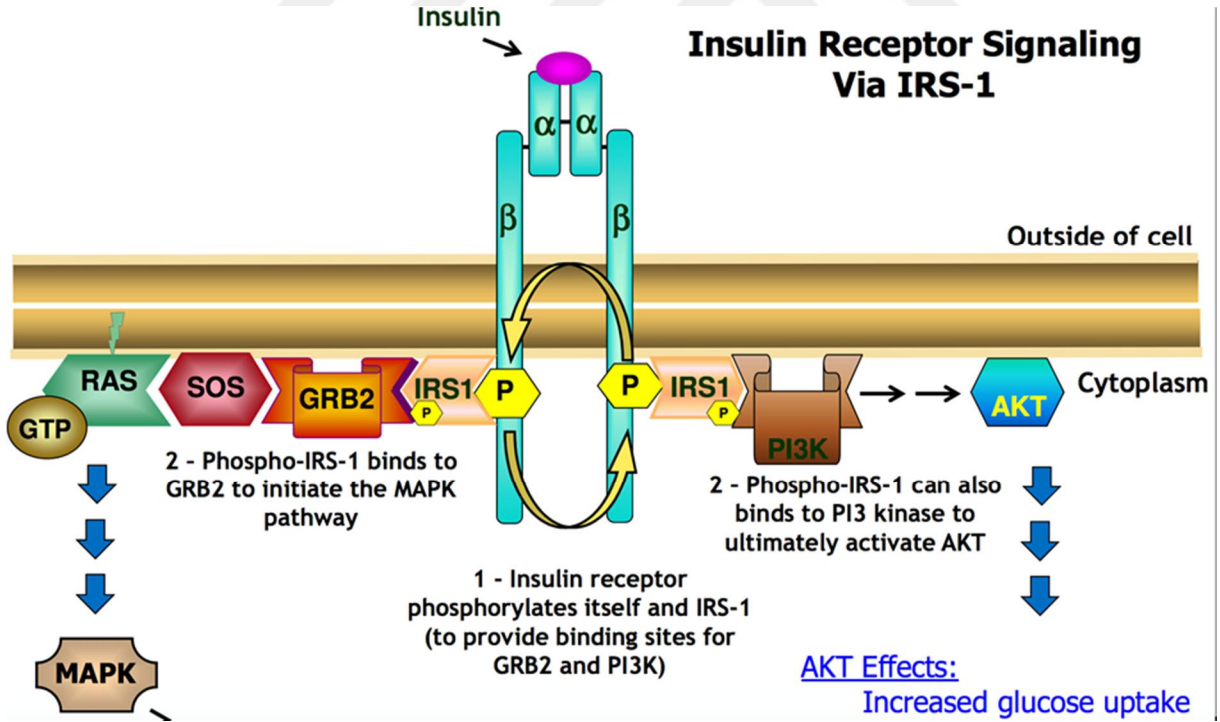
**Şekil 2.** İnsülin reseptörü (67)

İnsülinin  $\alpha$  ünitesine bağlanmasıyla,  $\beta$  ünitesinin sitoplazmik kısmındaki tirozin rezidülerinde otofosforilasyon başlar. Aktive olan beta ünitesi, hücre içi substratların fosforilasyonunu sağlar. Bunlar arasında insülin reseptör substrat (IRS) ailesi üyeleri, büyüme faktör reseptör-2 ilişkili bağlayıcı protein-1 (Gab-1) ve diğerleri yer alır. IRS proteinlerin fosforilasyonu fosfadidilinsitol-3 kinaz (PI3K), tirozin kinazlar, tirozin protein fosfataz ve birçok küçük proteini aktive eder (Şekil 3).



Şekil 3. İnsülinin sinyal iletiminde kullandığı yollar (67)

Aktive olan PI3K, lipid fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat ( PIP3 ) üretir. Artan PIP3, serin/treonin kinazlar olan protein kinaz B ( PKB ) ve farklı izoformları olan protein kinaz C'nin aktive olduğu protein kinaz kaskadını başlatır (69).



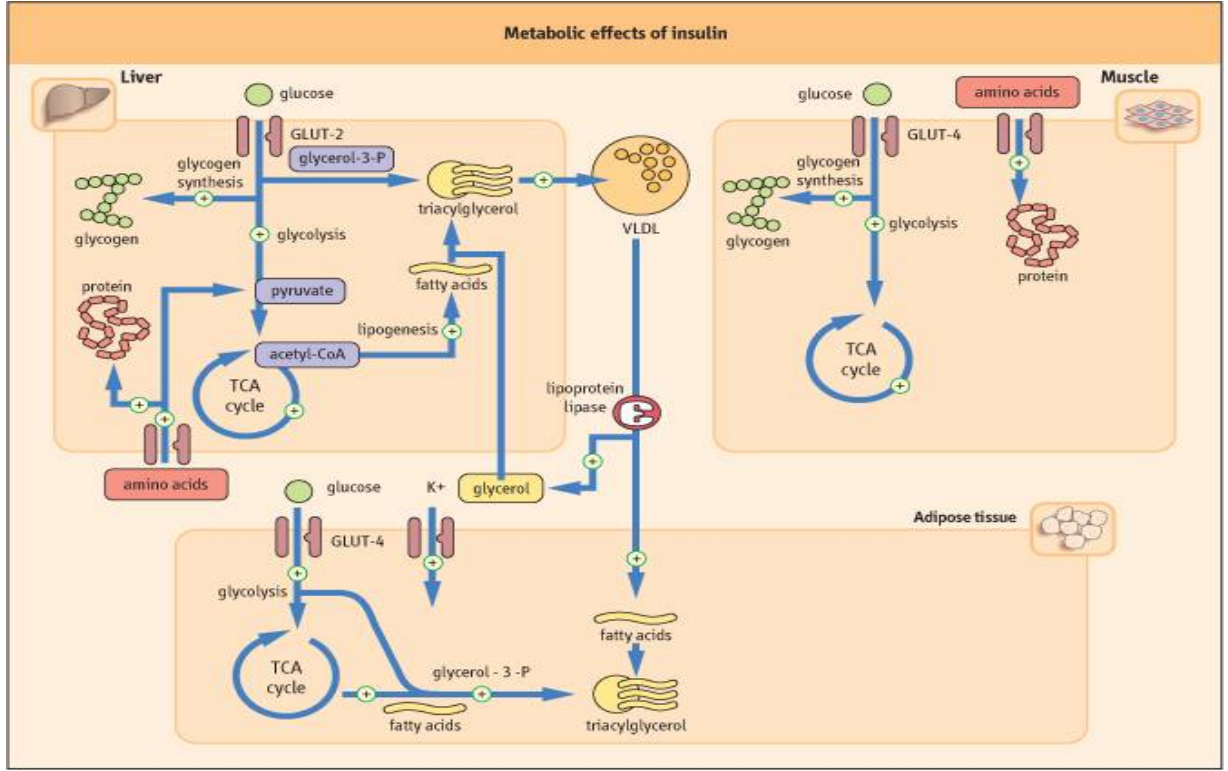
Şekil 4. IRS-1 vasıtasıyla insülin reseptör sinyali (67)

İnsülin etkisini ileten, birçok molekülün rol aldığı ve sonuçta bir grup protein kinazın aktive olduğu bu karmaşık yolağın 2 yönü vardır (Şekil 3-4). Birincisi, insülinin büyüme üzerindeki etkilerini ileten mitojenik, diğeri besin metabolizmasını düzenleyen metabolik yolaktır. Metabolik sinyal yolağında, PI3K, iskelet kası ve adipositlerde, glukoz transport edici protein- 4 (GLUT-4) içeren veziküllerin hücre membranına hareketine, glikojen ve lipid sentezinin artmasına ve diğeri metabolik yolların uyarılmasına yol açar (68, 69). PI3K, insülinin metabolik etkilerin ortaya çıkmasında kilit düzeyde rol oynayan bir enzimdir. PKB, glukoz tutulumu, glikoliz, glikojen sentezi ve protein sentezinin stimülasyonu gibi insülinin birçok etkisinde rol oynar (70) PI3K ve PKB, insülinin birçok etkisinde santral molekül olduklarından, bu moleküllerin aktivitesi, ekspresyon düzeyleri ve muhtemel gen mutasyonları insülin direncinde rol oynayabilir (71). İnsülin reseptörlerinin sayısı ve duyarlılığı insülin etkisinde önemlidir. İnsülin düzeyi kronik olarak yüksek ise, reseptör sayısı azalır ve bunun tersi de doğrudur. Yüksek insülin düzeyi ve reseptöre azalmış bağlanma ile ilişkili durumlar obezite, aşırı karbohidrat alımı ve uzun süre yüksek dozda insülin kullanımınıdır. Düşük insülin düzeyi ve yüksek bağlanma ile ilişkili durumlar ise açlık ve egzersizdir. Kortizol düzeyinin yüksek olması, insülinin reseptöre bağlanmasını azaltır (68).

#### **2.3.4. İnsülinin metabolik etkileri**

Organizmada temel enerji kaynağı olan glukoz, sinir hücreleri gibi nadir bazı dokuların dışında hemen tüm dokulara insülinin yönlendirmesi ile girer. İnsülin hedef hücrelerde glukoz kullanımını hücre içine glukoz girişini sağlayarak artırır. Glikojen, yağ ve proteinlerin yıkımını engelleyerek antikatabolik etki gösterir. Glukoz hücre içine girdikten sonra, heksokinaz ile hızla fosforile edilir. Daha sonra glikojen sentaz ile glikojen olarak depo edilir veya Adenozin trifosfat (ATP) sağlamak için pirüvat kinaz gibi enzimlerle okside edilir. Glukoz, karaciğer ve adipoz dokuda, yağ olarak da depo edilebilir. İnsülin, glikoliz ile glikojen ve lipid sentezinde rol alan enzimlerin bazılarını, fosforilasyon düzeyini etkileyerek düzenler (Şekil 5) (72).





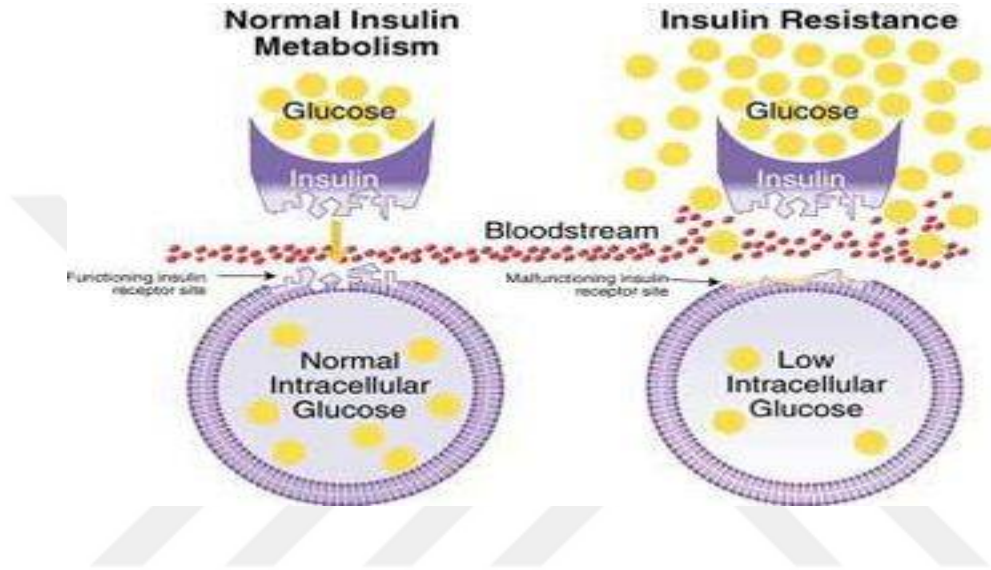
© Elsevier Ltd. Baynes & Dominiczak: Medical Biochemistry 2E www.studentconsult.com

**Şekil 5.**İnsülinin metabolik etkileri

İnsülin, karaciğerde glikojen sentez ve depolanmasını artırıp, glikojenolizi inhibe ederek anabolik etki gösterirken, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yapımı, protein ve TG sentezini de artırır. Ayrıca glukoneogenezi ve hepatik ketogenezi inhibe edip, glikolizi uyarır (68). İnsülin, kas dokuda, ribozomal protein sentezi ve aminoasit transportunu artırarak protein sentezini uyarır. Kas içine glukoz girişini sağlayıp, glikojen sentezi aktive ve glikojen fosforilazı inhibe ederek glikojen sentezini artırır (68). İnsülin, yağ dokuda hormon sensitif lipazı inhibe ederek lipolizi engeller, lipoprotein lipazı aktive ederek de dolaşımdaki lipoproteinlerden dokuya serbest yağ asidi transferini kolaylaştırır (73). Glukozun hücre içine geçişini sağlayan insülin, serbest yağ asitlerinin trigliseridlere esterifikasyonunda kullanılan alfa gliserol fosfatın düzeyini de artırmış olur. Böylece insülin, karaciğere ulaşan yağ asit miktarını azaltarak, hepatik glikojenogenez ve ketogenezi azaltmaktaki kilit rolü üstlenmiş olur (68). İnsülin glukoz metabolizmasını dolaylı yoldan da etkileyebilir. Düşük insülin düzeyinde, kas proteinleri ve yağ doku trigliseridlerinin yıkımı, alanin ve serbest yağ asitleri gibi glikojenojenik substratları artırır. Lipolizin insülin ile inhibisyonuna subkütan yağ dokudan daha az duyarlı olan visceral yağ doku, portal ven yoluyla karaciğere yüksek oranda serbest yağ asidi sağlar (72).

### **2.3.5. İnsülin direnci**

İnsülin direnci eksojen verilen veya endojen sekrete edilen insüline biyolojik cevabın bozulması olarak tanımlanmaktadır. Yani insülinin metabolik etkilerini, insülinin varlığına ve hatta fazlalığına rağmen gösterememesidir. İnsülin direnci, iskelet kasında ve yağ dokusunda insülinle uyarılmış glukoz transportunda ve metabolizmasında bozulma olması; karaciğerde glukoz yapımının baskılanmasında yetersizlik olmasıyla sonuçlanır (Şekil 6-7).



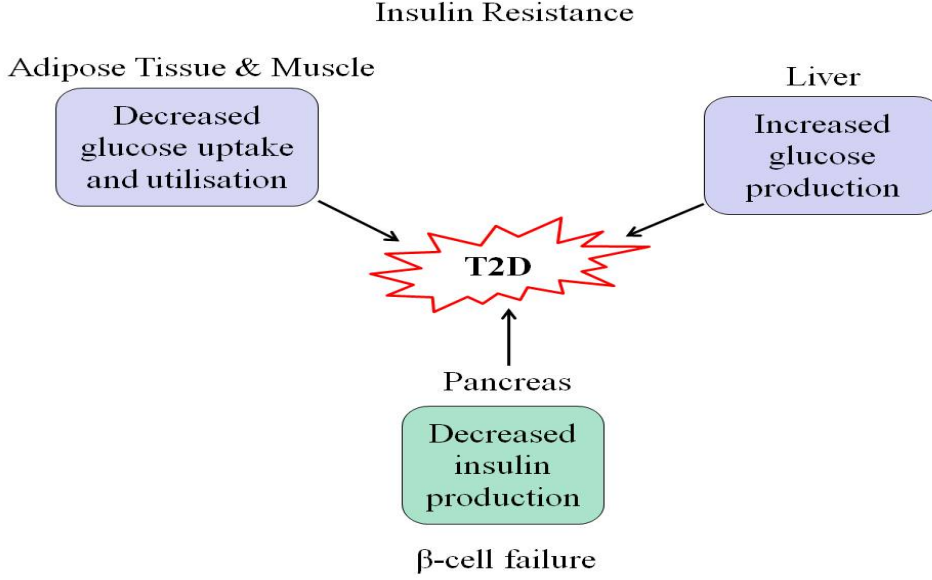
**Şekil 6.** İnsülin direnci modeli (67)

### **2.3.6. Direnç mekanizmaları**

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için pankreas beta hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlere bağlanması gerekmektedir. Bu basamaklardan herhangi birinde veya birkaçında meydana gelecek aksama insülin direnci ile sonuçlanır (74). İnsülin direncine neden olan mekanizmalar başlıca 4 grupta toplanabilir:

1. Pre-reseptör nedenler: Anormal insülin ve insülin antikorları, kan akım bozukluğu.
2. Reseptöre ait nedenler: Azalmış reseptör sayısı ve affinitesi
3. Post-reseptör nedenler: Anormal sinyal iletimi ve fosforilasyonu
4. GLUT-4'ün azalması İnsülin direnci bir dizi fizyolojik durumlarda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite ) ve ilaç alımlarında (kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, diüretikler gibi ) görülebilen bir durumdur (74).

İnsülin direncine hemen her zaman kompensatuar hiperinsülinemi eşlik eder. İnsülin direnci/hiperinsülinemi pek çok metabolik anormalliklere ve buna bağlı olarak klinik sendromlara neden olur



**Şekil 7.** İnsülin Direncinde Gelişen Metabolik Olaylar (67)

### **2.3.7. Kas ve yağ dokuda insülin direnci**

Kas ve yağ doku hücrelerinde saptanan insüline bağlı glukoz taşınmasındaki bozukluk, insüline bağlı glikojen sentezindeki azalma ile sonuçlanmıştır (75). Yağ hücresinde GLUT-4 ekspresyonu, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet ve obezitede azalmıştır. Kas hücresinde ise GLUT-4 ekspresyonu azalmamış olup, GLUT-4'ü taşıyan veziküllerin plazma membranına translokasyonunda ve füzyonunda bozukluk vardır (76). İnsülinin reseptörüne bağlanması, intrinsik tirozin kinaz aktivasyonuna neden olur (76). İnsan reseptörünün, ekson 11'i tanıyan izoform B tipinin iskelet kasında artmış ekspresyonunu, hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile pozitif korelasyon göstermiş olup, iki izoformun hedef dokulardaki kısmi artışının, insülin direncine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. İzoform B, obez nondiyabetik veya tip 2 diyabetiklerde, nonobezlerle karşılaştırıldığında, yağ doku ve iskelet kasında daha fazla bulunur. İzoform B'nin artmış ekspresyonu, VKİ, açlık glisemisi ve açlık insülin düzeyleri ile koreledir (76). İnsülin direncinde, kas ve yağ dokuda, insülinin reseptörüne bağlanmasında, reseptör fosforilasyonu, tirozin kinaz aktivitesi ve (IRS) fosforilasyonunda azalma olur (75). Fosfotirozin fosfataz (PTPaz), insülin reseptör ve substratlarının defosforilasyonu ile insülin sinyalini engeller. Kas dokuda PTPaz aktivitesi, tip

2 DM'li hastalarda artmış olup, insülin reseptörü ve IRS fosforilasyonunu negatif olarak düzenler (77).

### **2.3.8. Karaciğerde insülin direnci**

İnsülinin karaciğer glukoz üretimi üzerindeki direk etkisine dair veriler, kas ve yağ dokuda insülin reseptörü bloke edilen ve karaciğerde normal insülin sinyalizasyonu olan fare modellerinden elde edilmiştir. Bozulmuş glukoz toleransına rağmen bu modellerde diyabet gelişmemiş olup, belirgin diyabet için hepatik insülin direncinin gerekliliğine dikkat çekilmiştir (78). Karaciğerde, insülin direncinde, artmış neoglikojenez ve/veya baskılanmış glikojenoliz ile beraber, karaciğerin glukoz alımında bozukluk söz konusudur (79). İnsülinin, glikoneojenik prekürsörler, serbest yağ asitleri ve glukagonu baskılayarak hepatik glukoz üretimini baskıladığı ve tip 2 diyabetlilerde açlık hiperglisemisi gelişiminin, hepatik glukoz üretimindeki artıştan kaynaklandığı bilinmektedir. Karaciğerde insülin etkisi engellenirse ağır bir glukoz intoleransı ve insülinin kan şekerini düşürücü etkisine karşı direnç gelişecektir. Kronik hiperinsülinemi, karaciğerde IRS-2 ekspresyonunda azalma sonucunda artmış glikoneogenez ve trigliserid üretimine neden olur (80).

### **2.3.9. Beyinde insülin direnci**

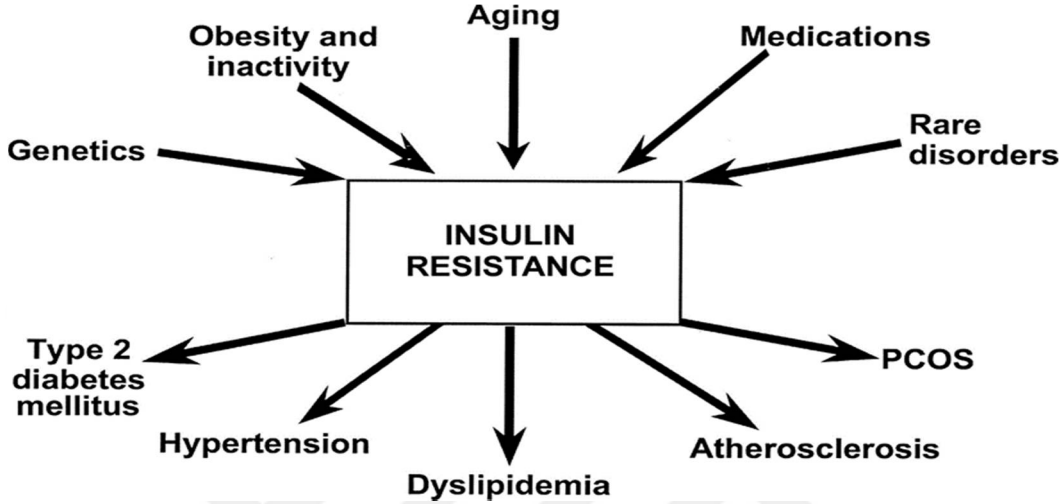
Glukozun dolaşımdan serebral hücrelerin çoğuna geçişi GLUT-1'lerle olur ve insülinin bağımsızdır. GLUT-1'ler kan beyin bariyerinde mikrodamarlarda yerleşmiştir (81). Hipotalamus ve diğer bazı özel beyin bölgeleri, insüline duyarlı GLUT-4'leri eksprese ederler (77). Bunların harabiyeti, diyetle indüklenen insülin direnci ve gıda alımını arttırmıştır.

### **2.3.10. Beta hücresinde insülin direnci**

Periferik insülin direnci, metabolik sendromda erken ve temel sorun olsa bile, hiperglisemiyi belirleyen faktör,  $\beta$ -hücresinin yeterliliğidir.  $\beta$ -hücresinde bir anormallik yok ise, insülin direnci hiperinsülinemi ile anılacak ve hiperglisemi gelişmeyecektir.  $\beta$ -hücre fonksiyonunda yetersizlik başladığında, glukoz tolerans bozukluğu da başlar.  $\beta$ -hücre insülin reseptör gen aplikasyonu yapılan farelerde,  $\beta$ -hücre fonksiyonlarında ileri derecede bozulma ve tip 2 diyabettekine benzer insülin sekresyon bozukluğu ortaya çıkar. Bunun glukokinaz enzim ekspresyonundaki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir (82).

### **2.3.11. İnsülin direnci nedenleri**

İnsülin direnci nedenleri obezite, genetik ve çevresel nedenler olmak üzere üç grupta incelenebilir (Şekil 8). Çevresel nedenler hormonlar, aşırı kalorili gıda ve kilo alımı, sedanter yaşam, sigara ve yaşlanma gibi pek çok değişkeni içerir.



Şekil 8. İnsülin Direncinin Nedenleri ve Sonuçları (67)

### **2.4. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri**

İlk defa 1930'lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insülin duyarlılığını in vivo olarak ölçmek için, OGTT ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlardır. İlerleyen yıllarda radioimmunoassay (RIA) ile hassas C-peptid ve insülin ölçümleri, klinikte periferik insülin direncinin kantitatif olarak belirlenebilmesini sağlamıştır.

Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirmede kullanılan metodlar şunlardır:

- 1.İnsülin duyarlılık indeksleri
- 2.İnsülin- glukoz - C-peptid oranları
3. OGTT
4. Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli (CIGMA)
5. Minimal Model ile sık örnekli iv glukoz tolerans testi
6. İnsülin tolerans testi
7. Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)
8. Homeostasis Model Assesment (HOMA)

Etnik gruplara göre değişiklik göstermekle birlikte, açlık insülin değeri 24 µIU/mL'nin üzerinde olan olgular, insüline dirençli olarak kabul edilir (83). Bunun yanısıra 13 µIU/mL'nin üzerindeki değerler insülin direnci açısından uyarıcı kabul edilebilir. Bazı araştırmacılar, ayrı zamanlarda 3 kez ölçülen açlık insülin düzeyleri ortalamasının daha değerli olduğu yönünde görüş bildirmektedirler (84).

#### **2.4.1. Homeostasis model assesment (HOMA)**

Glukoz ve insülin (veya C-peptid) değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle hasta populasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayan bir testtir. On saat mutlak açlık sonrası 5 dakika arayla alınan üç kan örneğinin ortalaması alınır. Fakat pratikte çoğunlukla tek kan örneği alınır ve aşığıdaki formül kullanılır. CIGMA, HECT ve sık örnekli iv glukoz tolerans testi ile korele sonuçlar bildirilmiştir (85).

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık glukozu (mmol/L/18)} \times \text{Açlık insülini (mU/ml)}] / 22,5 \quad (86)$$

HOMA-IR indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise insülin direnci de o kadar fazladır. HOMA-IR indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, açlık glukoz/açlık insülin (AG/Aİ) değerine göre önemli bir üstünlüktür. Türk toplumunda HOMA-IR indeksinin 2,4-2,7'nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği de bazı yayınlarda bildirilmiştir (87-89).

#### **2.4.2. İnsülin direnci ve sigara ilişki**

Sigaranın abdominal bölgede yağ depolanmasını, bel/kalça oranını ve dolayısı ile insülin direncini arttırdığı bilinmektedir (90-93). İnsülin direncindeki artış karbonhidrat metabolizmasında bozukluklara, hipertansiyona ve dislipidemiye neden olabilmektedir. Nikotinin plazma katekolamin düzeylerini artırarak hipertansiyona katkısı olduğu bilinmektedir. Yine sigara içenlerde oral glukoz yüklemesi yapıldığında insülin yanıtının içmeyenlere göre daha belirgin olduğu saptanmıştır (94). Sağlıklı erkek erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada, uzun süreli sigara kullanımının insülin direncini etkileyen diğer faktörlerden bağımsız olarak daha yüksek insülin konsantrasyonlarına yol açtığı gösterilmiştir (95). Sigaranın insülin direncini ve ilişkili hastalıkların sıklığını arttırdığına dair çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen literatürde aksini gösteren çalışmalarda bulunmaktadır. Buna karşın literatür taramalarında MO ve insülin direnci ile ilgili çalışmalara rastlanılmamıştır.

### 3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı (04 Karar nolu ve 14.06.2017) alınarak, Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma; Şubat 2017 – Ekim 2017 tarihleri arasında Kahramanmaraş ilinde yaşayan MO kullanan 25 ve kullanmayan 33 erkek bireylerde yapıldı (Tablo 2). Kontrol grubunu sigara ve MO kullanmayan sağlıklı bireyler oluşturdu. Tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra kan alınması için onayları alındı. Çalışma için oluşturulan gruplar solunum sistemi ile ilgili bir semptomu olmayan, herhangi bir ilaç ve preparat almayan bireylerden seçildi. Çalışmaya alınmaya uygun bulunan ve retrospektif olarak değerlendirilen hastaların ve kontrol bireylerin yaşları, sigara, alkol, varsa ilaç kullanımları, diğer metabolik hastalıkları, VKİ' leri, sistolik (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ları, açlık kan şekerleri, serum insülin ve hesaplanmış homeostasis model assesment-insülin direnci (HOMA-IR) {formül: [(açlık glukoz (mg/dL)/18) x açlık insülin ( $\mu$ IU/mL)] /22.5} değerleri ve lipid parametreleri daha önceden hazırlanmış olan formlara kayıt edildi. Hasta seçiminde uygulanan kriterler Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Çalışmaya alınmama kriterleri

<p>Yaş &gt;50 olması</p> <ul style="list-style-type: none"><li>· VKİ &gt; 30 kg/m<sup>2</sup> olması</li><li>· TA &gt; 120/80 mmHg olması</li><li>· KAH, DM, hiperlipidemi öyküsünün olması</li><li>· Antihipertansif, antihiperlipidemik, antihiperglisemik tedavi alması</li><li>· Bozulmuş açlık glukozu ve/veya bozulmuş glukoz toleransı olması</li><li>· Sigara içme öyküsü olup çalışma sırası ve öncesinde bırakmış olmak</li></ul>
---

Kan basıncı ölçümleri oturur pozisyonda ve sağ koldan yapıldı. VKİ Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy<sup>2</sup> - kg/m<sup>2</sup>) hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre obezite için >30 kg/m<sup>2</sup> olarak kabul edildi.

### 3.1. Örneklerin Hazırlaması

Çalışmaya katılan tüm bireylerin bir gecelik açlıktan sonra venöz kanları jelli tüplere alındı. Pıhtılaşması için 30 dakika beklendikten sonra 4000 rpm de 5 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Serum örnekleri analiz edilinceye kadar  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Serum glukoz, trigliserid, total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri spektrofotometrik yöntemle Cobas 6000 serisi c 501 klinik Biyokimya analiz cihazında ölçüldü (Roche Diagnostics, Germany) ve LDL kolesterol düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı.

### 3.2. Metotlar ve Kullanılan Cihazlar

Serum insülin düzeyleri kemilüminesans enzim immünoassay metodu ile Cobas 6000 serisi e601 hormon analizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics, Germany) İnsülin direncini değerlendirmek için Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi kullanıldı. Açlık glukozu mg/dL'den 18'e bölünerek mmol/L'ye çevrildikten sonra, açlık insülini ile çarpılıp, 22.5'e bölündü ve insülin direnci hesaplandı.



**Resim 4.** Numune Pipetlemesi





**Resim 5.** Numunenin Godelere Alınması



**Resim 6.** Numunelerin Santrifüj Aşaması



**Resim 7.** Kanların Cihaza Konması



**Resim 8.** Kanların Cihaza Konması 2

### 3.3. Çalışma Grupları

Çalışmanın yapıldığı bölgede MO kullanımının kadınlarda daha nadir olması ve erkekler arasında yaygın kullanımı nedeniyle çalışma grupları erkek bireylerden oluşturuldu. MO kullanım şekli, süresi ve sıklığı ile miktarı paket/yıl olarak kayıt edildi. Çalışma grupları:

**Grup 1. (MO Kullananlar):** Sigara kullanmayan ve en az 5 yıl günde 1 paket (yaklaşık 16 gr) MO kullanan 25 erkek bireyler.

**Grup 2. (MO Kullanmayanlar):** Sigara ve MO kullanım öyküsü olmayan 33 erkek bireyler (kontrol grubu).

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin İstatistiksel değerlendirmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde grupların karşılaştırılmasında independent samples “T testi” kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman Korelasyon testleri ile incelendi. Sonuçlar, median (min-max) ile ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Verilerin analizinde IBM SPSS versiyon 22 paket programı kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya MO kullanan 25 ve kullanmayan 33 sağlıklı gönüllü alındı (Tablo 3). Her iki grupta yaş, sistolik ve diyastolik kan basınçları, VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktu. Glukoz ve trigliserid düzeyleri maraş otu kullanan grupta daha yüksek bulundu. HDL kolesterol seviyesi MO kullanan grupta daha düşük ve LDL kolesterol düzeyi MO kullanan grupta yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnsülin seviyesi maraş otu kullanan grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4). Olguların HOMA-IR verileri incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4). MO kullananlarda insülin, HOMO-IR, glukoz ve trigliserid düzeyleri arasında (Tablo 5 ve 6) anlamlı korelasyonlar gözlemlendi.

**Tablo 3.** Çalışmaya Katılan Kişilerin Frekansları

	n	%
Maraş Otu Kullananlar	25	43,1
Maraş Otu Kullanmayanlar	33	56,9
Toplam	58	100

**Tablo 4.** MO kullanan ve kullanmayanlara ait demografik ve laboratuvar sonuçları

	Maraş otu kullanan grup (n:25)	Maraş otu kullanmayan (Kontrol) grup (n:33)	P değeri
Yaş	36,00 (25,00-49,00)	38,00 (20,00-48,00)	0,659
Vücut Kitle İndeksi b	21,10 (16,30-29,90)	21,10 (12,40-37,00)	0,715
Sistolik TA (mmHg) a	120,00 (100,00-140,00)	120,00 (100,00-140,00)	0,386
Diyastolik TA (mmHg) a	80,00 (60,00-100,00)	80,00 (60,00-90,00)	0,182
Trigliserid (mg/dl) a	120,00 (40,00-292,00)	70,00(45,00-290,00)	0,015*
Glukoza	98,00 (72,00-141,00)	91,00 (74,00-143,00)	0,014*
Kolesterol	161,00 (76,00-270,00)	130,00 (65,00-249,00)	0,101
HDL a	57,00 (29,00-88,00)	67,00 (32,00-81,00)	0,315
LDL a	78,00 (43,00-161,00)	76,00 (11,00-184,00)	0,379
İnsüline	15,10 (4,98-40,20)	10,10 (4,40-50,30)	0,047
HOMA-IR a	4,18 (1,15-8,93)	2,34 (0,92-14,28)	0,032

Sonuçlar Medyan (Min-Max) olarak verilmiştir.

aMann-Whitney U test; bIndependent samples t test;  $\alpha:0,05$ ; \* İstatiksel olarak anlamlı.

MO kullananlarda insülin ile glukoz, trigliserit ve HOMO-IR arasında anlamlı korelasyonlar görülmüştür (Tablo 5). Üstelik, MO kullananlarda HOMO-IR ile glukoz, trigliserit ve insülin arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır (Tablo 6).

**Tablo 5.** İnsülin ile ölçüm parametrelerinin korelasyonları

	Maraş Otu Kullanmayan Grup		Maraş Otu Kullanan Grup	
	İnsülin		İnsülin	
	R	P	r	p
Yaş	0,044	0,835	0,031	0,865
Glukoz	0,250	0,227	0,439	<b>0,011*</b>
Trigliserid	0,113	0,591	0,362	<b>0,039*</b>
Kolesterol	0,395	0,051	0,065	0,721
HDL	0,207	0,321	-0,065	0,718
LDL	0,253	0,223	0,029	0,874
HOMO-IR	0,934	<b>0,001*</b>	0,973	<b>0,001*</b>

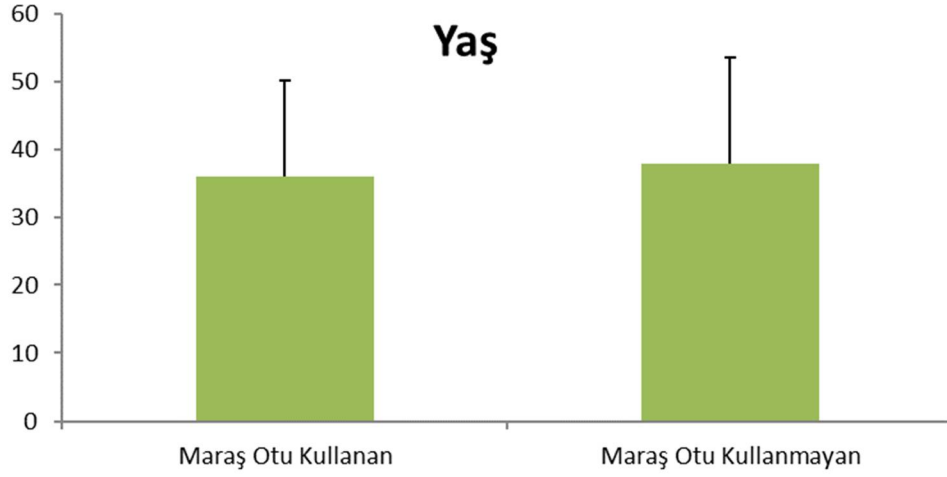
Pearson Correlation Test;  $\alpha:0,05$ ; \* Anlamlı Korelasyon

**Tablo 6.** Homo-IR ile diğer ölçüm parametrelerinin korelasyonları

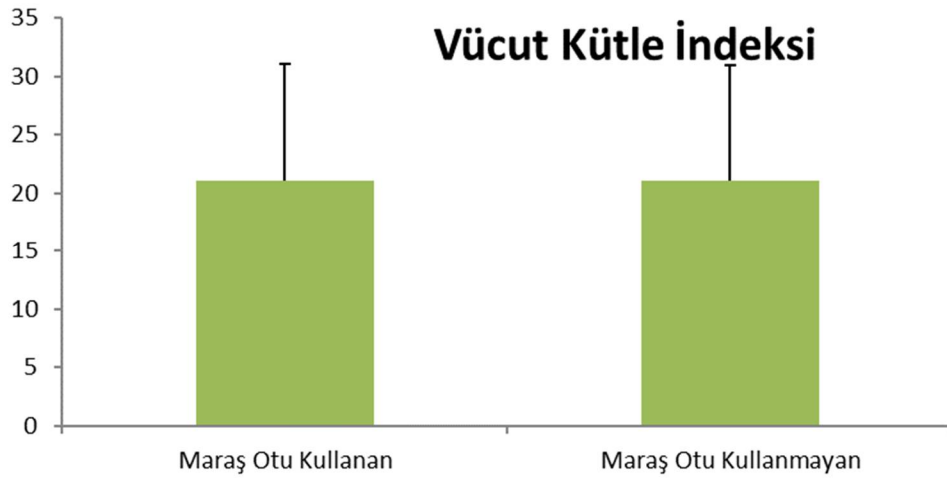
	Grup			
	Maraş Otu Kullanmayanlar		Maraş Otu Kullananlar	
	HOMO-IR		HOMO-IR	
	r	P	r	p
Yaş	0,152	0,469	0,212	0,237
Glukoz	0,371	0,068	0,692	<b>p&lt;0,001*</b>
Trigliserid	0,077	0,715	0,592	<b>p&lt;0,001*</b>
Kolesterol	0,353	0,083	0,199	0,266
HDL	0,031	0,881	-0,166	0,355
LDL	0,051	0,808	0,150	0,403
İnsülin	0,900	<b>p&lt;0,001*</b>	0,985	<b>p&lt;0,001*</b>

Spearman Korelasyon Testi;  $\alpha:0,05$ ; \* Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı.

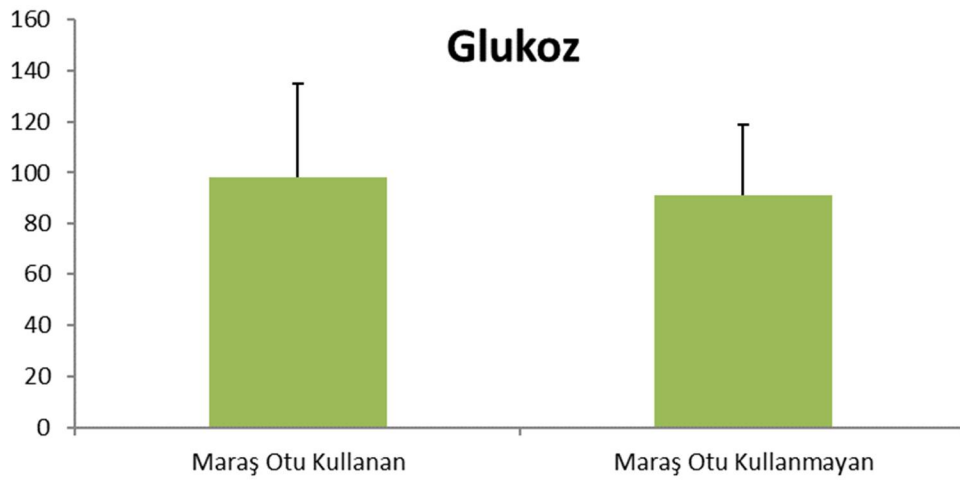
MO kullanan ve kullanmayan kişilerde yaş, vücut kitle indeksi, glukoz, trigliserit, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol, insülin ve HOMA-IR değişimleri Şekil 9-17'de verilmiştir.



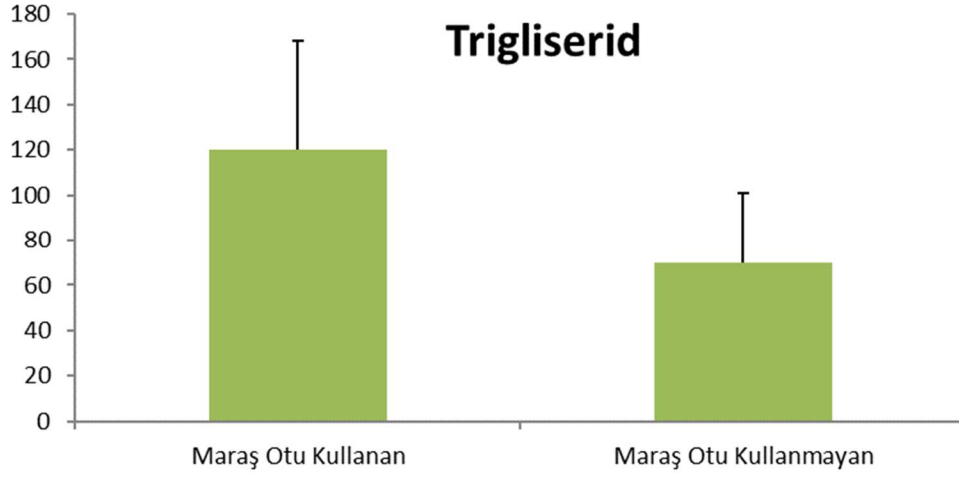
**Şekil 9.** MO kullanan ve kullanmayan kişilerin yaş düzeylerinin değişimleri



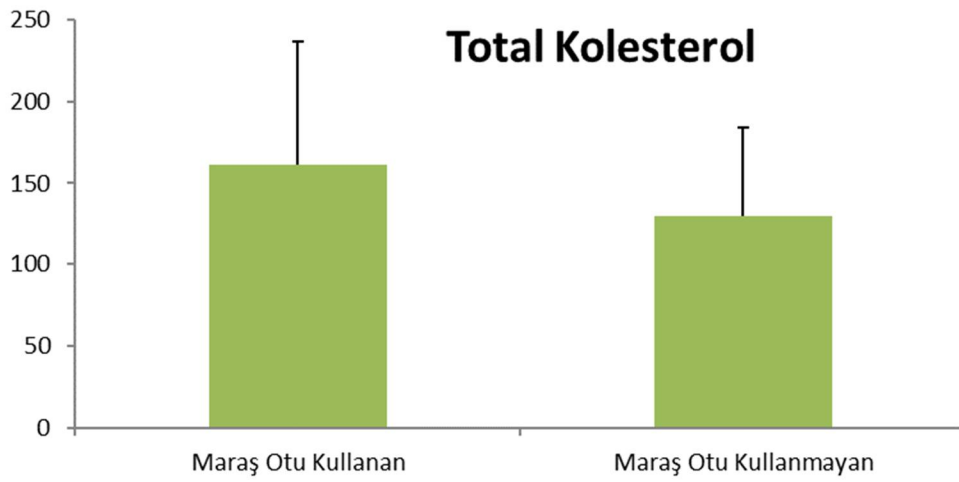
**Şekil 10.** MO kullanan ve kullanmayan kişilerde vücut kitle indeksinin değişimleri



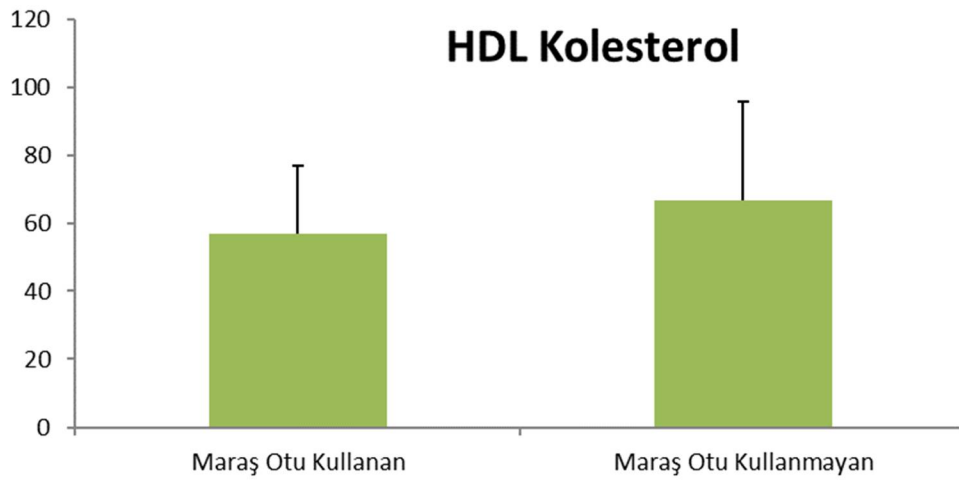
**Şekil 11.** MO kullanan ve kullanmayan kişilerde glukoz düzeylerindeki değişimler



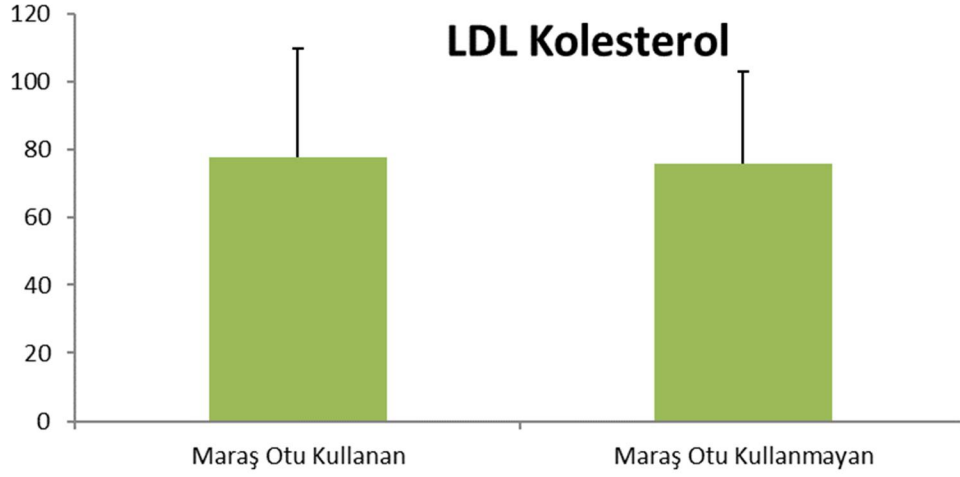
Şekil 12. MO kullanan ve kullanmayan kişilerde trigliserid düzeylerindeki değişimler



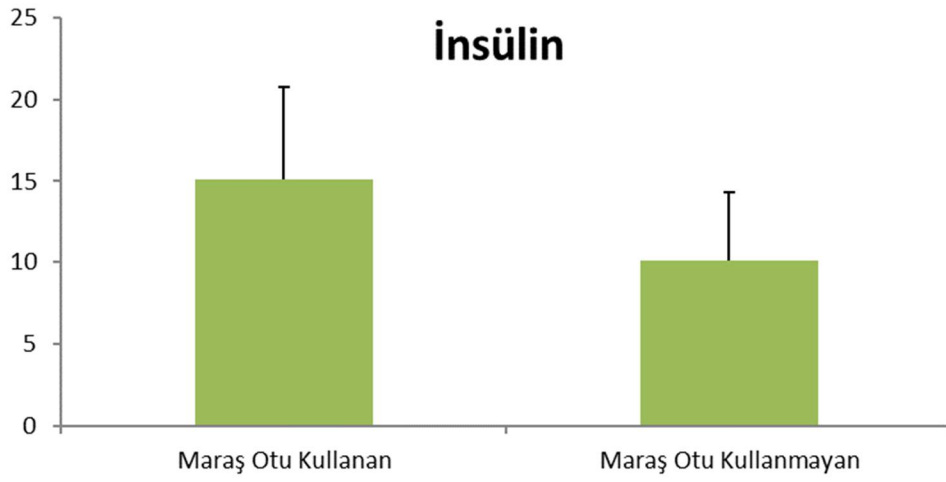
Şekil 13. MO kullanan ve kullanmayan kişilerde total kolesterol düzeylerindeki değişimler



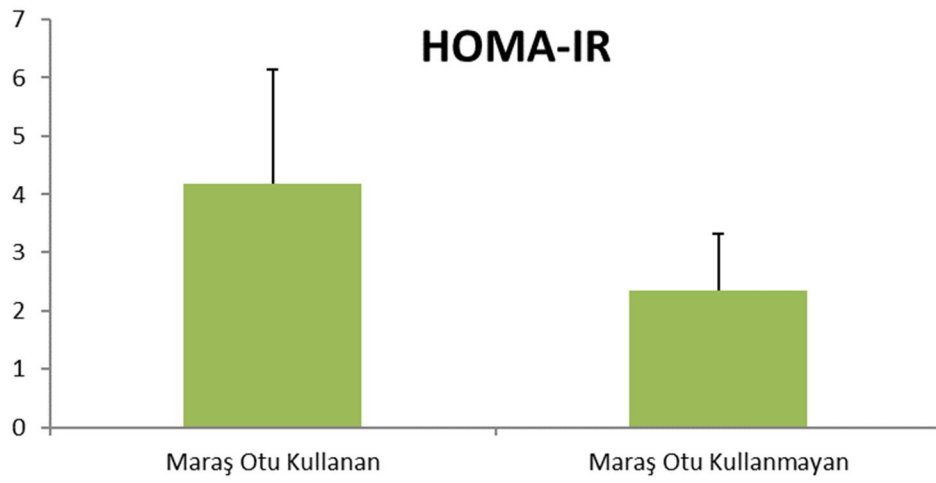
Şekil 14. MO kullanan ve kullanmayan kişilerde HDL Kolesterol düzeylerindeki değişimler



**Şekil 15.** MO kullanan ve kullanmayan kişilerde LDL Kolesterol düzeylerindeki değişimler



**Şekil 16.** MO kullanan ve kullanmayan kişilerde insülin düzeylerindeki değişimler



**Şekil 17.** MO kullanan ve kullanmayan kişilerde HOMA-IR düzeylerindeki değişimler



## 5. TARTIŞMA

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması başka bir anlatımla glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin direnci primer olabileceği gibi başlangıçta azalmış insülin salgılanmasına sekonder olarak gelişen bir hiperinsülinemiye bağlı olabilir. İnsülin direnci, insüline bağımlı olmayan diyabetin (NIDDM) ve kardiyovasküler hastalıkların önemli bir klinik göstergesi sayılmaktadır. Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozular. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz kullanımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1,5-2,0 kat yüksek bir seviye oluşur (69). Bu hiperinsülinemik kompensasyon sürecindeki beta hücrelerinde başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat beta hücresinde fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısı da giderek azalmakta ve diabet ortaya çıkmaktadır. Prospektif çalışmalar insülin direnci olan bireylerde sonunda glukoz intoleransı veya insüline bağımlı olmayan diyabetin geliştiğini göstermektedir. İnsülin direnci tip 2 diabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal OGTT'si olan sağlıklı bireylerin %25'inde (70) ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların da %25'inde insülin direnci saptanmıştır (71). 1936'da Himsworth insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan iki tip diyabetik hastanın bulunduğunu ileri sürerek insülin direnci kavramını ilk kez gündeme getirmiştir. Daha sonra 1988'de Reaven şişmanlık, diabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının tesadüften öte bir sıklıkta aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürerek insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL-kolesterol konsantrasyonu, hipertansiyon ve koroner hastalıktan oluşan insülin direnci sendromunu tarif etmiştir (72). Bunlar arasından özellikle insüline bağımlı olmayan diabet, esansiyel hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı önemi giderek artan morbidite ve mortaliteden sorumlu olmakla birlikte (71) yine de insülin

direnci ile bunlar arasındaki bağıntıya ilişkin bir çok konu henüz açıklığa kavuşmamıştır (72). Sözelimi relatif hiperinsülinemi ve insülin direnci sendromuna ilişkin diğer özellikler sağlıklı görünümdeki kişilerin bir bölümünde belirlenebilirken (73) insülin rezistansının prevalansı bilinmemektedir. İnsülin rezistansının iyi bir şekilde tanımlanmamış oluşu klinikte kullanımını sınırlamaktadır (74). İnsüline karşı duyarlılık, normal glukoz toleranslı ve görünürde sağlıklı insanlarda bile çok geniş bir aralıkta (3-4 kat) dalgalanmaktadır (71). Ayrıca insülin duyarlılığının önemli bir belirleyicisi olan vücut yağı olguların sadece üçte birinde insülin direnci ile ilişkili bulunurken intra abdominal yağ dokusu olguların büyük bir çoğunluğunda insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Bir çok kalıtsal ve edinilmiş faktör insülin duyarlılığını etkileyebilir (75). Bunlardan bazıları örneğin cinsiyet kaçınılmazdır. Yine de bölgesel adipozite, iskelet kası kitlesi ve fizik kondisyon durumu ile bağıntılı bazı faktörler potansiyel olarak modifiye edilebilecek özelliklerdir. Puberte ve gebelik (ikinci ve üçüncü trimestreler) ile ilişkili hormonal değişimler insülin gereksiniminde sıklıkla önemli artışlara neden olurlar. Yaşlanmanın insülin duyarlılığı üzerine etkisi tartışmalıdır (76).

Ülkemizde özellikle Kahramanmaraş ve çevresindeki illerde yaygın olarak kullanılan bir dumansız tütün çeşidi olan MO önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımızda bulunmaktadır. Yöre insanı MO'yu; ucuz, kolay ulaşılabilir olması, uyuşturucu etkisinin sigaradan daha fazla olması ve sigarayı bırakmak için alternatif bir madde olması nedeniyle tercih etmektedir.

Sigara içenlerde vücut ağırlığı ve yağ dağılımını etkileyen patofizyolojik faktörler hakkındaki bilgiler yeterli olmamakla birlikte sigaranın enerji kullanımını artırdığı ve iştahı baskıladığı bilinmektedir. Bunu destekleyecek şekilde çeşitli kesitsel çalışmalarda sigara içenlerin içmeyenlere göre daha az kilolu olduğu gösterilmiştir (90). Çalışmamızda 5 yıl boyunca günde 1 paket MO kullananların vücut ağırlığı kullanmayanlardan dahaz az çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum MO kullanan kişilerin sağlıksız beslenme, alkol kullanımı ve/veya fiziksel aktivite azlığı ile açıklanabilir.

MO kullanımı ile insülin direnci parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda, MO kullanımı ile insülin direnci arasında bir ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda MO kullanımının, insülin ve HOMA değerlerini arttırdığı ve insülin direncini geliştirdiği ortaya çıkmıştır. MO kullananlarda artan insülin direnci ve olası artmış plazma katekolamin düzeyleri ile ilişkili olabilir. Ancak, çalışmamızda MO'nun doz ve süre kullanımına bağlı olarak parametrelerin düzeylerindeki değişimleri inceleyemedik. Üstelik MAO ilgili bir çalışmada olmadığı için karşılaştırma yapamadık. Çalışmalar sigara kullanım süre ve dozu arttıkça insülin direncinin geliştiğini göstermektedir (96).

Sigara kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz için major risk faktörüdür (97). Sigara içenlerin içmeyenlerle karşılaştırıldığı pek çok çalışmada (94,95, 98, 94-103) sigara içenlerin hiperinsülinemik ve insülin rezistan olduğu, bu değişikliklerin dislipidemi (104) ve endotel disfonksiyonuna (105) yol açtığı ortaya çıkarılmıştır. Faccihini ve arkadaşlarının (94) 1992'de yaptığı, sigara içmeyenlerle içenleri karşılaştırdıkları çalışmada sigara içenlerin hiperinsülinemik ve insülin rezistan olduğu gösterilmiştir. Diyabet ve bozulmuş açlık şekeri olan kişilerin dışlanmış olduğu ülkemizde yapılan bir çalışmada sigara içiciliğinin HOMA-IR'ını kadınlarda etkilemediği, erkeklerde azalttığı tespit edilmiştir (106). Kesitsel bir diğer TEKHARF çalışmasında da bu bulgu doğrulanmıştır (107).

İnsülin direncindeki artış karbonhidrat vücut metabolizmasında bozukluklara, hipertansiyona ve dislipidemiye neden olabilmektedir. Çalışmamızda MO kullanan kişilerdeki glukoz düzeyleri kullanmayanlara göre yüksek olması, MO kullanımı kan glukoz dengesini etkiliyor olmasından kaynaklanabilir. Aterojenik dislipidemi olarak da adlandırılan trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, LDL kolesterol seviyesinin artışı insülin direnci ile birlikte bulunabilir. Sigara içenlerin yüksek plazma trigliserid ve düşük HDL kolesterol seviyesine sahip oldukları bilinmektedir (108-110). Sigara içenlerde hem insülin direnci hem de dislipidemi olduğundan kardiyovasküler hastalık riski bu kişilerde artmıştır (111). Bizim çalışmamızda MO kullananlarda LDL kolesterol yüksek ve HDL kolesterol düşük bulundu ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum MO kullanan kişilerde artmış insülin direncinin dislipidemiye neden olabileceğini düşündürmektedir. Üstelik, çalışmamızda MO kullananlarda trigliserid seviyesi anlamlı derecede yüksekti. Sigarayla yapılan bazı çalışmalarda, sigara içenlerde trigliserid yüksekliği saptanırken, bazı çalışmalarda sigara içenlerde trigliserid seviyesi düşük bulunmuştur (94). Gerek sigara gerekse MO kullananlarda trigliserid seviyesindeki değişimler yaşam tarzına, genetik yatkınlığa ve beslenme alışkanlıklarına da bağlı olabilir.

Çalışmamızda MO kullanımını objektif olarak belirleyebilmek için çalışma gruplarında üriner kotin seviyesi ve kandaki nikotin miktarının ölçülmemiş olması, MO kullanan grupta ot kullanım süresinin (5 yıl/günde 1 paket) az olması, göreceli olarak az sayıda vaka alınmış olup daha büyük ölçekli çalışmalarla verilerimizin desteklenmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

MO kullanımını ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için MO kullanan ve kullanmayan iki grubun karşılaştırıldığı çalışmamızda, MO kullanan ve kullanmayan grup arasında MO içiciliği ile insülin direnci bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). Çalışmamızda MO kullananlarda glukoz, trigliserid ve insülin düzeyleri HOMA-IR ile ilişkili bulundu ( $p<0,05$ ). HDL kolesterol seviyeleri MO kullanan grupta kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Buradan çıkarttığımız sonuç; MO kullanan kişilerde insülin direnci artmaktadır. İleri yaş, obezite, bozulmuş açlık glukozu gibi insülin direncine neden olan diğer faktörlerin varlığında MO kullanılması insülin direncini arttırmaktadır.

MO kullanımının insülin direnci ve ilişkili hastalıklar üzerindeki etkileri tam olarak açıklık kazanmış değildir. Bu nedenle bu etkilerin daha net bir şekilde ortaya konulabilmesi için benzer hasta popülasyonlarında kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Gagliardino JJ. Physiological endocrine control of energy homeostasis and postprandial blood glucose levels. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9(2):75–92.
2. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997;5:117–269.
3. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulindependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989;38:387–395.
4. DeFronzo RA, Ferrannini E. Regulation of hepatic glucose metabolism in humans. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1987;3:415–459.
5. Katz LD, Glickman MG, Rapoport S, Ferrannini E, DeFronzo RA. Splanchnic and peripheral disposal of oral glucose in man. *Diabetes* 1983;32:675-679.
6. Goldstein BJ. Insulin Resistance as the Core Defect in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:3-10.
7. Aus TA, Crowther NJ. Body fat distribution and insulin resistance. *SAMJ* 2005;11 :878-880.
8. Köksal N, İnanç F, Kılınç M. Sigara ve dumansız tütün (Maraş otu) kullananlarda serum adenozin deaminaz düzeyleri. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2004;2;7-11.
9. Nağaş S. Maraş otu kullanımının mikronükleus düzeyine etkisi (Yüksek Lisans Tezi) Kahramanmaraş: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü 2006.
10. Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:667-75.
11. Weitkunat R, Sanders E, Lee PN. Meta-analysis of the relation between European and American smokeless tobacco and oral cancer. *BMC Public Health* 2007;7:334.
12. Hoffmann D, Djordjevic MV. Chemical composition and carcinogenicity of smokeless tobacco. *Adv Dent Res* 1997;11:322-9.
13. Öztuna F. Sigaranın hücresel etkileri. *Akciğer arşivi* 2004;2:111-6. 28.
14. Aral M, Ekerbicer HC, Celik M, Ciragil P, Gul M. Comparison of effects of smoking and smokeless tobacco “Maras Powder” use on humoral immune system parameters. *Mediators Inflamm* 2006;2006:85019.

15. Güven A, Köksal N, Büyükbeşe MA, et al. Effects of using a different kind of smokeless tobacco on cardiac parameters: "Maraş Powder". *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3: 230-235.
16. Erenmemişoğlu A, Üstün H, Kartal M. Carcinoma of buccal mucosa in smokeless tobacco users: a preliminary study of the use of cytology for early detection. *Cytopathology* 1995;6:403-408.
17. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004;291:1238–1245
18. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197–209.
19. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr;87(4):801-9.
20. Ersoy C. Sigaranın endokrin sistem üzerine etkileri. *Sigara ve Sağlık.* (Ed.Özyardııcı N.) sayfa 194-205 Bursa 2002.
21. Potter BK, Pederson LL, Chan SS, Aubut JA, Koval JJ. Does a relationship exist between body weight, concerns about weight, and smoking among adolescents? An integration of the literature with an emphasis on gender. *Nicotine Tob Res* 2004;6(3):397– 425.
22. Bamia C, Trichopoulou A, Lenas D, Trichopoulos D. Tobacco smoking in relation to body fat mass and distribution in a general population sample. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1091– 6.
23. Chiolero A, Jacot-Sadowski I, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Association of cigarettes daily smoked with obesity in a general European adult population. *Obes Res* 2007;15(5):1311– 8.
24. Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45(5):405–13.
25. Houston TK, Person SD, Pletcher MJ, Liu K, Iribarren C, Kiefe CI. Active and passive smoking and development of glucose intolerance among young adults in a prospective cohort: CARDIA study. *BMJ* 2006;332:1064 –9.
26. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985 Jul;28(7):412-9.
27. Azkan, N. Tütün. *Sigara ve sağlık*, s.3-6, Bursa, 2002. 28. World Health Organization. The History of Tobacco. <http://www.who.int/tobacco/en/atlas2.pdf> (Erişim tarihi: 10.10.2017).

28. Pagano A, Gubner N, Le T, Guydish J. Cigarette smoking and quit attempts among Latinos in substance use disorder treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2018 Jan 15:1-8.
29. Bilgiç N, Günay T. Evaluation of effectiveness of peer education on smoking behavior among high school students. *Saudi Med J*. 2018 Jan;39(1):74-80.
30. Uzunca G. Tütünün tarihi: Sigara ve sağlık, s. 22-29, Bursa, 2002.
31. Sapan H. Türk tütününde fiyatlandırma politikası. Edirne: Trakya Üniversitesi Sosyal
32. Bilimler Enstitüsü İktisat Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi; 1997
33. Yılmaz F. Tütünün macerası. *Tombak Dergisi* 2000; 33: 83-7.
34. Barış İ. Tütün kullanımının tarihçesi. Toraks Derneği Merkezi Kursları: Tütün Kontrol
35. Uzmanlığı, Ankara, 2003.
36. Peçevi İ. Peçevi tarihi (Çeviri: Uraz M). Neşriyat Yurdu Yayınları, s.196-7, İstanbul, 1968.
37. Yılmaz F. Tütünün macerası II. *Tombak Dergisi* 2000; 34: 24-30.
38. Asut, A. Sigara ve hekim. *Türk Tabipleri Birliği Yayınları*, Ankara, 1993
39. Beyer J, Waverly I. Tobacco control policy. Strategies, successes and setbacks. The World Bank, 2003; 1-12.
40. Mackay J, Eriksen M. The tobacco atlas. World Health Organization. 4. Female smoking, pp.26-7, USA, 2002. <http://www.who.int/tobacco/en/atlas8.pdf> (Erişim tarihi: 18.10.2017).
41. Arbak P, Erdem F, Karacan Ö, Özdemir Ö. Düzce lisesi öğrencilerinde sigara alışkanlığı. *Solunum* 2000; 17-21.
42. Küresel yetişkin tütün araştırması. TÜİK haber bülteni 2008; sayı: 73-2009 [www.tuik.gov.tr](http://www.tuik.gov.tr) (Erişim tarihi:10.08.2017)
43. Pryor WA, Stone K, Latha MS, Vijayammal PL, Kurup PA. Oxidants in cigarette smoke radicals, hydrogen peroxide, peroxynitrate and peroxynitrite. *Ann NYAC Sci* 1996; 686: 12-27.
44. Witztam J, Moore M, Falsom AR, Barnes RW, Eckfeldt JH. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet Pres* 1994; 344: 793-95.
45. Zevin S, Saunders S, Gourlay SG, Jacob P, Benowitz NL. Cardiovascular effects of carbon monoxide and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1633-8.
46. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk Factors Atherosclerotic Disease. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P. *Heart Disease* 6 th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2001;1010-40.
47. Shapiro SD. The macrophage in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:29-32.

48. Erenmemisoglu A. Re: Turkish smokeless tobacco "Maras powder". *Prev Med* 1999; 28:616-7.
49. Erenmemisoglu A, Tekola Y, Kartal M, Kurucu S. The use of a smokeless tobacco in our country 'Maras Powder'. *Doga-Turk J Med Sci* 1992;16: 567-76.
50. Kafas A. Kahramanmaraş il merkezinde tüketicilerin sigara ve MO kullanımını etkileyen faktörlerin analizi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tarım Ekonomisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş, 2011.
51. Sucaklı MH, Kahraman H, Çelik M, Keten HS. An evaluation of knowledge, attitudes and behavior regarding smoking and smokeless tobacco (Maras Powder) use among high school children. *Gaziantep Med J* 2015;21(4):225-232.
52. Keten HS. Kronik hastalığı olan hastaların sigara ve maraş otu kullanımını konusunda bilgi tutum ve davranışları. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Kahramanmaraş, 2013.
53. Aral M, Ekerbicer H, Celik M, Ciragil P, Gul M. Comparison of effects of smoking and smokeless tobacco "Maras powder" use on humoral immune system parameters. *Mediators Inflamm*. 2006; 3:85019.
54. Erenmemisoglu A, Kartal M, Üstün H. Carcinoma of buccal mucosa in smokeless tobacco users: A preliminary study of the use of cytology for early detection. *Cytopathology* 1995; 6:403-8.
55. Ozkul Y1, Erenmemisoglu A, Cucer N, Menevse A, Saatci CA. Sister-chromatid exchange inducing effect of smokeless tobacco using on T-lymphocyte chromosomes. *Mutat Res*. 1995 Apr;334(2):209-12.
56. Özkul Y, Dönmez H. Erenmemisoglu A, Demirtas H, İmamoglu N. Induction of micronuclei by smokeless tobacco on buccal mucosa cells of habitual users. *Mutagenesis* 1997; 12:285-287.
57. Ekerbiçer H, Aral M, Çelik M, Çıragil P. Farklı tütün kullanım şekillerinin humoral immün sistem parametrelerine etkilerinin karşılaştırılması. 8. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, Diyarbakır, Türkiye, 23-28 Eylül 2002.
58. Kurtul N, Arıcan A. Serum lipid peroxidation in *Nicotiana rustica* L. users. *Proceedings of ICNP, Trabzon, Turkey, 2002*.
59. Güven A, Köksal N, Büyükmese MA, Çetinkaya A, Sökmen G, Aksu E, Çağlayan CE.



60. Effects of using a different kind of smokeless tobacco on cardiac parameters: "Maras powder". *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3:230-5.
61. Kılınç M, Okur E, Yıldırım I, İnanç F, Kurutas EB. The investigation of the effect of Maras powder (smokeless tobacco) on hematological parameters. *Turk J Haematol* 2004; 21:131-6.
62. Köksal N, Güven A, Çetinkaya A, Büyükmeşe MA. Dumansız tütün "Maraş Otu" kullanımının solunum fonksiyonları üzerine olan etkileri. *Akciğer Arşivi* 2004; 5:174-8.
63. Keten D, Keten HS, Goktas MT, Ucer H, Ersoy O, Celik M. Oral Candida carriage and prevalence of Candida species among Maras powder users and non-users. *J Oral Pathol Med* 2015;44(7):502-6
64. Kılınç M, Okur E, Kurutas EB, Güler FI, Yıldırım I. The effects of maras powder (smokeless tobacco) on oxidative stres in users. *Cell Biochem Funct* 2004; 22:233-6.
65. Sucakli MH, Ozkan F, İnci MF, Celik M, Keten HS, Bozoglan O. Effects of smokeless
66. tobacco (Maras powder) use on carotid intima media thickness. *Med Sci Monit.* 2013;19:859-864.
67. Kurtul N, Çıl MY, Paçacı SD. Serum total sialic acid levels in smokers and users of smokeless tobacco in from of oral powder (Maras powder). *J Biomed Sci* 2005;12:559-63.
68. Sönmez Tİ. Maraş Otu kullananlarda tiroid hastalığı sıklığı. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş, 2009.
69. Cerit M. Maraş Otu ve sigara kullanımının sağlıklı erkeklerde böbrek fonksiyonlarına etkisi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş, 2010.
70. Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology*. 7th ed, New York, Mc Graw Hill, 2004: 660-666.
71. Henquin JC. *Cell Biology of Insulin Secretion*. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Diabetes Mellitus*. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 83-102.
72. Sanz N, Quock C, Greenspan FS, Karam JH. Decreased serum C-peptide-to-insulin molar ratios after oral glucose in hyperthyroidism. *Diabetes Care*. 1987;10(4):542.

73. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;20:665-679.
74. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. *N Engl J Med* 1999;341:248-257.
75. Bolu E. İnsülin Etkisi ve İnsülin Direnci Mekanizmaları. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004:47-69.
76. Kahn CR, Saltiel AR. The Molecular Mechanism of Insulin Action and the Regulation of Glucose and Lipid Metabolism. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Diabetes Mellitus*. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:145- 164.
77. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathologie Biologie*, 2006;54:375-386.
78. Karşıdağ K. İnsülin Direnci Mekanizmaları. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet. Haziran 2004, cilt:1 Sayfa:15-17.
79. Yumuk V. Yağ ve kas dokuda insülin direnci. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004: 79- 80.
80. Marini MA, Fiorentino TV, Succurro E, Pedace E, Andreozzi F, Sciacqua A, Perticone F, Sesti G. Association between hemoglobin glycation index with insulin resistance and carotid atherosclerosis in non-diabetic individuals. *PLoS One* 2017;12(4):e0175547.
81. Hawkins M, Rosetti L Insulin Resistance and Its Role in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Diabetes Mellitus*. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 425-441.
82. Lauro D, Kido Y, Castle AL, Zarnowski MJ, Hayashi H, Ebina Y, Acilci D. Impaired glucose tolerance in mice with a targeted impairment of insulin action in muscle and adipose tissue. *Nature Genetics*, 1998;20:294-98.
83. Matta J, Mayo N, Dionne IJ, Gaudreau P, Fulop T, Tessier D, Gray-Donald K, Shatenstein B, Morais JA. Muscle Mass Index and Animal Source of Dietary Protein Are Positively Associated with Insulin Resistance in Participants of the NuAge Study. *J Nutr Health Aging*. 2016 Feb;20(2):90-7.
84. Karşıdağ K. Karaciğer ve Beta Hücrelerinde İnsülin Direnci.1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004:75-77.

85. Gnudi L, Shepherd PR, Kahn BB. Over-expression of GLUT4 selectively in adipose tissue in transgenic mice: implications for nutrient partitioning. *Proc Nutr Soc* 1996;55(1B):191-9.
86. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Non alcoholic fatty liver disease: Predictors of steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterol.* 2001;121:91-100.
87. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22:1462-70.
88. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust.* 1998;169:537-40.
89. Wallace JM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-1495.
90. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412- 419.
91. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5457-64.
92. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)) comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;47:177-84.
93. Hatun Ş.Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. *Turk J Endocrinol Metab* 2003; 7(2): 23-6.
94. Ersoy C. Sigaranın endokrin sistem üzerine etkileri. *Sigara ve Sağlık.* (Ed. Özyardııcı N.) sayfa 194-205 Bursa 2002.
95. Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45(5):405–3.
96. Houston TK, Person SD, Pletcher MJ, Liu K, Iribarren C, Kiefe CI. Active and passive smoking and development of glucose intolerance among young adults in a prospective cohort: CARDIA study. *BMJ* 2006;332:1064 –9.
97. Canoy D, Wareham N, Luben R, et al. Cigarette smoking and fat distribution in 21,828 British men and women: a population-based study. *Obes Res* 2005;13(8):1466 –75.
98. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992;339:1128 –30.

99. Ronnema T, Ronnema EM, Puukka P, Pyorala K, Laakso M. Smoking is independently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men. *Diabetes Care* 1996;19(11):1229-1232.
100. Aydın Y, Acar E, Titiz H, Önder E, Gür M. Genç Sağlıklı Kişilerde Kısa Dönem Sigara Kullanımının Metabolik Sendrom arametreleri Üzerine Etkisi. *Abant Med J* 2014;3(3):226-232.
101. Kannel WB. Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J* 1981;101:319–28.
102. Assali A.R, Beigel, Y, Schreiberman, R, Shafer, Z, Fainaru, M. Weight gain and insulin resistance during nicotine replacement therapy. *Clin. Cardiol* 1999;22:357-360.
103. Attvall S, Fowelin J, Lager I, Von Schenck H, Smith U. Smoking induces insulin resistance—a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 1993;233:327–332.
104. Hautanen A, Adlercreutz H. Hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and exaggerated adrenal androgen response to adrenocorticotropin in male smokers. *Diabetologia* 1993;36:1275–81.
105. Janzon L, Berntorp K, Hanson M, Lindell SE, Trelle E. Glucose tolerance and smoking: a population study of oral and intravenous glucose tolerance tests in middle-aged men. *Diabetologia* 1983;25:86–8.
106. Targher G, Alberiche M, Zenere MB, Bonadonna RC, Muggeo M, Bonora E. Cigarette smoking and insulin resistance in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3619–24.
107. Kong C, Nimmo L, Elatrozy T, Anyaoku V, Hughes C, Robinson S, Richmond W, Elkeles RS. Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidemia and early atherosclerosis in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2001;156:373–378.
108. Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med* 1992;231:25–30.
109. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. *J Clin Invest* 1996;97:2601–10.

110. Onat A, Hergenç G, Türkmen S, Yazıcı M, Sarı İ, Can G. Discordance between Insulin resistance and metabolic syndrome: features and associated cardiovascular risk in adults with normal glucose regulation. *Metabolism* 2006;55:445-52.
111. Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Özhan H, Esen AM, Karabulut A, Albayrak S, Can G, Keleş İ. Association between mild renal dysfunction and insulin resistance, metabolic syndrome or its components in a random nondiabetic population sample. *Kidney BP Res* 2007; 30:88-96
112. Willett W, Hennekens CH, Castelli W, Rosner B, Evans D, Taylor J, Kass EH. Effects of cigarettes smoking on fasting triglyceride, total cholesterol, and HDL cholesterol in women. *Am Heart J* 1983;105:417-21.
113. Clarke WR, Srinivasan SR, Shear CL, Hunter SM, Croft JB, Weber LS, Berenson GS. Cigarette smoking initiation and longitudinal changes in serum lipids and lipoproteins in early adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1986;124:207-219.
114. Craig WY, Palomaki GR, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989;298:784-8.
115. Jeppesen J, Hein OH, Suadicani DD, Gyntelberg F. Low triglycerides-high-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 2001;161:361-416.

## 8. ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Şekil 1.</b> İnsülin molekülünün yapısı (67) .....	11
<b>Şekil 2.</b> İnsülin reseptörü (67).....	13
<b>Şekil 3.</b> İnsülinin sinyal iletiminde kullandığı yolaklar (67) .....	14
<b>Şekil 4.</b> ISR-1 vasıtasıyla insülin reseptör sinyali (67).....	14
<b>Şekil 5.</b> İnsülinin metabolik etkileri .....	16
<b>Şekil 6.</b> İnsülin direnci modeli (67).....	17
<b>Şekil 7.</b> İnsülin Direncinde Gelişen Metabolik Olaylar (67).....	18
<b>Şekil 8.</b> İnsülin Direncinin Nedenleri ve Sonuçları (67).....	20
<b>Şekil 9.</b> MO kullanan ve kullanmayan kişilerin yaş düzeylerinin değişimleri .....	29
<b>Şekil 10.</b> MO kullanan ve kullanmayan kişilerde vücut kitle indeksinin değişimleri .....	29
<b>Şekil 11.</b> MO kullanan ve kullanmayan kişilerde glukoz düzeylerindeki değişimler.....	29
<b>Şekil 12.</b> MO kullanan ve kullanmayan kişilerde trigliserid düzeylerindeki değişimler .....	30
<b>Şekil 13.</b> MO kullanan ve kullanmayan kişilerde total kolesterol düzeylerindeki değişimler	30
<b>Şekil 14.</b> MO kullanan ve kullanmayan kişilerde HDL Kolesterol düzeylerindeki değişimler .....	30
<b>Şekil 15.</b> MO kullanan ve kullanmayan kişilerde LDL Kolesterol düzeylerindeki değişimler .....	31
<b>Şekil 16.</b> MO kullanan ve kullanmayan kişilerde insülin düzeylerindeki değişimler.....	31
<b>Şekil 17.</b> MO kullanan ve kullanmayan kişilerde HOMA-IR düzeylerindeki değişimler .....	31

## 9. FOTOGRAFLAR DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Resim 1.</b> Tütün Bitkisi .....	7
<b>Resim 2.</b> MO Paketi .....	7
<b>Resim 3.</b> MO Kullanım Şekli .....	7
<b>Resim 4.</b> Numune Pipetlemesi.....	23
<b>Resim 5.</b> Numunenin Godelere Alınması.....	24
<b>Resim 6.</b> Numunelerin Santrifüj Aşaması.....	24
<b>Resim 7.</b> Kanların Cihaza Konması .....	25
<b>Resim 8.</b> Kanların Cihaza Konması 2 .....	25



## 10. TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Tablo 1.</b> Sigara dumanındaki bazı maddeler .....	5
<b>Tablo 2.</b> Çalışmaya alınmama kriterleri.....	22
<b>Tablo 3.</b> Çalışmaya Katılan Kişilerin Frekansları .....	27
<b>Tablo 4.</b> MO kullanan ve kullanmayanlara ait demografik ve laboratuvar sonuçları .....	27
<b>Tablo 5.</b> İnsülin ile ölçüm parametrelerinin korelasyonları .....	28
<b>Tablo 6.</b> Homo-IR ile diğer ölçüm parametrelerinin korelasyonları .....	28



## 11. EKLER

### KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.03.2017	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<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 checked="" type="checkbox"/>	Başvuru Dilekçesi , Başvuru Formu, BGOF, Özgeçmişler				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 04	Tarih: 14.06.2017	Oturum:2017/10			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/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:	Doç. Dr. Emel ŞAHİN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		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"/>	
BASKAN Doç. Dr. Emel ŞAHİN	Tıbbi Biyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Can ACIPAYAM Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ahmet Çağrı AYKAN Üye	Kardiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Güzen ÖKSÜZ Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Aysegül ERDOĞAN Üye	Halk Sağlığı	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Selma YAMAN Üye	Biyofizik	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Nadire ESER Üye	Farmakoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Adem DOĞANER Üye	Biyostatistik	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Erdiç EROĞLU Üye	Kalp ve Damar Cerrahisi	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Üzm. Ecz. Dilara Algül DOKUMACI Üye	Eczacı	Dilara Eczanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğt. Gör. Ahmet KARATUT Üye	Hukukçu	KSU Pazarcık MYO	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hakan SERBETÇİOĞLU Üye	Mühendis	Mavi-Yeşil Yazılım	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hacı Ömer DOKUMACI Üye	Mühendis	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
SERİİ (VARSA)									

\*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Emel ŞAHİN  
İmza:

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

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sağlıklı Yetişkin Erkek Bireylerde Maraş Otu (ağız otu) Kullanımının İnsülin Direnci Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	68

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Aşağı Yerleşkesi 46000/ K.MARAŞ
	TELEFON	(0344)3003424
	FAKS	(0344)3003409
	E-POSTA	tipkaek@ksu.edu.tr

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	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 checked="" type="checkbox"/>			
- Kan, idrar ve doku gibi biyokimyasal, mikrobiyolojik ve patolojik materyaller ile yapılacak araştırma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. Emel ŞAHİN  
İmza:



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

ASLI GİBİDİR.

NURAY DİRHAN  
Bilgi İşlemci

## 12. ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı** : Okan ALDATMAZ  
**Doğum Yeri** : Merkez/Adana  
**Doğum Yılı** : 1982  
**Uyruğu** : T.C.  
**Yabancı Dili** : İngilizce  
**E-mail** : alperen\_0101@hotmail.com

### ÖĞRENİM BİLGİLERİ

**Lise** : Adana EML  
**Lisans** : KSÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji  
**Pedagojik Formasyon** : KSÜ Eğitim Fakültesi  
**Yüksek Lisans** : KSÜ Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya

### KULLANDIĞIM CİHAZLAR VE PROGRAMLAR

Microsoft Office Programları (Tümü–İyi derecede)

### YAYINLARIM

1-Ünal Öztürk, **Okan Aldatmaz**. *Ritim Bozukluğu Hastalarındaki Tau Proteinleri ve Manoamin Oksidaz Seviyeleri*. [PP3-41], International Biochemistry Congress – 2017 /28 th National Biochemistry Congress, September 2017, Ataturk University, Erzurum