



T. C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KORONER ARTER HASTALIĞINDA OMENTİN ADİPOKİNİNİN  
PROTEİN VE GENOM DÜZEYLERİNDE İNCELENMESİ**

Ümit YÖRÜK  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
TIBBİ BİYOLOJİ ve GENETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Yard. Doç. Dr. Kürşat Oğuz YAYKAŞLI

Düzce 2012



T. C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KORONER ARTER HASTALIĞINDA OMENTİN ADİPOKİNİNİN  
PROTEİN VE GENOM DÜZEYLERİNDE İNCELENMESİ**

Ümit YÖRÜK  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
TIBBİ BİYOLOJİ ve GENETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Yard. Doç. Dr. Kürşat Oğuz YAYKAŞLI

Düzce 2012

## KABUL VE ONAY

Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan  
“Koroner Arter Hastalığında Omentin Adipokininin Protein ve Genom Düzeylerinde İncelenmesi”  
adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tarihi: 01/03/2012**

## TEZ SINAV JÜRİSİ

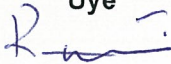
Yrd. Doç. Dr. Kürşat Oğuz YAYKAŞLI  
Düzce Üniversitesi

**Başkan**



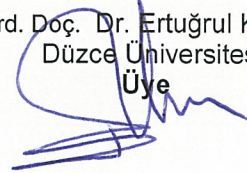
Yrd. Doç. Dr. Recep ERÖZ  
Düzce Üniversitesi

**Üye**



Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA  
Düzce Üniversitesi

**Üye**



Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 07 / 03 / 2012 tarih ve 16 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Talat BAHÇEBAŞI  
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü



## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Tarih

İmza

"Ümit YÖRÜK"

## TEŞEKKÜR

Öncelikle tez danışmanım olması vesilesiyle tanıştığım ve tüm tez sürecimde bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, değerli hocam tez danışmanım hocam Yrd. Doç. Dr. Kürşat Oğuz YAYKAŞLI'ya;

Ayrıca çalışmalarım boyunca beni destekleyen ve yönlendiren Prof. Dr. Hakan ÖZHAN'a;

Çalışmamız boyunca bize çalışma materyalinin sağlanmasında yardımcı olan;

Biyokimya ABD öğretim üyeleri Doç. Dr. Ramazan MEMİŞOĞULLARI, Taner UÇGUN, Aile hekimliği ABD öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Davut BALTACI'ya teşekkür ederim.

Ve bu 2 yılı benimle birlikte bitiren, her aşamasında benim yanımda olan, hem maddi hem manevi olarak desteğini tarifsiz hissettiğim eşime ve sevgili çocuklarıma;

Tez çalışmalarım süresince yapmış oldukları destek ve yardımlardan dolayı teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
KABUL VE ONAY SAYFASI .....	I
TEŞEKKÜR .....	II
İÇİNDEKİLER .....	III
KISALTMALAR .....	V
TABLO, GRAFİK VE RESİM LİSTESİ .....	VII
ÖZET .....	1
ABSTRACT .....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	3
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. KALP.....	5
2.1.1. Kalbin Anatomisi.....	5
2.2. KORONER ARTERLER .....	7
2.2.1. Arter Duvarının Anatomisi ve Hücre Biyolojisi.....	8
2.3.1.1. Tunika intima .....	8
2.3.1.2. Tunika media.....	9
2.3.1.3. Tunika adventisya.....	9
2.3. ATEROSKLEROZ.....	9
2.3.1. Ateroskleroz Patogenezi .....	10
2.4. KORONER ARTER HASTALIĞI.....	11
2.4.1. Koroner Arter Hastalığının Epidemiyolojisi.....	11
2.4.2. Koroner Arter Hastalığının Etiyopatogenesi.....	12
2.4.3. Koroner Arter Hastalığı Nedenleri.....	14
2.4.4. Koroner Arter Hastalığındaki Risk Faktörleri .....	14
2.4.4.1. Klasik Risk Faktörleri .....	15
2.4.4.1.1. Yaş .....	15
2.4.4.1.2. Cinsiyet .....	16
2.4.4.1.3. Aile hikâyesi .....	16
2.4.4.1.4. Dislipidemiler .....	16
2.4.4.1.5. Sigara .....	17
2.4.4.1.6. Hipertansiyon.....	17
2.4.4.1.7. Diyabet mellitus .....	17

	<b><u>Sayfa no</u></b>
2.5. ADİPOZ DOKU .....	18
2.5.1. Adipoz Dokunun Fonksiyonları ve Adipokinler.....	19
2.5.2. Adipoz Dokunun Metabolik Etkileri .....	20
2.6. ADİPOKİNLER .....	20
2.6.1. Adiponektin .....	20
2.6.2. Apelin .....	21
2.6.3. İnterlökin (IL-6).....	22
2.6.4. Leptin.....	23
2.6.5. Rezistin .....	25
2.6.6. Tümör Nekroz Faktörü (TNF- $\alpha$ ) .....	26
2.6.7. Visfatin .....	27
2.6.8. Omentin .....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	33
3.1. Gereç.....	33
3.1.1. Biyolojik Materyal.....	33
3.1.2. Sarf Malzemeler .....	34
3.1.3. Cihazlar ve Teknik Malzemeler .....	34
3.2. Yöntem .....	35
3.2.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu .....	35
3.2.2. Elde Edilen DNA'nın Derişimi ve Saflığının Tayini .....	35
3.2.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) .....	36
3.2.4. Jel Elektroforezi .....	36
3.2.5. RFLP .....	37
3.2.6. ELISA .....	38
3.2.7. İstatiksel Analizler .....	39
4. BULGULAR .....	40
5. TARTIŞMA .....	46
6. KAYNAKLAR .....	50

## SİMGE ve KISALTMALAR

KAH	: Koroner Arter Hastalığı
CAD	: Coronary Artery Disease
SNP	: Tek nükleotidlik farklılık (Single nükleotide polimorphsim).
RFLP	: Restriksiyon Fragment Length Polimorfizm (Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi )
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması
LMCA, LAD	: Kalpteki Major Koroner Arterler
CX, RCA	: Kalpteki Major Koroner Arterler
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
DM	: Diabet Mellitus
TKD	: Türk Kardiyoloji Derneği
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
KVH	: Kardiovasküler Hastalığın
Lp a	: Lipoprotein a
TNF- $\alpha$	: Tümör Nekroz Faktörü
IL-6	: İnterlökin-6
Ob	: Obez
CRP	: C-Reaktif Protein
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
HOMA-IR	: İnsülin Direnci Testi
GH	: Büyüme Hormonu
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon (TUH)
PBEF	: Visfatin
PZR (PCR)	: Polimer Zincir Reaksiyonu (PZR=PCR)
AKS	: Akut Koroner Sendromu
EKG	:Elektro Kardiyo Grafi
Taq polimeraz	: PZR’de Kullanılan DNA Polimeraz Enzimi
dNTP	: Deoksi Nükleotid Tri Fosfat
TBE	: Tris-Borik asit EDTA



EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EtBr	: Etidyum Bromid
Mg Cl <sub>2</sub>	: Magnezyum Klorür
SPSS	:(Statistical Packages for the Social Sciences-Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi)
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
RNA	: Ribonükleik Asit
rRNA	: Ribozomal Ribonükleik Asit
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
RNP	: Ribonükleo Protein
bç	: Baz Çifti

## TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
<b>Tablo 2.1.</b> Koroner Aarter Hastalığındaki Klasik ve yeni Risk Faktörleri.....	15
<b>Tablo 4.1.</b> Çalışma popülasyonunun karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması .....	41
<b>Tablo 4.2.</b> Polimorfizm çalışma gruplarının karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo 4.3.</b> Çalışma popülasyonda Omentin Val109Asp SNP genotip dağılımı.....	44
<b>Tablo 4.4.</b> Çalışma popülasyonunu Omentin Val109Asp SNP genotip gruplarının karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametreleri .....	44
<b>Tablo 4.5.</b> ELISA çalışma popülasyonunun karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	28

## ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
<b>Şekil 2.1.</b> Kalbin anatomisi .....	5
<b>Şekil 2.2 .</b> Kalbin anatomisi (Kan akış yönü) .....	6
<b>Şekil 2.3.</b> Koroner arter anatomisi 1 .....	7
<b>Şekil 2.4</b> Koroner arter anatomisi 2. ....	8
<b>Şekil 2.5.</b> Adipoz dokunun adipokin salınımındaki rolü.....	18
<b>Şekil 2.6</b> Adipokinler ve metabolik etkileri .....	20
<b>Şekil 2.7</b> Leptinin fonksiyonları .....	23
<b>Şekil 2.8</b> Visfatinin hücresel hedefleri .....	28
<b>Şekil 2.9</b> Visseral yağ dokusu ve visfatin .....	29

## RESİM LİSTESİ

- Resim 4.1.** Koroner arter hastalarında Omentin Val109Asp Polimorfizmi ..... 43
- Resim 4.2.** PCR-RFLP ürünlerinin AccI enzim kesimi sonrası % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü ..... 43

## ÖZET

### KORONER ARTER HASTALIĞINDA OMENTİN ADİPOKİNİNİN PROTEİN VE GENOM DÜZEYLERİNDE İNCELENMESİ

Ümit YÖRÜK

Yüksek Lisans Tezi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Tez Danışmanı Yard. Doç. Dr. Kürşat Oğuz YAYKAŞLI

Mart 2012, 69 Sayfa

En ölümcül hastalıklardan biri olan Koroner Arter Hastalığının (KAH), en büyük sebebi arterosklerozdur. Ateroskleroz damar duvarında lipid parçacıkların birikimi ile oluşan ve damarların lümenini (boşluğunu) tıkararak normal kan akımını engelleyen patolojik bir süreçtir. Aterosklerozun koroner arterlerde meydana gelmesi ile oluşan hastalığa Koroner Arter Hastalığı denilmektedir.

Omentin, protein olarak eksprese edilen ve yeni keşfedilen, insülin duyarlılığını arttıran ve ağırlıklı olarak visceral yağ dokusundan salgılanan bir adipokindir. İnsanlarda akciğer, ince barsak ve kalpte bulunan ve adipoz dokudan eksprese edilen omentin adipokinin geni, 8 ekzon ve 7 intron bölgesinden meydana gelir ve 1. kromozomda yer alır. Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda, omentin geniyle alakalı literatürde sadece bir tane SNP (single nükleotide polimorphsim, tek nükleotidlik farklılık) rapor edilmiştir.

Omentin adipokininin KAH'larda marker olabileceği tahmin edilmektedir. Yapılan bu çalışmada omentin adipokininin KAH'lar da ki etkisi hem protein hem de genetik seviyede incelenip, bu datalar arasında korelasyonun olup olmadığı araştırıldı. Periferik kandaki omentin seviyesi ELISA yöntemiyle tayin edildi. Polimorfizm ise tam kandan elde edilecek DNA kullanılarak tayin edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner Arter Hastalığı (KAH), Omentin, Polimorfizm, SNP, ELISA,

## **ABSTRACT**

### **INVESTIGATION OF OMENTIN ADIPOKINE at PROTEIN and GENETIC LEVELS in CORONARY ARTERY DISEASE**

Ümit YÖRÜK

Master of Science Department of Medicine Biology and Genetic

Supervisor Asistant Prof. Dr. Kurşat Oğuz YAYKAŞLI

March 2012, 69 Pages

The biggest reason for coronary artery disease (CAD), one of the most deadly disease is atherosclerosis. Atherosclerosis is pathological process in which preventing normal blood flow by blocking vessel lumen because of the accumulatin lipid particles. With the occurence of atherosclerosis at coronary artery called coronary artery disease.

Omentin a newly discovered adipokines secreted mainly by adipose tissue increases insulin sensitivity. In human omentin located 1. chromosome secreted by adipose tissue in lung, small intestine and heart, and has 8 exons and 7 introns. Up to date, there is just one SNP (single nükleotide polymorphsim) reported in literature.

It is estimated that Omentin could be markers for CAD like visfatin. In this study the effect of omentin on CAD will investigate at protein and genetic levels. Then the correlation between these data also will investigate. The omentin level in peripheral blood will be determined by ELISA. Polymorphism will be determined using DNA obtained from blood.

**Keywords:** Coronary Artery Disease (CAD), Omentin, polymorphism, ELISA

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

En ölümcül hastalıklardan biri olan Koroner Arter Hastalığının (KAH), en büyük sebebi arteriosklerozdur. Ateroskleroz damar duvarında lipid parçacıkların birikimi ile oluşan ve damarların lümenini (boşluğunu) tıkayarak normal kan akımını engelleyen patolojik bir süreçtir. Aterosklerozun koroner arterlerde meydana gelmesi ile oluşan hastalığa Koroner Arter Hastalığı denilmektedir.

Koroner arter hastalığı, aterosklerotik ve non- aterosklerotik nedenlerle oluşan, tüm dünyada en önemli mortalite ve morbitite nedeni olmaya devam eden bir hastalıktır. Koroner kalp hastalığı olarak da bilinen koroner arter hastalığı (KAH), Türkiye’de de kalp hastalıkları ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Hastalık ve ölümün yanı sıra iş gücü kaybına yol açması ve tedavi giderleri bakımından topluma maliyeti çok yüksektir.

Türk Kardiyoloji Derneği tarafından hazırlanan “Türkiye Kalp Raporu” sonuçlarına göre ülkemizde başlıca ölüm nedeni sınıflamasında %40,6 oranında kalp hastalıklarından ölümlerin gerçekleştiği bildirilmektedir. 1990 yılından beri yürütülen TEKHARF Çalışmasında (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması) elde edilen tarama ve araştırmaların sonuca göre, ülkemizde 2010 yılında yalnızca kalp hastalığı nedeniyle hayatını kaybedecek kişilerin sayısının 250 bini aşacağı tahmin ediliyor.

Hücrelerinde yağ kabarcıkları bulunduran bağ dokusu hücrelerine Adipoz Doku denir. Adipoz doku hücrelerinin sitoplazmasında damlacıklar halinde birikmiş yağ yapısında maddeler (genellikle nötral yağlar) bulunur ve genellikle sarı renkli görünür. Adipoz doku değişik yerlerde bulunabilir. Örneğin; deri altı, karın zarı altında kalan boşluklar, bağırsak askısı, omentum, kaslar arası bağ dokusu, eklemler, kemik iliği, yanaklar, göz çukuru ve gözyuvarı ardı gibi yerlerde bulunabilir.

Adipoz doku organizmadaki en büyük enerji rezervuarıdır ve adipositler lipogenezis ve lipoliz oluşumu için gerekli tüm enzimleri içerirler.

Adipoz dokunun, enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, termogenezis fonksiyonları bilinen özellikleridir. Bunlara ek olarak, günümüzde adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen protein yapılı moleküllerin (adipositokinler) sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu da gösterilmiştir.

Adipositlerden sentezlenen sitokinlerin homeostaziste, immün cevapta, vazoregülasyonda ve steroid metabolizmasında rol aldığı bilinmektedir. Bu proteinlerin birçoğu yağ kütlesiyle birlikte artmaktadır ve obezitenin sebep olduğu birçok morbiditesinden sorumludur. Bunlardan üçünün (tümör nekrozis faktör, interlökin-6 ve rezistin) aktivitesinde artışın, obezitede görülen insülin rezistansının gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.

Yağ doku tarafından salgılanan ve düzenleyici bir protein olan Visfatin adipokinin, koroner arter hastalığında proinflamatuvar etki gösterdiği bulunmuştur. Visfatin geni 11 ekzon ve 10 introndan oluşan, kromozom 7q22.2'de bulunan 34.7 kç'lik genomik DNA parçasıdır. Visfatin adipokininin KAH'larda marker olabileceği belirtilmiştir.

Omentin, protein olarak eksprese edilen ve yeni keşfedilen, insülin duyarlılığını arttıran ve ağırlıklı olarak visceral yağ dokusundan salgılanan bir adipokindir. İnsanlarda akciğer, ince barsak ve kalpte bulunan ve adipoz dokudan eksprese edilen omentin adipokinin geni, 8 ekzon ve 7 intron bölgesinden meydana gelir ve 1q22-q23 kromozomal bölgede yer almaktadır. Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda, omentin geniyle alakalı literatürde sadece bir tane SNP (single nükleotide polimorphsim, tek nükleotidlik farklılık) rapor edilmiştir.

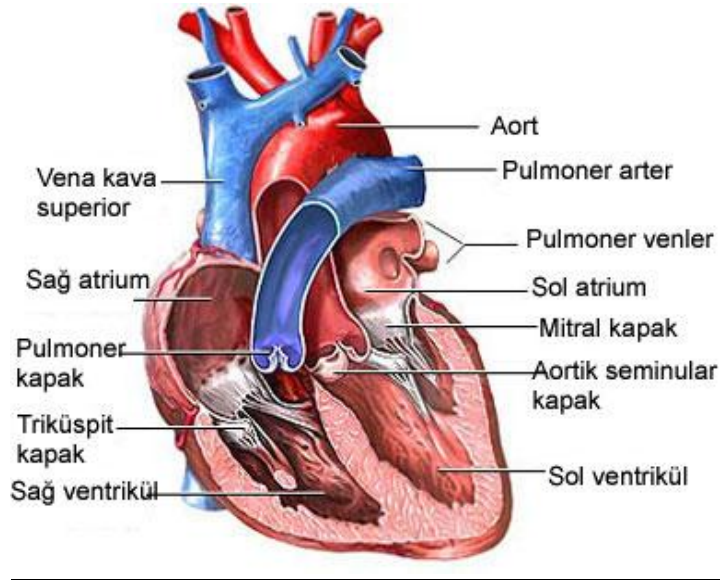
Visfatin gibi bir adipokin olan omentin adipokini de KAH'larda marker olabileceği tahmin edilmektedir. Yaptığımız bu çalışmada, omentin adipokininin KAH'lar da ki etkisi hem protein hem de genetik seviyede incelendi ve bu datalar arasında korelasyonun olup olmadığı araştırılmıştır. Periferik kandaki omentin seviyesi ELISA yöntemiyle tayin edilmiştir. Polimorfizmler ise tam kandan izolasyonu yapılan DNA kullanılarak tayin edilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kalp

#### 2.1.1. Kalbin Anatomisi

Kalp, insanın göğüs boşluğunda iki akciğerin arasında ve göğüs kemiğinin hemen arkasında yer alan ve kasılıp gevşeyerek akciğerlere ve vücudun diğer organlarına kan pompalayan, dolaşım sisteminin en temel organıdır. Yaş ilerledikçe ağırlığı ve büyüklüğü de artar<sup>1</sup>.

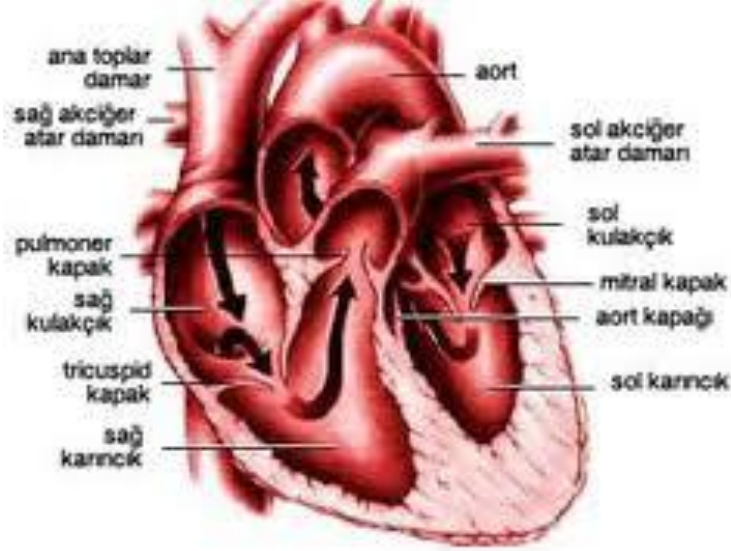


Şekil 2.1: Kalbin anatomisi

Dört odacıklı olan kalpte, üstteki iki odacığa kulakçık (atrium), alttaki iki odacığa da karıncık (ventrikül) adı verilir. Sağ kulakçık ile sağ karıncık arasında üçlü (triküspit), sol kulakçık ile sol karıncık arasında ikili (biküspit) kapakçık bulunur. Sağ kulakçığa üst ana toplardamar ile alt ana toplardamar bağlanır. Sağ karıncıktan ise akciğer atardamarı çıkar. Sol kulakçığa kalbin en büyük damarlarından biri olan aort atardamarı çıkar.



Kulakçıklar ile karıncıklar arasındaki kapakçıklar karıncıklara doğru tek yönde açılır. Karıncıkları atardamarlara bağlayan açıklıklarda da yarım ay şeklinde üçlü kapakçıklar bulunur.

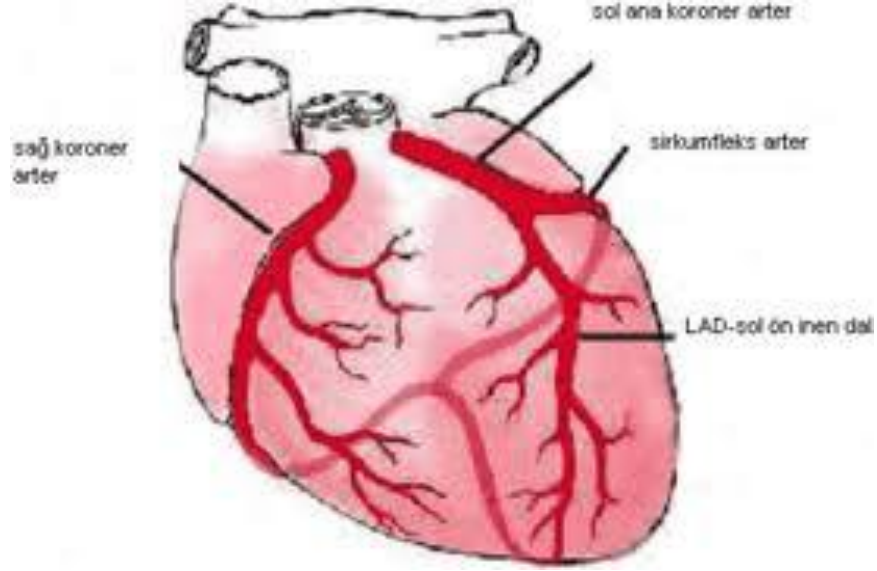


Şekil 2.2: Kalbin anatomisi (Kan akış yönü)

Ortalama sol ventrikül diyastol sonu hacmi 150 ml, sağ ventrikül diyastol sonu hacmi 165 ml'dir. Sağ atriumun diyastol sonu hacmi 57 ml, sol atriumun ise 50 ml'dir<sup>2</sup>. Kalbin duvarları dıştan epikardiyum denilen seröz perikardiyum, içten ise endokardiyum denilen endotel tabakası ile sarılmış kompozit kalp kası olan miyokardiyumdan oluşur. Kalbin ağırlık ve boyutları kişiden kişiye göre değişmekle birlikte ortalama ağırlığı erkeklerde 280-340 gram, kadınlarda 230-280 gram, ortalama uzunluğu 12 cm, genişliği 9 cm ve kalınlığı 6 cm'dir. Hacmi 250-350 cm<sup>3</sup> kadardır. Günde ortalama 3784 litre kan pompalamaktadır<sup>2</sup>.

## 2.2. Koroner Arterler

Kalbin pompaladığı kanın %5-10'u kalbin kendi duvarlarının beslenmesinde kullanılır. Kalbin arter sistemi sağ ve sol koroner arterlerden oluşur<sup>3</sup>. Bir koroner arter tarafından beslenen miyokard dokusu değişebilir ve kolleteral dolaşımdan etkilenir.



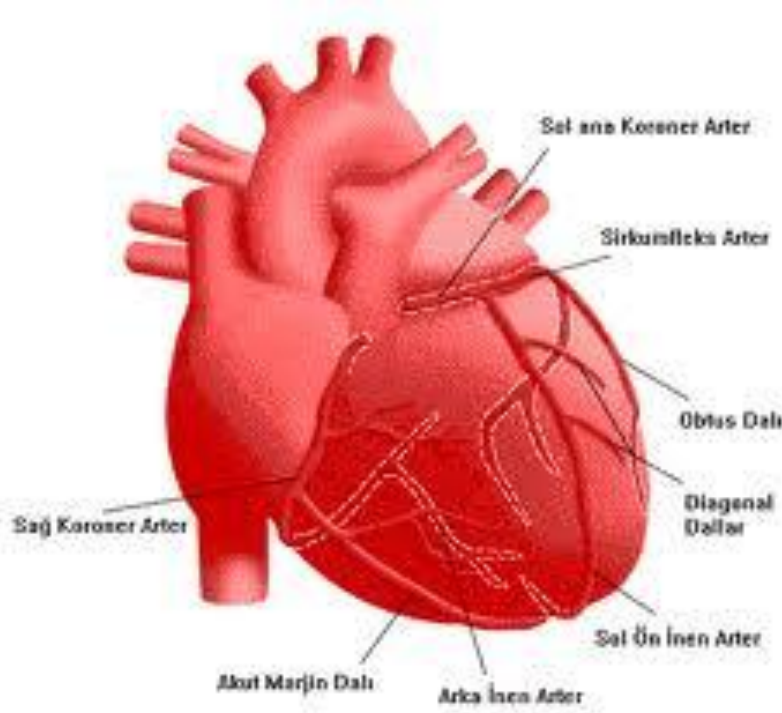
Şekil 2.3: Koroner arter anatomisi 1

### Koroner arterlerin beslediği kalp duvarları;

*Sol ön inen arter (LAD)*; Septumun bazal yarısı, sol anterior duvar, sol ventrikül apeksi, sol ventrikülün posteriyör apikal kısmını,

*Sol sirküfleks arter (LCx)*; Sol ventrikül lateral duvarını,

*Sağ koroner arter (RCA)*; sağ ventrikülün anterior, lateral, posterior duvarları, septumun apikal yarısı, sol ventrikülün posterior duvarı, bazal ventriküler septumu beslemektedir<sup>1</sup>.



Şekil 2.4: Koroner arter anatomisi 2

Koroner arterlerle kalp duvarına giren kanın 2/3'ü koroner arterlerle eşlik eden venlerle sinüs coronarius, sağ atriuma döner. 1/3'lük bölümü ise doğrudan kalp boşluklarına döner<sup>1</sup>.

### 2.2.1. Arter Duvarının Anatomisi ve Hücre Biyolojisi

Arter duvarı üç tabakadan oluşur: Arter duvarı ve dolaşan kan arasında bariyer oluşturan tunika intima, kalın kas tabakası olan tunika media, çevredeki organların bağ dokusu ile birleşen ve kendisi de bir bağ dokusu tabakası olan tunika adventisya<sup>4</sup>.

**2.2.1.1. Tunika İntima:** Endotel denilen sürekli tek hücre tabakasıdır. Bu tabakada yaşam boyunca ilerleyici intimal kalınlaşma olur. Bu durum bağ dokusu lifleri, proteoglikanlar ve mezenkimal hücrelerin sürekli birikmesine bağlıdır. Mezenkimal hücrelerin kontraktilite kapasitesini kaybetmiş modifiye düz kas hücreleri olduğu düşünülmektedir<sup>4</sup>.

**2.2.1.2. Tunika Media:** Arter duvarının en geniş tabakasıdır. Vasküler düz kas hücresi denilen tek bir hücre tipinden oluşmuştur. Düz kas hücreleri birbirlerine birleşme yeri kompleksleri ile yapışan uzun hücrelerdir. Bu hücreler dairesel tabakalar şeklinde organize olmuştur ve arter lumenini konsantrik daireler şeklinde çevrelerler<sup>4</sup>.

**2.2.1.3. Tunika Adventisya:** Çevredeki bağ dokusu stroması içine devam eden bir bağ dokusu yapısıdır. İç kısmı fibrozdur ve ön planda kollojen ve elastinden oluşur. Media tabakasından uzaklaştıkça bunların yerini gevşek bağ dokusu alır. Adventisya liflere ek olarak fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler ve sempatik sinir uçlarını içerir. Normal arterde medianın iç kısmı ve tüm intima avaskulerdir<sup>4</sup>.

### 2.3. Ateroskleroz

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici arteryal darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denir<sup>5</sup>. Ateroskleroz, büyük ve orta boyuttaki arterlerin, temel olarak intima tabakasına yerleşen, kesintisiz bir süreçtir. Genel tanımı bu olmakla birlikte, bütün arter yatağı, ateroskerozdan eşit düzeyde etkilenmez. Kan akımını engelleyecek boyutlara ulaştığında klinik bulgular vermeye başlayan bu sürecin nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir<sup>6</sup>.

Ateroskleroz elastik arterleri etkileyen bir süreçtir<sup>7</sup>. Bu süreç anne karnında başlar ve yıllar geçtikçe gelişerek devam eder. Çocukluk ve ergenlik döneminde yavaş bir ilerleme gösterir. Erişkin yaşamda ise, daha hızlı bir progresyona ulaşarak yüksek morbiditeye ve ölümcül olabilen klinik durumlara yol açar<sup>8</sup>. İlk olarak görülen lezyonu, lipit yüklü makrofaj köpük hücrelerinin ve T lenfositlerinin subendotelyal birikimidir. Zamanla artan bu lezyonlar hücresel yıkıntılar, kolesterol kristalleri ve köpük hücreleri başta olmak üzere inflamatuvar yapılardan oluşan erken plak çekirdeğinin oluşturur. Plak çekirdeğinin lümene bakan yüzü fibröz kapsülle kaplıdır. Aterosklerotik plağın geleceğini fibröz kapsül ve plak yapısındaki inflamasyonun yoğunluğu belirlerler<sup>7</sup>

Dislipidemi, ateroskleroz gelişiminde primer bir risk faktörüdür<sup>8,9,10</sup>. Ancak aterosklerotik süreçte arter duvarında lipit birikimi ile beraber inflamatuvar bir yanıtın varlığı da söz konusudur.

Multifaktoryel bir hastalık olan ateroskleroz, çeşitli organlarda kan akımının bozulmasına yol açan, fetal yaşamda başlayan kompleks bir hastalıktır<sup>11</sup>. O halde ateroskleroz, nedenleri tesbit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilir veya geriletebilir.

### **2.3.1. Ateroskleroz Patogenezi**

Tüm dünyada epidemik hale gelen kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni ateroskleroz ve buna eklenen trombozdur. Ateroskleroza genetik yatkınlık olmasına karşılık aterosklerozla ilişkili hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet çoğunlukla sonradan edinilir, yani aterosklerozun genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde açığa çıkan klinik sonuçları önlenir.<sup>12,13</sup>

Ateroskleroz arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar- fibroproliferatif yanıtıdır.<sup>13</sup> Aortadan epikardiyal koroner arterlere dek değişen büyüklükteki sistemik arterleri etkileyebilir. İleri evrelerde çeşitli lezyonlar bir arada görülebilirse de intimal plaklar karakteristik lezyonudur. Plaklar daha çok lümen yüzeyi ile LDL gibi partiküllerin arasındaki etkileşim süresinin artmış olduğu dallanma bölgelerine yakın yerleşirler. Bu durum, lipoproteinlerin transendotelyal difüzyonunda artışla ve hiperlipidemi varlığında subendotelyal matrikste lipid birikiminde artışla ilişkilidir. Homosisteinin yüksek düzeyleri de endotel tabakasında hasara yol açarak vasküler permeability artırır. Son zamanlarda aterosklerotik plakların %50-75'inde saptanan Klamidya Pnomonia varlığı mikroorganizmaların da aterosklerozdaki rolüne dikkatleri çekmiştir.<sup>12</sup> Ekstraselluler lipid, köpüksü sitoplazmalı hücrelerdeki lipid ve duz kas hücrelerinin ürettiği kollajen gibi bağ dokusu elemanlarından oluşan plak içeriği plaklar arasında farklılık gösterebilir. Kopuk hücreleri büyük oranda arter lümeninden plak içine giren monositlerden köken alan makrofajlardan oluşur.<sup>14</sup>

## **2.4. Koroner Arter Hastalığı**

Koroner arter hastalığı, aterosklerotik ve non- aterosklerotik nedenlerle oluşan, tüm dünyada en önemli mortalite ve morbitite nedeni olmaya devam eden bir hastalıktır.<sup>1</sup> Koroner kalp hastalığı olarak da bilinen koroner arter hastalığı (KAH), gelişmiş batı ülkelerinde en yaygın kardiyovasküler hastalıktır. Türkiye’de de kalp hastalıkları ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Amerika’da tüm ölümlerin 1/3’üne, kalp kökenli ölümlerin de %50-75’ine neden olmakta; yaklaşık olarak yılda 500 bin kişi bu hastalıktan yaşamını yitirmektedir.<sup>15,16,17</sup>

Gelişmiş ülkelerde insan sağlığını koruma, geliştirme ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak son yıllarda KAH’a bağlı ölüm oranında bir azalma vardır. Ama hala en önemli hastalık ve ölüm nedenidir. Hastalık ve ölümün yanı sıra iş gücü kaybına yol açması ve tedavi giderleri bakımından topluma maliyeti çok yüksektir.<sup>18</sup> Dünya Sağlık Örgütü tarafından hazırlanan 2020 yılında hayatı önemli ölçüde kısıtlayacak önde gelen nedenler listesinde Koroner Kalp Hastalığı (KKH) birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır.<sup>19</sup> Türk Kardiyoloji Derneği tarafından hazırlanan “Türkiye Kalp Raporu” sonuçlarına göre ülkemizde başlıca ölüm nedeni sınıflamasında %40,6 oranında kalp hastalıklarından ölümlerin gerçekleştiği ve 1990 yılından beri yürütülen TEKHARF Çalışmasında (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması) elde edilen tarama ve araştırmaların sonuca göre, ülkemizde 2010 yılında yalnızca kalp hastalığı nedeniyle hayatını kaybedecek kişilerin sayısının 250 bini aşacağı tahmin ediliyor.<sup>20</sup>

### **2.4.1. Koroner Arter Hastalığının Epidemiyolojisi**

Framingham çalışması, KAH’nın klinik yelpazesi ve prognozunu anlamamızda oldukça faydalıdır. Çünkü veri toplanması 1949 da, daha henüz KAH’ında sınırlı etkin tedavilerin olduğu ve olan tedavi seçeneklerinin de yeterli kullanılmadığı bir dönemde başlamıştır. KAH’nın önemli bir bölümü, hızlı bir şekilde, açığa çıkmamış hastalıktan miyokard enfarktüsüne ve hatta ölüme ilerleyebilir. Toplumda, bu zamansız ölümlerin çoğu, değiştirilebilir, önlenabilir risk faktörlerine bağlı gelişen hızlanmış ateroskleroza bağlıdır. ABD’de 2001 yılında KAH, tüm kardiyovasküler ölümlerin % 54’ünden sorumludur. KAH, tek başına bayan ve erkeklerde tüm ölümlerin en sık nedeni olarak

saptanmıştır (her beş ölümün birinden fazlası KAH'a bağlı bulunmuştur). 35 yaşından büyüklerde, KAH tüm ölümlerin üçte birinden sorumludur.<sup>21</sup> Bayanlar için, yaşa göre düzenlenen risk durumu, göreceli olarak anjina dışında tüm olaylarda daha da yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni, miyokard enfarktüsü geçiren bayanların, genellikle daha yoğun risk faktörlerine sahip olmalarındandır.<sup>22</sup>

İskemik kalp hastalığı artık dünya çapında en önde gelen ölüm sebebidir ve gelecek on yılda, toplumun giderek yaşlanmasına, Diabet Mellitus (DM) ve obezite gibi hastalıklardaki hızlı artışa bağlı olarak, KAH sıklığı giderek artacaktır.<sup>23</sup>

Ülkemizde de ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar yaygınlık açısından diğer ülkeler ile benzerdir. TEKHARF çalışmasında; erişkin nüfusta KAH'nın % 3.8, hastalığın klinik açıdan bulgu verdiği 60-69 yaşlarında ise %14'un üzeri sıklıkta görüldüğü saptanmıştır. Yine konu ile ilgili Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)'nin yayınladığı verilere göre ülkemizde ateroskleroza bağlı ölümler (KAH ve inme) tüm ölümlerin %43'ünü oluşturmaktadır.<sup>24</sup>

#### **2.4.2. Koroner Arter Hastalığı Etyopatogenez**

Ateroskleroz, batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), aterosklerozun yakın gelecekte tüm dünyada da ölümün birinci nedeni olacağını bildirmiştir.<sup>25</sup> Aterosklerotik lezyonların oluşma ve gelişme mekanizmaları bilim adamlarını 150 yıldan beri şaşırtmıştır. Alman patolog Rudolf Virchow, 1856'da, aterosklerozun plazma komponentleri (lipidleri de içeren) arter duvarında inflamatuvar yanıt ortaya çıkardığı zaman geliştiğini öne sürmüştü. Başka bir patolog olan Von Rokitansky aterosklerotik lezyonun arterlerin yüzeylerindeki trombüslerin organizasyonu ile oluştuğunu öne sürmüştü. Son yüzyılın ilk yıllarında Anitsjkov aterosklerotik plaklarda büyük lipid depozitlerini gözlemlediği, kolesterolün ateroskleroza neden olabileceğini öne sürdüğü ve tavşanları kolesterol ile besleyerek (insanlarda görülüne benzer ateroskleroza neden oldu) bu düşüncüyü test ettiği zaman, bulmacaya büyük bir parça eklenmişti. Birkaç yıl sonra iki Rus araştırmacı; Starokadomskij ve Sobolev, aortada mekanik zararın ateroskleroza benzeyen intimal lezyonlara neden olduğunu gösterdiler. Bu Virchow'un hipotezine uyuyordu, çünkü zarar plazma komponentlerinin arteri infiltre etmesini

artıracaktı.1950'lerde Florey ve arkadaşları endotelizan zararın lipid ve makrofajların arterde birikimini artırdığını göstererek bu gözlemlerin bazılarını birbiri ile birleştirmişlerdir.<sup>26</sup>

Moleküler tıbbın gelişmesi ile ateroskleroz patogenezi için, daha özel hipotezler belirtmek olası hale gelmiştir. Ross ve arkadaşları, 1974'de arteryel zararın trombositlerden ve/veya diğer hücrelerden lokal büyüme faktörleri salınımına neden olduğunu öne sürmüştür.<sup>27</sup> Bu durum, düz kas popülasyonunda proliferatif bir yanıtı başlatabilir ve ateroskleroza yol açabilir. Benditt tarafından öne sürülen alternatif bir hipoteze göre, ateroskleroz selim bir tümörde görülene benzer şekilde, kontrolsüz düz kas hücre çoğalmasına bağlıdır.<sup>28</sup>

Brown ve Goldstein'in Düşük Dansiteli Lipit (LDL) reseptörlerini ve kolesterol metabolizmasının mekanizmasını bulması kolesterol hipotezinin, etkin farmakolojik ve genetik araçlarla test edilmesine olanak sağlamıştır.<sup>29</sup> Deneysel modellerde ve insanlarda, serum kolesterolü (özellikle LDL kolesterolü) ve aterosklerozun derecesi arasında direkt bir ilişki olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir. Bu bulgularla, ateroskleroz patogenezi ile ilgili her hipotezin, bu hastalıkta kolesterolün rolünü açıklamaya çalışması gerektiği ortaya çıkmıştır. Gen silinmesi veya inaktivasyonu (knockout) uygulanmış farelerde, lipid metabolizması bozukluklarına dayalı, yeni genetik hastalık modelleri, patogenez basamaklarının ayrıntılı olarak incelenmesine olanak sağlanmış ve son 10 yıl içinde aterosklerozun anlaşılmasında çok önemli ilerlemelere yol açmıştır.<sup>30</sup>

İnsanlardaki lezyonların incelenmesi hastalık sürecine katılan molekülleri ve hücreleri tanımlamıştır. Genetik fare modellerinde yeni gelişmeler, böyle özel faktörlerin aterosklerotik lezyonların oluşmasında ve ilerleyişindeki rolünün test edilmesine olanak sağlamıştır. Ancak, aterogenezde çok önemli olabilen belli faktörler (bazı büyüme faktörleri ve adhezyon molekülleri) bu şekilde incelenemez, çünkü bu faktörleri kodlayan genlerin defektleri yaşama bağdaşmaz. Gen silinmesi teknolojisindeki yeni ilerlemeler belli bir zaman noktasında ve/veya belli bir dokuda, gen defekti uyarılmasına olanak sağlar; bu metodların kullanımı, bu konu ile ilgili bilgilerimizin artmasına neden olacaktır.



### **2.4.3. Koroner Arter Hastalığı Nedenleri**

Koroner arter hastalığında altta yatan en önemli mekanizma aterosklerozdur. Diğer nedenleri; koroner embolisi, koroner vazospazm, konjenital koroner anomaliler, arteritis, travma, koroner mural kalınlaşma ve/veya intimal poliferatif hastalıklar, luminal daralma yapan diğer nedenler, hematolojik, miyokardiyal oksijen ihtiyaç-kaynak düzensizliğidir. <sup>1</sup>

### **2.4.4. Koroner Arter Hastalığındaki Risk Faktörleri**

Sağlıklı bireylerde yapılan epidemiolojik çalışmalarda, ilerde kardiyovasküler hastalığın ortaya çıkması ile ilgili olduğu düşünülen bazı özellikler söz konusudur. Bu özellikleri tanımlamak için risk faktörü kavramı kullanılmaktadır. Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalığının önlenmesi (primer koruma) ve koroner kalp hastalığı belirlenmiş kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir. Bu risk faktörleri değiştirilebilen (hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara içiciliği, diabetes mellitus, obezite ve düşük HDL düzeyi) ve değiştirilemeyen kişisel özellikler olan cinsiyet, yaş, ailesel veya kişisel olarak erken dönemde kardiyovasküler hastalığın (KVH) görülmesi olarak sayılabilir.<sup>31</sup> Bu risk faktörlerine ilaveten günümüzde koroner arter hastalığına yol açtığı bilinen bazı faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörler infeksiyöz ajanlar, artmış fibrinojen seviyesi, trigliserid, inflamasyon belirteçleri, homosistein, oksidatif stres ve Lipoprotein a (Lp a) düzeyleri olarak tanımlanabilir. <sup>1</sup>

Kardiyovasküler hastalıktan korunma ve tedavide başarı, aterosklerotik lezyonların oluşumuna eşlik eden mekanizmalar ve risk faktörlerinin anlaşılması ile yakından ilişkilidir. Risk faktörü kavramı kardiyovasküler hastalığın önlenmesindeki stratejilerin oluşumunda önemli atılım olmuştur. <sup>1</sup>

**Tablo 2.1:** Klasik ve yeni risk faktörleri

<b>Değiştirilemeyen risk faktörleri</b>	<b>Yeni risk faktörleri</b>
Yaş	Metabolik sendrom
Cinsiyet	Obezite
Aile hikâyesi	Yaşam tarzı
Siyah ırk	Artmış fibrinojen seviyesi
<b>Değiştirilebilen risk faktörleri</b>	Renal yetersizlik
Hiperlipidemi	İnflamasyon belirteçleri
Sigara	Hiperhomosisteinemi
Hipertansiyon	Oksidatif stres
Diabet	Lipoprotein
	İnfeksiyöz ajanlar

#### **2.4.4.1. Klasik Risk Faktörleri**

##### **2.4.4.1.1. Yaş**

Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaşın üstü KAH için majör bir risk faktörüdür. Yaşlanmayla birlikte KAH'ın mortalitesi de giderek artmaktadır. Diğer risk faktörlerinde olduğu gibi yaşın da KAH riskine katkısı kolesterol düzeylerine bağlıdır.<sup>32</sup>

#### **2.4.4.1.2. Cinsiyet**

Erkeklerde koroner kalp hastalığı prevalansı daha yüksektir. Erkeklerde genelde prevalans %4,0 iken kadınlarda %3,8'dir.<sup>33</sup> Erkeklerin üçte birinde, kadınların ise dörtte birinde yaşamları boyunca KAH gelişme riski vardır. Erkeklerde KAH kadınlardan yaklaşık 10-15 yıl önce başlar.<sup>34</sup>

#### **2.4.4.1.3. Aile Hikayesi**

Birçok prospektif çalışma, ailede birinci derece yakınlarında erken başlangıçlı KAH hikayesi olması ile KAH arasında ilişki bulmuştur.<sup>35</sup> Koroner arter hastalığı için en güçlü aile hikayesi, birinci derece bir yakında erken yaşta KAH olmasıdır. 55 yaşından önce erkek bir yakında ve ya 65 yaşından önce kadın bir yakında KAH bulunması pozitif aile hikayesi olarak kabul edilse de, erken yaşta KAH'ına sahip olan yakın sayısı arttıkça ve ya KAH yaşı azaldıkça tahmin edici değer artar.<sup>36</sup>

#### **2.4.4.1.4. Dislipidemiler**

Total ve LDL kolesterolün yüksek olması, HDL kolesterolün düşük olması KAH için bağımsız risk faktörüdür. Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyi ne kadar yüksek ise KAH riski o kadar fazla, ne kadar düşük ise KAH görülme riski o kadar azalır. HDL kolesterol düzeyleri ile KAH görülme riski arasında ters bir ilişki vardır. HDL kolesterolün 65mg/dl'nin üzerine olması Kah gelişimi için negatif bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.<sup>37</sup>

#### **2.4.4.1.5. Sigara**

En önemli önlenebilir risk faktörlerinden bir olan sigara, ülkemizdeki yaygın kullanımı nedeniyle özel bir önem taşımaktadır. TEKHARF çalışmasına göre Türk erkeklerinin %60'ı, kadınlarının %20'si sigara kullanmaktadır.<sup>38</sup> Hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda ateroskleroz ile ilgili klinik durumlarda majör risk faktörüdür. Sigaranın tek başına aterojen etkisi yoktur, aterojenik etkisini kolesterol bağımlı olarak gösterir.<sup>39</sup>

#### **2.4.4.1.6. Hipertansiyon**

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır. Sistemik hipertansiyon kolesterole bağımlı olarak ateroskerozu hızlandırmakla beraber KAH için bağımsız majör risk faktörüdür. Hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda KAH'a bağlı ölümlerin 1,5-2 kat artmasına sebep olur.<sup>40</sup> Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut miyokard infarktüsü riskini 2-3 misli arttırmaktadır.<sup>41</sup>

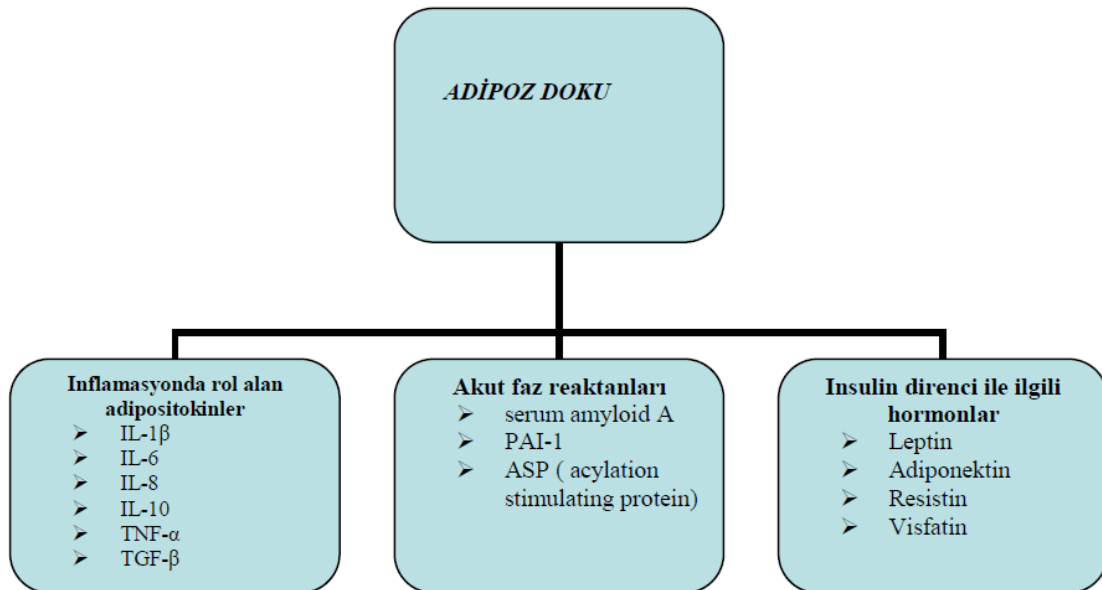
#### **2.4.4.1.7. Diyabet Mellitus (DM)**

Diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rolü büyük olan bağımsız bir risk faktörüdür. Yeni kılavuzlarda kardiyovasküler risk açısından diyabet, koroner arter hastalığı ile eşdeğer kabul edilmektedir.<sup>41</sup> Diyabetik olgularda ateroskleroz daha sık ve erken yaşta görülmektedir. Koroner arter hastalığı sıklığı erkelerde 2, diyabetik kadınlarda 4 kat fazladır.<sup>42</sup>

## 2.5. Adipoz Doku

Adipoz doku, kendine ait sinir uyarımı ve damarlanması olan ayrı bir yapıdır. Salgıladığı maddeler ve enerji homeostazisinde oynadığı rol nedeniyle günümüzde artık bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Adipoz doku iki ayrı hücre tipinden oluşur. Beyaz adipositler enerji depolanmasıyla ilgiliyken kahverengi adipositler enerjinin yayılımıyla ilgilidirler. Trigliseridler ve yağ asitlerinin beyaz adipositlerde depolanması insülinin glukoz alımı ve lipogenezi uyarmasıyla mümkün olmaktadır. Adipoz dokunun fazlalığında dislipidemi, obezite ve insülin direnci görüldüğü uzun zamandır bilinmektedir. Ancak ilginç olan bazı lipodistrofik sendromlarda adipoz dokunun kaybının yine insülin direnci ve DM gelişimi ile ilgili olduğunun gözlenmesidir. Bu iki ayrı görevin adipoz dokudan salgılanan ve çok farklı işlevleri olan adipositokinler veya adipokinler yardımıyla olduğu düşünülmektedir. Sitokinler vücuttaki bütün çekirdekli hücrelerden salgılanabilen pleiotropik düzenleyici peptidlerdir.<sup>43</sup> Ancak bütün bu moleküller sitokin özelliğini taşımadığı için adipokin tanımının daha doğru olduğu düşünülmektedir. Ayrıca TNF- $\alpha$  gibi moleküller adipoz dokudaki makrofajlar tarafından üretilmektedirler. Aşağıda adipoz dokunun oynadığı merkezi rol şematize edilmeye çalışılmıştır ( Şekil 1).

Sonuç olarak adipokinler henüz tam anlamıyla ortaya konmamış karmaşık bağlantılarla insülin direnci gelişiminde anahtar rol oynuyor gibi görünmektedirler.



Şekil 2.5: Adipoz dokunun adipokin salınımındaki rolü

### 2.5.1. Adipoz Dokunun Fonksiyonları ve Adipokinler

Yağ dokusu, bağ dokusunun özel bir tipidir ve adiposit olarak adlandırılan lipit dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Normal kilolu erkeklerde vücut ağırlığının % 15-20'sini, kadınlarda ise vücut ağırlığının % 20-25'ini yağ dokusu oluşturmaktadır. Farklı yerleşim, renk ve patoloji gösteren “*uniloküler*” ve “*multiloküler*” olarak adlandırılan iki tip yağ dokusu vardır.<sup>44</sup>

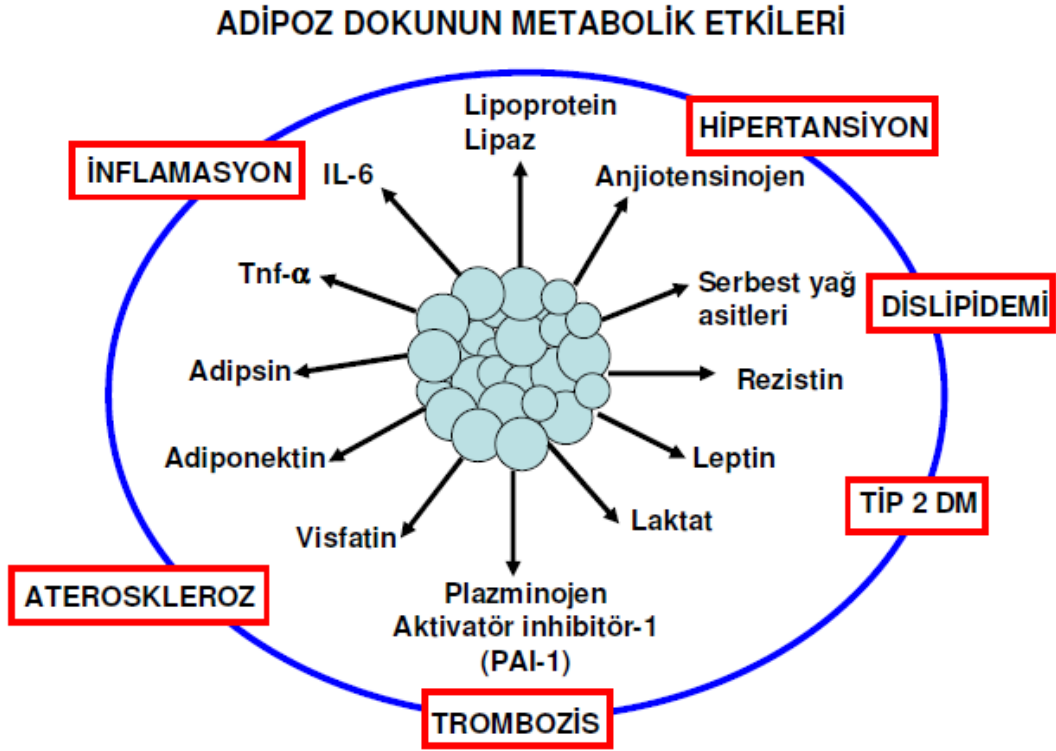
Adipoz doku organizmadaki en büyük enerji rezervuarıdır ve adipositler lipogenezis ve lipoliz oluşumu için gerekli tüm enzimleri içerirler.

Adipoz dokunun, enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, termogenezis fonksiyonları bilinen özellikleriydi. Bunlara ek olarak, günümüzde adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen protein yapılı moleküllerin (adipositokinler) sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu da gösterilmiştir.<sup>44</sup>

Adipositlerden sentezlenen sitokinlerin homeostaziste, immün cevapta, vazoregülasyonda ve steroid metabolizmasında rol aldığı bilinmektedir. Bu proteinlerin birçoğu yağ kütlesiyle birlikte artmaktadır ve obezitenin sebep olduğu birçok morbiditesinden sorumludur. Bunlardan üçünün (tümör nekrozis faktör, interlökin-6 ve rezistin) aktivitesinde artışın, obezitede görülen insülin rezistansının gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>45</sup>

## 2.5.2. Adipoz Dokunun Metabolik Etkileri

Aşağıdaki şekil 2’de adipoz dokunun metabolik etkileri gösterilmektedir.<sup>46</sup>



Şekil 2.6: Adipokinler ve metabolik etkileri

## 2.6. Adipokinler

### 2.6.1 Adiponektin

Adipositlerden sentezlenen 244 aminoasitten oluşan protein yapıda bir moleküldür. Adiponektin plazmada diğer hormonlara ve sitokinlere göre oldukça yüksek konsantrasyonda bulunur.<sup>47</sup> İnsan adiponektin geni 3q27’de lokalizedir, 3 ekzon ve 2 introndan oluşmaktadır.<sup>48</sup>

Yağ dokusu tarafından sentezlenen ve 30 kDa büyüklüğünde bir polipeptid olan adiponektin kollagen benzeri bir plazma proteinidir.<sup>49,50</sup> Yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, tip 2 diyabet ve koroner arter hastalarında düşük olduğu tespit edilmiştir.<sup>50,51</sup> Ayrıca adiponektin vasküler düz kaslarda depolanır ve damar duvarını koroner arter hastalığı riskine karşı korur.<sup>52,53</sup>

Pek çok adipokinin tersine adiponektin sadece adipositler tarafından sentezlenir. Yine diğer adipokinlerden farklı olarak adiponektin konsantrasyonları obezite ve insulin direnci olan olgularda düşer. Düşük adiponektin seviyeleri diğer metabolik sendrom risk faktörleri yokluğunda dahi dislipidemi ile ilişkilidir.<sup>54</sup>

Yüksek adiponektin düzeyleri koroner kalp hastalığı için orta derecede azalmış risk ile birliktedir. Bu ilişkinin daha çok HDL düzeyindeki etkileri ile ilgili olduğu düşünülmektedir.<sup>55</sup>

Adiponektin kas dokusunda insüline bağlı glikoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu artırarak ve bunun yanında hepatik glikoz outputunu azaltarak insülinin metabolik etkilerini arttırıcı etkilere sahiptir.<sup>56</sup>

### **2.6.2. Apelin**

1998 yılında Totemato ve arkadaşları tarafından tanımlanan apelin, ilk olarak sığır midesinden izole edildi. Apelin; birçok bölgeden; genellikle DNA kontrolünde 77 prepropeptid olarak sentezlenir. Daha sonra apelin-12, apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 gibi farklı sayıda aminoasitlere sahip fragmanlar oluşmaktadır.<sup>57</sup>

Yeni bir adipokin olan apelinin birçok fizyolojik etkileri bulunmaktadır. Özellikle kardiovasküler sistem, hipotalamus ve adipoinsüler aks (insülin ile leptinin hormonal etkileşimi) da, hem sirkülasyon hem de parakrin olarak apelinin bir nörotransmitter olarak davrandığına dair kanıtlar vardır. Apelin adipositokinler arasında benzersiz özellikleri olan, obezitede up regüle olan ve yararlı özellikler gösteren yeni bir adipositokindir.<sup>58</sup>



Apelinin kardiyovasküler fonksiyon regülasyonunda, sıvı hemostazında, damar formasyonu ve hücre proliferasyonunda fonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda apelinin bir adipokin olduğu ve adipoz dokudaki apelin gen ekspresyonunun insülin ve TNF- $\alpha$  tarafından yükseldiği tanımlanmıştır.<sup>59</sup>

Apelinin diğer yeni bir rolü de insülin regülasyonu ve obezite bağlantılı mekanizmalarda tanımlanmıştır. Yeni bir adipokin olarak apelinin yağ hücrelerinden salındığı ve insülin ile up-regüle edildiği bildirilmiştir.<sup>60</sup>

Adiposit farklılaşmasında ekspresyonu artar. Ayrıca apelinin anjiogenik rolü vardır. Kan basıncını düşürür. Vazopressini inhibe ederek diüretik etki gösterir. Obez bireylerde hiperinsülinemi ile birlikte artışı gözlenir.<sup>61</sup>

### **2.6.3. İnterlökin (IL-6)**

İnsülin direncine neden olan adipokinlerdendir. İnterlökin-6 (IL-6) yaklaşık 26 kDa'luk bir sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından da sentez edilir.<sup>62</sup>

Visseral yağ dokusundan salgılanan IL-6 obezite ile artış gösterir. İnsülin direncini artırdığı düşünülmektedir. Trigliserid sekresyonu ve prokoagülan madde sentezini düzenler. Yine koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkilidir. IL-6'nın endotelial adezyon moleküllerini artırdığı gözlenmiştir.<sup>63</sup>

Erkeklerde dolaşımdaki IL-6 önemli ölçüde (% 30) yağ dokusundan salınır.<sup>64</sup> Visseral yağ dokusundaki IL-6 konsantrasyonu deri altı yağ dokusundaki IL-6 konsantrasyonundan yüksektir.<sup>65</sup> Yüksek IL-6 seviyeleri koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkilidir.<sup>66</sup> IL-6'nın endotelial adhezyon moleküllerinin salınmasını artırdığı gözlenmiştir.<sup>66,67</sup> IL-6 reseptörlerinin hipotalamusta da bulunduğu ve ön hipofiz hormonlarının salınmasını uyarıcı etki gösterdiği bildirilmiştir.<sup>68</sup>

IL-6, T ve B lenfositleri, monositler/makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreleri, epitelyal hücreleri, mast hücreleri, nöronal hücreleri, astrositler, mikroglia, mezengial hücreler, osteoblastlar, epidermal langerhans hücreleri, dendritik hücreler ve keratinositler gibi birçok hücre tarafından üretilmektedir.<sup>69,70</sup>

İnterlökin-6 immün-düzenleyici sitokin olarak fonksiyon yapan bir proteindir. IL-6, adipoz dokuda ve aynı zamanda vücut kompozisyonunun regülasyonunda görev yapan hipotalamik nükleusda bulunmaktadır. Ayrıca IL-6'nın iştah baskılanmasının santral regülasyonunda ve kilo kaybında anti-obezite etkilerinin de olduğunu göstermiştir.<sup>71</sup>

#### **2.6.4. Leptin**

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin, sitokine benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur.<sup>72</sup>

Ob geni tarafından kodlanan bir protein<sup>73</sup> olan leptin 167 aminoasit içeren, molekül ağırlığı 16 kDA olan bir hormondur. Kanda serbest ve proteinlere bağlı olmak üzere iki şekilde bulunur.<sup>74,75</sup>

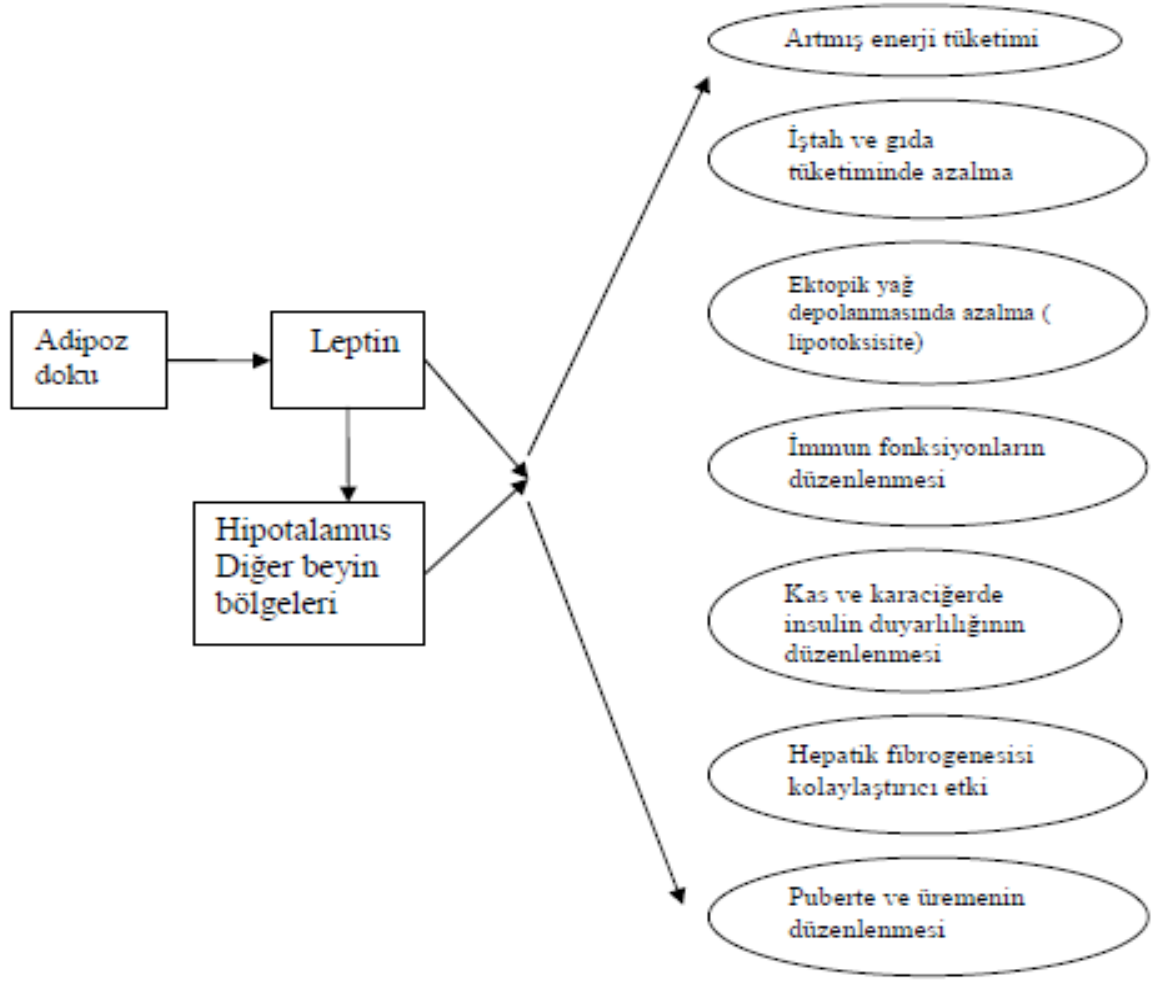
Leptin başlıca etkisini besin alımını azaltarak ve enerji harcanımını arttırarak (sempatik sinir sistemi aktivasyonu, termogenezis, artmış oksijen tüketimi) göstermektedir.<sup>75,76</sup>

Leptin proteini vücuttaki enerji durumuna bağlı olarak yağ hücrelerinde sentezlenir ve salgılanır.<sup>77</sup> Leptin, ayrıca vücut lipit metabolizması, hematopoez,<sup>78</sup> pankreatik beta hücre fonksiyonu,<sup>79</sup> ovariyal hücre fonksiyonu<sup>80</sup> gibi farklı doku ve sistemler üzerine de etkilidir.<sup>81</sup> Leptinin en önemli fonksiyonu vücuttaki yağ miktarını sabit tutmaktır.<sup>82</sup> Leptin ayrıca sempatik sinir sisteminin aktivitesini de arttırır.

Büyük yağ hücreleri küçük yağ hücrelerinden daha fazla oranda leptin içermektedir. Yine deri altı yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazla miktarda leptin salgılanmaktadır.<sup>83</sup>

Yaş, ağırlık ve vücuttaki yağ miktarı açısından benzer olan kadınlar ve erkekler leptin üretimi açısından kıyaslanırsa kadınların erkeklere oranla daha yüksek miktarlarda leptin ürettikleri gözlenmektedir.<sup>84</sup>

Aşağıda leptinin fonksiyonlarının bir kısmı şematize edilerek verilmeye çalışılmıştır<sup>85</sup> (Şekil 2.4.2.1).



Şekil 2.7: Leptinin fonksiyonları.<sup>86</sup>

Primer olarak adipositlerde üretilen bir protein olmasına rağmen adipositler dışında leptinin plasenta, over, iskelet kası, mide, hipofiz ve karaciğerde de eksprese edildiği görülmüştür.<sup>87</sup>

Sitokin sınıf 1 reseptör gp 130 ailesine ait olan leptin reseptörü (OB-R) membran içinde hareket halindedir. Leptin reseptörünün insanda 4 izoformu vardır. Bunlar OB-R5, OB-R15, OBR67 ve OB-R274'tür. Bu farklılıkta C-terminal aminoasitteki dizilim farkından kaynaklanmaktadır.<sup>88</sup>

İnsan ve kemirgenlerde leptinin iştahı ve kiloyu düzenleyici etkisi vardır. Hipotalamus üzerinden yemeyi baskılamakta ve enerji kullanımını uyarmaktadır. Bu sayede beslenme alışkanlığı, metabolizma, otonom sinir sistemi ve vücut enerji dengesinin regülasyonunu koordine ederek vücut yağ depolarının kontrolünde anahtar rol oynar.<sup>88</sup>

Leptinin aterosklerozun patogenezinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı gençlerde artmış leptin seviyelerinin arteriyel genişlemedeki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>89</sup> Koroner aterosklerozu olan kişilerde gelecekte gelişebilecek kardiovasküler olaylara karşı lipit profiline ve CRP değerlerine bakılmaksızın leptinin tek başına belirli olabileceği düşünülmektedir.<sup>90</sup>

### **2.6.5. Rezistin**

İnsülin direncine neden olan adipokinler sınıfındadır. Rezistin, ismini farelerde insülin rezistansına neden olduğunu gösteren orijinal bir çalışmadan almıştır.<sup>91</sup>

Resistin, geni kromozom 19 p13'te lokalize 108 aminoasitten oluşan 12.5 kDa'lık sisteinden zengin bir proteindir. Yapılan araştırmalarda resistinin tip 2 DM'de yükseldiği gözlenmiştir.<sup>92</sup>

Rezistin 12.5 kDa ağırlığında sisteinden zengin bir polipeptid<sup>93</sup> olan resistin mRNA'sı 20 aminoasitli bir sinyal dizisi içeren, 114 aminoasitlik bir polipeptid olarak da sentezlenir.<sup>94</sup>

Beyaz yağ dokusunda resistin gen ekspresyonu, kahverengi yağ dokusundan daha fazladır. Meme dokusunda resistin mRNA'sının ekspresyonu azdır. Bunun nedeninin memenin kendi özel yağ dokusundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Gonadlarda resistin mRNA'sının ekspresyonu yüksek seviyede iken bu cinsiyete ve depo yağ oranına göre değişmektedir.<sup>95</sup>

Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda serum leptin düzeyleri ile resistin düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur. Obez kişilerde zayıf kişilere göre daha yüksek düzeylerde resistin bulunur ve bu Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ile korelasyon göstermektedir.<sup>96</sup>

Obezite ile artan resistinin adiponektinin aksine farelerde insülin rezistansına ve Tip 2 diyabete yol açtığı görülmüştür. Morbid obez insanlarda, normal kilolu kontrollere göre resistin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>97</sup>

### **2.6.6. Tümör Nekroz Faktörü (TNF- $\alpha$ ) (Kaşektin)**

İnsülin direncine neden olan adipokinler sınıfındadır. TNF- $\alpha$  kaşektin olarak da adlandırılan, 17-70 kDa ağırlığında bir sitokindir.<sup>98</sup> Bir çalışmada ise intravenöz TNF- $\alpha$  enjeksiyonunun GH sekresyonunu uyardığı, TSH sekresyonunu ise inhibe ettiği görülmüştür.<sup>99</sup> TNF- $\alpha$  için TNFR1 ve TNFR2 olmak üzere 2 adet reseptör tanımlanmıştır. TNF- $\alpha$  bu reseptörler üzerinden inflamasyon için gerekli genlerin transkripsiyonunu sağlar.<sup>100</sup>

TNF $\alpha$  çeşitli immünolojik fonksiyonları ile bilinen önemli bir sitokindir. Obez kişilerde adipositlerde ve vasküler bağ dokusu hücrelerinde TNF $\alpha$  reseptörlerinin sentezi artmaktadır.<sup>101</sup> TNF $\alpha$ , insülinin yağ ve kas dokusu üzerindeki etkisini inhibe eder.<sup>102,103</sup> TNF $\alpha$  kullanımı tiroid hücre fonksiyonunun baskılanmasına neden olmaktadır.<sup>104</sup> TNF $\alpha$ 'nın hipotalamus üzerinde de önemli etkileri vardır. Sıçanlarda intravenöz TNF $\alpha$  enjeksiyonu GH sekresyonunu uyarır; TSH sekresyonunu ise inhibe eder.<sup>104,105</sup> TNF apoptoz yolu ile adiposit yıkımını kolaylaştırarak, lipogenezi inhibe ederek ve lipolizi artırarak yağ dokusu miktarını ayarlamakta ve obezite üzerinde önemli ölçüde koruyucu etki göstermektedir.<sup>106</sup>

TNF- $\alpha$  diğer sitokinlerin üretimini tetikler.<sup>107</sup> Obez kadınlarda adipoz doku TNF- $\alpha$  ekspresyonu, plazma glikoz, insülin ve trigliserit düzeyleri ile korele bulunmuştur.<sup>108</sup> TNF- $\alpha$  adiponektin seviyelerine etkisi yoluyla da insülin direnci gelişmesine yol açabilir.<sup>109</sup>

Yağ dokusundan trigliseritlerin dolaşıma salınmasını ve iskelet kasında proteinlerin yıkımını artırır, anaerobik glikolizi uyarır ve septik sokun patogeneğinde etkilidir.<sup>110</sup>

TNF- $\alpha$  proinflamatuvar bir adipokin olup, anti-inflamatuvar olan adiponektinin sekresyonu ve ortamda kalması TNF- $\alpha$  yanıtında bir azalma yaparken leptin ve IL-6 dâhil diğer inflamatuvar mediatörlerin stimülasyonunda primer bir rol oynar.<sup>111</sup>

### **2.6.7. Visfatin (PBEF)**

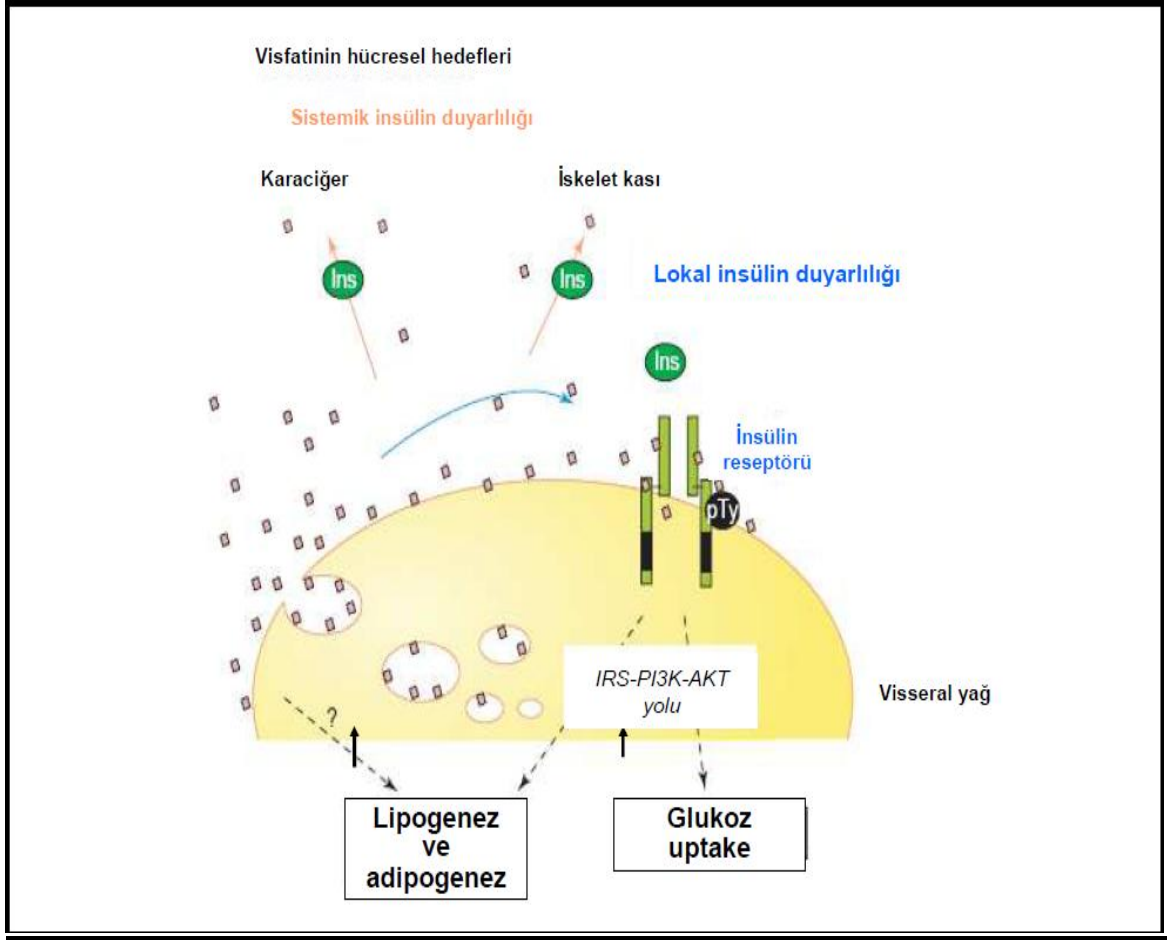
Yeni bir adipokin Fukuhara ve arkadaşları tarafından 2004 yılında izole edilmiştir. Bu adipokin “visfatin” olarak adlandırılmış, rodent ve insanların visseral adipoz dokusunda yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Visfatinin lenfositlerden eksprese edilen ve daha önce pre B hücre koloni arttırıcı faktör (PBEF) olarak bilinen sitokin ile aynı olduğu bulunmuştur.<sup>112</sup>

Visfatin 52 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. Gen kodlama bölgesi 491 aminoasitlik yapıyı kodlar.<sup>112</sup>

Visfatin öncesinde pre B cell colony enhancing factor (PBEF) olarak bilinen ve 2005 yılında Fukuhara tarafından tanımlanmış bir sitokindir. Visseral yağ dokusu artışıyla visfatin değerleri arasında korelasyon bulunmuştur.<sup>113</sup>

Kültür ortamındaki insan adipositlerinde hipergliseminin visfatin over ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir.<sup>114</sup> İnflamatuvar uyarıya yanıt olarak yükselmektedir.<sup>115,116</sup>

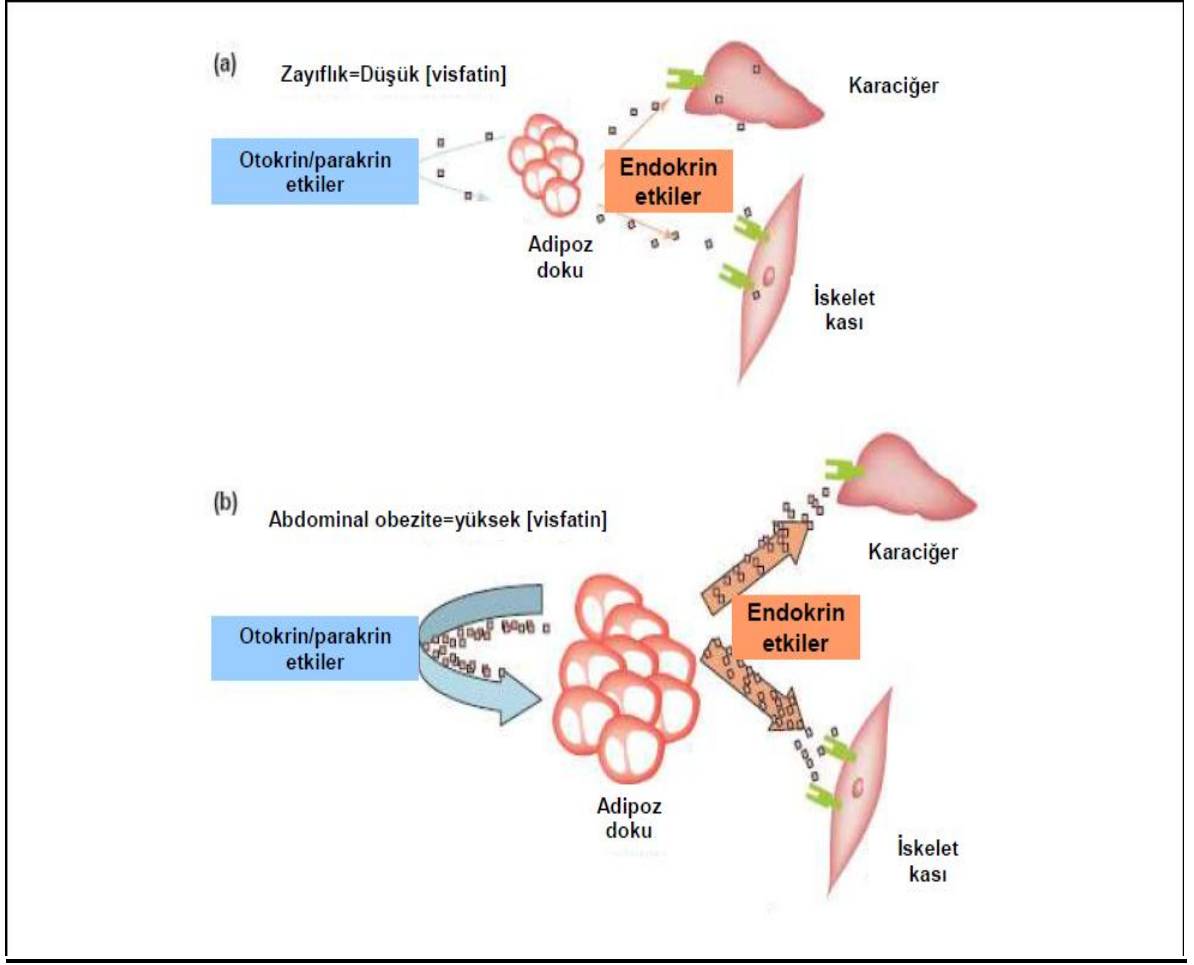
Aktive lenfositlerden salındığı düşünülen 52 kDa ağırlığında bir moleküldür.<sup>117</sup> Visfatinin düşük plazma glikoz seviyeli farelerde ve kültür hücrelerinde insülin mimetik etkileri görülmüştür.<sup>117</sup>



Şekil 2.8: Visfatinin hücresel hedefleri.<sup>121</sup>

Visfatin insülin reseptörüne bağlanarak onu aktive eder ve hem in vivo hem de in vitro olarak insülin-mimetik etki gösterir.<sup>118,119</sup>

Visfatin çift fonksiyona sahiptir; yağ depolanması ve hücre farklılaşmasını kolaylaştırıcı etkisi ile adipoz doku üzerinde otokrin/parakrin fonksiyon ve periferik organlarda insülin duyarlılığını düzenleyen endokrin rol vardır.<sup>120</sup> (Şekil 2–3)



**Şekil 2.9:** Visseral yağ dokusu ve visfatin.<sup>121</sup>

### 2.6.8. Omentin

Adipsin<sup>122</sup>, leptin<sup>123</sup>, adiponektin<sup>124</sup>, rezistin<sup>125</sup> ve visfatin<sup>126</sup> gibi moleküller, özellikle olgun adipositler tarafından salgılanan büyüyen proteinler ailesine ait adipositokinlerdir.<sup>127</sup>

Leptin ve adiponektinin aksine yağ olamayan yağ hücreleri olan adipositlerden öncelikle omentin mRNA'sı eksprese olur. Omentin daha önce insan epikardiyal yağda da tespit edilmiştir.<sup>128</sup>

2004 yılında şubat ayında, insan omentum yağ dokusunda “omentin” adlı yeni bir spesifik cDNA bulunduğu ifade edilmiştir.<sup>129</sup>



Omentum adipoz dokulardan salınan omentin insülin aktivasyonunu düzenler. Crohn hastalığında ekspresyonu artan ve insülin duyarlılığını arttıran bir adipokindir.<sup>130</sup>

Omentin geni, 1q22-q23 kromozomal bölgede yer almaktadır.<sup>131,132</sup> Omentinin, omentin-1 ve omentin-2 olmak üzere iki yüksek homolog izoformu vardır. Omentin-1 insanın plazma dolaşımındaki ana bileşenidir. Son çalışmalar omentin-1 plazma seviyeleri ve gen ekspresyonu, obezite ve insülin direnci ile pozitif korelasyon; adiponektin ve HDL düzeyleri ile negatif korelasyon olduğunu gösterdi.<sup>133</sup> Bozulmuş glukoz regülasyonu ile normal glukoz toleransı olan kişilerde serum omentin-1 düzeylerini ve tedavi edilmeyen tip 2 diyabeti belirlemek için çalışmalar yapılmıştır.<sup>134</sup>

İnsan omentin geni, 8 ekzon ve 7 introndan oluşur. Ekzon 1, 199 bç'den oluşan 5'- çevrilmemiş bölgeyi temsil eder. Ekzon 2, 64 bç'den oluşur. Ekzon 3, 99 bç'den oluşur. Ekzon 4, 248 bç'den oluşur. Ekzon 5, 159 bç'den oluşur. Ekzon 6, 121 bç'den oluşur. Ekzon 7, 104 bç'den oluşur. Ekzon 8, 277 bç'den oluşur. 3'- çevrilmemiş bölge ilave olarak 100 bç'den oluşur. Tüm ekzon/intron sınırları kanoik ag/gt ekleme kuralı uygulayarak gösterildi. İntron 1, 177 bç; İntron 2, 1293 bç; İntron 3, 1223 bç; İntron 4, 644 bç; İntron 5, 445 bç; İntron 6, 1173 bç; İntron 7, 1223bç'den oluşur.<sup>135</sup> Tam bir gen sekansı <http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/> (BLAT search genome, sequence number: chromosome 1:157659403- 157668122)' den elde edilebilir. Buna göre, bu gen insanda 1q21.3 kromozomu üzerinde yer almaktadır.

Matür omentin, 295 aminoasitten oluşan, N-terminalinde oligosakkarit bağlı, sekretuar bir glikoproteindir. Temel yapısal ünitesi, 40 kDa'lık polipeptidlerin disülfid bağı ile bağlandığı, 120 kDa'lık bir homotrimerdir. Rekombinant omentin, Cys-31 ve Cys-48 arası disülfid bağı ve Asn-163 N- glikozile edilmiş bir trimerdir. Omentin, insan omentum yağ dokusunda fazla, azalan yoğunlukla ince bağırsak, akciğer, kalpte, kas ve böbrekte gösterilmiştir. Ayrıca, enterosit fırçamsı hücrelerinde bulunan intestinal laktoferin reseptörleri ile özdeş olduğu bilinmektedir.<sup>136</sup>

Omentin, galaktofuranozu tanıyan yeni tip bir lektindir. Böylece, hastalardaki bakteriyel özellikli komponentlerin tanınmasında önemli bir rol oynamaktadır.<sup>136</sup>

Viseral obezite, insülin direnci, Tip 2 Diabetes Mellitus ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde, subkutan obeziteden çok daha etkilidir. Viseral yağ birikimi, kas ve yağ dokusunda trigliserid birikimi ile ilişkilidir. Viseral yağ dokusundan açığa çıkan omentin, glikoz metabolizmasında insülin etkinliğini artırmaktadır. Omentin, omentum adipositlerde olduğu kadar subkutan adipositlerde de insülin ile uyarılmış glikoz transportunu artırmaktadır.<sup>137</sup>

Omentin, parakrin etki ile insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasını artırmaktadır. Böylece, viseral ve subkutan yağ depoları arasındaki vücut yağ dağılımını modüle etmektedir. Diğer taraftan, omentin, kan dolaşımı ile kas, karaciğer ve subkutan yağ dokusu gibi uzak mesafelerde de insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasını artırmaktadır. Bu şekilde, omentin besin depolanması ve kullanılmasında daha önemli bir rol oynamaktadır.<sup>138</sup>

Aşırı kilolu ve obezlerde, plazma omentin düzeyleri zayıf bireylerden daha düşüktür. Plazma omentin düzeyleri bel çevresi, VKİ ve HOMA-IR indeksi ile değerlendirilen insülin direnci ile ters, plazma adiponektin ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeyleri ile doğru orantılı bulunmuştur.<sup>136</sup> Obezitede, omentin gen ekspresyonu azalmıştır. Azalmış plazma omentin düzeyleri, artan obezite ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, omentin düzeyleri obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar ve ko-morbiditelerde belirteç olarak kullanılabilir.<sup>136</sup>

Omentinin adipositler içerisinde insülin aracılığı ile glukoz alımını arttırdığını ve protein kinazı Akt/Protein Kinase B'yi etkinleştirdiği gösterildi.<sup>139</sup> Genin ekzon-intron yapısı, genomik ve ters transkripsiyon PZR (PCR) analizi birleştirilerek incelenmiştir.<sup>135</sup>

Obezite, yağ dokusu bölgesel dağılımı açısından heterojen bir durumdur. Visseral obezite, omentum ve mezenterik yağ depoları içinde yağ birikimi anlamına gelir. Oysa periferik obezite genellikle deri altı yağ birikmesi anlamına gelir. Birçok epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki, visseral obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, kalp-damar hastalığı ve dislipidemi gibi obezite ile yakın ilişkili hastalıkların peliferik obeziteden daha yüksek bir risk ile ilişkilidir. Ancak, altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılmış değildir. Muhtemelen, visseral yağ ayırıcı biyolojik özellikler merkezi obeziteyi arttıran patojeniteler için katkıda bulunur. Örneğin, kortizol fazlalığı, visseral yağ depoları öncelikli büyüme nedenleri ve proteaz inhibitörleri ile insan immün yetmezlik hasta

visseral yağ birikimi ancak deri altı yağ tükenmesine yol açar. İn vitro çalışmalar abdominal visseral yağ dokusu insülin ve katekolamin uyarıcı lipolitik etkisi daha duyarlı antilipolitik etkisine nispeten dayanıklı olduğunu göstermiştir. Moleküler düzeyde, visseral yağ subkutan yağdan daha yüksek IL-6 düzeyleri, interlökin-8, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve anjiyo tensinojen ifade eder.<sup>140,141,142</sup>

Omentin, seçici, visseral yağ dokusundaki iki gen (1 ve 2) tarafından kodlanan yeni bir adipokindir.<sup>143</sup> Omentin-1, insan plazmasında dolaşan, saptanan en büyük konsantrasyonlu (100 ng 1 µg/ml) bir izoformdur.<sup>144</sup> Omentin-1 dolaşımdaki düzeyleri obezitede azalmış, adiponektin ve HDL düzeyleri ile olumlu; BMI, bel çevresi, insülin direnci ve leptin seviyesi gibi metabolik sendrom çeşitleri ile olumsuz ilişkilidir.<sup>144</sup>

Sonuç olarak omentin, Omental adipoz dokulardan salınır. İnsülin aktivasyonunu düzenler. Crohn hastalığında ekspresyonu artar. İnsülin duyarlılığını artırır.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1 Gereç

##### 3.1.1 Biyolojik Materyal

Bu çalışma; Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Değerlendirme Komitesinin onayıyla başlamış olup, Düzce Üniversitesi Biyokimya ve Kardiyoloji Anabilim Dalları'nın katılımıyla Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışmamıza 05.03.2011-25.11.2011 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvurmuş ardışık 157 kişi dâhil edildi. Bu bireylerden Koroner Arter Hastası (KAH) tanısı konan 75 kişiden çalışma grubu oluşturuldu. KAH tanısı; koroner anjiyografi sonucunda herhangi bir major (LMCA, LAD, CX ya da RCA) koroner arterde  $> \%50$  darlık olması olarak tanımlandı.<sup>145</sup> Diğer 82 bireyin herhangi bir koroner arter damarında  $\% 50$ 'den daha fazla darlık olmadığından KAH tanısı konmadı ve bu bireylerden kontrol grubu oluşturuldu.

Serum omentin seviyesinin ölçümünde ise bireyler koroner arter hastalığı varlığı yokluğu dışında 3 farklı grupta değerlendirildi. Bu gruplar; koronerleri tamamen normal olan bireyler (n=32) kontrol grubu, stabil plaklı KAH'lılar (n=98) ve Akut Koroner Sendrom (AKS)'lu (n=27) hastalardır. AKS tanısı; tipik istirahat anginası (USAP) angina yanında enzim yüksekliği (NSTEMI) ya da EKG'de ST dalga elevasyonu ile birlikte olan göğüs ağrısı (STEMI) tablosu olarak tanımlandı. Çalışmaya katılacak bireylere çalışma hakkında bilgilendirme yapıldı ve çalışmaya katılım için yazılı onam alındı. Çalışma ve kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş, cinsiyet ve kilo gibi demografik özelliklerinin yanı sıra biyokimya değerleri kaydedildi.

### **3.1.2 Sarf Malzemeler**

1. DNA İzolasyon kiti
2. Agaroz (Sigma)
3. DNA Marker (Sigma)
4. Etidyum Bromid (Sigma)
5. Primerler (Invitrogen)
6. Taq Polimeraz (Fermantas)
7. dNTP (Fermantas)
8. Restriksiyon Enzimleri (Fermantas)
9. 6X Loading Dye (Sigma)
10. DNA Marker (Fermantas)
11. 10X TBE Buffer (Santa Cruz)

### **3.1.3 Cihazlar ve Teknik Malzemeler**

1. Elektroforez (Cleaver Mini Yatay MOD.-MSMIDID40)
2. Elektroforez için güç kaynağı (Cleaver-MP-250N)
3. Mikrosantrifüj (Eppendorf Centrifuge-5415 R)
4. Termo blok (Eppendorf- ThermoStat Plus (1.5 ml))
5. Vorteks (IKA- MS 1),
6. Manyetik karıştırıcı (Fisher Scientific),
7. Spektrofotometre (BIO-RAD- SmartSpec Plus)
8. pH metre (Mettler Toledo)
9. Hassas terazi (BOECO- BEB 43)
10. Saf su cihazı (TKA- Pacific)
11. Etüv (Heraeus)
12. Buzdolabı (Vestel-Beko)
13. PZR cihazı (BIO-RAD)
14. Pipet takımı (Eppendorf)
15. Mikrodalga fırın (Vestel)
16. UV jel görüntüleme cihazı (SYNGENE)

Bu cihazlar, araştırmanın yapıldığı Düzce Üniversitesi-Tıp Fakültesi-Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarlarında bulunmaktadır.

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu

DNA İzolasyonu, PureLink™ Genomik DNA İzolasyon kiti (Invitrogen) kullanılarak aşağıdaki gibi yapıldı.

1. 200 µL kan örneği eppendorf tüpe alındı.
2. 20 µL Proteinaz K eklendi.
3. 20 µL RNase eklendi. Vorteks yapıldı ve 2 dk. oda sıcaklığında bekletildi.
4. 200 µl Genomic Lysis/Binding Buffer eklendi ve vorteks yapıldı.
5. 55° de 10 dk. inkübasyona bırakıldı.
6. 200 µL %96-100'lük ethanol eklendi ve 5sn. vortekslendi.
7. Karışım filtrelili tüpe alındı.
8. 1200 rpm'de 1 dk. oda sıcaklığında santrifüj yapıldı.
9. Filtrelili kısım başka bir tüpe alındı.
10. 500 µL Wash Buffer 1 eklendi.
11. 1200 rpm'de 1 dk. oda sıcaklığında santrifüj yapıldı.
12. Filtrelili kısım başka bir tüpe alındı.
13. 500 µL Wash Buffer 2 eklendi.
14. Oda sıcaklığında max. hızda 1 dakika santrifüj yapıldı.
15. Filtrelili kısım 1,5'lik eppendorf tüpe alındı.
16. 100 µL Genomic Elution Buffer eklendi.
17. Oda sıcaklığında 1 dk. inkübasyona bırakıldı.
18. En yüksek hızda oda sıcaklığında 1 dakika santrifüj yapıldı.

### 3.2.2. Elde Edilen DNA'nın Derişimi ve Saflığının Tayini

Periferik kandan elde edilen DNA'ların derişimi ve saflığı spektrofotometre ile ölçüldü. Spektrofotometre ölçümleri, elde edilen DNA'nın 50 kat seyretilmesi suretiyle yapıldı. Spektrofotometrede çıkan değerler kaydedildi.

Saflık derecesi ise (A260/A280) oranı değerine göre kararlaştırıldı. (A260/A280) oranı 1,8 ise DNA yeteri kadar safdır. Eğer bu oran 2'den büyükse RNA, 1,8'den küçükse protein kontaminasyonu olarak değerlendirildi.

### 3.2.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Hasta ve kontrol grubundaki Omentin geninin 4. ekzonunda bulunan missense Val109Asp polimorfizmi;

F;5'-GAGCCTTTAGGCCATGTCTCT-3', R;5'-CTCTCCTTCTTCTCCAGCCCAT-3' primerler kullanılarak PZR yöntemiyle analiz edildi. Toplam 25 µl'lik PZR reaksiyon karışımı aşağıdaki gibi hazırlandı.

- 3 µl 10X PZR tamponu
- 1,2 µl MgCl<sub>2</sub> (25 mM)
- 3 µl dNTP, (2 mM)
- 1 µl 10 pmol ileri ve geri primer karışımı
- 12,8 µl dH<sub>2</sub>O
- 0,5 µl DNA Taq Polimeraz enzimi (5 U/ µl)
- 2,5 µl genomik DNA (150-200 ng)'dan oluşmaktaydı.

PZR'ları, Bioneer MyGenie 96 thermal block PZR profili kullanılarak tek aşamada gerçekleştirildi. PZR koşulları;

Başlangıç Denatürasyonu	95°de	5dk.	
Denatürasyon	94 °de	1dk.	} 35 döngü (cycle)
Bağlanma (Annealing)	58 °de	1dk.	
Uzama (Extention)	72 °de	1dk.	
Son Uzama (Extention)	72 °de	10 dk.	

### 3.2.4. Jel Elektroforezi

Elde edilen PZR ürünlerini değerlendirmek amacıyla %2'lik agaroz (A 9539-500G, Sigma) jele yüklendi. Agaroz jel için 10X TBE (Santa Cruz) stok tamponu 1/10 oranında sulandırılarak 1X TBE tamponu hazırlandı. 2 gram agaroz, 100 mL 1X TBE tamponuna ilave edilip mikrodalga fırında çözününceye kadar ısıtıldı. Çözelti yaklaşık 50-60 °C'a kadar soğutulduktan sonra uygun miktarda Et-Br (10 µg/ml Ethidium bromür) ilave edildi. Agaroz çözeltisi jel kaseti içine dökülerek taraklar yerleştirildi ve

donması için 20-30 dakika beklenildi. 10 µl PZR ürünü, 2 µl yükleme boyası (6XLoading dye) ile karıştırılarak kuyucuklara yüklendi. Jel 150 V elektrik akımında yaklaşık 30 dakika yürütüldü ve jel UV illüminatörde değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda Omentin geni Val109Asp polimorfizmini içeren 471 (bç) büyüklüğünde bantlar gözlemlendi.

### **3.2.5. RFLP**

PZR ürünlerinin agaroz jelde varlığı tespit edildikten sonra RFLP işlemine geçildi. RFLP işlemi için PZR ürünleri, omentin geni Val109Asp polimorfizm bölgesini spesifik olarak kesen AccI restriksiyon enzimi ile muamele edildi.

#### **Kesim karışımı:**

ddH<sub>2</sub>O: 17 µl

Fast digest buffer: 2 µl

PZR ürünü: 10 µl

AccI enzim: 1 µl

Bir gece 37°C sıcaklıkta inkübe edildi.

Enzim ile gerçekleştirilen kesim işlemi sonrası oluşan ürünlerin incelenmesi için %2'lük Agaroz jel hazırlandı. Her PZR tüpünden elde edilen 10 µl kesim ürünü, jelle tatbik edilerek 120 voltluk elektrik akımında yürütüldü ve UV ışık altında jelin fotoğrafı çekilerek kesim ürünleri incelendi.

Restriksiyon fragmanı uzunluk polimorfizminin tespit edilebilmesi için PZR sonucunda elde edilen amplikonlar, Ekzon 4 içindeki Valini kodlayan polimorfik GTC kodonu AccI tanıma bölgesinin parçasıdır. GAC kodonu AccI tanıma bölgesini ortadan kaldırır. Böylece RFLP sonrası agaroz jel elektroforezinde Val/Val homozigot olduğu durumda iki bant (274+197 bç); Val/Asp heterozigot olduğu durumlarda üç bant (471+274+197 bç); Asp/Asp homozigot olduğu durumlarda tek bant (471) gözlemlendi.



### 3.2.6. ELISA

Çalışma ve kontrol gurubundaki vakalardan alınan kandan serum elde edildi. Serumlarındaki omentin protein seviyesi ELISA yöntemiyle aşağıdaki gibi yapıldı.

#### Hazırlık safhası;

- Toplam süresi yaklaşık 3,5 saat - Kitteki tüm kimyasallar kullanmadan önce oda sıcaklığına getirildi.
- **Wash Solution (10X) (100 ml)**; 100 ml Wash Sol + 900 ml distile H<sub>2</sub>O eklendi.
- **Quality Control High (liyofilize)**; 500 µl Dilution Buffer, 1 tüpe eklendi (hafifçe sallayarak en az 15 dk beklendi)
- **Quality Control Low (liyofilize)**; 500 µl Dilution Buffer, 1 tüpe eklendi (hafifçe sallayarak en az 15 dk beklendi)
- **Biotin Labelled Antibody (50X) (280 µl)**; 96 kuyu için bize toplamda 9600 µl lazım. 250 µl Biotin Labelled Antibody alınarak 12.250 µl Biotin-Ab Diluente eklendi. Toplam 12.500 µl oldu.
- **Masterin hazırlanışı;**
  - **64 ng/ml**; 1300 µl Dilution Buffer 1 master standart tüpüne eklendi (tüpü hafifçe sallayarak en az 15 dk beklendi)
  - **32 ng/ml**; 250 µl 64 ng/ml + 250 µl Dilution Buffer eklendi
  - **16 ng/ml**; 250 µl 32 ng/ml + 250 µl Dilution Buffer eklendi
  - **8 ng/ml** ; 250 µl 16 ng/ml + 250 µl Dilution Buffer eklendi
  - **4 ng/ml** ; 250 µl 8 ng/ml + 250 µl Dilution Buffer eklendi
  - **2 ng/ml** ; 250 µl 4 ng/ml + 250 µl Dilution Buffer eklendi

#### Prosedür;

- Seyreltilmiş standartlardan, kalite kontrollerden, blanktan ve numunelerden 100 µl'şer alınıp kuyulara ekle.
- 37°C'de, 120 dakika inkübe et (çalkalama, sarsma)
- Her kuyuya 350 µl Wash Solüsyonu ekleyerek yıka.
- Yıkama işini 3 defa tekrarla. Son yıkamadan sonra plate ters çevirerek kağıt havlu üzerine hızlıca vur.
- Her kuyuya 100 µl Biotin Labelled Antibody solüsyonundan ekle.
- 37°C'de, 30 dakika inkübe et (çalkalama, sarsma)
- Her kuyuya 350 µl Wash Solüsyonu ekleyerek yıka.
- Yıkama işini 3 defa tekrarla. Son yıkamadan sonra plate ters çevirerek kağıt havlu üzerine hızlıca vur.
- Her kuyuya 100 µl Streptavidin-HRP Conjugate (hazır, toplam 13.000 µl) solüsyonundan ekle.
- 37°C'de, 30 dakika inkübe et (çalkalama, sarsma)

- Her kuyuya 350 µl Wash Solüsyonu ekleyerek yıka.
- Yıkama işini 3 defa tekrarla. Son yıkamadan sonra plate ters çevirerek kağıt havlu üzerine hızlıca vur.
- Her kuyuya 100 µl Substrat (Hazır, toplam 13.000 µl) solüsyonundan ekle. Bu aşamada plate direk olarak ışığa temas etmemelidir. Alüminyum folyo ile sarılması tavsiye edilir. (Çalkalama, sarsma)
- Oda Sıcaklığında, 10 dakika inkübe et. (Oda Sıcaklığı 20°C'dan aşağı ise 20 dk'ya kadar inkübe edilebilir)
- 100 µl Stop (Hazır, toplam 13.000 µl) solüsyonu ekleyerek renk oluşumunu durdur.
- Stop solüsyonu eklendikten en geç 5 dk içinde absorbans okunmalıdır.

### 3.2.7. İstatiksel Analizler

Çalışmamızda kullanılan verilerin ortalama  $\pm$  standart sapma ve % sıklığı değerlerini bulmak için SPSS 15.0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılım analizi merkezi limit teoremine göre histogram eğrilerine bakılarak değerlendirildi. Sayısal veriler normal dağılım göstermekteydi. Sayısal verilerin gruplar arasındaki karşılaştırılması student T testi ile yapıldı ve tanımlayıcı parametreler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmalarında ANOVA testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $P < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza 05.03.2011-25.11.2011 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvurmuş ardışık 157 kişi dâhil edildi. Bu bireylerden Koroner Arter Hastası (KAH) tanısı konan 75 kişiden çalışma grubu oluşturuldu. KAH tanısı; koroner anjiyografi sonucunda herhangi bir major (LMCA, LAD, CX ya da RCA) koroner arterde > %50 darlık olması olarak tanımlandı.<sup>145</sup> Diğer 82 bireyin herhangi bir koroner arter damarında % 50'den daha fazla darlık olmadığından KAH tanısı konmadı ve bu bireylerden kontrol grubu oluşturuldu.

Bireylerin koroner arter hastalığı varlığı yokluğu dışında 3 farklı grupta değerlendirildi. Bu gruplar; koronerleri tamamen normal olan bireyler (n=32) kontrol grubu, stabil plaklı KAH'lılar (n=98) ve Akut Koroner Sendrom (AKS)'lu (n=27) hastalardır. AKS tanısı; tipik istirahat anginası (USAP) angina yanında enzim yüksekliği (NSTEMI) ya da EKG'de ST dalga elevasyonu ile birlikte olan göğüs ağrısı (STEMI) tablosu olarak tanımlandı. Çalışmaya katılacak olgulara çalışma hakkında bilgilendirme yapıldı ve çalışmaya katılım için yazılı onam alındı. Çalışma ve kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş, VKI (Vücut Kitle İndeksi), sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, glikoz, kreatinin, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, diyabet mellitus, dislipidemi, cinsiyet ♀ ve sigara verileri kaydedildi.

Çalışmaya alınan 157 hastanın karakteristik özellikleri ve klinik parametreler bakıldığında yaş ortalaması  $60,1 \pm 12,3$  olan, 64 (% 40,76) kadın, 93 (% 59,23) erkek hasta mevcuttu. Hastaların tetkikleri sonucunda 75 kişiye (% 47,77) KAH tanısı konarken, 82 kişiye (% 52,23) KAH tanısı konmadığından kontrol grubu oluşturuldu. KAH tanısı konan bireylerin 27'si erkek (% 36), 48'i kadın (% 64) olup; yaş ortalamaları  $63,7 \pm 11,6$  olarak hesaplandı (**Tablo 4.1**).

**Tablo 4.1:** Çalışma popülasyonunun (toplam, kadın ve erkek) karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

DEĞİŞKEN	TOPLAM(157)	ERKEK (93)	KADIN (64)	p
Yaş (Yıl)	60,1±12,3	60,0±12,2	60,3±12,5	0,855
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	28,3±5,5	26,8±3,7	30,5±6,8	<0,001*
Sistolik Tansiyon (mmHg)	145,3±30	126,7±8,5	155,0±5,2	0,164
Diastolik Tansiyon (mmHg)	81,2±6,8	80,3±5,4	82,5±8,1	0,063
Glikoz (mg/dL)	136,4±71,0	128,5±64,9	148,6±78,8	0,131
Kreatinin (mg/dL)	0,93±0,4	0,9±0,3	0,9±0,4	0,21
Total Kolesterol (mg/dL)	179,1±46,1	178,2±42,9	180,5±51,0	0,802
HDL (mg/dL)	44,2±12,0	43,3±10,2	45,4±14,3	0,381
LDL (mg/dL)	103,6±36,5	101,2±36,5	107,5±36,6	0,415
Trigliserit (mg/dL)	161,8±82,9	167,6±92,2	153,1±66,8	0,379
Diyabet Mellitus	47	20	27	0,006*
KAH	75	48	27	0,245
Dislipidemi	18	10	8	0,475
Sigara	39	36	3	<0,001*

KAH: Koroner arter hastalığı, VKI: Vücut kitle indeksi, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein.

Çalışma gruplarındaki bireylerin klinik parametrelerine ve karakteristik özelliklerine bakılarak istatistiksel analizler yapıldı. Yapılan analizlerde; Yaş, Sistolik tansiyon, Diastolik tansiyon, Glikoz Kreatinin, Total kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit, KAH ve Dislipidemi açısından anlamlı çıkmadı. VKI ( $p<0,001$ ), Diyabet mellitus ( $p<0,006$ ) ve sigara ( $p<0,001$ ) ise istatistiksel açıdan anlamlı çıktığı saptanmıştır (**Tablo 4.1**). Bütün bu değerler tablo 1’de gösterilmiştir.

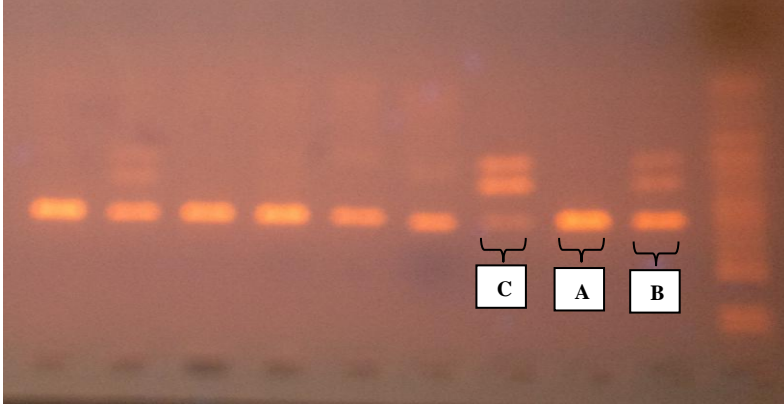
**Tablo 4.2:** Polimorfizm çalışma gruplarının (KAH ve normal) karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	TOPLAM (157)	KAH var (75)	KAH yok (Kontrol) (82)	p
Yaş (Yıl)	60,1±12,3	63,7±11,6	56,6±12,1	0,001*
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	28,3±5,5	27,3±3,8	29,1±6,4	0,067
Sistolik Tansiyon (mmHg)	145,3±30	128±10	129±10	0,795
Diastolik Tansiyon (mmHg)	81,2±6,8	81,5±7,4	81,0±6,2	0,703
Glikoz (mg/dL)	136,4±71,0	146,8±81,4	126,6±58,5	0,122
Kreatinin (mg/dL)	0,93±0,4	0,95±0,37	0,9±0,4	0,433
Total Kolesterol (mg/dL)	179,1±46,1	167,5±48,4	190,2±41,4	0,01*
HDL (mg/dL)	44,2±12,0	41,8±11,6	46,4±12,1	0,044*
LDL (mg/dL)	103,6±36,5	96,6±36,1	110,4±35,9	0,049*
Trigliserit (mg/dL)	161,8±82,9	163,1±93,2	160,5±72,6	0,0871
Diyabet Mellitus	47	25	22	0,437
Dislipidemi	75	7	11	0,418
Sigara	18	22	17	0,226
Cinsiyet♀	39	27	37	0,245

VKI: Vücut Kitle İndeksi, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein.

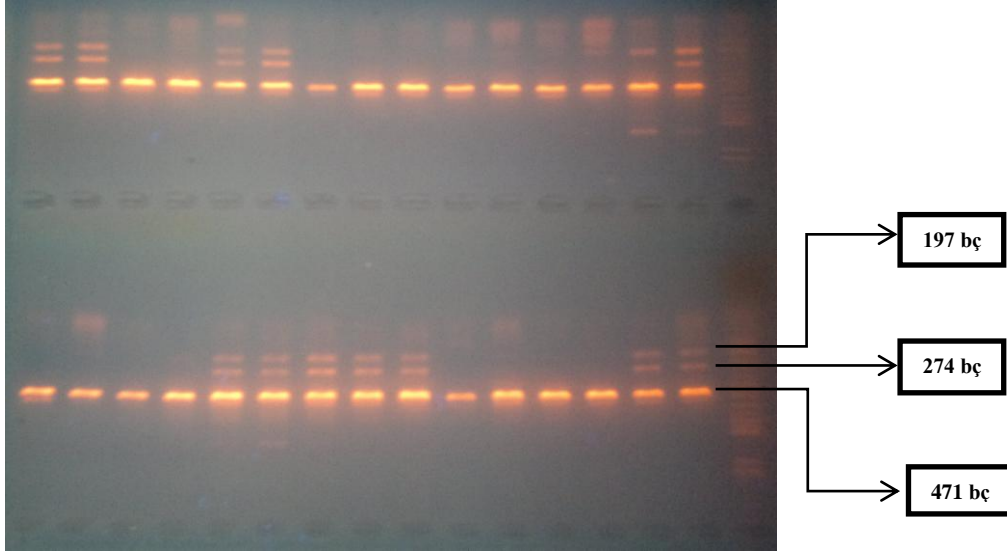
KAH olan ve olmayan gruplar üzerinde yapılan istatistiksel analizlerde; Sistolik tansiyon, Diastolik tansiyon, Glikoz, Kreatinin, Trigliserit, KAH ve Dislipidemi açısından anlamlı çıkmadı. Yaş ( $p<0,001$ ), Total kolesterol ( $p=0,01$ ), HDL ( $p=0,044$ ) ve LDL ( $p=0,049$ ) ise istatistiksel açıdan anlamlı çıktı (**Tablo 4.2**).

Çalışma gruplarındaki bireylerin genotiplemesi için; Omentin geni 4. ekzonunda bulunan Val109Asp polimorfizmini kapsayan bölgeler primerler kullanılarak PZR yöntemiyle çoğaltıldı. Elde edilen 471 bç'lik PZR ürünü, AccI restriksiyon endonükleaz enzimiyle muamele edildi. Omentin geni atasal formu olan ve Aspartik asidi kodlayan GAC genotipini AccI restriksiyon enzimi kesmezken (471 bç), polimorfik form olan ve valini kodlayan GTC genotipini AccI restriksiyon enzimi keser (197 bç + 274 bç). PCR-RFLP ürünlerinin agaroz jelde yürütülmesi sonucunda; genotipi GAC/GAC homozigot olan bireylerin 471 bç'lik tek band, GTC/GTC homozigot olan bireylerde iki band (197 bç ve 274 bç) ve GAC/GTC heterozigot olan bireylerde ise üç band (471 bç, 197 bç ve 274 bç) görülür (**Resim 4.1**).



**Resim 4.1:** Koroner arter hastalarında Omentin Val109Asp Polimorfizmi. A) Asp/Asp homozigot genotipi, B) Val/Asp heterozigot genotipi, C) Val/Val homozigot genotipi

PCR-RFLP ürünlerinin agaroz jelde yürütülmesi sonucu elde edilen sonuçlardan bazıları Resim 4.2’de gösterilmiştir.



**Resim 4.2:** PCR-RFLP ürünlerinin AccI enzim kesimi sonrası % 2’lik agaroz jeldeki görüntüsü

Yapılan PCR-RFLP analizi sonucunda KAH tanısı konmamış kontrol grubundan 2 bireyin (% 2,44) Val/Val genotipinde, 33 bireyin (% 40,24) Val/Asp genotipinde ve 47 bireyin Asp/Asp genotipinde olduğu tespit edilmiştir. KAH tanısı konulmuş gruptaki 5 bireyin (% 6,66) Val/Val genotipinde, 36 bireyin (% 48) Val/Asp genotipinde ve 34 bireyin Asp/Asp genotipinde olduğu tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizle sonucunda genotiplerin hiçbiri anlamlı bulunamadı (**Tablo 4.3**).

**Tablo 4.3:** Çalışma popülasyonunda Omentin Val109Asp SNP genotip dağılımı

Genotip	Toplam (157)	KAH yok Kontrol (82)	KAH var (75)	p
Val/Val n (%)	7 (% 4,46)	2 (% 2,44)	5 (% 6,66)	a.d.
Val/Asp n (%)	69 (% 43,95)	33 (% 40,24)	36 (% 48)	
Asp/Asp n (%)	81 (% 51,59)	47 (% 57,31)	34 (% 45,33)	

Val/Val=GTC/GTC, Val/Asp=GTC/GAC, Asp/Asp=GAC/GAC, a.d.=Anlamlı Değil

Çalışma popülasyonundaki bireylerin karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametreleri, bireylerin genotip dağılımına göre karşılaştırıldı. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda parametrelerin hiçbirisi anlamlı bulunamadı (**Tablo 4.4**).

**Tablo 4.4:** Çalışma popülasyonunu Omentin Val109Asp SNP genotip gruplarının karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametreleri

	Val/Val (7)	Val/Asp (69)	Asp/Asp (81)	p
Yaş	64±5,73	61±2,14	59±2,14	0,597
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	28,4±2,79	27,1±0,97	29,5±0,97	0,049
Sistolik Tansiyon	132±59,40	150±20,54	129±20,54	0,593
Diastolik Tansiyon	85±3,48	81±1,20	82±1,20	0,392
Glikoz	132±33,30	133±13,44	140±13,44	0,871
Kreatinin	0,75±0,19	0,97±0,08	0,9±0,08	0,067
Total Kolesterol	177±24,05	176±9,13	181±9,13	0,85
HDL	41±6,26	44±2,39	44±2,39	0,83
LDL	104±18,96	100±7,24	107±7,24	0,6
Trigliserit	160±43,16	154±16,48	167±16,48	0,708
Cinsiyet ♀	6	25	33	0,04
Sigara	1	19	19	0,836
Dislipidemi	0	10	8	0,676
Diyabet Mellitus	2	16	29	0,18
KAH	5	36	34	0,202

KAH: Koroner Arter Hastalığı, VKI: Vücut Kitle İndeksi, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, Val/Val=GTC/GTC, Val/Asp=GTC/GAC, Asp/Asp=GAC/GAC

Serum omentin seviyesinin analizi için bireyler koroner arterleri normal olan bireyler (kontrol grubu), stabil plaklı KAH'lılar ve Akut Koroner Sendrom (AKS) olmak üzere 3 farklı gruba ayrıldı. Bu gruplarındaki bireylerin karakteristik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve Omentin seviyeleri Tablo 4.5'te gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda yaş haricinde hiçbir parametre anlamlı çıkmadı (**Tablo 4.5**).

**Tablo 4.5:** ELISA çalışma popülasyonunun (toplam, kadın ve erkek) karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	<b>NORMAL (n=32)</b>	<b>STABİL PLAK (KAH)(n=98)</b>	<b>AKS(n=27)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (Yıl)</b>	50±3,22	62±2,62	64±2,62	<0,001*
<b>VKI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,1±1,50	27,7±1,28	28,5±1,28	0,082
<b>Sistolik Tansiyon (mmHg)</b>	172±3,9	128±26,22	130±26,22	0,145
<b>Diastolik Tansiyon (mmHg)</b>	82±1,88	80±1,6	82±1,6	0,351
<b>Glikoz (mg/dL)</b>	127±2,44	140±16,48	129±16,44	0,624
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,75±4,37	0,94±3,48	1±3,48	0,024
<b>Total Kolesterol (mg/dL)</b>	193±13,56	179±10,82	166±10,82	0,143
<b>HDL (mg/dL)</b>	49±3,40	43±2,72	41±2,72	0,045
<b>LDL (mg/dL)</b>	108±11,00	104±8,79	95±8,79	0,438
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	178±29,79	158±23,01	168±23,01	0,692
<b>Omentin (ng/mL)</b>	464±89,09	632±73,7	630±73,7	0,048
<b>Cinsiyet ♀</b>	23	40	9	0,004
<b>Sigara</b>	6	32	7	0,403
<b>Dislipidemi</b>	7	13	2	0,413
<b>Diyabet Mellitus</b>	8	37	7	0,325

KAH: Koroner Arter Hastalığı, VKI: Vücut Kitle İndeksi, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein,  
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, AKS: Akut Koroner Sendromu



## 5. TARTIŞMA:

En ölümcül hastalıklardan biri olan Koroner Arter Hastalığının (KAH), en büyük sebebi aterosklerozdur. Ateroskleroz ise patolojik bir süreçtir. Aterosklerozun koroner arterlerde meydana gelmesi ile oluşan hastalığa Koroner Arter Hastalığı denilmektedir. Koroner arter hastalığı, tüm dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam eden bir hastalıktır. Koroner kalp hastalığı (KAH), Türkiye’de de kalp hastalıkları ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır.

Hücrelerinde yağ kabarcıkları bulunduran bağ dokusu hücrelerine Adipoz Doku denir. Adipoz doku deri altı ve karın zarı altında kalan boşluklarda bulunabilir. Adipoz dokunun, enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, termogenezis fonksiyonları gibi bilinen özelliklerine ek olarak, günümüzde adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen protein yapılı adipositokinler sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu da gösterilmiştir. Adipositlerden sentezlenen sitokinlerin homeostaziste, immün cevapta, vazoregülasyonda ve steroid metabolizmasında rol aldığı bilinmektedir.

Omentin, protein olarak eksprese edilen ve yeni keşfedilen, ağırlıklı olarak viseral yağ dokusundan salgılanan bir adipokindir. İnsanlardaki adipoz dokudan eksprese edilen omentin adipokinin geni, 8 ekzon ve 7 intron bölgesinden meydana gelir ve 1q22-q23 kromozomal bölgede yer almaktadır.

Omentin en son bulunan adipositokin olmasına rağmen çok araştırmaya konu olmuştur. Omentin, başlıca insülin seviyesi<sup>144</sup>, tip 2 diyabet<sup>149</sup> ve obezite<sup>150</sup> ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bir oto-immün hastalık olan Romatoidartrit hastalarının omentin serum seviyesinin azaldığı Ladislav ve ark.<sup>148</sup> tarafından bulunmuştur.

Diğer adipokinlerin, koroner arter hastalığındaki serum seviyesiyle ilgili yapılan araştırmalarda; resistinin koroner arter hastalığıyla ilişkili olduğu,<sup>151</sup> serum leptin seviyesinin koroner arter hastalarında azaldığı<sup>152</sup> ve visfatinin ise koroner kalp hastalığı ile ilişkisi bulunamamıştır.<sup>153</sup>

En son bulunan adipokin olan omentinin koroner arter hastalığında ilişkisini araştıran iki makale mevcuttur.<sup>146,147</sup>

Shibata ve ark.<sup>146</sup> yapmış olduğu araştırmada kan serumundaki omentin-1 konsantrasyonu ile KAH arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Toplam 139 vakada yapılan çalışmada KAH'ın risk faktörleri olarak; diyabet faktörleri, kan basıncı, dislipidemi ve VKI gösterilmiştir.

Zhong ve ark.<sup>147</sup> yapmış olduğu çalışmada da kan serumundaki omentin-1 konsantrasyonu ile KAH arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Yapılan alışmada KAH'ın birçok sebebinin olabileceği söylenmiştir. Omentinin ise KAH için çok az etkili olabileceği ve diğer faktörlerin yanın da etkisinin ortaya çıkarabileceği belirtilmiştir.

Yine metabolik sendromlu koroner arter hastalarında serum omentin seviyesinin negatif ilişkili olduğu Shang ve ark. tarafından bulunmuştur.<sup>154</sup>

Bizim alışmamızda ise serum omentin seviyesi ile koroner arter hastaları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Fakat yaş, HDL, LDL ve total kolesterol değerleri ile koroner arter hastalarında ilişkili bulunmuştur. Çin ve Japonlar üzerinde yapılan araştırmalarda omentin serum seviyesi ile koroner arter hastaları arasında negatif ilişki bulunmasına rağmen Türk toplumundaki anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bunun başlıca sebepleri; coğrafik izolasyonun getirdiği ırklar arasındaki genetik farklılıklar, beslenme ve diyet alışkanlıklarındaki farklılıklar olabilir.

Wang ve ark. koroner arter hastalığında visfatin gen promotör polimorfizmi ile ilgili yaptığı çalışmada, visfatin geni promotör bölgesinde yer alan -1535 C>T (rs1330082) polimorfizminin koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>155</sup>

Bizim alışmamızda ise koroner arter hastalarının omentin geni 4. ekzonunda bulunan Asp108Val polimorfizmi araştırıldı. 82 kontrol grubu, 75 koroner arter hastalığı tanısı konmuş birey olmak üzere toplamda 157 vaka çalışılmıştır. Kontrol grubunda ki 82 vakanın 2'si (% 2,44) Val/Val genotipinde, 33'ü (% 40,24) Val/Asp genotipinde ve 47'sinin (% 57,31) Asp/Asp genotipinde olduğu bulunmuştur. Yine koroner arter hastası 75 vakanın 5'inin (% 6,66) Val/Val genotipinde, 36'sının (% 48) Val/Asp genotipinde ve 34'ünün (% 45,33) Asp/Asp genotipinde olduğu bulunmuştur. Yapılan istatistik analizler sonucunda anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen sonuçlara bakıldığında; mutant homozigot (Val/Val) genotipi ve heterozigot (Val/Asp) genotipinin koroner arter hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmektedir. Daha yüksek sayıda vakayla yapılacak olan çalışmada anlamlı çıkabilir.

Bundan dolayı Asp108Val polimorfizminin koroner arter hastalığına yatkınlık oluşturduğu düşünülebilir.

Omentin, visseral yağ dokuda daha fazla bulunan bir adipokindir. Obez (aşırı şişman) kişilere göre zayıf bireylerde plazmadaki omentin düzeylerinin daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda daha önce Shibata ve ark.<sup>146</sup> ile Zhong ve ark.<sup>147</sup> yapmış olduğu çalışmaların tersine omentin ile KAH arasında herhangi bir istatistiksel ilişki görülmemiştir. Bunun sebebi ise arterosklerozun en büyük tetikleyicilerinden biri olan beslenme ve diyet alışkanlıklarının adı geçen çalışmaların yapıldığı Çin ve Japon toplumları ile Türk toplumu arasındaki farklılıklar olabilir. Ayrıca adı geçen toplumlardan biri olan Çin'lilerin sarı ırka mensup olması ve Japon toplumunun da coğrafik olarak konumu, Türk toplumuna olan uzaklığı, bunun da genetik bir izolasyon oluşturabileceği gibi sebeplerden dolayı farklı çıkmış olabilir. Dolayısıyla ırksal farklılıklardan doğan genetik bazı farklılıklar da omentinin serum düzeyinde farklılıklar ortaya çıkarabilir.

Sonuç olarak, serum omentin seviyesi ile koroner arter hastalığı arasında herhangi bir ilişki bulunamamasına rağmen, omentin geni 4. ekzonun da bulunan Asp108Val polimorfizminin koroner arter hastalığına yatkınlık oluşturduğu düşünülebilir.

## KAYNAKLAR

1. Korkmaz N. Gated Miyokard Perfüzyon Spect Bulguları ile Koroner Arter Hastalığı için Risk Faktörleri Arasındaki İlişki. 2009, Düzce Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık tezi, 66 sayfa, Düzce, (Prof. Dr. Ahmet Semih DOĞAN)
2. Scott C. Williams. Nuclear Medicine: Cardiac Imaging 2001; 11-72.  
<http://www.auntminnie.com>
3. Yıldırım M. İnsan Anatomisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003;40-56
4. Feyizoğlu H. Hipoadiponektinemi ile Aterosklerotik Koroner Hastalığı Arasındaki İlişki. 2006, Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Uzmanlık Tezi, 52 sayfa, İstanbul, (Yavuz ERYILMAZ)
5. Grobbee D.E, Bots M.L. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. J Intern Med. 236:567–573, 1994.
6. Öngen Z. Klinik kardioloji, MN Medikal and Nobel Basımevi, 2000; 89-92.
7. Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzen F, Kayısı A, Ökten A. İç hastalıkları. Cilt 2, Bölüm 12. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2007;1891-1915
8. Binder C.J, Chang M, Shaw P.X, Miller Y.I, Hartvigsen K, Dewan A, Witztum JL, Innate and acquired immunity in atherogenesis. Nature Medicine, Vol 8, Number 11:1218-1226, 2002.
9. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, 285:2486-2497, 2001.
10. Steinberg D, Gotto A.M. Preventing coronary artery disease by lowering cholesterol levels. Fifty years from bench to bedside. JAMA, 282:2043-50,1999.
11. Ross R. The Pathogenesis of atherosclerosis. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th edition, WB Saunders Company, Ed. E.Braunwald, pp.1105-1125, 1997.

12. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. Cardiology 1st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001. p. 1.1.1
13. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. Hurst's The Heart. 10th ed. USA. International Edition McGraw- Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch35, p. 1065-1093.
14. Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. Hurst's The Heart. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch36, p. 1095-1105.
15. Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalığı, Primer ve Sekonder Koruma. 1.Baskı, İstanbul: ARGOS İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Tic. A.Ş. 2001; 63-75
16. Weitzman LB. Coronary artery Disease: Heart Attack. Erişim: <http://www.heartcenteronline.com/myheartdr/common/articles.cfm?ARTID=29>  
Erişim Tarihi: 05.07.2008
17. Cheitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB. Clinical Cardiology. 6th. Ed. USA: Prentice –Hall International Inc, 1993; 42-52
18. About chronic disease: Definition, Overall burden, and cost-effectiveness of Prevention <http://www.cdc.gov/nccdphp/about.htm>
19. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of Disease Study. Lancet 1997;1269-1276
20. Mahley RW, Pepin GM, Bersot TP, Palaoğlu KE, Özer K. Türk Kalp Çalışmasında yeni sonuçlar: plazma lipidleri ve HDL-K düşüklüğünde tedavide öneriler. Türk Kardiyoloji Dern Arş. 2002;30:93-103
21. Thom T.J, Kannel W.B, Silbershatz S. Incidence, Prevalence, and Mortality of Cardiovascular Diseases in the United States. In: Hurst's The Heart, 9th ed, Alexander, RW, Schlant, RC, Fuster, V, Roberts, R (Eds), McGraw Hill, New York 1998. p.3.
22. Vaccarino V, Krumholz H.M, Berkman L.F, Horwitz R.I. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Circulation 1995; 91:1861.
23. Braunwald's Heart Disease, Textbook of cardiovascular medicine, 7th edition, p-1281, p1243
24. Ongen Z. Aterosklerozun patogenezi. Klinik Kardiyoloji. Erol Ç (editor), Birinci baskı baskı, Nobel Yayınevi, Ankara 2004, S:1-21.

25. Murray C.J, Lopez A.D. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors. Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349:1436-1442.
26. Poole J, Florey HW. Changes in the endothelium of the aorta and behaviour of macrophages in experimental atheroma of rabbits. J Pathol Bacteriol 1958;75:245-252.
27. Ross R, Glomset J.A, Kariya B, Harker L.A. Platelet dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 1974;71:1207-1211.
28. Benditt E.P, Benditt J.M. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques . Proc Natl Acad Sci USA 1973;70:1753-1756.
29. Brown M.S, Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol hemostasis. Science 1986;223:34-47.
30. Breslow J.L. Mouse models atherosclerosis. Science 1996;272:685-688.
31. Elisaf M. The Treatment of Coronary Heart Disease. An Update. Part 1. An Overview of the Risk Factors for Cardiovascular Disease Current Medikal Research and Opinion 2001;17:18-26
32. Canty J.M. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. Braunwald's Heart Disease, 8th edition. Philadelphia: Saunders 2008; 1167-1194
33. Onat A. Türkiye'de Erişkimlerde Koroner Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri sıklığı Taraması: kalp Hastalıkları Prevelansı Türk Kardiyoloji Derneği Araştırma Raporu, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, 1991, İstanbul.
34. Grundy S.M, Balady G.J, Criqui M.H, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka L.F. Primary prevention of coronary heart disease. guidance from Framingham. a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association Circulation. 1998;97;1761-1762.
35. Hopkins P.N, Williams R.R. Human genetics and coronary heart disease: a public health perspective. Annu Rev Nutr. 1989;9:303-304
36. Rissean A.M. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. Br Heart J. 1979;42:294-303
37. Grundy S.M, Pasternak R, Greenland P, Simith S. Jr, Fuster V. Assesment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assesment equations: A statment for healthcare professionals from the AHA and ACC. Circulation 1999;100;1481-1492.

38. Onat A, Soydan İ, Koylan N, Sansoy V, Tokgözoğlu L. Türk erişkinlerde kalp sağlığının dünü ve bugünü. TEKHARF çalışmasının sağladığı üç boyutlu harita. Kiebele Tanıtım, İstanbul,1996.
39. Ockene I.S, Miller N.H. Cigarette smoking, kardiovaskular disease, and stroke. *Circulation* 1997;96;3243-3247.
40. Kannel W.P. Blood pressure as a kardiovaskular risk factor. prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-1576.
41. Wong N.D, Cupples L.A, Ostfeld A.M, Levy D, Kannel W.B. Risk factors for longterm coronary prognosis after initial myocardial infarction. the Framingham Study. *Am J Epidemiol*, 1989;130:469-480.
42. Rıdker P.M, Genesst J, Libby P. Risk factor for atherosclerotic disease. In: Braunvald E, ed. *Heart Disease a Textbook of Kardiovaskular Medicine*, 6th edition. Philadelphia: WB Saunders 2001;1010-1040.
43. Tilg H, Diehl A.M. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, 343 (20),1467-1476, 2000.
44. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther*, 2003; 3:705-713.
45. Chen X.D, Lei T, Xia T, Gan L, Yang Z.Q. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor-alpha in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway. *Diabetes Obes Metab*, 2004; 6:271-279.
46. Yüksel A. Şişman ve Şişman Olmayan Tip 2 Diyabetik Kişilerde Rezistin ve Visfatinin İnsülin Direnci ile İlişkinin incelenmesi. 2008, İstanbul Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 70 sayfa, İstanbul, (Doç. Dr. Ayşegül Telci)
47. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease *Atherosclerosis Supplements* 2005;67-14.
48. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of novel adipose specific collagen like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-89.
49. Steffes M.W, Gross M.D, Schreiner P.J. Serum adiponectin in young adults- interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol*, 2004;14:492-98.

50. Looker H.C, Krakoff J, Funahashi T. Adiponectin concentrations are influenced by renal function and diabetes duration in pima indians with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004;89:4010-17.
51. Raji A, Gerhard-Herman M.D, Warren M. Insulin resistance and vascular dysfunction in nondiabetic asian indians. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004;89:3965-72.
52. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology*. 2004; 40:177-84.
53. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart J.C, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPARalpha, PPARgamma, and LXR. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;314:151-58.
54. Kazumi T, Kawaguchi A, Hirano T, Yashino, G. Serum adiponectin is associated with high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein particle size in young healthy men. *Metabolism*, 53 (5), 589-593, 2004.
55. Berg, A.H, Combs, T.P, Scherer P.E. ACRP30/ adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism*; 13: 84-89, 2002.
56. Chen H, Montagnani M, Funahashi T. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278:45021-45026.
57. Heinonen M.V, Laaksonen D.E, Karhu T, Karhunen L, Laitinen T, Kainulainen S. Effect of diet-induced weight loss on plasma apelin and cytokine levels in individuals with the metabolic syndrome (2009). *Nutr Metab & Cardiovasc Dis*, 19: 1-8.
58. Lee D.K, George S.R, O'Dowd B.F. (2006). "Unravelling the roles of the apelin system. prospective therapeutic applications in heart failure and obesity", *Trends Pharmacol Sci*, 27. 190-194.
59. Kleinz M.J, Davenport, A.P. (2005). "Emerging roles of apelin in biology and medicine", *Pharmacol. Ther*, 107: 198-211.
60. Beltowski J. (2006). "Apelin and visfatin: Unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity?", *Med Sci Monit*, 12: 112-119.



61. Kralisch S, Klein J, Bluther M, et al. Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:863-72.
62. Sönmez B. (2008). “Plazma Adiponektin Düzeyi ve Diğer İnsülin Rezistansı Parametreleri ile Mide Kanseri Arasındaki İlişki”, Uzmanlık Tezi.
63. Zulet Ma, Puchau B, Navarro C. Inflammatory biomarkers. The link between obesity and associated pathologies. *Nutr Hosp* 2007;22:511-27.
64. Chan J.C, Cheung J.C, Stehouwer C.D. The central roles of obesity-associated et al. The central roles of obesity-associated cytokines in the Metabolic Syndrome—an analysis by structural equation modelling. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002;26:994-1008.
65. de Maat M.P, Pietersma A, Kofflard M, Sluiter W, Kluft C. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis*, 1996;121:185-91.
66. Piconi L, Quagliaro L, Da Ros R. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly(ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost*, 2004;2:1453-59.
67. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med*. 2002;8:75-79.
68. Spangelo B.L, Judd A.M, Isakson P.C, MacLeod R.M. Interleukin-6 stimulates anterior pituitary hormone release in vitro. *Endocrinology*, 1989;125:575-77.
69. Elgert K.D. Immunology. understanding the Immun System. New York, Wiley-Liss, 1996.
70. Seymour G.J, Savage N.W, Walsh L.J. Immunology. An Introduction for the Health Sciences. McGraw-Hill, 1996.
71. Berg A.H, Scherer P.E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*, 2005. 96(9): p. 939-49.
72. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994. 372(6505): p. 425-32.
73. Çağlayan S. Obez Erkeklerde Ekzoftalmi ve Plazma Adipokin Değerleriyle İlişkisi. 2006, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Servisi, Yandal Uzmanlık Tezi, 50 sayfa, İstanbul

74. McConway M.G, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace A.M. Differences in circulating concentrations of total and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 717–723.
75. Sinha M.K, Opentova I, Ohannesian J.P, Kolaczynski J.W, Heiman M.L, Hale J. Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest* 1996; 98: 1277–1282.
76. Frederich R.C, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell B.B, Flier J.S. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995; 1: 1311–1314.
77. Peelman F, Waelput W, Iserentant H. Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases. *Prog Lipid Res.* 2004;43:283-301.
78. Gaja A, Chury Z, Pecen L. Bone marrow and peripheral blood leptin levels in lymphoproliferative diseases--relation to the bone marrow fat and infiltration. *Neoplasma.* 2000;47:307-12.
79. Fajas L, Annicotte J.S, Miard S. Impaired pancreatic growth, beta cell mass, and beta cell function in E2F1 (-/-)mice. *J Clin Invest,* 2004;113:1288-95.
80. Martinez-Carpio P.A, Fiol C, Hurtado I. Relation between leptin and body fat distribution in menopausal status. *J Physiol Biochem,* 2003;59:301-07.
81. Tremblay A, Pelletier C, Doucet E, Imbeault P. Thermogenesis and weight loss in obese individuals. a primary association with organochlorine pollution. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:936-39.
82. Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets.* 2004;5:241-50.
83. Canello R, Tounian A, Poitou Ch, Clement K. Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. *Diabetes Metab,* 2004;30:215-27.
84. Swain J.E, Dunn R.L, McConnell D, Gonzalez-Martinez J, Smith G.D. Direct Effects of Leptin on Mouse Reproductive Function: Regulation of Follicular, Oocyte and Embryo Development. *Biol Reprod,* 2004;71:1446-52.
85. Tsochatzis E, Papatheodoridis G, Archimandritis A. The Evolving Role of Leptin and Adiponectin in Chronic Liver Diseases. *American Journal of Gastroenterology,* 101, 2629-2640, 2006.

86. Tayfur Ö. Yağlı Karaciğer Hastalarının Metabolik Sendrom Kriterleri Yönünden HCV Enfeksiyonu Olanlarla Karşılaştırılması. 2008, Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 81 sayfa, İstanbul.
87. Muoio D.M, Lynis D.G. Peripheral metabolic actions of leptin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002; 16: 653-666.
88. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; 19:52-46.
89. Singhal A, Farooqi I.S, Cole T.J. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002; 106:1919-1924.
90. Wolk R, Berger P, Lennon R.J. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1819-1824.
91. Stepan C.M, Bailey S.T, Bhat S, Brown E.J, Banerjee R.R, Wright C.M, Patel H.R, Ahima R.S, Lazar M.A, The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001. 409(6818): p. 307-12.
92. Meier U, Gressner A.M. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponektin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50(9): 1511–1529.
93. Stepan C.M, Brown E.J, Wright C.M. Family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:502-506.
94. Banerjee R.R, Lazar M.A. Dimerization of resistin and resistin-like molecules is determined by a single cysteine. *J Biol Chem* 2001; 276:25970–25973.
95. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality. *Lancet* 1999; 354:617-621.
96. Stepan C.M, Lazar M.A. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism* 2002;13(1): 18–22.
97. Kusminski C.M, Meternan P.G, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clinical Science* 2005;109:243-56.
98. Male D, Cooke A, Owen M, Trowsdale J, Champion B. *Advanced Immunology*, St Louis, C.V. Mosby, 1996.
99. Hotamisligil G.S, Spiegelman B.M. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43:1271-1278.

100. Barrett K.E. Cytokines: sources, receptors, and signaling. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996; 10:1-15.
101. Das UN. GLUT-4, tumour necrosis factor, essential fatty acids and da-fgenes and their role in glucose homeostasis, insulin resistance, non-insulin dependent diabetes mellitus, and longevity. *J Assoc Physicians India*. 1999; 47:431-435.
102. Ryden M, Arvidsson E, Blomqvist L. Targets for TNF-alpha-induced lipolysis in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 318:168-175.
103. Wellen K.E, Uysal K.T, Wiesbrock S. Interaction of tumor necrosis factor alpha and thiazolidinedione-regulated pathways in obesity. *Endocrinology*, 2004; 145:2214-2220.
104. Pang X.P, Yoshimura M, Hershman J.M. Suppression of rat thyrotroph and thyroid cell function by tumor necrosis factor-alpha. *Thyroid*. 1993;3:325-30.
105. Elsasser T.H, Caperna T.J, Fayer R. Tumor necrosis factor-alpha affects growth hormone secretion by a direct pituitary interaction. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1991;198:547-54.
106. Warne J.P. Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol*. 2003;177:351-55.
107. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, 343 (20),1467-1476, 2000.
108. Hotamisligil G.S, Shargill N.S, Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor alpha. direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259:87-91.
109. Altomonte J, Harbaran S, Richter A, Dong H. Fat depot-specific expression of adiponectin is impaired in Zucker fatty rats. *Metabolism* 2003; 52:958-963.
110. Bienvenu J. Exploration of cytokines in inflammation in biological fluids. *C R Seances Soc Biol Fil* 1995; 7:485-496.
111. Starnes T, Broxmeyer H.E, Robertson M.J, Hromas R. Cutting edge. IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis. *J Immunol*, 2002. 169(2): p. 642-6.

112. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M. Visfatin, a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005; 307, 426–430.
113. Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes – role of the adipokines. *Curr Mol Med* 2005; 5:333–339.
114. Haider D.G, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Woltz M. The release of the adipokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006; 49:1909-1914.
115. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein O.D. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004; 113:1318 -1327.
116. Nau G.H, Richmond J.F, Schlesinger A, Jennings E.G, Lander E.S, Young R.A. Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:1503-1508.
117. Samal B, Sun Y, Steans G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994; 14:1431-1437.
118. Jia S.H, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein O.D, Marshall J.C. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest*, 2004. 113(9): p. 1318-27.
119. Ye S.Q, Simon B.A, Maloney J.P, Zambelli-Weiner A, Gao L, Grant, A, Easley R.B, McVerry B.J, Tudor R.M, Standiford T, Brower R.G, Barnes K.C, Garcia J.G. Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. 171(4): p. 361-70.
120. Kitani T, Okuno S, Fujisawa H. Growth phase-dependent changes in the subcellular localization of pre-B-cell colony-enhancing factor. *FEBS Lett*, 2003; 544, 74–78.
121. Durak S. Çocuk Çağı Obezitesinde Plazma Visfatin Düzeyinin İnsülin Direnci ile İlişkisi. 2009, Harran Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 85 sayfa, Şanlıurfa, (Yard. Doç. Dr. Ali ATAŞ).
122. A.D. Sniderman, K. Cianflone, The adipsin–acylation-stimulating protein pathway and microenvironmental metabolic regulation, *World Rev. Nutr. Diet.* 80 (1997) 44–81.

123. M. Otero, R. Lago, F. Lago, F.F. Casanueva, C. Dieguez, J.J. Gomez-Reino, O. Gualillo, Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights, *FEBS Lett.* 579 (2005) 295–301.
124. Trujillo M.E, Scherer P.E. Adiponectin—Journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome, *J. Intern. Med.* 257 (2005) 167–175.
125. Banerjee R.R, Lazar M.A. Resistin: molecular history and prognosis, *J. Mol. Med.* 81 (2003) 218–226.
126. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa N, Segawa K, Tanaka M, K. Kishimoto, Y. Matsuki, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin, *Science* 307 (2005) 426–430.
127. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaoga K, Matsuzawa Y. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity, *Nat. Med.* 2 (1996) 800–803.
128. Fain J.N, Sacks H.S, Buehrer B. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:810–815.
129. Yang R.Z, Shuldiner A.R, Gong D.W. Cloning of omentin, a new adipokine from human omental fat tissue. Unpublished. NCBI, nucleotide database, accession number: AY549722.
130. Lee J.K, Schnee J, Pang M, Wolfert M, Baum L.G, Moremen K.W, Pierce M. Human homologs of the *Xenopus* oocyte cortical granule lectin XL35. *Glycobiology* 11:65–73, 2001.
131. St Jean P, Husueh W.C, Mitchell B, Ehm M, Wanger M, Burns D, Shuldiner A.R. Association between diabetes, obesity, glucose and insulin levels in the Old Order Amish and SNPs on 1q21-23. *Am J Hum Genet* 67:332, 2000.

132. Wiltshire S, Hattersley A.T, Hitman G.A, Walker M, Levy J.C, Sampson M, O’Rahilly S, Frayling T.M, Bell J.I, Lathrop G.M, Bennett A, Dhillon R, Fletcher C, Groves C.J, Jones E, Prestwich P, Simecek N, Rao P.V, Wishart M, Foxon R, Howell S, Smedley D, Cardon L.R, Menzel S, McCarthy M.I. A genomewide scan for loci predisposing to type 2 diabetes in a U.K. population (the Diabetes UK Warren 2 Repository): analysis of 573 pedigrees provides independent replication of a susceptibility locus on chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 69:553–569, 2001
133. de Souza Batista C.M, Yang R.Z, Lee M.J, Glynn N.M, Yu D.Z, Pray J, Ndubuizu K, Patil S, Schwartz A, Kligman M, Fried S.K, Gong D.W, Shuldiner A.R, Pollin T.I, McLenithan J.C. (2007) Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 56:1655–1661
134. Matthews D.R, Hosker J.P, Rudenski A.S, Naylor B.A, Treacher D.F, Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, *Diabetologia* 28 (1985) 412–419.
135. Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. Received 31 August 2005; received in revised form 7 November 2005; accepted 12 November 2005
136. Tan B.K, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski K.C, O’Hare P, Lehnert H. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes* 2008; 57: 801-808.
137. Yang R.Z, Lee M.J, Hu H, Pray J, Wu H.B, Hansen B.C. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: 1253-1261.
138. De Souza Batista C.M, Yang R.Z, Lee M.J, Glynn N.M, Yu D.Z, Pray J. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007; 56: 1655-1661.

139. Yang R.Z, Lee M.J, Hu H, Pray J, Wu H.B, Hansen B.C, Shuldiner A.R, Fried S.K, McLenithan J.C, Gong D.W. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290:E1253–E1261, 2006
140. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 14: 1132–1143, 1991.
141. Brunzell J.D, Hokanson J.E. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 22, Suppl 3: C10–C13, 1999.
142. Lemieux S. Contribution of visceral obesity to the insulin resistance syndrome. *Can J Appl Physiol* 26: 273–290, 2001.
143. Kralisch S, Klein J, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. (2005) Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin Pharmacother* 6:863–872
144. Yang R.Z, Lee M.J, Hu H, Pray J, Wu H.B, Hansen B.C, Shuldiner A.R, Fried S.K, McLenithan J.C, Gong D.W. (2006) Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290:E1253–E1261
145. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33:87-93
146. Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, Takahashi R, Takeshita K, Kataoka Y, Ohashi K, Ikeda N, Kihara S, Murohara T. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men. *Artherosclerosis* 219 (2011) 811-814
147. Zhong X, Zhang H, Tan H, Zhou Y, Liu F, Chen F, Shang D. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Açta Pharmacologica Sinica* (2011) 32: 873-878
148. Senolt L, Polanska M, Filkova M, Cerezo L, Pavelka K, Gay S, Haluzik M, Vencovsky J. Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis.
149. Pan H, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 88 (2010) 29–33.



150. Batista C, Yang R, Lee M, Glynn N, Yu D, Pray J, Ndubuizu K, Patil S, Schwartz A, Kligman M, Fried S, Gong D, Shuldiner A, Pollin T, McLenithan J. Omentin Plasma Levels and Gene Expression Are Decreased in Obesity. *Diabetes*, Vol. 56, June 2007
151. Momiyama Y, Ohmori R, Kondo H, Tanaka N, Kato R, Taniguchi H, Arakawa K, Nakamura H, Ohsuzu F. Serum Resistin Levels and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Atherosclerosis and Trombosis* Vol.18, No.2
152. Poulakou M, Paraskevas K, Wilson M, Iliopoulos D, Tsigris C, Mikhailidis D, Perrea D. Apolipoprotein J and Leptin Levels in Patients with Coronary Heart Disease. *in vivo* 22: 537-542 (2008)
153. Choi K, Lee J, Kim E, Baik S, Seo H, Choi D, Oh D, Park C. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *European Journal of Endocrinology* (2008) 158 203–207
154. Shang F, Wang J, Liu X, Zeng Q, Xue Y, Wang B, Zhao L. Serum omentin-1 levels are inversely associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. December 2011, Vol. 16, No. 8, Pages 657-662
155. Wang LS, Yan JJ, Tang NP, Zhu J, Wang YS, Wang QM, Tang JJ, Wang MW, Jia EZ, Yang ZJ, Huang J. A polymorphism in the visfatin gene promoter is related to decreased plasma levels of inflammatory markers in patients with coronary artery disease, *Mol Biol Rep.* 2011 Feb;38(2):819-25.