

T.C  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBEZ KİŞİLERDE VE SAĞLIKLI KONTROLLERDE KAN ADMA,  
ADİPONEKTİN, ÇİNKO VE BAKIR DÜZEYLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Arş. Gör. Muhammet ÇELİK**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI**

**Danışman**  
**Prof. Dr. İdris MEHMETOĞLU**

KONYA-2011

T.C  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBEZ KİŞİLERDE VE SAĞLIKLI KONTROLLERDE KAN ADMA,  
ADİPONEKTİN, ÇİNKO VE BAKIR DÜZEYLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Arş. Gör. Muhammet ÇELİK**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI**

**Danışman**  
**Prof. Dr. İdris MEHMETOĞLU**

“Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 10202018 proje numarası ile desteklenmiştir.”

KONYA-2011

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Muhammet ÇELİK tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. İdris MEHMETOĞLU  
Selçuk Üniversitesi İmza

Danışman: Prof. Dr. İdris MEHMETOĞLU  
Selçuk Üniversitesi İmza

Üye: Prof. Dr. Haluk DÜLGER  
Selçuk Üniversitesi İmza

Üye: Doç. Dr. Nilşel OKUDAN  
Selçuk Üniversitesi İmza

Üye: Yrd. Doç. Dr. Sait Sami ERDEM  
Selçuk Üniversitesi İmza

Üye: Yrd. Doç. Dr. Muaz BELVİRANLI  
Selçuk Üniversitesi İmza

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Orhan ÇETİN

## II. ÖNSÖZ

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmaların yürütülmesi, değerlendirilmesi ve ortaya çıkan sorunların aşılması hususlarında yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde pay sahibi olan danışmanım Prof. Dr. İdris MEHMETOĞLU'na;

Yüksek lisans eğitimim süresince, manevi desteklerini ve güler yüzlerini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine, asistanlarına ve laboratuvar çalışanlarına;

Tez çalışmam sırasında bazı analizlerin yapılmasında bana yardımcı olan, Arş. Gör. Dr. Alpaslan TANER'e ve Arş. Gör. Dr. Ekrem ERBAY'a;

Tez çalışmam süresince bana kolaylık sağlayan ve yardımlarını esirgemeyen Uzman Dr. F. Hümeyra YERLİKAYA'ya ve asistan arkadaşlarım Serpil KALAYCI ve Doğan İLHAN'a, ayrıca ismi geçmeyen diğer arkadaşlarıma;

Son olarak, yetişmemde çok büyük emekleri olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, duaları ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim sevgili aileme;

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

### III. İÇİNDEKİLER

II. ÖNSÖZ.....	iii
III. İÇİNDEKİLER .....	iv
IV. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Obezite .....	3
1.1.1. Obezitenin Tanımı .....	3
1.1.2. Obezitenin Sınıflandırılması.....	4
Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre;.....	4
Yağ dağılımına göre; .....	4
Obezitenin başlama yaşına göre; .....	4
Etiyolojik sınıflandırma;.....	4
1.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi .....	5
1.1.4. Obezitenin Etiyolojisi.....	6
Yaş.....	6
Genetik .....	6
Cinsiyet.....	7
Endokrin Hastalıklar.....	7
Beslenme Alışkanlıkları .....	7
Fiziksel Aktivite .....	7
Çevresel Faktörler .....	8
Eğitim Düzeyi.....	8
1.1.5. Obezitenin Komplikasyonları.....	8
Hipertansiyon .....	9
DM ve İnsülin direnci sendromu .....	9
Koroner kalp hastalıkları .....	10
Obstruktif Uyku Apne Sendromu.....	10
Osteoartrit .....	10
Kanser .....	11

1.2. ADMA (Asimetrik Dimetilarjinin) .....	11
1.2.1. ADMA ve Yapısal Özellikleri .....	11
1.2.2. ADMA Sentezi .....	12
1.2.3. ADMA Yıkımı .....	13
1.3. Adiponektin .....	14
1.4. Çinko .....	15
1.4.1. Çinkonun Yapısal Özellikleri .....	17
1.4.2. Çinko Metabolizması .....	18
1.5. Bakır .....	19
1.5.1. Bakırın Yapısal Özellikleri .....	20
1.5.2. Bakır Metabolizması .....	20
2. GEREÇ VE YÖNTEM .....	22
2.1. Gereç .....	22
2.1.1. Obez ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması .....	22
2.1.2. Numunelerin Toplanması .....	22
2.1.3. Kullanılan Reaktifler ve Çözeltiler .....	23
2.1.4. Kullanılan Cihazlar .....	23
2.2. Yöntem .....	24
2.2.1. ADMA Analizi .....	24
Mobil faz solüsyonlarının hazırlanması .....	24
Mobil faz A'nın hazırlanması (82:1) .....	24
Mobil faz B'nin hazırlanması (77:1) .....	24
Mobil Fazların Filtrasyonu ve Degaze Edilmesi .....	24
ADMA Standart Hazırlanması .....	24
Örneklerin Hazırlanması .....	25
Derivatizasyon .....	25
Pompa .....	25
Deteksiyon .....	25
2.2.2. Adiponektin Analizi .....	26

Sonuçların hesaplanması .....	27
Kullanılan Adiponektin kitinin analitik performansı.....	27
2.2.3. Çinko Analizi.....	27
2.2.4. Bakır Analizi .....	28
2.3. İstatiksel Analiz .....	28
3. BULGULAR.....	29
3.1 Obez Kişilere ve Sağlıklı Kontrollere Ait Bulgular.....	29
3.2. Korelasyon Bulgular .....	29
4. TARTIŞMA .....	31
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	31
6. ÖZET .....	36
7. SUMMARY .....	37
8. KAYNAKLAR .....	38
9. ÖZGEÇMİŞ .....	48

#### IV. SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ADMA</b>	: Asimetrik dimetilarjinin
<b>AN</b>	: Adiponektin
<b>VKİ</b>	: Vücut kütle indeksi
<b>BKO</b>	: Bel kalça oranı
<b>°C</b>	: Derece
<b>cDNA</b>	: Komplementer DNA
<b>dk</b>	: Dakika
<b>DDAH</b>	: Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz
<b>DETAE</b>	: Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü
<b>DiE</b>	: Devlet istatistik enstitüsü
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ELISA</b>	: Enzim İşaretli İmmün Ölçüm
<b>g</b>	: Gram
<b>HMW</b>	: Yüksek moleküler ağırlıklı
<b>HPLC</b>	: Yüksek çözünürlüklü sıvı kromatografisi
<b>İ.Ü.</b>	: İstanbul Üniversitesi
<b>LMW</b>	: Düşük moleküler ağırlıklı
<b>L-NMMA</b>	: N-monometil-L-arjinin
<b>µl</b>	: Mikrolitre
<b>M</b>	: Molar
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mM</b>	: Milimolar
<b>MMA</b>	: Monometil arjinin
<b>MMW</b>	: Orta moleküler ağırlıklı
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentaz
<b>eNOS</b>	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
<b>iNOS</b>	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
<b>nNOS</b>	: Nöranal nitrik oksit sentaz
<b>OA</b>	: Osteoartrit
<b>OPA</b>	: O-fitaldehit
<b>OSA</b>	: Obstruktif uyku apnesi
<b>PRMT</b>	: Protein arjinin metil transferaz
<b>SDMA</b>	: Simetrik dimetil arjinin
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>TZD</b>	: Tiazolidinedion
<b>VKİ</b>	: Vücut kütle indeksi
<b>WHO</b>	: Dünya sağlık örgütü



## 1. GİRİŞ

Obezite günümüzde, gelişmiş ve hatta gelismekte olan ülkelerin karşı karşıya bulunduğu en ciddi halk sağlığı sorunlarından biridir. Fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olması, iş gücünü azaltması, ülke ekonomisini etkilemesi ve kişiyi toplumdun soyutlaması nedeniyle sosyal bir sorundur. Sedanter hayatın verdiği rahatlık ve fiziksel aktivitelerin azalması, hazır gıdalara yöneliş, besin tüketim şekli ve çabuk yeme alışkanlıkları, fazla kilolu ve obezlerin artışına neden olmaktadır (Bağrıaçık ve ark 2003).

Obezitenin kronik ve dejeneratif hastalıklara yol açtığı ve bu hastalıklardan ölenlerin şişmanlar arasında daha çok görüldüğü bilinmektedir (Bertan ve ark 1997). Dünya Sağlık Örgütü tarafından, obezite; 1997 yılında tüm dünya ülkelerine, önlenmesi gereken bir hastalık olarak rapor edilmiştir. Avrupa ülkelerinden 24 tanesi 1999 yılında bir araya gelerek Milano Deklarasyonu yayınlamıştır. Bu deklarasyonla ortak çalışma ve önlem planları belirlenmiştir (Bağrıaçık ve ark 2003).

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), endotelial hücrelerden sentezlenen, idrar, plazma ve dokularda bulunan, L arjinin aminoasidinin guanido analogudur. Nitrik oksit sentazın (NOS) endojen kompetatif inhibitörüdür. ADMA yüksekliği nedeniyle inhibe olan NOS, nitrik oksit (NO) sentezinin azalmasına neden olmaktadır. Azalan NO' ya bağımlı vazodilatasyon, aterosklerotik hastalıklarda erken indikatör olarak kabul edilmektedir (Dusting ve ark 1998). İnsanlarda ADMA yüksekliği ilk kez böbrek yetmezliği olan bireylerde saptanmıştır. Bugün, pek çok hastalık durumunda ADMA seviyesinin yükseldiği bilinmektedir (Boger ve ark 2000).

Beyaz adipoz doku en büyük enerji deposu olup enerji homeostazisi için oldukça önemlidir. Aşırı beslenme durumunda enerjiyi trigliseridler şeklinde depolayan beyaz adipoz doku ile obezite ilişkili sağlık problemleri arasında bağlantı bulunmaktadır. Çok sayıda hormon tarafından kontrol edilen beyaz adipoz doku aynı zamanda çok sayıda biyolojik aktif adipokin salgılayan önemli bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Bu adipokinlerden adiponektin (AN) antidiabetik ve antiaterojenik etkilerinden dolayı ilgi çekmekte ve diabet ile metabolik sendromda yeni terapötik bir araç olması ümit edilmektedir (Scherer ve ark 1995, Yamauchi ve ark 2001, Chandran ve ark 2003).

AN'i kodlayan cDNA ilk olarak 1995'de tanımlanmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar ve lipid metabolizmasında pleiotropik etkileri bulunan antidiabetik sınıftan tiazolidinedionların (TZD) AN'in aktif formlarının seviyesinde artışa neden olduğu bilinmektedir (Maeda ve ark 1996).

AN beyaz ve kahverengi adipoz dokudan salgılanır ve yapısal olarak kompleman 1q'a benzemektedir. Üç büyük oligomerik formu bulunmaktadır. Bunlar; düşük-moleküler ağırlıklı (LMW), orta moleküler ağırlıklı (MMW) ve yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) AN'dirler. AN'in plazma konsantrasyonu vücut kitle indeksi ile negatif korelasyon gösterir (Matsuwaza 2005).

İnsanlar için çinkonun önemi 1960'larda belirlenmiştir. Geçen 45 yıl boyunca çinko eksikliği pek çok hastalığın nedeni olarak ortaya çıkmıştır. Saç dökülmesi, tat ve koku algılamada azalma, vitamin A ve tiroid hormonu metabolizmasındaki gerileme, yaraların iyileşmesinde gecikme, zayıf iştahlılık, immün sistemdeki zayıflık ve siroz gibi birçok hastalığın bulguları çinko eksikliğine dayanmaktadır (Baykut ve ark 1990, Berber 2003).

İnsan vücudunun tüm ağırlığının % 99'unu major elementler oluşturmaktadır. Buna ek olarak çok sayıda eser elementler bulunmaktadır. Eser elementlerin asıl işlevi enzim sistemleriyle ilgilidir. Metal iyonları aktive eden enzimlerde kofaktör olarak rol oynadıkları gibi metalloenzimlerin yapısal içeriğinde de yer alırlar. Bunlardan Zn bütün metabolik yollarda rol oynayan 300'den fazla enzimin temel komponentidir (Cousins ve ark 1983, Fischer ve ark 2004).

Çinko insan ve hayvan metabolizmasında çeşitli metalloenzimler ve çinko bağımlı enzimler aracılığı ile normal büyüme ve gelişmede çok önemli rol oynar. Hücre büyümesi, bölünme ve farklılaşmasında yeralan Zn' nin özellikle bebeklik, çocukluk, adolösan ve hamilelik gibi hücre üretiminin arttığı hızlı büyüme dönemlerinde çok önemli olduğu gösterilmiştir (Osendarp ve ark 2003, Tanzer ve ark 2004).

Bakır organizmada bulunan ve bazı enzimlerin yapısında yer alan esansiyel bir eser elementtir. Bakır iyonları serbest radikal hasarının ortaya çıkmasında katalizör rolü oynayabilirler. Redoks aktive edici bir metal olduğu için oksidatif stres üzerine etkisi söz konusudur (Atkins ve Jones 1999).

İnsanda bakır düşüklüğünün kalp ritmi düzensizliği ve hiperlipidemi yoluyla koroner kalp hastalığı riskini artırdığı düşünülmektedir. Bakırdan fakir diyetle beslenen deney hayvanlarında ve insanlarda koroner kalp hastalığı ile yakından ilgili belirtiler görülebilmektedir. Bunlar arasında hiperkolesterolemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyon sayılabilir (Asi 1996).

Literatürde, bu parametreleri obez kişilerin serumunda ayrı ayrı ölçen bazı çalışmalar yapılmıştır. Ancak, birbirlerinden etkilenen bütün bu parametreleri bir arada çalışıp birlikte değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Hâlbuki enzimler ve kofaktörlerinde olduğu gibi, bazı moleküllerin metabolizmaları birbirleriyle doğrudan ilişkilidir. Birinin eksikliğinde diğeri tam etki etmez.

## **1.1. Obezite**

### **1.1.1. Obezitenin Tanımı**

Vücutta aşırı yağ depolanmasıyla ortaya çıkan, fiziksel ve psişik sorunlara neden olabilen obezite Alikasıfoğlu ve Yordam (2000); genetik, hormonal, metabolik, psikolojik, sosyoekonomik, beslenme ve fiziksel aktivite düzeyi gibi birçok etmenin bir arada düşünüldüğü çok yönlü bir hastalıktır (Akbulut ve ark 2007). Ayrıca birçok hastalığa da zemin oluşturan obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en riskli on hastalık içinde gösterilmiştir.

Obezite, (DSÖ) tarafından “Vücutta sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı yağ birikmesi” olarak tanımlanmıştır. Bu durum vücudun yağ kütesinin yağsız kütleyle oranının artmasıyla, vücut ağırlığının, boy uzunluğuna göre tavsiye edilen düzeyin üzerine çıkmasıdır (Akbulut ve ark 2007). Genellikle harcanan enerji alınan enerjiden azdır ve bu durum hastalarda kronik bir enerji dengesizliği meydana getirir (Alikasıfoğlu ve Yordam 2000).

Yetişkin erkeklerin vücut ağırlığının ortalama % 15-20'sini, kadınların % 25-30'unu yağ dokusu oluşturmaktadır. Erkeklerde bu oran % 25, kadınlarda ise % 30'un üzerine çıkarsa şişmanlık söz konusudur (Ulusal obezite rehberi, 2004, Woodward ve ark 2005).

Obezitenin tanısı ve düzeyinin tayini için çeşitli ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanması en yaygın kullanılan yöntemdir (Seidell ve ark 1987). VKİ, boy ile ağırlık ( $VKİ: ağırlık/boy^2$ ) arasındaki

ilişkiyi veren ve kişinin obezite durumunu değerlendiren bir ölçümdür. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) sınıflandırmasına göre; VKİ'yi 18.5 altındakiler zayıf, 18.5-25 arası normal, 25 üzeri ise kilolu kabul edilmektedir. VKİ'yi 25-30 arasında olanlar obez öncesi, 30-35 arası olanlar I. sınıf obez, 35-40 arası olanlar II. sınıf obez ve 40 üzeri olan kişiler ise III. sınıf obez kabul edilirler (Günöz 2002).

Vücut kitle indeksi skalasında normal veya fazla kilolu kişilerde bel çevresinin ölçümü yararlıdır. Bel çevresi ise abdominal yağ içeriğinin ölçümünde kullanılan basit ve pratik bir antropometrik ölçüm metodudur. Erkeklerde 102 cm ve kadınlarda 88 cm üzeri artmış risk ile beraberdir (Maffeis ve ark 2000).

### **1.1.2. Obezitenin Sınıflandırılması**

Obezite, genelde pozitif enerji dengesi sonucu ortaya çıkmakla birlikte, etyolojisindeki farklılıklar ve sonucunda bulguların aynı olmaması nedeniyle birkaç şekilde sınıflandırılabilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün yapmış olduğu güncel obezite sınıflandırması şu şekildedir;

#### **Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre;**

a) Hiperselüler Obezite: Yetişkin dönemde de görülebilen ve çocukluk çağı obezitesi olarak tanımlanan bu tip, yağ hücrelerinin artışı ile karakterizedir.

b) Hipertrofik Obezite: Genellikle yetişkinlerde ve gebelerde görülür. Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipit içeriğindeki artış söz konusudur.

#### **Yağ dağılımına göre;**

a) Android Tip (abdominal): Bu tipte yağ dokusu karın ve göğüste artmıştır.

b) Gynoid Tip (gluteal): Yağ dokusunun kalça ve uylukta artması sonucu görülür.

#### **Obezitenin başlama yaşına göre;**

a) Çocukluk çağında başlayan obezite

b) Yetişkinlik çağında başlayan obezite

#### **Etiyolojik sınıflandırma;**

a) Eksojen obezite (basit obezite)

b) Metabolik ve hormonal kaynaklı sekonder obezite

c) Genetik sendromlarla görülen obezite (Öztora 2005, Köksal ve Gökmen 2000).

### 1.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi

Obezite genetik ve çevresel bileşenleri olan multi faktöriyel bir hastalıktır. Tüm dünyada o kadar yaygınlaşmıştır ki kendini oluşturan faktörlerden kötü beslenme ve bulaşıcı hastalıkların önüne geçmiştir ve önlenmesi ve tedavisi için gerekli önlemlerin alınması zorunlu olan bir epidemi olarak kabul edilmelidir (Gökçel 2005, WHO 2000).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünyada 400 milyonun üzerinde obez ve 1,6 milyar civarında da fazla kilolu birey bulunmaktadır. 2015 yılında bu oranın sırasıyla 700 milyon ve 2,3 milyara ulaşacağı düşünülmektedir (Akbulut ve ark 2007).

Dünyada obezite sıklığının en düşük olduğu ülkelerin başında; Çin (% 3,8), Singapur (% 6,7), Pakistan (% 7-8) yer almaktadır. En yüksek olduğu ülkeler ise Naru (erkeklerde % 85, kadınlarda % 93) ve Samoa (% 75)'dir.

Avrupa'da, Güney Avrupa ülkelerinde obezite sıklığı Kuzey Avrupa ülkelerinde olduğundan daha yüksektir. Genel olarak, erkeklerde bu oran % 10-20, kadınlarda % 10-25 arasında değişirken, son on yılda yaklaşık olarak % 10-40'lık bir artış görülmüştür. Özellikle, İngiltere'de 1980'den sonra obezite sıklığındaki artış oldukça dikkat çekicidir (erkeklerde % 61, kadınlarda % 52).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde son verilere göre bu oran 20 yaş ve üstü bireylerde % 55 (% 33 fazla kilolu, % 22 obez)'e ulaşmıştır (Katherina ve Flegal 2002). Akdeniz ülkelerinde ise obezite prevalansı ortalama % 6-15 arasındadır. Ancak; Malta ve Yunanistan bu ortalamaların çok üzerinde bir prevalansa sahiptir. Ayrıca Ortadoğu'da da obezite oranı yüksek olarak izlenmektedir.

Türkiye'de obezite yaygınlığına ilişkin çalışmalar ise İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Diyabet Bilim Dalı, İ.Ü. DETAE, Metabolizma ve Diyabet Birimi, Obezite Araştırma Ünitesi, Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE) ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın ortaklaşa çalışmalarıyla uluslararası prevalans denek seçim kriterlerine göre belirlenen 24788 (Kadın: 13708, % 55.3; Erkek: 11080, % 44.7) erişkin (>19 yaş) birey üzerinden yapılmıştır. Vücut Kitle İndeksi >30 kg/m<sup>2</sup> baz

alınarak yapılan çalışmada, Türkiye’de obezite prevalansı % 22.3 bulunmuştur. Prevalans kadınlarda erkeklerden (Kadın: % 29.9, Erkek: % 12.9), kentsel alanlarda yaşayanlarda kırsaldaki gruptan (Kentsel % 23.8, Kırsal % 19.6) daha fazla olarak tespit edilmiştir (Satman ve ark 2002).

#### **1.1.4. Obezitenin Etiyolojisi**

Obezite temelde fiziksel inaktivite ve aşırı beslenmenin bir sonucu olmakla birlikte, obezite oluşumunu kolaylaştıran bireysel ya da toplumsal olmak üzere pek çok faktörün de katkıları vardır. Epidemiyolojik çalışmalarda yaş, cinsiyet, etnik köken, sosyo kültürel faktörler, biyolojik faktörler, davranışsal faktörler gibi faktörlerin fazla kilo ve obezite gelişiminde rol oynadıkları gösterilmiştir (Gökçel 2005, Eren ve Erdi 2003, Taşan 2005, WHO 2000, Lobstein ve Frelut 2003)

#### **Yaş**

Araştırma verileri, VKİ’nin yaşamın ilk yılında arttığını, daha sonraki yıllarda azaldığını göstermektedir. Bir çocuğun hayatında ilk yılın ikinci yarısında meydana gelen obezite ilerdeki dönemlerde obezite riski açısından önemlidir (Harsha ve Bray 1996). Beş yaşından itibaren VKİ tekrar artmakta ve buna yağlanmanın tekrarlandığı dönem denmektedir. Bu dönem ergenlik ve yetişkinlikteki şişmanlamada etkilidir (Dietz ve ark 1994). Yaşın artmasına bağlı olarak, obezite prevalansında artış görülür. Her iki cinsiyette en yüksek kilo artışı 24-35 yaş arasında olmaktadır (Kopelman ve Stock 1998, Bozbora 2002, Waine ve Bosanquet 2002, Björntorp 2001).

#### **Genetik**

Nadir görülen herediter hastalıklar sonucunda obezite gelişebilir. Bu hastalıklardan bazıları Laurence-Moon-Bield, Morgani Morel, Von Gierke gibi hastalıklardır. Hafif ve orta derecede obezite ailesel faktörlere bağlanabilmektedir (Bağrıaçık ve ark 2003, Kopelman ve Stock 1998, Bozbora 2002, Arslan ve ark 1999, Fletcher ve ark 1999, Burniat 2002, Wadden ve Stunkart 2002, Waine ve Bosanquet 2002, Björntorp 2001). Her iki ebeveyn obez ise, çocuğun obez olma olasılığı % 80, sadece biri obez ise % 40–50, her ikisi de obez değilse % 7–9 oranında bulunmuştur. İkizlerde yapılan çalışmalar da monozigot ikizlerden biri obez ise diğerrinin obez olma olasılığı, dizigot ikizlere göre daha fazladır. Monozigot

ikizlerde VKİ neredeyse benzer olup, bu durum obezitede genetiğin etkisini gösterir (Bersh ve ark 2000). Bu gözlemlerden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda vücut ağırlığını biyolojik olarak kontrol eden bazı genler (ob geni, db geni, fat geni, tub geni, agouti geni) bulunmuştur (Babaoğlu ve Hatun 2002).

### **Cinsiyet**

Kadınlar erkeklere oranla daha fazla yağ depoladıkları için, kadınlarda obezite prevalansı erkeklere oranla daha yüksektir (Kopelman ve Stock 1998, Bozbora 2002, Wadden ve Stunkart 2002, Waine ve Bosanquet 2002, Björntorp 2001). Yetişkinlerdeki obezitenin kadınlarda daha yüksek oranda görülmesinin nedeni olarak, gebelikte kazanılan ağırlığın emzicilik döneminde verilememesi, birbirini izleyen gebelikler ve menapoz döneminde hormon dengesinin bozulması gibi etkenler sayılabilir (Uz 1991).

### **Endokrin Hastalıklar**

Bazı nöroendokrin hastalıklara bağlı olarak obezite oluşmaktadır. Bunlar Cushing Sendromu, Hipotroidi, Polikistik Over Hastalığı'dır (Bağrıaçık ve ark 2003, Arslan ve ark 1999, Bozbora 2002, Waine ve Bosanquet 2002, Björntorp 2001).

### **Beslenme Alışkanlıkları**

Beslenme şekilleri ve gıdaların içindeki yağ miktarları, artmış fast food şekli beslenme ve abur-cubur atıştırmalar, çabuk yemek yeme gibi yanlış yeme alışkanlıkları, besinlere ulaşımın kolaylaşması obezite oluşumunda etkili olmaktadır (Bağrıaçık ve ark 2003, Kopelman ve Stock 1998, Arslan ve ark 1999, Bozbora 2002, Fletcher ve ark 1999, Wadden ve Stunkart 2002, Waine ve Bosanquet 2002, Björntorp 2001).

### **Fiziksel Aktivite**

İnsanların zamanlarını daha çok oturarak televizyon ve bilgisayar karşısında geçirmeleri, ulaşımında yürümek yerine arabaların kullanılması gibi sedanter hayatın getirdiği rahatlık ve fiziksel aktivitenin azalması enerji kaybını azaltarak obeziteye neden olmaktadır (Bağrıaçık ve ark 2003, Kopelman ve Stock 1998, Bozbora 2002, Fletcher ve ark 1999, Wadden ve Stunkart 2002, Waine ve Bosanquet 2002, Björntorp 2001). Düşük düzeyde fiziksel aktivitenin obezitenin nedeni olmaktan

daha çok sonucu olduğu da dűşünebilir. Fiziksel olarak inaktif bir yaşam sürenler genellikle aktif kişilere göre daha obezdir. Hareketsizlik obeziteye, obezite ise hareket eksikliğine yol açarak kısır bir döngü gözlenmektedir (Fitzgerald ve ark 1997).

### **Çevresel Faktörler**

Çevre koşullarının obezite üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Çevre kirliliği ile insanlara bulaşan maddeler gıda yolu ile alındıklarında en çok depolandıkları yerler yağ dokularıdır. Ayrıca çevresel faktörler enerji sarfiyatında etkili olarak obezite oluşumunda etkilidirler (Gökçel 2005, Eren ve Erdi 2003, WHO 2007, Tüzün 1995, Akbulut ve ark 2007). Ayrıca meslek, kırsal-kentsel yerleşim alanları, aile üyeleri sayısı ve aylık gelir de obezite oluşumunda etkili olmaktadır (Zierath ve ark 1998).

### **Eđitim Dűzeyi**

Eđitim, gıda seçiminde, aktivite tercihi ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde etkili olup obezite oluşumu üzerinde etkilidir. Ebeveynin eğitim durumu ve meslek sahibi olmaları ile obezite arasındaki ilişki içinde farklı iddialar olsa da, zor yaşam şartlarında ve kötü ortamlarda büyüyen çocukların obezite riskleri daha yüksektir (Gnavi ve ark 2000). Ülkemizde obezite daha çok yüksek ve orta sosyoekonomik düzeydeki bireylerde görűlmektedir. Sosyoekonomik olarak orta düzeydeki ailelerde görűlmesi ülkemizdeki orta sosyoekonomik düzeydeki insanların gelişmiş ülkelerdeki yoksul kesim gibi beslendiğini düşündürmektedir (Tüzün 1999).

#### **1.1.5. Obezitenin Komplikasyonları**

Çağımızın en ciddi sağlık sorunlarından olan obezitenin vücutta etkilemediği sistem yoktur. Epidemik çalışmalar bazı hastalıkların obez kişilerde daha fazla görűldüđu yönündedir (Bağrıaçık ve ark 2003). Obezite, endokrin sistem, kalp-damar sistemi, solunum sistemi, mide-bağırsak sistemi, sinir sistemi üzerinde birçok hastalığa neden olmaktadır. Obezite de hipertansiyon, tip 2 diabet, koroner kalp hastalığı, akut myokard enfarktüsü, serebrovaskűler hastalıklar, solunum güçlüğu, obstruktif uyku apnesi, safra kesesi hastalığı, yağlı karaciğer, dislipidemi, hiperűrisemi, insűlin direnci, meme kanseri, osteoartrit, sinir sıkışması, proteinűri,



lenfödem ve psikolojik rahatsızlıklar görülebilmektedir (Arslan ve ark 2003, Bozboru 2002, Fletcher ve ark 1999, Kopelman 1998, Björntop 2001).

## **Hipertansiyon**

Hipertansiyon kan basıncının erişkin bireylerde 140/90mmHg'nın üzerinde olmasıdır. Hipertansiyonun oluşumunda rol oynayan faktörler arasında yaş, cinsiyet ve bireyin beslenme alışkanlıkları gelmektedir (Baysal ve ark 1999, Baysal 1987, Erge 2000, Kavas 1999, DSÖ Çalışma Grubu 2001).

Obezite genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık artışının major bir nedenidir (Dunitz 2001, George ve ark 1998). Obezitede hipertansiyonun nedeni tam olarak bilinmemektedir fakat obezitenin birçok özelliği potansiyel olarak kan basıncını yükseltebilme potansiyeline sahiptir. Obezlerde, vücut ağırlığının büyük bölümü yağ dokusundan oluşur. Yağ dokusunun interstisyel boşluğunda önemli miktardaki sıvı kana mobilize olursa obezite açısından önemli olabilir (Falster 2000). Obez kişilerin kardiyak debisi yüksek, total periferik direnci düşüktür. Yüksek kardiyak debinin sebebi fazla yağ dokusu nedeniyle oksijen tüketimindeki artıştır (Berkalp ve ark 1995). Ayrıca obezitede plazma volümünün ve kardiyak debinin artışı, obezitenin süresi ve derecesi ile doğru orantılıdır (Falster 2000). Obezite kardiyovasküler sistemde kan hacminde, kalp atım sayısında, kardiyak outputta, kalp kütlelerinde ve sistemik kan basıncında artışa neden olmaktadır (Ferrannini 1992, Rocchini 1992).

## **DM ve İnsülin direnci sendromu**

Obezite yol açtığı insülin direnci aracılığı ile Tip 2 diyabete yatkınlık oluşturur. Genetik yatkınlık ile birlikte obezite tip 2 diyabet için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Tip 2 diyabet riski ile VKİ veya kilo artışı arasındaki güçlü ilişki hem erkekleri hem de kadınları kapsayan birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Bununla birlikte bütün obez bireylerde diyabet gelişmez ve hastalığın ortaya çıkması için insülin sekresyonunda bir defektin varlığının zorunlu olduğu iyi bilinmektedir (Dunitz 2001).

İnsülin direnci, hedef dokuların (kas, karaciğer, yağ dokusu) insüline olan cevabının azalmasıdır. İnsülin direnci, artan kardiyovasküler risklere işaret olarak kabul edilen, metabolik bozukluklarla birliktelik göstermektedir.”İnsülin Direnci

Sendromu” veya “Sendrom X” olarak bilinen bu durum, hiperinsülinemi, hipertansiyon ve dislipidemiyi içermektedir. İnsülin direnci sendromuyla birlikte olan bu metabolik bozukluklarının ve hipertansiyon ile dislipidemi gibi makrovasküler durumların, aynı zamanda tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve glikoz intoleransını içeren insülin direnci sendromunun kardiyovasküler komplikasyonları artırdığı birçok kişi tarafından ileri sürülmüştür (Dunitz 2001).

### **Koroner kalp hastalıkları**

Koroner kalp hastalığı (KKH) toplumda önemli bir ölüm nedeni olarak bilinmektedir (Dunitz 2001). İskemik kalp hastalıklarının en sık olarak rastlanan nedeni aterosklerozdur. Ateroskleroz obez bireylerde siktir ve postmortem incelemelerde sık görülebilmektedir (George ve ark 1998, Baysal ve ark 1999).

### **Obstruktif Uyku Apne Sendromu**

Uykuda solunum bozukluğu basit horlamadan derin nokturnal hipoventilasyon ve solunum yetersizliğine kadar uzanan bir bozukluğu tanımlar. Obstruktif uyku apnesi (OSA) uyku sırasında üst hava yolunun tam veya kısmi kollapsına sekonder olarak hava akımında tekrarlayan azalma veya tamamen kesilme ile karakterizedir. Uykuda gelişen apne (solunumun durması) sırasında, gereksiz solunum eforu ortaya çıkar ve bunu şiddetli olabilen, uyanma ile apne sonlanana ve üst hava yolu açıklığı yeniden sağlanana kadar süren hipoksemi izler. Yineleyen uyanmalar sonucunda uyku bölünür ve normal uyku yapısı ortadan kalkar. Obezitede artan akciğer ve solunum sistemi direncinin temel nedeni akciğer hacminin azalmasıdır. Obezite gözlenen kişiler, artmış hava yolu solunum sistemi direnci gösterirler ve VKİ’ si daha yüksek olan kişilerde direnç daha yüksektir. Daralmış üst hava yolunun oluşturduğu solunum direnci, uyku sırasında artmış solunum eforuna neden olur (George ve ark 1998).

### **Osteoartrit**

Osteoartrit (OA), eklemlerde kıkırdak yıkımından dolayı oluşan eklem ağrılarına ve tutulmasına yol açan bir hastalıktır. Osteoartrite yol açan nedenler; aşırı kilolu olmak, bir eklemden yaralanma, kaslarda zayıflık, eklem bölgesini destekleyen sinirlerde hasar ve kalıttır. Osteoartriti geliştirme eğilimi yaşla artar ve hem

kadınları hem de erkekleri etkiler. OA herhangi bir eklemi etkileyebilir fakat genellikle kalçada, dizlerde ve bel kemiğinde oluşur. Çalışmalar aşırı şişmanlığın dizde OA riskini arttırdığını göstermiştir. Orta ve daha ileri yaşlarda, özellikle semptomlar ortaya çıkmadan önceki 8 ile 12 yıl boyunca OA gelişme riski üzerindeki etki artan vücut ağırlığıdır.

## **Kanser**

Obezite farklı kanser türlerinin gelişimi ile ilişkilidir. Çok sayıda çalışmada, vücut ağırlığı ile meme kanseri arasındaki ilişki incelenmiştir. Premenopozal ve postmenopozal kadınlar arasında önemli bir fark olduğu düşünülmektedir. Çalışmaların çoğunda, premenopozal meme kanseri gelişme riskinin yüksek olduğu, postmenopozal kadınlarda da oluşan meme kanserinin obezite ile ilişkili olduğu görülmektedir. Ancak bu pozitif ilişki tüm çalışmalarda bulunmamıştır. Erişkinlik dönemindeki ağırlık artışı, meme kanseri riskini etkileyebilir ve postmenopozal kadınlarda elde edilen sonuçlardaki farklılığı açıklayabilir (George ve ark 1998).

Obezite ile endometriyum kanseri insidansı arasında tutarlı ve pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Vücut ağırlığının prostat hipertrofisi ve kanseri üzerindeki etkisi ile ilgili çok az bilgi bulunmaktadır (George ve ark 1998). Demark-Wahnefeld (1992), 60-70 yaşları arasındaki 28 erkek üzerinde yaptığı çalışmada, VKİ'den çok, bel/kalça oranının, prostat kanserli erkeklerde yüksek olduğunu öne sürmüşlerdir.

## **1.2. ADMA (Asimetrik Dimetilarjinin)**

### **1.2.1. ADMA ve Yapısal Özellikleri**

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) 1987 yılında izole edilmiştir. Vallance ve arkadaşları (2004) tarafından 1992 yılında ADMA ve N-monometil-L-arjinin (L-NMMA) gibi endojen oluşumlu L-arjinin analoglarının nitrik oksit sentaz (NOS)'ı kompetatif olarak inhibe ettiğinin keşfiyle ADMA hakkında araştırmalar oldukça artmıştır. ADMA, hem endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS)'ı hem de indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS)'ı doz bağımlı bir şekilde inhibe etmektedir (Teerlink ve ark 2009).

İnsanlarda ADMA yüksekliği, ilk kez böbrek yetmezliği olan bireylerde saptanmıştır (üremik toksin). Bugün pek çok hastalık durumunda ADMA düzeyi

yüksekliği bilinmektedir. Nitrik oksit (NO) üretimindeki anormallikler, obezite, septik şok, hipertansiyon, multiple skleroz, hiperkolesterolemi ve renal yetmezlik gibi birçok hastalıkta görölmektedir (Wahbi ve ark 2001).

ADMA, L-arjinin amino asidi ile yapıca homoloji gösterir ve NOS kompetatif inhibitörüdür. ADMA, L-Arjininin guanidino analogu; endojen olarak sentezlenen, proteinlerdeki arjinin rezidülerine protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi tarafından metil gruplarının sentez sonrası düzenleme ile eklenmesi ve bu proteinlerin yıkılması sonucunda meydana gelir (Yılmaz ve ark 2008).

Vücutta daha farklı metillenmiş arjinin bileşikleri de bulunmaktadır. Bu bileşikler bir ya da 2 metil grubunun arjinine eklenmesi sonucunda meydana gelmektedirler. ADMA ve simetrik dimetil arjinin (SDMA) iki metil grubunun eklenmesiyle ve L-NMMA ise bir metil grubunun eklenmesiyle oluşan türevlerdir (Vallance ve Leiper 2004).

ADMA'nın hücre içi miktarları protein metilasyonu, protein yıkım hızı ve ADMA'nın Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) tarafından yıkılma hızına bağlıdır. Hücre içerisinde oluşan ADMA daha sonra dolaşıma verilmektedir. Protein yıkımının arttığı iskemik kalp hastalığı, diyabet gibi bazı durumlarda hücre içerisinde fazlaca oluşan ADMA dolaşıma verilmekte ve dolaşımdaki düzeyi artmaktadır (Leiper ve ark 1999, Goldberg ve St John 1976). ADMA oldukça stabil bir moleküldür. Hücreler arasında rahatça dolaşabilmekte ve etkisini serbest olarak gösterebilmektedir. Bir hücrede üretildikten sonra etkinliğini rahatlıkla başka bir hücre üzerinde gösterebilmektedir. Mesela damar düz kas hücresinde üretildikten sonra endotel hücresi üzerinde etkisini gösterebilir (Fickling ve ark 1999).

### **1.2.2. ADMA Sentezi**

Metilarjininler, spesifik proteinlerdeki arjinin rezidülerinin metilasyonu sonucu oluşur. Bu metilasyonu katalizleyen enzim ailesi protein arjinin metil transferaz (PRMT)'lardır. PRMT'ler tip I ve tip II olmak üzere 2 çeşittir. PRMT1 hücrede daha çok çekirdekte bulunurken Tang ve ark (1998), PRMT2 daha çok sitozolde bulunmaktadır (Yıldırım ve ark 2006). PRMT1 enzimi başlıca histon ve histon dışı nükleer proteinleri metillerken, PRMT2 ise sadece miyelin bazik proteini metillemektedir (Ghosh ve ark 1988). Her iki tip PRMT de önce L-arjinin'den

monometilarjinin (MMA) oluşumunu sağlar. İkinci bir basamak olarak ise asimetrik ya da simetrik ikinci bir metilasyon gerçekleştirir. PRMT1 enzimi tarafından arjinindeki guanidin nitrojenlerinden birine iki metil grubu eklenmesiyle ADMA oluşur. PRMT2 enzimi tarafından ise guanidin nitrojenlerinin her birine bir metil grubu eklenmesi ile SDMA oluşur. PRMT'ler, metil donörü olarak S-adenozilmetiyonin (SAM) kullanır (Tran ve ark 2003). Bazı proteinlerin bu şekilde metilasyonu önemli bir posttranslasyonel modifikasyondur (Boger ve ark 2009, Pope ve ark 2009).

### 1.2.3. ADMA Yıkımı

Organizmadaki metilarjininlerden ADMA'nın az bir kısmı, SDMA'nın ise çoğu idrarla dışarı atılır ve SDMA'nın yıkımı için bilinen bir enzim sistemi yoktur (Pope ve ark 2009, Khan ve ark 2007). Asimetrik olarak metilenmiş proteinlerin hidrolizinden açığa çıkan serbest ADMA'nın çoğu DDAH enzimi aktivitesiyle L-sitrülin ve dimetilamine çevrilir (Böger ve ark 2009, Khan ve ark 2007, Ogawa ve ark 1987). ADMA yapısındaki guanidino grubu ile enzimin aktif bölgesinde bulunan sistein kalıntısının etkilenmesi sonucunda yıkım gerçekleşmektedir (Murray-Rust ve ark 2001).

DDAH, ADMA seviyelerini regüle etmede önemli rol oynar. SDMA intravenöz olarak enjekte edilirse % 60 oranında idrara çıkar, fakat ADMA intravenöz olarak enjekte edildikten sonra % 5 oranında idrara çıkar. Bu nedenle renal yetmezlikte SDMA ADMA'ya göre plazmada çok daha yüksek seviyelerde bulunur. Yapılan araştırmalar ADMA'nın DDAH için substrat olduğunu, SDMA'nın olmadığını göstermiştir. ADMA'nın SDMA'ya göre yaygın bir metabolizmasının olduğu gösterilmiştir (Cooke 2000).

DDAH iki izoformdan oluşur her ikisi de vasküler endotelyumdan eksprese edilir. DDAH 1'i kodlayan gen 1. kromozomda lokalize olmuş iken DDAH 2'yi kodlayan gen 6. kromozomda lokalizedir. Bu izoformlar farklı doku dağılımları göstermelerine rağmen aktiviteleri benzerdir (Tran ve ark 2000, Leiper ve ark 1999). DDAH 1 aktivitesi böbrekte ve beyinde fazlayken, DDAH 2 aktivitesi ise kalpte, plasentada ve böbrekte oldukça fazla bulunmaktadır. DDAH enziminin NO ile ilişkisini göstermesi bakımından önemli bir nokta da, DDAH 1 daha çok nöronal

nitrik oksit sentaz (nNOS) eksprese eden hücrelerde bulunurken, DDAH 2 çoğunlukla eNOS eksprese eden dokularda bulunmaktadır (Leiper ve ark 1999)

### 1.3. Adiponektin

Adiponektin (AN) adipositokin ailesinin yeni ve önemli bir üyesidir (Stefan ve Stumvoll 2002). İlk kez 1995 ve 1996 yıllarında dört ayrı çalışma grubu tarafından farklı yöntemlerle tanımlanmıştır (Hu ve ark 1996, Scherer ve ark 1995). AN cDNA'sı insan yağ dokusu cDNA'sı kütüphanesinde, büyük ölçekli rastgele sıralama (random sequencing) yöntemiyle izole edilmiştir (Maeda ve ark 1996). Esas olarak yağ hücrelerinden sentezlenmekle birlikte iskelet kas hücresi, kalp kası hücresi ve endotel hücrelerinden de sentezlendiği bildirilmiştir (Tilg ve Monschen 2006, Pineiro 2005, Delaigle ve ark 2005, Wolf 2006).

AN geni AMP1 (lokalisasyonu 3q27) adipoz dokuda eksprese edilir. AN'nin protein yapısı amino terminali olan N terminal sinyal dizisi bölgesi, kısa bir değişken bölge, kollajen bölge ve karboksil terminali olan globüler bölge olmak üzere 4 bölümden oluşur (Meier ve Gnesser 2004). AN, NH terminalinde bir sinyal parçacığı içerir. Bu parçacığı, türler arasında farklılık gösteren kısa bir hipervariable bölge takip eder. Üçüncü bölge 65 aminoasitten oluşur ve yapı olarak kollajenöz proteinlere benzer. Dördüncü parça COOH terminal kısmında C1q benzeri globüler bölgedir. AN'nin globüler bölgesi üç boyutlu yapıdadır ve TNF- $\alpha$ 'ya da benzerlik gösterir (Kershaw ve Flier 2004, Chandran ve ark 2003, Maeda ve ark 1996, Nakano ve ark 2006). Bu bölge AN'nin etkisinin daha fazla olduğu bölgedir (Waki ve ark 2005).

AN dolaşımında multimerik kompleksler halinde bulunur. Başlangıçta üç AN molekülü bir homotrimer formunda birbirine bağlanır. Globüler AN trimerize olabilir, fakat oligomerize olamaz (Waki ve ark 2005). Tam molekül AN ise üç farklı şekilde bulunur: Trimer şeklindeki formuna düşük molekül ağırlıklı (LMW) AN denir. Trimerler birleşmeye devam eder ve disülfid bağlarıyla heksamer formuna dönüşür. Buna orta molekül ağırlıklı (MMW) AN denir. Son olarak disülfid bağlarıyla 12-18 polimerlik formu oluşur. Buna yüksek molekül ağırlıklı (HMW) AN

denir. Yüksek moleküler ağırlıklı AN, düşük moleküler ağırlıklı AN'den daha fazla aktiftir (Matsuwaza 2005).

AN plazmada tam molekül veya globüler parça şeklinde bulunmaktadır. Plazmada daha çok tam molekül AN bulunur. Bununla birlikte az miktarda globüler AN'nin dolaşımında bulunduğu bildirilmiştir (Tilg ve Monschen 2006, Waki 2003, Fischer 2005). Globüler parçanın, tam molekül AN'nin proteolitik bölünmesi ile oluştuğu ileri sürülmektedir. Yakın zamanda AN'nin bölünmesinin aktif monosit ve/veya nötrofillerden salgılanan lökosit elastaz aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (Waki ve ark 2005).

AN'in şu ana kadar tanımlanan iki adet reseptörü bulunmaktadır. Bunlar AdipoR1 ve AdipoR2'dir. Her ikisi de 7 kat transmembran reseptör yapısına benzemektedirler ve PPAR- $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ ), AMPK (5'-AMP-activated protein kinase) ve MAPK (mitogen-activated protein kinase) sinyal moleküllerini aktive etmek suretiyle etki gösterirler. AdipoR1 başlıca çizgili kastan eksprese olur ve globüler forma yüksek affinite, tam molekül AN'e ise düşük affinite gösterir. AdipoR2 ise başlıca karaciğerden eksprese olur ve her iki AN formuna da benzer affiniteye sahiptir (Nishizawa ve ark 2002, Yamauchi ve ark 2003).

AN'in etkileri, rekombinant AN ürünleri kullanılarak doku ve hücre düzeyinde çalışılmış ve son birkaç yıl içerisinde işlevleri daha net anlaşılmasına başlanmıştır. AN'in insan ve hayvanlarda, insülin duyarlı dokularda glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli birtakım roller oynadığı gösterilmiştir. AN verilmesi, insülin duyarlılığında artma ve glukoz düzeylerinde azalma ile sonuçlanır (Shimada ve ark 2004, Berg 2003, Nishizawa ve ark 2002, Scherer ve ark 1995, Yamauchi ve ark 2001, Chandran ve ark 2003).

#### **1.4. Çinko**

Çinko mavimsi beyaz, atom ağırlığı 65.37 gr/mol, atom numarası 30, spesifik ağırlığı 7.13 g/cm<sup>3</sup>, erime noktası 419.4 °C olan bir metaldir. Çinko doğada daima bileşikleri halinde bulunur. Bunlardan en önemlileri ZnS ve ZnCO<sub>3</sub>'dir (Baykut ve ark 1990, Berber 2003).

Çinko doğada, bitki ve hayvan kaynaklı besinlerde çok yaygındır. Büyüme ve üreme gösteren her biyolojik materyalde yeter miktarda bulunur. Çinko; alkol dehidrojenaz, glutamik asit dehidrojenaz, ürikaz, böbrek fosfatazı, karboksipeptitaz, eritrositik karbonik anhidraz gibi enzimlerin de yapıtaşdır. Bu enzimlerden karbonik anhidraz birçok türde, yaşam için önemli olan bir enzimdir. Bu enzim organizmada pH değerinin belli sınırlar arasında tutulmasını sağlayan reaksiyonu katalizler (Asi 1996).

Organizmada çinko, prostat, saç, kemik, karaciğer, böbrek, kaslar, pankreas, dalak gibi organlarda bulunur. Ayrıca pankreas ve duodenum salgıları da çinko içerir (Asi 1996).

Yetişkin bir organizmada toplam çinko miktarı 1.4-2.5 gr arasındadır. Belirtilen bu çinkonun yaklaşık 1/6'sı dokularda proteine bağlı olarak bulunur. Kemik ve dişlerde de çinko konsantrasyonu oldukça yüksektir (Berg and Shi 1996, Underwood 1977). En fazla çinko prostatda bulunmaktadır. Pankreastaki çinko miktarı da diğer organlara göre hiç de azımsanmayacak düzeydedir. Pankreastaki çinko insülin ile birleşmiş haldedir. İnsülin pankreasta çinko bileşiği halinde depo edilir (Güler ve Çobanoğlu 1997).

Normal insan kanındaki çinkonun % 75-88'i eritrositlerde, % 12-22'si plazmada, % 3'ü ise lökositlerde bulunur. Serumda çinko konsantrasyonu, plazmadakinden yaklaşık % 16 daha yüksektir. Bu fark; pıhtılaşma sırasında trombositlerin parçalanmasına, plazma dilüsyonunun hafifçe yüksek olmasına ve hemolize bağlıdır (Ülger ve Coşkun 2003).

Eritrositlerde çinko miktarı, plazmanın yaklaşık 10 katıdır. Çünkü eritrositler, çinko içeren karbonik anhidraz gibi enzimler yönünden zengindir. Biyolojik sistemlerde sadece +2 değerlikli olarak bulunan çinko, demir ve bakırdan farklı olarak oksidasyon veya redüksiyona uğramaz. Yaklaşık 300'den fazla enzimin integral bir komponentidir. Çinko atomu enzime sıkıca bağlı olup sıklıkla aktif bölgeye de katılmakta ve pek çok metalloenzimin stabilitesini sağlamada görev almaktadır (David 1999).



Çinko hücrenin çekirdek, çekirdekçik ve kromozomlarında da bulunmaktadır. DNA, RNA ve ribozomların stabilizasyonunu sağlamaktadır (Wu and Wu 1987).

#### **1.4.1. Çinkonun Yapısal Özellikleri**

Metallotiyoneinlere bağlı haldeki çinko; kadmiyum, bakır ve civa gibi ağır metallere bağlı toksisiteyi azaltır. İntrasellüler metal homeostazisini sağlar, oksidatif stresten korur, apoptozisi önler. Çinko konsantrasyonu metallotiyonein indüksiyonu ile artar (Onosaka and Tetsuchikawahara 2002).

Çinko yüzlerce enzimin yapısal bileşenidir. NAD ve NADP bağımlı dehidrojenaz enzimlerinde mevcut olup hidrid iyonlarının substrattan NAD<sup>+</sup> ve NADP<sup>+</sup> koenzimine transferini uyarır. Çinko nükleik asit replikasyonu ve protein sentezinde önemli olan enzimlerin aktivitesinde gerekli olduğu için, çinko hücre replikasyonunda ihtiyaç duyulan bir bileşendir. Çinko DNA ve RNA polimeraz enzimlerinin temel yapısal bileşenidir (Gözükara 1989). DNA sentezi için önemli fonksiyonları olan iki enzim; DNA polimeraz ve Timidin kinaz'dır. DNA polimeraz aktivitesi için çinko esansiyeldir. Timidin kinaz ise DNA sentez yolunda bir DNA prekürsörü olarak görev yapar (Arcasoy 2002).

Çinko genetik biljinin replikasyonunda ve transkripsiyonunda görev almaktadır. Karbondioksitin, bikarbonat halinde hidrasyonunu katalizleyen karbonik anhidraz enzimi ve ince bağırsağa salgılanan karboksipeptitaz enzimi de çinko içermektedir. Dildeki tat alma reseptörlerinin ve nazal boşluktaki koku alma reseptörlerinin düzenli bir şekilde çalışmasını sağlamaktadır. Yarayı korumak ve yara iyileşmesini hızlandırmak için çinko oksit ve diğer çinko türevlerinin eski çağlardan beri kullanıldığı bilinmektedir. Yara iyileşmesinde, çinko kollajen metabolizmasını ilgilendiren çeşitli basamaklarda önemli rolleri vardır (Gözükara 1989).

Çinko eksikliğinde epitelizasyon hızı ve yara gerilim kuvveti azalır, kollajenin sentez hızı ve fiziksel özellikleri (üç boyutlu yapısı) olumsuz yönde etkilenir. Yara iyileşmesinde sentezlenen kollajen miktarı ile birlikte kollajenin intra- ve intermoleküler bağlanmalarının (cross-linking) artması da önemlidir. Bu kovalent bağların oluşumundan Cu-bağımlı bir enzim olan lizil oksidaz sorumludur. Bu

enzimin aktivasyonunda çinkonun önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Bağı dokusunun biyosentezi ve integrasyonu için de çinko gereklidir. Bu nedenle cerrahi sonrasında yeterli miktarda çinko alınması büyük önem taşımaktadır (Vallee and Falchuk 1993).

Çinko eksiliğinden en önce zarar gören, hücre proliferasyonundan sorumlu olan çinko bağımlı DNA polimeraz ve transkriptaz enzimleridir. Sonuçta epitel ve fibroplast proliferasyonu oldukça yavaşlar (Underwood 1977).

Diyetle alınan çinkonun yaklaşık % 20-30'u absorbe edilmektedir (Krebs ve ark 1998). Çinkonun emilim hızı, diyet bileşenlerine bağıdır. Proteinden fakir diyet, kalsiyum, fosfor, demir, bakır ve çinko emilimini azaltırken; proteinden zengin diyet, EDTA, lizin, glisin, histidin ve sistein emilimini arttırmaktadır (David 1999). Ayrıca bitkisel kaynaklı proteinlerdeki, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay, fitik asit gibi maddeler intestinal lümeninden çinko emilimini azaltmaktadır. Vitamin D, protein, kazein, laktoz, metiyonin, B6 vitamini, penisilamin ise çinko emilimini arttırmaktadır (Nancy 2000). Çinko, nükleik asit ve protein metabolizmasına öncelikle katılır ve bundan dolayı hücre replikasyonunun temel süreçlerinde etkisi vardır. Çinko eksikliğinde, protein sentezi için kullanılan amino asit miktarı azalır (Arcasoy 2002).

Çinko, beyindeki enzimatik ve düzenleyici olaylarda en önemli katılımcı olarak rol oynayan başlıca elementtir. Fakat stres, veya çeşitli rahatsızlıklara bağı olarak beyin hücrelerindeki miktarı azalabilmektedir. Çinkonun fonksiyonu nörotoksik durumlarda ara buluculuk gibi gözükse de çok daha farklı işlevleri vardır. Nitrik oksit üretimi ve hücre iletişim yollarına bakmak bunlara örnek olarak verilebilir (Kudrin ve Gromova 2003).

#### **1.4.2. Çinko Metabolizması**

Metabolizmasında başlıca rol oynayan organ karaciğerdir. Besinlerle organizmaya alınan çinkonun az bir kısmı bağırsaklardan emilir ve daha sonra organ ve dokulara taşınır. Buralarda da yapılarını oluşturduğu enzimlere dahil olur (Asi 1996).

Çinko kanda, çoğunlukla albümin (% 60-70), Z<sub>2</sub>-makroglobülin (% 30-40) ve daha düşük oranda da transferin ve serbest amino asitlerle taşınmaktadır (David 1999).

Bağırsaklardan emilen çinko, transferine bağlı olarak büyük oranda karaciğere taşınır. Kemikler ve sinir sistemi tarafından çinko alımı göreceli olarak yavaştır. Kemiklerdeki çinko, metabolik kullanım için kolayca serbestleşmez. Çinkonun en hızlı birikimi ve dönüşümü pankreas, karaciğer, böbrek ve dalakta gerçekleşir. Çinko biyolojik membranlardan pasif difüzyonla geçemez. Bu nedenle çinkonun hücreye alınması veya hücreden dolaşıma geçmesi için özel taşıyıcı sistemler gerekmektedir (McMahon ve Cousins 1998).

Çinko karbonhidrat metabolizmasının önemli bir hormonu olan insülin molekülünün bir parçasıdır. Ancak insülin molekülüne çinkonun ne zaman girdiği, ya da insülinin çinkosuz da etkinlik gösterip gösteremeyeceği açıkça anlaşılmış değildir. İnsülin hormonu çinko kompleksi halinde depo edilir (Ülger ve Coşkun 2003).

Çinko fonksiyonunda ve metabolizmasındaki karışıklıkların, sağlık için ciddi sonuçları olabilir. Bu element büyümede, gelişmede ve bütün yaşayan hücrelerin işlevlerini yerine getirebilmesinde önemli rol oynamaktadır. Çinko bazı metallo enzimlerde ve düzenleyici proteinlerde; DNA ve RNA biyosentezleri ve onarımlarını içeren enzimlerde ko-faktör olarak gerekmektedir. Eser biyoelement çinko fonksiyonunun asıl mekanizması; replikasyon, transkripsiyon ve translasyona katılan enzimlerin aktivitelerinin ayarlanmasıdır. Çinko organizmada birçok enzim aktivitelerini etkileyerek, bütün metabolizmayı düzenler (Sunderman 1988, Bray 1990, Lohmann 1993, Brzoska 2001).

### **1.5. Bakır**

Bakır, atom numarası 29, atom ağırlığı 63.55g/mol, erime noktası 1083°C, yoğunluğu 8.93g/cm<sup>3</sup> olan bir metaldir. Çoğunlukla halkopirit (CuFeS<sub>2</sub>) cevherlerinden elde edilir. Bakır CO<sub>2</sub>'li nemli havada korozyona uğrayabilen bir metaldir (Atkins ve Jones 1999).

Doğada özellikle bitkisel kaynaklı besin maddelerinde bol miktarda bulunur. Bunun dışında karaciğer ve süt bakır yönünden zengindir (Baysal 2002). Organizmada, en büyük oranda karaciğer, böbrek, kalp, kas, beyin ve saçta bulunur. Fakat kitlesel olarak en çok karaciğerdedir. Vücut dokusunun yeniden oluşması için gerekli enzimlerin hayati komponentidir (Asi 1996).

Hemoglobine bağlı demirin korunması ve C vitamininin kullanımı için gereklidir. Sinir dokusu ve bağ dokusu için bakır miktarı önemlidir. Bakır, çeşitli canlı türlerinin dokularında iz element olarak bulunması bakımından büyük bir öneme sahiptir (Blumenthoi ve ark 1994).

### **1.5.1. Bakırın Yapısal Özellikleri**

Eritrosit oluşumunda, doku demirinin serbest bırakılmasında, kemik, merkezi sinir sistemi ve bağ doku gelişmesinde önemli rol oynar (Grace ve Lee 1990).

Karaciğer, böbrek ve dalak gibi dokularda birikir (Jenkins 1989). Bakır metabolizmasında karaciğerin anahtar rolü oynadığı ancak, bakır fazlalığının da önemli bir risk oluşturacağı bildirilmiştir. Bakır, biriktikleri dokuların hücre çekirdeklerine bağlanır. Çekirdek ihtiva ettiği nükleik asit ve temel proteinler dolayısı ile bakırın depolanmasında seçkin bir yer oluşturur. Hücre protoplazmasındaki bakırın çoğu metalotiyonein gibi proteinler tarafından toplanır (Grace and Lee 1990).

Bakır aynı zamanda miyelin oluşumu, melanin pigmenti sentezi ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarında görev almaktadır (Fuhrman ve ark 2000).

Bakır vücut çalışmasında görevi olan sitokrom C oksidaz, askorbik asit oksidaz, tirozinaz gibi enzimlerin bileşiminde bulunur. Bu enzimlerin transfer tepkimelerinde önemli rolleri vardır. Örneğin mitokondri de enerji oluşumu, bazı okside edicilerden korunma, melanin ve katekolaminlerin oluşumu için bakır içeren enzimler gerekir. Bakırın en önemli işlevi demirin plazmada taşınmasından önce oksidasyonu ve kollejenin karşıt bağlanmasıyla ilgilidir (Grace and Lee 1990).

### **1.5.2. Bakır Metabolizması**

Ağızla alınan bakır iki saat içerisinde kanda gevşek olarak albumine bağlanır. Bir gün sonra alınan bakırın albuminden ayrılıp sıkı olarak “seruloplazmin” denen proteine bağlandığı görülür. Besinlerle alınan bakır bağırsaklardan emilir. Bakır emilimini molibden ve inorganik sülfatlar engeller. Plazma bakırının en önemli bölümünü, seruloplazmin adı verilen bir protein oluşturur. Seruloplazmin molekülünde 8 bakır atomu bulunur. Oksidaz aktivitesi gösterir (Asi 1996).

Kan dolaşımına alınan bakır, kan yolu ile farklı dokulara taşınır. Her dokuda o dokuya ait özel isimler alan bakırlı proteinler oluşturur. Eritrositler ve plazmadakine, hemokuprein, karaciğerdeki hepatokuprein, beyindeki serebrokuprein adı verilir (Baysal 2002).

Bakır organizmada bazı enzim etkileri için önemli olduğu gibi, hemoglobin oluşumunda ve eritropoezde katalizör görevi üstlenir. Ayrıca bakır sitokrom, katalaz, tirozinaz, monoaminoksidaz, askorbik asit oksidaz ve ürikaz'ın yapısında yer alır. Bakır eksikliğinde, hemoglobin sentezinin azalması, demirin hemoglobin sentezinde kullanılabilmesi için bakırın yardımına ihtiyacı olduğu görüşünü kuvvetlendirmiştir (Asi 1996).

## **2. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **2.1. Gereç**

#### **2.1.1. Obez ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması**

Bu çalışma 18-70 yaşları arasında 70 (Erkek: 15, Kadın: 55) obez ile 18-70 yaşları arasında 50 (Erkek: 11, Kadın: 39) sağlıklı normal kilolu bireyler üzerinde gerçekleştirildi. Obezite kriteri olarak vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel ve kalça çevresi ölçümleri kullanıldı. VKİ, ağırlık (kg) / boy (m<sup>2</sup>) formülünden hesaplandı ve obez grubuna VKİ değeri 35 kg/m<sup>2</sup>'den büyük olanlar dahil edildi. Bel çevresine göre sınıflandırma şöyle yapıldı; kadınlarda normal gruba, bel çevresi 80 cm' den az olanlar, obez gruba bel çevresi 88 cm' den fazla olanlar alındı. Erkeklerde; normal gruba, bel çevresi 94 cm' den az olanlar, obez gruba, bel çevresi 102 cm' den fazla olanlar alındı (Orhan ve Bozboru 2008).

Kontrol grubu klinik hiçbir şikayeti olmayan sağlıklı gönüllü kişiler arasından seçildi ve VKİ değeri 25 kg/m<sup>2</sup>' den düşük olanlar çalışmaya alındı. Obez ve kontrol grubuna dahil bireylerin kilo ve boy ölçümleri "kilo ve boy ölçer baskül" ile, bel ve kalça çevresi ölçümleri ise şerit mezur kullanılarak yapıldı. Çalışmaya katılan bütün şahıslardan kan alınmadan önce yazılı onayları alındı ve sözlü olarak bilgilendirme yapıldı. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

#### **2.1.2. Numunelerin Toplanması**

Hastalardan 12-14 saat açlık sonrası sabah saatlerinde EDTA' lı tüplere ve düz tüplere yeterli miktarlarda kan numuneleri alındı. Düz tüplere alınan kan numuneleri pıhtılaştıktan hemen sonra bekletilmeden santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. EDTA' lı tüplerde bekletilmeden santrifüj edildi ve plazmaları ayrıldı. Serum ve plazma örnekleri çalışma gününe kadar -80 °C' de saklandı.

### 2.1.3. Kullanılan Reaktifler ve Çözeltiler

- ADMA Standart (Sigma-Aldrich, Lot: D4268, US)
- HCL (Merck, K 25039614-814 Darmstadt Germany)
- Metanol (Merck, K 26301108-914 Darmstadt Germany)
- Sodyum Asetat ( $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot (\text{H}_2\text{O})_3$ , Merck, 9023840A Darmstadt Germany)
- Tetrahidrofuran (Merck, K 34870914 529 Darmstadt Germany)
- Sülfosalisilik Asit (Merck 53656684 Darmstadt Germany)
- O-Fitaldialdehit (Merck S 30064448 Darmstadt Germany)
- Borik Asit (Sigma, B 7660)
- 2-Merkaptoetanol (Merck, Schuchardt)
- Asetik asit (Sigma, Lot 91190)

### 2.1.4. Kullanılan Cihazlar

- ❖ Santrifüj (Hettich Rotina 46R- Beckman Coulter Microfuge 22R Centrifuge)
- ❖ PH Metre
- ❖ Nuçe Erlenii
- ❖ Magnetik karıştırıcı, magnetik bar
- ❖ Su trombu / Degazır Cihazı
- ❖ Filtre ( Millex Millipore GP 0.22 $\mu$ , 25mm diameter Z35, 990-4)
- ❖ Agilent 1200 serisi HPLC cihazı Floresans dedektör
- ❖ Analitik Kolon; 150mm x 4,6mm x 5 $\mu$ m ODS Hypersil kolon
- ❖ Hassas Terazi
- ❖ Vorteks
- ❖ Otomatik Pipetler
- ❖ Otomatik ELİZA okuyucusu ve yıkayıcısı
- ❖ HPLC cihazı
- ❖ Atomik absorpsiyon spektrofotometresi

## **2.2. Yöntem**

### **2.2.1. ADMA Analizi**

ADMA ölçümlerinde Chen ve ark.'nın (1997) yaptıkları ölçüm referans alınmış, çeşitli yeni düzenlemelerle modifiye edilmiş ölçüm süresi kısaltılmıştır.

#### **Mobil faz solüsyonlarının hazırlanması**

ADMA düzeyleri gradient pompa kullanılarak analiz edildi. Gradient mobil fazları olarak Mobil faz A ve B hazırlandı.

#### **Mobil faz A'nın hazırlanması (82:1)**

1- 5,57 gr sodyum asetat ( $\text{CH}_3\text{COONa} (\text{H}_2\text{O})_3$ ) bir miktar distile su içinde çözülerek pH 6,8'e ayarlandıktan sonra distile su ile son hacim 820ml'ye tamamlandı.

2- 10 ml THF eklenerek son hacim 830 ml'te tamamlanmış oldu.

#### **Mobil faz B'nin hazırlanması (77:1)**

1- 770 ml metanol ilave edildi.

2- 10ml THF eklenerek son hacim 780 ml'te tamamlanmış oldu.

#### **Mobil Fazların Filtrasyonu ve Degaze Edilmesi**

Hazırlanan mobil faz 0.45 $\mu$  filtreler kullanılarak filtre edildi. Degaze işlemi ultrasonik su banyosu ile sağlandı.

#### **ADMA Standart Hazırlanması**

ADMA stok standart solüsyonu (0.5 mM) 0.1 M HCl içinde hazırlanıp buzdolabında saklandı. Stok solüsyonunun 0.1 M HCl ile dilüsyonuyla standart solüsyonu (50  $\mu$ M) hazırlandı. Hazırlanan 50 $\mu$ M standart solüsyondan 0,1M HCl ile dilüsyonlarla sırasıyla 25  $\mu$ M, 12.5  $\mu$ M, 6.25  $\mu$ M, 3.1  $\mu$ M, 1.56  $\mu$ M, 0.78  $\mu$ M olmak üzere standart çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan standartlar derivatizasyon işleminden sonra otomatik örnekleme cihazına konularak cihaza enjekte edildi. Alınan pik alanlarıyla ADMA standart grafiği oluşturuldu.



## Örneklerin Hazırlanması

Hastalardan düz tüplere alınan kanlar bekletilmeden 2000 x g devirde 4 °C’de 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumdan 1 ml alınıp 20 mg sülfosalisilik asit ilave edilip 10 dakika buz banyosunda bekletildi. Tekrar 2000 x g devirde 4 °C’de 10 dakika santrifüj edildi. Deproteinizasyon işleminden sonra üstte kalan süpernatanttan ADMA analizi yapıldı. Süpernatantlar 0.22 µm çaplı enjektör filtrelerden süzülerek sisteme verildi.

## Derivatizasyon

Standart ve numuneler O-fitaldialdehid (OPA) kullanılarak derivatize edildi. Derivatizasyon için 10 mg OPA, 0.5 ml metanol ve 2 ml 0.4 M borat tamponunda (pH=10) çözüldü. Hazırlanan solüsyona 30 µL merkaptolanol eklendi. Hazırlanan derivatizasyon çözeltisinin stabilitesi 2 gün olduğundan her analiz öncesi taze olarak hazırlandı. Cihaz üzerinde yapılan bir enjeksiyon programı yardımıyla 1.3 µL örnek süpernatantı ile 8.7 µL derivatizasyon solüsyonu ile karıştırılıp 3 dk sonrasında cihaza verildi.

Analiz süresinin sonunda bulunan piklerin alanları yardımıyla standart grafiğinden faydalanılarak örneklerin ADMA değerleri hesaplandı.

## Pompa

Gradyent mobil faz kullanıldı. Mobil faz A ve B aşağıda gösterildiği şekilde dakikada 0.85 ml olacak şekilde sistemde pompalandı.

ZAMAN (dk)	A (%)	B (%)
0,0	79,9	20,1
3,96	75,7	24,3
10,56	58,6	41,4
18,48	37,2	62,8
21,12	22,2	77,8
22,44	22,2	77,8
23,10	79,9	20,1
26,00	79,9	20,1

**Tablo 2.1.** Mobil fazların akış şeması (Akış hızı 0.85 ml/dk)

## Deteksiyon

Floresans dedektör eksitasyon için 338 nm ve emisyon için 425 nm'ye ayarlandı. Agilent 1200 serisi HPLC cihazı, 150 mm x 4.6 mm x 5µm Thermo ODS Hypersil kolon ve floresans dedektör kullanıldı. Toplam analiz süresi 26 dk. olacak şekilde ayarlandı.

### 2.2.2. Adiponektin Analizi

Serum adiponektin (AN) konsantrasyonlarının kantitatif ölçümü, kompetitif ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle, BioVendor USA Human AN (BioVendor GmbH Germany) ELISA test kiti kullanılarak ölçüldü.

İnsan AN'ine karşı geliştirilmiş spesifik monoklonal antikorların kullanıldığı bu yöntemde, rekombinant insan AN'i içeren 7 adet standart (10, 5, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1 µg/ml) kullanılarak ölçüm yapılmaktadır. Standart ve serum örnekleri için aynı koşullar altında ve eş zamanlı olarak aşağıdaki çalışma prosedürü uygulanarak sonuçlar elde edilmiştir.

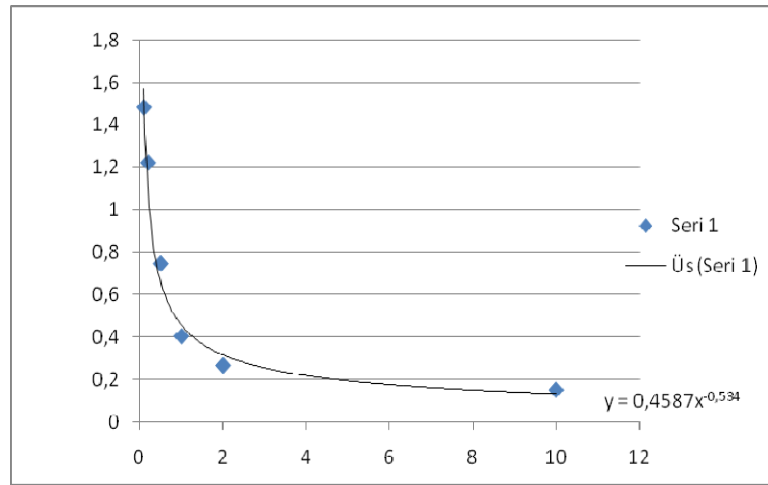
- Serum örneklerinin 1/30 oranında dilüe edilmesi
- Standartların 1/3 oranında dilüe edilmesi
- 50 µL standart ve serum örneklerinin tespit edilen rekombinant insan AN antijeni ile kaplı kuyucuklara pipetlenmesi.
- Her bir kuyucuğa AN'e karşı geliştirilmiş enzim (Horse radish Peroksidaz) işaretli monoklonal antikor içeren konjugattan 50 µL pipetlenmesi ve immün kompleks oluşması amacıyla oda ısısında horizontal orbital karıştırıcı üzerinde 2 saat inkübasyon. Böylece, kuyucuk yüzeyindeki AN antijeni ile serumda bulunan AN'ler, antikor ile kompleks oluşturmak için yarışır.
- Yıkama solüsyonu ile kuyucukların 3 kez yıkanması ve bu yolla bağlanmayan moleküllerin ortamdaki uzaklaştırılması.
- Hidrojen peroksit ve kromojen özellikte tetramethylbenzidine içeren substrat solüsyonundan kuyucuklara 200 µL pipetlenmesi ve enzim-substrat reaksiyonunun gerçekleşmesi için 10-15 dakika inkübasyon.

- Enzim-substrat reaksiyonunun durdurulması için 0.5 M sülfürik asit içeren stop solüsyonundan 50 µL pipetlenmesi.

- Oluşan renk reaksiyonunun optik dansitesinin, mikropate okuyucu spektrofotometresinde 450 nm dalga boyunda okunması.

### Sonuçların hesaplanması

Sonuçların hesaplanması için kullanılan kalibrasyon grafiği aşağıdadır. Sonuçlar dilüsyon faktörü (10) ile çarpılarak hesaplanmıştır.



**Grafik 2.1.** Adiponektin ölçümü kalibrasyon grafiği

### Kullanılan Adiponektin kitinin analitik performansı

BioVendor AN ELISA kitinin üretici tarafından tespit edilmiş analitik sensitivitesi 0,07 µg/ml'dir. Örneklerin 30 kez dilüsyonu ile çalışılmış olup 1/8 dilüsyon için belirlenmiş linearitesi % 101'dir. Kitin ölçüm için kesinlik göstergesi olarak CV (Coefficient of Variation) değeri 21.17 µg/ml'lik örnek için tekrarlanan 8 ölçümde % 6.4'dür.

### 2.2.3. Çinko Analizi

Çinko düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometre cihazında (Rayleigh, WFX320) 324,7 nm'de ölçüldü.

Bunun için, 1000 ppm (1000 mg/lt)'lik ana stok çözeltiden 1 ml alıp % 1'lik HNO<sub>3</sub>'le 100'e tamamlanır. Böylece, 10 ppm'lik stok çözelti elde edilmiş olur.

Bundan 0,5, 1, 1,5 ve 2'lik standartlar hazırlandı. Bu konsantrasyonlar numunelerden ileri gelen dilüsyon sebebi ile 50µg/dL, 100µg/dL, 150µg/dL ve 200µg/dL konsantrasyonlara eş değerdir. Sonuçlar standart grafiğinden faydalanarak bulundu.

#### **2.2.4. Bakır Analizi**

Bakır düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometre cihazında (Rayleigh, WFX320) 324,7 nm'de ölçüldü.

Bunun için 1000 ppm (1000 mg/lt)'lik ana stok çözeltilerden 1 ml alıp % 1'lik HNO<sub>3</sub>'le 100'e tamamlanır. Böylece, 10 ppm'lik stok elde edilmiş olur. Bundan 0,5, 1, 1,5 ve 2'lik standartlar hazırlandı. Bu konsantrasyonlar numunelerden ileri gelen dilüsyon sebebi ile 50µg/dL, 100µg/dL, 150µg/dL ve 200µg/dL konsantrasyonlara eş değerdir. Sonuçlar standart grafiğinden faydalanarak bulundu.

#### **2.3. İstatiksel Analiz**

İstatistiksel analiz "SPSS 15.0" paket programı kullanılarak yapıldı (SPSS 15.0) Çalışmamızda gruplara ait sonuçlar  $X \pm SD$  olarak verildi. Anlamlılık seviyesi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi. Öncelikle obez ve kontrol gruplarına ait verilerin normal dağılıma uygunluk analizleri Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapıldı. Normal dağılım gösteren (yaş, bel çevresi, kalça çevresi, kilo, boy, ADMA, AN, çinko, bakır) için bağımsız t testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler (VKİ) için ise nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arası korelasyon için "Pearson korelasyon testi" kullanıldı.

### 3. BULGULAR

#### 3.1 Obez Kişilere ve Sağlıklı Kontrollere Ait Bulgular

Obez ve kontrol grubuna ait demografik ve biyokimyasal bulgular tablo 3.1.'de verilmiştir.

Parametreler	Kontrol (n:50)	Obez (n:70)	P
Yaş (yıl)	35.44±10.46	40.14±12.78	0.034
Bel çevresi (cm)	73.3±9.46	120.26±11.57	0.000
Kalça çevresi (cm)	95.84±6.41	139.07±12.69	0.000
Boy (cm)	164.2±9.89	114.03±15.15	0.000
Kilo (kg)	56.96±11.53	162.91±8.35	0.000
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	20 (16-26)	42 (31-61)	0.000
ADMA (µM)	3.05±1.36	2.75±1.15	0.215
Adiponektin (µg/ml)	3.01±1.71	1.46±0.83	0.000
Zn (µmol/l)	17.07±4.31 (n:34)	17.85±4.43 (n:54)	0.417
Cu (µmol/l)	107.12±30.85 (n:34)	178.64±52.67 (n:54)	0.000

**Tablo 3.1.** Obez kişilere ve sağlıklı kontrollere ait demografik ve biyokimyasal bulgular.

Obez kişiler sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında her iki gruba ait ADMA ve çinko seviyelerinde önemli bir fark bulunmadı. Bakır ve AN seviyeleri arasında ise anlamlı bir fark bulundu. Obez kişilere ait AN seviyeleri kontrollere göre önemli derecede düşük bulunmadı. Bakır seviyeleri ise obez grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Her iki grup yaş, bel/kalça oranı, boy, kilo ve VKİ parametreleri açısından karşılaştırıldığında, obez bireylere ait değerler obez olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

#### 3.2. Korelasyon Bulguları

Obez ve sağlıklı kontrollere ait ADMA, AN, bakır ve çinko, parametrelerinin hem kendi aralarında hem de çeşitli diğer parametrelerle olan korelasyonları tablo 3.2.'de verilmiştir

	<b>ADMA</b>	<b>Adiponektin</b>	<b>Zn</b>	<b>Cu</b>
<b>Bel çevresi</b>	r: -0,06 p: 0,525	r: -0,515 p: 0,000	r: 0,05 p: 0,642	r:0,541 p: 0,000
<b>Kilo</b>	r: -0,105 p: 0,264	r: -0,535 p: 0,000	r: 0,08 p: 0,457	r: 0,564 p: 0,000
<b>VKİ</b>	r: -0,49 p: 0,605	r: -0,462 p: 0,000	r: -0,57 p: 0,595	r: 0,610 p: 0,000
<b>ADMA</b>	- -	r: 0,085 p: 0,368	r: 0,019 p:0,865	r: -0,121 p:0,275
<b>Adiponektin</b>	r: 0,085 p: 0,368	- -	r: -0,103 p: 0,347	r: -0,378 p: 0,000
<b>Zn</b>	r: 0,019 p: 0,865	r: -0,103 p: 0,347	- -	r: -0,47 p: 0,685
<b>Cu</b>	r: 0,085 p: 0,368	r: -0,378 p: 0,000	r: -0,47 p: 0,685	- -

**Tablo 3.2.** Obez ve sağlıklı kişilere ait çeşitli parametreler arasında korelasyon bulguları.

Tablo 3.2.'de de görüldüğü gibi ADMA ve çinko ile hiçbir parametre arasında anlamlı korelasyon bulunmazken AN ile bel çevresi, kilo ve VKİ arasında anlamlı derecede negatif korelasyon bulundu. Bakır düzeyi ile bu parametreler arasında ise pozitif korelasyon gözlemlendi.

AN ile ADMA arasında önemli bir korelasyon bulunmazken, AN ile Cu arasında önemli bir korelasyon bulundu.

#### 4. TARTIŞMA

Obezite dünyada ve ülkemizde hızla artmakta olan bir hastalıktır. Başta metabolik sendrom olmak üzere, kalp-damar hastalıkları, kanser, insülin direnci ve hipertansiyon gibi ölümcül hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır (Arslan ve ark 2003, Bozbora 2002, Fletcher ve ark 1999, Kopelman 1998, Björntop 2001).

Nitrik oksit (NO), endotel kaynaklı çok önemli bir vazodilatatör madde olup L-arjininden NO sentetaz enzimi tarafından sentezlenir. NO'in vasküler düz kas proliferasyonu, trombosit agregasyonu ve vasküler süperoksit üretimi üzerine etkileri olduğu gibi antiaterosklerotik özellikleri de vardır (Wahbi ve ark 2001).

NO sentetaz'ın N-Monometil-L-arjinin (L-NMMA) ve asimetrik dimetil-L-arjinin (ADMA) olmak üzere iki tip inhibitörü vardır. Kandaki konsantrasyonu L-NMMA'dan 10 kat fazla olan ADMA, insanda NO biyosentezinin majör inhibitörüdür. ADMA metillenmiş nükleer proteinlerin proteolizi sırasında ortaya çıkan aktif bir moleküldür. Çeşitli çalışmalar, Obez bireylerde ADMA artışının obezite ile kuvvetli bağlantısı olduğunu işaret etmektedir (Eid ve ark 2004, Krzyzanowska ve ark 2004).

Eid ve ark (2004), insanlarda VKİ ile ADMA seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ve kilo verme ile plazma ADMA seviyelerinde azalma meydana geldiğini kaydetmişlerdir. Krzyzanowska ve ark (2004), morbid obez kadınlarda plazma ADMA seviyelerinin önemli derecede yüksek olduğunu ve kilo vermenin ADMA'yı azalttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda, obez grubunda ADMA düzeyleri kontrol grubuna göre hafif yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Bu bulgumuz yukarıdaki araştırmacıların bulgularına uymamaktadır. Bunun nedeni bilinmemekle beraber seçilen vakaların özellikleri (şiddetli obez, morbid obez gibi) genetik farklılıklar, yaş, çevresel faktörler, beslenme alışkanlıkları gibi faktörler etkili olmuş olabilir diye düşünmekteyiz.

Adiponektin (AN), beyaz yağ dokuda adiposit gelişmesi süresinde salgılanan bir adipositokin olup (Maeda ve ark 1996), normal kişilerde plazmada yüksek oranda bulunurken obezite ve tip 2 DM'de azaldığı kaydedilmiştir (Arita ve

ark 1999, Hotta ve ark 2000, Takahashi ve ark 2000, Berg ve ark 2002, Amer P 1998)

Çalışmamızda, obez bireylerde AN düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ve AN düzeyleri ile VKİ arasında önemli negatif korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu obezite ile AN arasındaki önemli etkileşimi göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada TNF- $\alpha$  düzeylerinin, preadipositlerde AN gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (Kappes ve Löffler 2000). Bu yüzden, TNF- $\alpha$  ve diğer adipositokinlerin, obezlerde artan miktarlarda eksprese edilmesi, obezlerde AN üretiminin azalması için bir neden olabilir (Chandran ve ark 2003).

AN'in diyete bağlı obezitenin erken safhasında henüz küçük adipositler aktifken arttığı, adipositlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve Tip 2 DM'de ise azaldığı bildirilmiş (Arita ve ark 1999, Yang ve ark 2002, Li ve ark 2002, Hu ve ark 1996). Yapılan bir çalışmada, 6 aylık egzersiz sonrası AN düzeylerinde herhangi bir artış tespit edilememesine rağmen, insülin direncinde belirgin bir iyileşme olduğu gözlenmiştir. Kilo vermeksizin yapılan egzersizin insülin direncinde azalmaya yol açmasına karşın AN düzeylerini etkilemediği gösterilmiş (Hulver ve ark 2002). Obezitede kilo verildiğinde ise dolaşımdaki AN düzeyleri artmaktadır (Arita ve ark 1999).

İnsülin direnci, dislipidemi ve ateroskleroz ile daha yakın ilişkili olan visseral obezitede AN seviyesi düşük iken visseral yağ dokusu artışı izlenmeyen obezitede AN seviyesi normaldir (Ouchi ve ark 2000). Gastrik by-pass cerrahisi yapılan obez kişilerde kilo kaybı ile insülin duyarlılığı iyileşmiş olanlarda plazma AN seviyesinde artış bildirilmiştir (Faraj ve ark 2003).

Yang ve ark (2001) gastrik cerrahi uygulanmış 22 morbid obez olguyu ortalama 7,5 ay izledikleri çalışmalarında, VKİ'deki % 21'lik azalmaya, serum AN düzeylerindeki % 46'lık artışın eşlik ettiğini bulmuşlardır. Bu AN artışının VKİ'deki azalma ile korele olduğunu da göstermişler. Bu çalışmada insülin duyarlılığının artışı ve sağlanan kilo kaybı ile AN mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.

Obez fareler üzerinde yapılan bir çalışmada serum AN düzeyinin obez olmayan farelere göre daha düşük olduğu ve bu farelerde AN mRNA'nın downregüle



olduğu bulunmuştur (Hu ve ark 1996). Benzer sonuçlar obezite oluşturulmuş farklı hayvan modelleriyle de desteklenmiştir (Hotta ve ark 2001)

Farmakolojik alışmalar, AN'nin globüler parçasının farelere verildiğinde yüksek yağ ve sükroz içeren diyetle beslenmelerine rağmen kilo kaybına yol açtığını, plazma glukoz, serbest yağ asidi ve trigliserid düzeylerinin azalmasında etkilerinin olduğunu göstermiştir (Yang ve ark 2004). Obez bireylerde kilo verdiklerinde AN düzeyinin arttığı gösterilmiştir (Ng ve ark 2007). Mide kltc cerrahi uygulanan obez hastalarda yapılan bir çalışmada, ortalama VKİ'nde % 21'lik bir azalma durumunda ortalama plazma AN düzeylerinin % 46 oranında arttığı gösterilmiştir (Kotidis ve ark 2006).

Büyük oranda yağ dokusundan sentezlenmesine rağmen plazma AN düzeyinin ve AN gen ekspresyonunun invivo ve invitro çalışmalarda obez bireylerde azalması, AN'nin salınımının yağ dokusundan negatif feedback ile kontrol edildiğini düşündürmektedir (Yang ve ark 2001).

Bir çok çalışmada plazma AN düzeyinin VKİ ve bel/kalça oranı ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Singhalve ark 2005, Rothenbacher ve ark 2005). Başka bir çalışmada plazma AN düzeyi ile visseral yağ dokusu arasında negatif bir korelasyon bulunduğu, AN düzeyinin cilt altı yağ dokusundan çok visseral yağ dokusu tarafından salgılandığı kaydedilmiştir (Kim ve ark 2006).

Obezite, Tip 2 DM, insülin direnci ve ateroskleroz gibi klinik durumlarda AN seviyelerinin düşük bulunması, bu hastalıkların tedavisinde AN yerine koyma tedavisinin faydalı olabileceği düşüncesini akla getirmektedir. AN'nin halen klinik kullanımda olan antidiabetik ilaçlara göre avantajları olabilir. AN'nin antiobezite ilacı olarak kullanımı insanlar üzerinde henüz denenmemiştir. Ancak yapılmış bir çalışmada yüksek yağ ve sükrozla beslenen farelere her gün kk dozlarda AN verilmesinin anlamlı ve kalıcı bir kilo kaybına yol açtığı gösterilmiştir. AN tedavisinin insanlarda uygulanabilirliği için henüz yeterli klinik veri olmamasına rağmen, yapılan çalışmalarda umut verici sonuçlara ulaşılmaktadır (Yetkin 2005).

Çalışmamızda, obez kişilerde bakır düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine, alışmamızda bakır düzeyi ile VKİ arasında önemli pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu bulgumuz literatür bulgularına uymaktadır (Lima ve ark 2006, Atkinson ve ark 1978).

Lima ve ark (2006)'ı plazma bakır düzeyini obez erkeklerde kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Atkinson ve ark (1976)'da bağırsak by-pass ameliyatı öncesinde obezlerde bakır seviyesini kontrollere göre yüksek bulmuşlardır. Fakat Perrone ve ark (1998)'ı, çocuk ve yetişkin obezlerde bakır seviyelerinde kontrollere göre önemli değişiklik bulamamışlardır.

Obezlerde bakır düzeylerindeki yüksekliğin nedeni bilinmemekle beraber yağ dokusunun artışı ve vakaları obezitenin diğer zararlı etkilerinden korumak için bir adaptasyon sağlamak amacıyla artmış olabileceği kanaatindeyiz.

Çinko, antioksidan etkili bir enzim olan süperoksit dismutazın (SOD) ve dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan metalloproteinlerin yapısında yer almaktadır. Çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif strese koruyucu rolü de bulunmaktadır. Oksidatif hasarın neden olduğu kutanöz ve romatolojik inflamatuvar hastalıklar, alkolizm, karaciğer sirozu ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır (Onosaka and Tetsuchikawahara 2002).

Çalışmamızda her iki gruba ait çinko düzeyleri arasında önemli bir fark bulunamadı. Bu bulgumuz literatür bulgularına uymamaktadır. Çünkü, birçok çalışmada plazma çinko düzeyi, bakır düzeyinin aksine, obezlerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Marreiro ve ark 2004, Atkinson ve ark 1978, Perrone ve ark 1998).

Bu bulgunun da nedeni bilinmemekle beraber vakaların obezite dereceleri (şiddetli obez, morbid obez gibi), beslenme alışkanlıkları, çevre şartları ve gıdaların çinko seviyeleri üzerine etkili olabilen bölgesel farklılıklar gibi faktörler etkili olabilir diye düşünmekteyiz.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Obezlerde bakır düzeyleri kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek ( $p<0,001$ ) AN düzeyleri ise kontrol grubuna göre önemli düzeyde ( $p<0,001$ ) düşük bulundu. Her iki gruba ait ADMA ve Çinko düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmadı. Çalışmamızda AN ile bel çevresi, kilo ve VKİ arasında anlamlı derecede negatif korelasyon bulundu. Bakır ile bu parametreler arasında ise pozitif korelasyon bulundu. Yine, AN ile bakır arasında önemli bir negatif korelasyon bulundu.

Çalışmamızda, obez kişilere ait AN düzeylerinin kontrollere göre önemli derece düşük olması, AN'in obezite etyopatogenezinde önemli rolü olduğunu ve obezite tedavisinde AN desteğinin faydalı olacağını göstermektedir. Yine, bu kişilerde bakır düzeyinin kontrollere göre önemli derecede yüksek bulunması, obezite tedavisinde bakır kısıtlamasının önemini göstermektedir.

## 6. ÖZET

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

### **Obez Kişilerde ve Sağlıklı Kontrollerde Kan ADMA, Adiponektin, Çinko ve Bakır Düzeylerinin Araştırılması**

**Muhammet ÇELİK**

**Biyokimya (Tıp) Anabilim Dalı**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA - 2011**

Bu çalışma 18-70 yaşları arasında 70 (Erkek: 15, Kadın: 55) obez ile 18-70 yaşları arasında 50 (Erkek: 11, Kadın: 39) kontrol vakası üzerinde gerçekleştirildi. Obez kişilerin obezite dışında bilinen hiçbir klinik şikayeti ve bulgusu (Diabetes Mellitus, Hipertansiyon vs.) olmamasına dikkat edildi. Obezite kriteri olarak vücut kitle indeksi (VKİ) kullanıldı. Obez kişilerde VKİ değeri  $35 \text{ kg/m}^2$ ' den büyük, sağlıklı kontrollerde VKİ değeri  $25 \text{ kg/m}^2$ ' den küçüktü.

Gruplardan alınan kan örneklerinde ADMA (asimetrik dimetil arjinin), adiponektin (AN), bakır ve çinko düzeyleri ölçüldü. ADMA düzeyleri HPLC ile AN düzeyi ticari kit kullanılarak Eliza metodu ile çinko ve bakır düzeyleri ise Atomik absorpsiyon spektrofotometre cihazında ölçüldü.

Obezlerde bakır düzeyleri kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek ( $p<0,001$ ) AN düzeyleri ise kontrol grubuna göre önemli düzeyde ( $p<0,001$ ) düşük bulundu. Her iki gruba ait ADMA ve Çinko düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmadı. Çalışmamızda AN ile bel çevresi, kilo ve VKİ arasında anlamlı derecede negatif korelasyon bulundu. Bakır ile bu parametreler arasında ise pozitif korelasyon bulundu. Yine, AN ile bakır arasında önemli bir negatif korelasyon bulundu.

Bütün bu bulgulardan, obezite etyopatogenezinde AN düşüklüğü ile bakır fazlalığının önemli rol oynadığı ve tedavide AN desteği ve bakır kısıtlamasının faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar sözcükler:** Obezite; ADMA; Adiponektin; Bakır

## 7. SUMMARY

### **Investigation of Adma, Adiponectin, Zinc and Copper Levels in Blood of Obese Subjects and Healthy Controls**

This study was performed on 70 (22M, 55F) obese people aged 18-70 years and 50 (11M, 39F) control subjects aged 18-70 years. There was no complaints and symptoms of the obese people other than obesity. Body mass index (BMI) was used as an obesity criteria. BMI of the obese subjects was more than 35 kg/m<sup>2</sup> and that of healthy controls was less than 25 kg/m<sup>2</sup>.

Asymmetric dimethylarginine (ADMA), adiponectin (AN), copper and zinc levels of blood samples of the subjects were measured. ADMA levels were measured by HPLC technique, AN levels were measured by a commercially available kit based on ELISA technique, copper and zinc levels were measured by atomic absorption method.

AN levels of the obese subjects were significantly lower ( $p < 0,001$ ) whereas copper levels were significantly higher ( $p < 0,001$ ) than those of the controls. There were no statistically significant differences between ADMA and Zn levels of the subjects. AN levels were significantly negatively correlated with weight, BMI and waist circumference whereas copper levels were positively correlated with these parameters in obese subjects. Again, there was a significantly negative correlation between AN and copper levels in obese subjects.

From these findings we concluded that low levels of AN and high levels of copper play a significant role in ethiopathogenesis of obesity and AN supplementation and copper restriction may be useful in the treatment of obesity.

**Key words:** Obesity; ADMA; Adiponectin; Copper

## 8. KAYNAKLAR

- Akbulut GÇ, Özmen MM, Besler TH. Obezite eki. Bilim ve Teknik Dergisi. 2007; 3:12-5.
- Alikaşifoğlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. Katkı Pediatri Dergisi 2000; 21(4):475-77.
- Amiri F. Metabolic syndrome, insulin resistance and oxidative stress: adding insights to improve cardiovascular prevention. J Hypertens. 2009; 27: 1352-54
- Arcasoy A. Çinko ve çinko eksikliği, Ankara, Talesemi Derneği Yayınları, 2.baskı, 2002; s: 21-3.
- Arita Y, Kibara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun. 1999; 257: 79-83.
- Arner P. Not all fat is alike. Lancet. 1998;351:1301-02.
- Arslan M, Başkal N, Çorakçı A, Görpe U, Korugan Ü, Orhan Y, Özbey N, Özer E. Ulusal Obezite Rehberi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Çalışma Grubu, 1999; s: 21-4.
- Asi T. Tablolarla Biyokimya, cilt I, İstanbul, 1996; s: 282.
- Atkinson R, Dahms T, Bray GA, Jacob R, Sanstead HH. Plasma Zinc and Copper in Obesity and after Intestinal Bypass, American College of Physicians. 1978; 89: 491- 498
- Atkins P, Jones L. Molecules, matter and change chemistry, third edition, New York, 1997; s: 886.
- Babaoğlu K, Hatun S. Çocukluk Çağında Obezite. sted 2002, cilt 11, sayı 1, 8.
- Bağrıaçık N, Görpe U, Yiğit H, Karaoğlu N, Oğuz A, Yumuk V, Yıldız C, Kaynak H, Arslan P. Diyabet ve Obezite Eğitim Kursu Notları. Türk Diyabet Cemiyeti-Türkiye Obezite Araştırma Derneği Türk Diyabet ve Obezite Vakfı, İstanbul, Eylül 2003; s.117-77.
- Baykut F, Özcan E, Bayat C. Anorganik Kimya Uygulaması, İstanbul, 1990.
- Baysal A. Genel Beslenme Bilgisi, (3. Baskı), Hatipoğlu Yayınevi, 1987; 1- 176.
- Baysal A, Bozkurt N, Gülден P. Diyet El Kitabı, Hatipoğlu Yayınları, Ankara 1999; s: 14.
- Berber A. Eskişehir’de yaşayan sigara içen gebelerin kanlarında ve doğum sonrası kord kanlarında kadmiyum, çinko düzeylerinin incelenmesi, Doktora Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Biyokimya Bilim Dalı, 2003; s: 84.
- Berg JM, Shi Y. The galvanization of biology ; a growing appreciation for the roles of zinc, Science, 1996; 271: 1081-85.

- Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(2):84-89
- Berkalp B, Cesur V, Corapcioglu D, Erol C, Baskal N. Obesity and left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Cardiol.* 1995; 52: 23-26.
- Bersh G, Farooqi IS, O’Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000; 404: 644–51.
- Bertan M, Güler Ç.: *Halk Sağlığı Temel Bilgiler.* Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara, 1997, s. 198-305.
- Björntorp, P. *International Textbook of Obesity.* John Wiley and Sons Ltd, 2001; s: 305- 14.
- Blumenthoi S. et al, Inhibition of Na-f-Glucose cotransport in kidney cortical cells by cadmium and copper, protection by zinc, *Tox. and App. Pharm.* 1994; 129: 177-87.
- Bozboru, A. *Obezite ve Tedavisi.* Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002; s.1-11.
- Boger RH, Maas R, Schulze F, Schwedhelm E. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a prospective marker of cardiovascular disease and mortality—An update on patient populations with a wide range of cardiovascular risk. *Pharmacol Res.* 2009; 60 (6): 481-7.
- Boger, R.H, Bode-Boger, S.M, “Asymmetric dimethylarginine, derangements of the endothelial nitric oxide synthase pathway, and cardiovascular diseases”, *Semin. Thromb. Hemost.*2000; 26(5): 539-45.
- Bray TM, Bettger WJ. *Free Radical Biology and Medicine*, 1990; 8: 281-91.
- Brzoska MM, Moniuszko-Jakoniuk IJ. *Food and Chemical Toxicology.* 2001; 39: 967-80.
- Burniat W, Cole TJ, Lissau I, Poskitt EME. *Child and Adolescent Obesity.* Cambridge University Pres, Cambridge, 2002; s: 3-45.
- Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care.* 2003; 26: 2442-50.
- Chen BM, Xia LW, Zhao RQ. Determination of NG,NG dimethylarginine in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B.* 1997; 692:467–71.
- Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:2032-37.
- Cousins RJ. Metallothionein aspects related to copper and zinc metabolism. *J Inherited Metab Dis* 1983;6: 15- 21.
- David BM. Trace elements, In: Carl AB, Edward RA (eds) : *Tietz Textbook of Clinical Chemistry,* Philadelphia, W. B. Saunders company, 1999; s: 1029-55.

- Delaigle AM, Jonas JC, Bauche IB, Cornu O, Brichard SM. Induction of adiponectin in skeletal muscle by inflammatory cytokines: in vivo and in vitro studies. *Endocrinol.* 2005; 145: 5589–97.
- Dietz W, Bandini L, Morelli J. Effects of sedantary activities on resting metabolic rate. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 59: 556–59.
- DSÖ Çalışma Grubu Diyet ve Beslenme, Kronik Hastalıkların Önlenmesi, DSÖ Çalışma Grubu, Geneva, 1990; 73-95.
- Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi. 1. Baskı, İstanbul, AND Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti, 2001.
- Dusting G.J, Fennessy P, Yin Z.L, Gurevich V, “Nitric oxide in atherosclerosis: Vascular protector or villain?”, *Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology.*1998; 25: 34-41.
- Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, Lyberg T, Seljeflot I. Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. *Metabolism* 2004; 53: 1574-79
- Eren İ, Erdi Ö. Obez hastalarda psikiyatrik bozuklukların sıklığı. *Klinik psikiyatri dergisi.* 2003; 6:152-57.
- Erge A. Diyet Tedavisi İle Uygulanan Davranış Değişikliği Tedavisinin Şişman Kadınların Ağırlık Kaybı ve Korunması Üzerine Etkileri, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2000.
- Falster V. The Heart. İstanbul. *Kalp ve Obezite.* 2000; 10- 2289-303.
- Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (4) :1594–602.
- Ferrannini E. The haemodynamics of obesity: a theoretical analysis. *J Hypertens.* 1992; 10: 1417-23.
- Fickling SA, Holden DP, Cartwright JE, Nussey SS, Vallance P, Whitley G. Regulation of macrophage nitric oxide synthesis by endothelial cells: a role for NG, NG dimethylarginine. *Acta Physiol Scand.* 1999; 167:145-50.
- Fischer WC, Black RE. Zinc and the risk for infectious disease. *Annu Rev Nutr* 2004;24:255-75.
- Fisher FF. Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. *Diab.* 2005; 48: 1084–7.
- Fitzgerald SJ, Kriska AM, Pereira MA. Associations among physical activity television watching and obesity in adult Pima Indians. *Med. Sci. In Sports Exercise* 1997; 910–5.



- Fletcher GF, Grundy SM, Hayman LL. Obesity: Impact on cardiovascular disease. American Heart Association. Futura Publishing Company, Armonk NY, 1999; s: 3-46.
- Fuhrman MP, Herrmann V, Masidonski P. Pancytopenia after removal of copper from total parenteral nutrition, JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2000; 24: 361-6.
- George A, Bray P, Davies SW, Despres JP. Klinik Obezite. 1. Baskı. Blackwell Scianse Limited, Oxford, 1998.
- Ghosh SK, Woon KP, Kim S. Purification and molecular identification of two protein methylases I from calf brain. myelin basic protein and histon spesific enzymes. J Biol Chem. 1988; 263:19024-33.
- Gökçel A. Major bir kardiyovasküler risk faktörü: obezite. BMJ Obezite Eki 2005; 1:28-32.
- Gnavi R, Spagnoli TD, Galotto C, Pugliese E, Carta A, Cesari L. Socioeconomic status, overweight and obesity in prepuberal children: a study in an area of Northern Italy. Eur J Epidemiol 2000; 16: 797-803.
- Goldberg AL, St John AC. Intracellular protein degradation in mammalian and bacterial cells: part 2. Annu Rev Biochem. 1976; 45:747-803.
- Gözükara EM. Biyokimya, 1989.
- Grace ND, Lee J. Effect of Co, Cu, Fe, Mn, Mo, Sc and Zn supplementanion on the elemental content of soft tissues and bone in sheep grazing ryegrass a white clover pasture, New Zeland J. Agr. Res. 1990; 33: 635-47.
- Güler Ç, Çobanoğlu Z. Kimyasallar ve Çevre, Çevre sağlığı temel kaynak dizisi, no:50, Ankara, 1997.
- Günöz H. Obezite. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. 1. Nobel Tıp Kitapevi, 2002; 221-6.
- Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1996; 871-85.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1595-9.
- Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. Diabetes. 2001; 50 (5): 1126-33.
- Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. J Biol Chem. 1996; 271 (18):10697-703.

- Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA, Sinha MK, Pories WJ, MacDonald KG, Dohm GL. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 283 (4): 861–5.
- Jenkins KS. Effect of copper leading of prenuminant calves or intracellular disirubition of hepatic copper, zinc, iron and molybdenum. *J. Dairy Sci.* 1989; 72: 2346-50.
- Katharina M, Flegal Ph D, Margerat Dcarroll Ms. Prevalense And Trends in Obesity among US Adults, 1999-2000. *JAMA.* 2002;288:1723-7.
- Kavas A. Sağlıklı yaşam için önerilen besin öğelerinin sağlıklı yaşam için doğru beslenme kitabı, Winston-Salem, Kuzey Karolina, 1999; 147.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2548-54.
- Khan U, Hassan A, Vallance P, Markus HS. Asymmetric dimethylarginine in cerebral small vessel disease. *Stroke.* 2007;38 (2):411-3.
- Kim C, Park J, Park J, Kang E, Ahn C, Cha B, Lim S, Kim K, Lee H. Comparison of body fat composition and serum adiponectin levels in diabetic obesity and non-diabetic obesity. *Obes.* 2006; 14 (7):1164-71.
- Kopelman P G, Stock MJ. *Klinik Obezite.* Blackwell Publishing, 1998; 1-9.
- Kopelman PG. *Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi.* Martin Dunitz Ltd, London, 2000; 1-195.
- Kotidis EV, Koliakos GG, Baltzopoulos VG, Ioannidis KN, Yovos JG, Papavramidis ST. Serum ghrelin, leptin and adiponectin levels before and after weight loss: comparison of three methods of treatment a prospective study. *Obes Surg.* 2006; 16 (11): 1425-30
- Köksal G, Gökmen H. *Cocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi.* Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 2000.
- Krebs NF, Westcott JE, Huffer JW, Miller LV. Absorption of exogenous zinc and secretion of endogenous zinc in the human small intestine, *FASEB J*, 1998; 12: s: 345.
- Krzyzanowska K, Mittermayer F, Kopp HP, Wolzt M, Schernthaner G. Weight loss reduces circulating asymmetrical dimethylarginine concentrations in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6277-81
- Kudrin AV, Gromova OA. Two faces of zinc in the brain, *Trace Elements and Electrolytes*, 2003; Volume 20, No.1/2003 (1-4).
- Leiper JM, Santa Maria J, Chubb A, MacAllister RJ, Charles IG, Whitley GS, Vallance P. Identification of two dimethylarginine dimethylamino hydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deaminases. *Biochem J.* 1999; 343:209-14.

- Li J, Yu X, Pan W, Unger RH. Gene expression profile of rat adipose tissue at the onset of high-fat-diet obesity *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 282 (6): 1334–41.
- Lima SCVC, Arrais RF, Sales CH, Almeida MG, Sena KCM, Oliveira VTL, Andrade AS, Pedrosa LFC. Assessment of copper and lipid profile in obese children and adolescents *Biological Trace Element Research.* 2006; 114: 1-19
- Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obesity Reviews* 2003; 4: 195–200.
- Lohmann RD, Beyerrsmann D. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1993; 190: 1097-103.
- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 221:286-9.
- Maffei S, Provera S, Filippi L, Sidoti G, Schena S, Pinelli L, Tatro L. Distribution of food intake as a risk factor for childhood obesity. *International Journal of Obesity* 2000; 24: 75–80.
- Marreiro DN, Fisberg M, Cozzolino SMF. Zinc nutritional status and its relationships with hyperinsulinemia in obese children and adolescents. *Biological Trace Element Research.* 2004; 100: 137-49
- Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atherosclerosis Supplements.* 2005; 6: 7-14.
- McMahon RJ, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters, *J Nutr*, 1998; 28: 667-70.
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50 (9): 1511-29
- Murray-Rust J, Leiper J, McAlister M, Phelan J, Tilley S, Santa Maria J, Vallance P, McDonald N. Structural insights into the hydrolysis of cellular nitric oxide synthase inhibitors by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Nat Struct Biol.* 2001; 8: 679- 83.
- Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin binding protein purified from human plasma. *J Biochem.* 1996; 120: 803-12.
- Nancy FK. Overview of zinc absorption and excretion in the human and gastrointestinal tract. *J. Nutr*, 2000; 130: 1374-7.
- Ng TW, Watts GF, Barrett PH, Rye KA, Chan DC. Effect of weight loss on LDL and HDL kinetics in the metabolic syndrome: associations with changes in plasma retinol-binding protein-4 and adiponectin levels. *Diabetes Care.* 2007; 30 (11):2945-50

- Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulinsensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*. 2002;51 (9):2734–41.
- Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Occurrence of a new enzyme catalyzing the direct conversion of NG, NG-dimethyl-L-arginine to L-citrulline in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987; 148 (2): 671-7.
- Onosaka S, Tetsuchikawahara N, Min K. Paradigm Shift in Zinc: Metal Pathology, *Tohoku. J Exp Med*. 2002; 196:1-7.
- Orhan Y, Bozbora A. Obezite Medikal ve Cerrahi Tedavisi. *İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi*. 1. Baskı.2008; 6, 307
- Osendarp SJ, West JE, Black RE. The need for maternal zinc supplementation in developing countries. *J Nutr* 2003;133: 871S-27S.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa signaling through a c-AMPdependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-301.
- Öztorun S. İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Obezite Prevalansının Belirlenmesi ve Risk Faktörlerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2005.
- Perrone L, Gialanella G, Moro R, Feng SL, Boccia E, Palombo G, Carbone MT, Toro RD. Zinc, Copper, And Iron In Obese Children And Adolescents. *Nutrition Research*.1998;18:189.
- Pineiro R. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett*. 2005; 579: 5163–69.
- Pope AJ, Karupiah K, Cardounel AJ. Role of the PRMT-DDAH-ADMA axis in the regulation of endothelial nitric oxide production. *Pharmacol Res*. 2009; 60 (6): 461-5.
- Rocchini AP. Cardiovascular regulation in obesity-induced hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 156-60.
- Rothenbacher D, Brenner H, März W. Adiponectin risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk marker. *Eur J Heart*. 2005; 1-7.
- Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Sargın M. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. *Diabetes Care*. 2002; 25 (9): 1551-6.
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995; 270 (45): 26746-9.

- Seidell JC, Deurenberg P, Hatvast JGAJ. Obesity and fat distribution, in relation to health. Current insights and recommendations. *World Rev Nutr Diet.* 1987; 50: 57-91.
- Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta.* 2004;344 (1-2):1-12.
- Singhal A, Jamieson N, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A, Satar N. Adiponectin predicts insulin resistance but not endothelial function in young, healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 4615-21
- SPSS 15.0. SPSS for Windows. SPSS Inc, UK
- Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res.* 2002; 34: 469-74.
- Sunderman Jr, FW, Barber AM. *Annals of Clinical and Laboratory Science.* 1988; 18, 267-88.
- Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, Shimomura I, Hotta K, Kuriyama H, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24: 861-8.
- Tang J, Gray JD, Clarke S, Herschman HR. PRMT 3, a type I protein arginine N-methyltransferase that differs from PRMT1 in its oligomerization, subcellular localization, substrate specificity and regulation. *J Biol Chem.* 1998; 273:16935-45.
- Tanzer F, Yaylaci G, Ustidal M, Yonem O. Serum zinc level and its effect on anthropometric measurements in 7- 11 years old children with different socioeconomic backgrounds. *Int J Vitam Nutr Res.* 2004; 74: 52-6.
- Taşan E. Obezitenin tanımı, değerlendirme yöntemleri ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005; 1 (37): 1-4.
- Teerlink T, Luo Z, Palm F, Wilcox CS. Cellular ADMA: Regulation and action. *Pharmacol Res.* 2009; 60 (6): 448-60.
- Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6: 772-83.
- Tran CTL, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4: 33-40.
- Tüzün M. Obezite, tanım, sıklık, tanı, sınıflandırma, tipleri, dereceleri ve komplikasyonları. İçinde: Yılmaz C. Ed. *Obezite*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, 1995; 1-20.
- Tüzün M. Obezite ve tedavisi. İstanbul: Mart Matbaacılık, 1999.

- Ulusal Obezite Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları. Ankara. 2004.
- Underwood J.E. Zinc In: Trace elements in human and animal nutrition; New York, Academic Press, 1977; s: 196-237.
- Uz G. Şişman Bireylerde Çiğ Havucun Serum Lipitleri ve Kolon Fonksiyonuna Etkisi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara, 1991.
- Ülger H, Coşkun A. Çinko: Temel fonksiyonları ve metabolizması. AIBU Medical J. 2003; 5, 38-44.
- Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24: 1023-30.
- Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology, Physiol Rev. 1993; 73: 79-118.
- Wadden TA, Stunkart AJ. Obezite Tedavisi El Kitabı. And Yayıncılık, İstanbul. 2002; s. 4-193.
- Wahbi N, Dalton RN, Turner C, Denton M, Abbs I, Swaminathan R. Dimethylarginines in cronic renal failure. J. Clin. Pathol. 2001; 54: 470- 3.
- Waine C, Bosanquet N. Obesity and Weight Management in Primary Care. Blackwell Science, Oxford. 2002; s. 1-96.
- Waki H. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. J Biol Chem. 2003; 278; 40352–63.
- Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Kita S, Ito Y, Hada Y, Uchida S, Tsuchida A, Takekawa S, Kadowaki T. Generation of globular fragment of adiponectin by leukocyte elastase secreted by monocytic cell line THP-1. Endocrinol. 2005; 146: 790–6.
- Wolf AM. Up-regulation of the antiinflammatory adipokine adiponectin in acute liver failure in mice. J. Hepatol. 2006; 44: 537–43.
- Woodward G, Ritchie, L, Gerstein D, Crawford P. Obesity Dietary and Developmental Influence. Taylor & Francis Group. London. 2005; 97-102.
- World Health Organization. Workshop on obesity prevention and control strategies in the pacific. World Health Organization. Samoa 2000. <http://www.wpro.who.int// Obesityreport.pdf>. (erişim:12.07.2010)
- World Health Organization. Global Database on Body Mass Index. [http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). (erişim:12.07.2010).
- World Health Organization Europe. DSÖ Avrupa Obezite ile Mücadele Bakanlar Toplantısı. İstanbul 2006. <http://www.t-hasak.org/Obezite.pdf> (erişim:10.06.2010)
- Wu FY, Wu CW. Zinc in DNA replication and transcription, Annu Rev Nutr, 1987; 7: 251-272.

- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7 (8):941–6.
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003;423 (6941):762–9.
- Yang B, Brown KK, Chen L, Carrick KM, Clifton LG, McNulty JA, Winegar DA, Strum JC, Stimpson SA, Pahel GL. Serum adiponectin as a biomarker for in vivo PPARgamma activation and PPARgamma agonist-induced efficacy on insulin sensitization/lipid lowering in rats. *BMC Pharmacol.* 2004 18; 4 (1): 23.
- Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol and Metab.* 2001; 86: 3815-19.
- Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM: Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res.* 2002; 10: 1104-10.
- Yetkin DÖ. Adiponektin. *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi.* 2005; 14 (6): 190-3.
- Yıldırım AO, Bulau P, Zakrzewicz D et al. Increased protein arginine methylation in chronic hypoxia. Role of protein arginine methyltransferases. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006; 35: 436-43.
- Yılmaz MI, Sönmez A, Sağlam M, Qureshi AR, Carrero J, Çağlar K, Eyileten T, Çakır E, Oğuz Y, Vural A, Yenicesu M, Lindholm B, Stenvinkel P, Axelsson J. ADMA levels correlate with proteinuria, secondary amyloidosis, and endothelial dysfunction. *J. Am. Soc.Nephrol.* 2008; 19 (2): 388-95.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

11.04.1983 yılında Sarıkamış'ta doğdu. Lise eğitimini Konya Selçuklu Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2003 yılında Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandı ve 2007 yılında mezun oldu. 2008 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı ve halen bu eğitimini sürdürmektedir.