

**T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZ KADINLARDA SERUM ENDOCAN DÜZEYLERİ İLE
DİMER ENDOTELİDİSFONKSİYON BELİRTİLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

F L Z MERCANTEPE

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. SERAP BAYDUR SAHİN

UZMANLIK TEZİ

ÇİĞ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RZ-2016

Her Hakkı Saklıdır.

**T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZ KADINLARDA SERUM ENDOCAN DÜZEYLERİ İLE
DİMER ENDOTELİDİSFONKSİYON BELİRTİLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

F L Z MERCANTEPE

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. SERAP BAYDUR İHAZ

UZMANLIK TEZİ

ÇİHAŞTALIKLARI ANABİLİM DALI

Destekleyen Kurum: RTEÜ-BAP

2015.53002.106.03.01

RZE-2016

Her Hakkı Saklıdır.

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OBEZ KADINLARDA SERUM ENDOCAN DÜZEYLERİ İLE
DİMER ENDOTELİSİ FONKSİYON BELİRTİLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Doç. Dr. Serap BAYDUR AHN'dan danışmanlıkta, Arş. Gör. Dr. Filiz Mercantepe tarafından hazırlanan bu çalışma, Fakülte Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından/..../2016 tarihinde İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi :/..../2016

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Serap BAYDUR AHN (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Mustafa KOÇAK (Karadeniz Teknik Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Adnan Remzi AKDOĞAN (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Teslime AYZAN (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Osman Zikrullah AHN (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Prof. Dr. Ekrem ALGÜN
Tıp Fakültesi Dekanı

TE EKKÜR

Uzmanlık tezi olarak sundu um bu çalı mayı, de erli bilimsel bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her a amasında deste ini ve yardımlarını esirgemeyen, tez danı man hocam sayın Doç. Dr. Serap BAYDUR AH N'e en derin saygı ve ükranlarımı sunarım.

Tez kapsamında ara tırmam süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandı ım sayın hocalarım Doç. Dr. Medine Cumhuri Cüre'ye, Yrd. Doc. Dr. Zakir KARADA ve Yrd. Doç. Dr. Ekrem KARA'ya, tezimi yazmam için fırsat yaratan hocam Doç. Dr. Elif AKDO AN'a, çalı mam esnasında yardımlarını esirgemeyen hocam Doç. Dr. Teslime AYAZ'a, e itim süresince her türlü deste ini eksik etmeyen Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Ekrem ALGÜN hocama, üzerimde eme i olan tüm hocalarıma ve tüm mesai arkadaş larıma, yo un e itim dönemimde sürekli yanımda olan fedakar e ime, anneme, e ime ve çocuklarıma te ekkürlerimi sunarım.

Filiz MERCANTEPE

Nisan 2016

ÖZET

OBEZ KADINLARDA SERUM ENDOCAN DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİLİ ENDOTEL DİSFONKSİYON BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Obez bireylerde aterosklerozdaki en önemli erken değişiklik endotel disfonksiyonudur. Sistemik inflamatuvar belirteçlerin yükselmesi serum seviyeleri endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Endocan (Endotel hücre spesifik molekülü-1, ESM-1)'ın inflamatuvar bir belirteç olduğu ve endotel disfonksiyonu patofizyolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, serum endocan düzeylerinin obez bireylerdeki endotel disfonksiyonunun varlığı ve şiddeti ile ilişkisinin olup olmadığını ve sICAM-1, adiponektin, inflamasyon markeri olan hsCRP (yüksek duyarlılık c-reaktif protein) düzeyleri ve karotis intima media kalınlığı (CIMT) ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık. Vücut Kitle Endeksi (VK) 30kg/m^2 olan 76 obez kadınla, VK 25kg/m^2 olan 53 kontrol grubu kadında, serum endocan, sICAM-1, adiponektin, hsCRP düzeyleri ve CIMT'ı değerlendirildi. Obez kadınlarda kontrol grubuna göre sICAM-1 ($p=0,01$), hsCRP ($p=0,001$), CIMT ($p=0,001$) düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, adiponektin ($p=0,006$) düzeyleri kontrol grubuna göre obez kadınlarda anlamlı olarak daha düşüktü. Serum endocan düzeyleri obez ($470.5\pm 171.3\text{ pg/ml}$) ve kontrol ($471.9\pm 146.3\text{ pg/ml}$) gruplarında benzer saptandı ($p=0,732$). Serum endocan düzeyleri ile endotel disfonksiyon belirteçlerinden olan hsCRP ($r=-0,021$), ICAM-1 ($r=-0,054$), adiponektin ($r=0,113$) ve CIMT ($r=-0,060$) arasında korelasyon saptanmadı. Sonuç olarak bu çalışmada, endocanın obezite ile ilişkili endotel disfonksiyonu için iyi bir belirteç olmadığı bulunmuştur. Obezitedeki inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde endocanın rolünü araştıran başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Endocan, Endotel Disfonksiyonu, Obezite

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN SERUM ENDOCAN LEVELS AND THE OTHER PREDICTORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN OBESE WOMEN

Endothelial dysfunction is one of the most important early change of atherosclerosis in obese individuals. High levels of systemic inflammatory markers are associated with endothelial dysfunction. Endocan (Endothelial cell specific molecule-1, ESM-1), is a potential inflammatory marker and has been reported to play a role in the pathophysiology of endothelial dysfunction. We aimed to assess whether serum endocan levels are correlated with the presence and severity of endothelial dysfunction and relationships with sICAM-1, adiponectin, marker of inflammation: high sensitivity c-reactive protein (hsCRP) levels and CIMT in obese subjects. We evaluated serum endocan, sICAM-1, adiponectin, hsCRP levels and CIMT in 76 obese women (BMI 30kg/m²) and 53 controls (BMI 25kg/m²). sICAM-1 (p=0,01), hsCRP (p 0,001), CIMT (p 0,001) were significantly higher and adiponectin (p=0,006) was significantly lower in obese women than in controls. Serum endocan levels were similar in obese (470.5± 171.3 pg/ml) and control (471.9± 146.3 pg/ml) groups (p=0,732). Serum endocan levels were not correlated with markers of endothelial dysfunction hsCRP (r=-0,021), ICAM-1 (r=-0,054), adiponectin (r=0,113) and CIMT (r=-0,060) in obesity. In conclusion we found that endocan is not a good marker of endothelial dysfunction related with obesity. Other studies are necessary in order to evaluate the role of endocan in the regulation of inflammatory processes in obesity.

Key Words: Endocan, Endothelial Dysfunction, Obesity,

Ç İNDEK İLER

TE EKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
Ç İNDEK İLER	IV
EK İLER D İZ İN	V
TABLolar D İZ İN	VI-VII
SEMBOLLER ve KİSALTMALAR D İZ İN	VIII-XI
GENEL B İLG İLER	1
GEREÇ ve YÖNTEM	54
BULGULAR	62
TARTI MA	79
SONUÇ	89
KAYNAKLAR	90
ÖZGEÇM İ	98

EK LLER D Z N

ekil 1. Dünya Sa lık Örgütü verilerine göre dünyada obezite sıklı ı	9
ekil 2. Sa lıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım çalı ması verileri.....	10
ekil 3. Ülkemizde obezite sıklı ı.....	10
ekil 4. TURDEP-1 ve TURDEP-2 çalı malarının kar ıla tırılması.....	11
ekil 5. Adipoz doku tarafından üretilen sitokinler ve biyoaktif hormonlar....	22
ekil 6. Ana karotis arter düzeyinde intima-media kalınlı ının görünümü.....	59
ekil 7. Çalı mada kullanılan örneklerin gruplandırılması.....	62
ekil 8. Obez ve kontrol grubunun CIMT de erlerinin kar ıla tırılması.....	68
ekil 9. CIMT ile hsCRP arasındaki korelasyon grafi i.....	70
ekil 10. CIMT ile adiponektin arasındaki korelasyon grafi i.....	70
ekil 11. hsCRP ile ICAM-1 arasındaki korelasyon grafi i.....	73
ekil 12. hsCRP ile adiponektin arasındaki korelasyon grafi i.....	73
ekil 13. Endocan ile hsCRP arasındaki korelasyon grafi i.....	76
ekil 14. Endocan ile adiponektin arasındaki korelasyon grafi i.....	76
ekik 15. Endocan ile ICAM-1 arasındaki korelasyon grafi i.....	77
ekil 16. Endocan ile ICAM-1 arasındaki korelasyon grafi i.....	77

TABLolar D Z N

Tablo 1. VK (Vücut Kitle İndeksi) Sınıflandırması.....	5
Tablo 2. Obezitenin Etyolojisi	12
Tablo 3. Obezite ile İlişkili Hastalıklar ve Komplikasyonları	13
Tablo 4. NCEP-ATP III Kriterleri.....	19
Tablo 5. Yaşadokusundan Salınan En Önemli Hormon ve Sitokinler.....	23
Tablo 6. Adiponektinin Metabolik Etkileri.....	29
Tablo 7. Endotelden Salınan Bazı Vazoaktif Maddeler.....	32
Tablo 8. Endotel Disfonksiyonu Risk Faktörleri.....	35
Tablo 9. Endotel Disfonksiyonu Tanı Yöntemleri.....	37
Tablo 10. CRP Düzeyini Artıran Faktörler.....	41
Tablo 11. CRP Düzeyleri /Kardiyovasküler Hastalık Risk Sınıflaması.....	44
Tablo 12. Obez ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	63
Tablo 13. Obez ve Kontrol Grubuna Ait Biyokimyasal Veriler	65
Tablo 14. Obez ve Kontrol Grubuna Ait Oral Glukoz Tolerans Testi Sonuçları ile İnsülin Direnci Verileri	66
Tablo 15. Obez ve Kontrol Grubuna Ait Serum Adiponektin, ICAM-1 ve Endocan Düzeyleri.....	67
Tablo 16. Obez Grupta CIMT ile Klinik, Metabolik ve Biyokimyasal Değişkenler Arasındaki Korelasyon	69

Tablo 17. hsCRP ile klinik, metabolik ve biyokimyasal de i kenler arasındaki korelasyon.....	72
Tablo 18. Endocan ile klinik, metabolik ve biyokimyasal de i kenler arasındaki korelasyon.....	75



SEMBOLLER ve KISALTMALAR D Z N

RTEÜ-BAP	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
hsCRP	Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein
CIMT	Karotis intima Media Kalınlığı
VK	Vücut Kitle İndeksi
sICAM-1	Soluble intracellular adhesion molecule-1
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
TNF-	Tümör Nekrozis Faktör-alfa
ESM-1	Endothelial Cell Specific Molecule-1
VEGF	Vasküler Endotelial Growth Faktör
FGF-2	Fibroblast Growth Faktör-2
OSAS	Tıkalıcı uyku apne sendromu
Tip II DM	Tip II Diyabetes Mellitus
ICAM-1	İnterleüken Adezyon Molekülü-1
ESM-1	Endothelial Cell Specific Molecule-1
TEMD	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
NHANES III	Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
TURDEP-I	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalansı
TOHTA	Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması

TEKHARF	Türk Eri kinlerinde Kalp Sa lı ı, Risk Profili ve Kalp Hastalı ı
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
SBKK	Sa lıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım Çalışması
TOAD	Türkiye Obezite Ara tırma Derne i
TNSA	Türkiye Nüfus ve Sa lık Ara tırması
NHS	Nurses Health Study
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster study
KAH	Koroner Arter Hastalı ı
HOMA	Homeostasis Model Assessment
mg	Miligram
dl	Desilitre
L	Litre
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
NCEP	The National Cholesterol Education Programme
AACE	The American Association of Clinical Endocrinologists
AHA/NHLBI	The American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute
VLDL-K	Very Low Density Lipoprotein Kolesterol
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
HDL-K	High Density lipoprotein kolesterol
MS	Metabolik Sendrom
HT	Hipertansiyon
PAI-1	Plazminojen Aktivatör nhibitör-1
GBP28	Gelatin Binding Protein of 28 kDa

AMP1	Adipose Most Abundant Gene Transcript
MMW	Orta Molekül A ırlı 1
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1
PPAR-	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alfa
AMPK	5'-AMP-Activated Protein Kinase
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
CCL ₄	Karbon Tetra Klorür
MI	Myocardial Infarction
NF-kB	Nuclear Factor Kappa-light-chain- enhancer of activated B cells
EDRF	Endothelium Derived Relaxing Factor
NO	Nitrik Oksit
ADP	Adenozin difosfat
ATP	Adenozin trifosfat
EDHF	Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör
ET-1	Endotelin -1
vWF	Von Willebrand Faktör
tPA	Doku Tipi Plazminojen Aktivatör
VCAM	Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü
PECAM-1	Trombosit Endotelyal Hücre Adhezyon Molekülü
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
NADPH oksidaz	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate-Oxidase
ROS	Reactive Oxygen Species
BKO	Bel Kalça Oranı
LFA-1	Lenfosit Fonksiyonu ile li kili Antijen-1
PI3K	Phosphatidylinositide 3-Kinase
PKC	Protein Kinase C
Endocan-MVD	Damar Endocan Yo unlu u
INF	Interferon-Gamma
TK	Total Kolesterol

TG	Trigliserid
LDL-K	Low Density lipoprotein kolesterol
CMIA	Chemiluminescent microparticle immunoassay
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
APG	Açlık Plazma Glukozu
USG	Ultrasonografi
CV	Cellular Volume
BT	Bilgisayarlı Tomografi
AKS	Akut Koroner Sendrom
BMI	Body Mass Index

1. GENEL B LG LER

1.1. Giri ve Amaç

Obezite, vücutta a ırı ve anormal yağ birikmesi ile karakterize olan, tüm sistemleri olumsuz etkilemekle birlikte, kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri ile morbidite ve mortalitede artı a yol açan, sigaradan sonra ikinci önemli etkindir. Obezite özellikle geli mi ve geli mekte olan ülkelerde refah düzeyinin artmasına paralel olarak, epidemiyolojik boyutlara varan bir halk sa lı ı sorunu haline gelmi tir ⁽¹⁾.

İmkiye kadar yapılmı olan ara tırmalar, obeziteye ba lı geli en kardiyovasküler hastalıklarda aterosklerozun en erken bulgusunun endotel fonksiyon bozuklu u oldu u ve bu duruma sistemik inflamasyonun neden oldu unu göstermi tir. Bu durum pek çok mekanizma (insülin direnci, oksidatif stres, nitroz oksit, adipositokinler) ile açıklanmaya çalı ılsa da hala tartı ılmakta olan bir konudur ⁽²⁾. Yapılan pek çok çalı mada obezitedeki inflamasyonun kayna ı olarak artan adipoz doku miktarı suçlu bulunmu tur ⁽³⁾.

Adipoz doku, birçok proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin salgılayarak enerji deposu olarak görev yapmanın ötesinde çift yönlü çalı an bir endokrin organ gibi görev görmektedir ⁽³⁾. Obezitede oldu u gibi adipoz doku miktarındaki anormal artı bu iki yönlü çalı an adipositokinler arasındaki dengeyi proinflamatuvar sitokinler lehine de i tirmektedir ⁽³⁾. Adipoz dokudan salınan, obezitede miktarı azalan adiponektin, hücre adezyon moleküllerinin üretimi, düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve makrofajlardan köpük hücre oluşumunun baskılanması gibi pek çok olayda görev alan önemli antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir adipositokindir ⁽⁴⁾. Adipoz doku miktarının artı ı ile adiponektin düzeylerinin azalmasının ateroskleroz geli iminde rolü oldu u bilinmektedir ⁽⁴⁾. Ayrıca adipoz dokudaki artı , inflamatuvar yanıtın nonspesifik bir belirteci olan high sensitif C-reaktif proteinin (hsCRP) karaci erden yapımını stimüle eden sitokinlerden interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör- (TNF-) üretimindeki artı tan sorumlu tutulmu tur ⁽⁵⁾. hsCRP düzeylerinin vücut yağ dokusu ölçümleri ile orantılı ve kardiyovasküler olaylarla ili kili oldu unu gösteren çalı malar mevcuttur ⁽⁶⁾.

Obezitenin henüz metabolik komplikasyonları gelişmeden, erken dönemde ateroskleroz sürecinin başladığını ve obezitenin diğer tüm nedenlerden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁽⁷⁾. Ateroskleroz gelişimi hayatın erken dönemlerinde başlamakla birlikte hastalık belirtileri ortaya çıkana kadar klinik olarak sessiz uzun bir dönem geçmektedir⁽⁸⁾. Ateroskleroza bağlı komplikasyonlar henüz gelişmeden önce bu asemptomatik dönemde tespit edilip tedavinin planlanması hem kişisel hem de toplumsal olarak önemli tıbbi, sosyal ve ekonomik etkiler meydana getirdiğinden büyük önem arz etmektedir.

Kardiyovasküler risk faktörleriyle korele olan aterosklerozu prelinik dönemde tespit etmek amacıyla, aterosklerozun erken lezyonu olan endotel disfonksiyon tanı yöntemlerinden faydalanmak mümkündür. Bu amaçla geliştirilmiş pek çok invaziv ve noninvaziv yöntem mevcuttur. Bu yöntemlerden ucuz ve kolay uygulanabilir noninvaziv bir yöntem olan karotis arter intima media kalınlığının (CIMT) ultrasonografi ile ölçülmesi bunlardan biridir. CIMT ölçümü aterosklerozun erken lezyonu olan endotel disfonksiyonu ile ilgili önemli bilgiler vermekle birlikte sonuçların, ölçümü yapan kişiden kişiye farklılık göstermesi, ölçülen alanın çok küçük bir mesafe olması nedeniyle takipte tekrarlanan ölçümlerde değişikliklerin çok net değerlendirilememesi, ölçümü yapan kişinin bu konuda uzun süre deneyim sahibi olması gerekliliği gibi dezavantajlarıdır⁽⁹⁾. Aynı zamanda ateroskleroz, vasküler hasara yanıt olarak gelişen, kronik, progresif, inflamatuvar bir hastalık olduğundan, damarda gelişen hasar, hücresel adezyon moleküllerinde de artışa neden olmaktadır⁽¹⁰⁾. Intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücresel adezyon molekülü-1 (VCAM-1), E-selektin gibi hücre yüzey adezyon molekülleri damar duvarına lökositlerin adezyon ve migrasyonunda önemli rol oynar⁽¹⁰⁾. Bu moleküllerin serum düzeylerinin ölçülmesi ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunun varlığı hakkında fikir sahibi olmamızı sağlamaktadır. Bunları da ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunu gösterebilen bir çok tanı yöntemi daha mevcuttur.

Son yıllarda damar endotelindeki inflamasyon durumunu, prognozu ve tedaviye yanıtını gösterebilen tanı yöntemleri ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Bu nedenle endotelden salınan ve serumda düzeyleri tespit edilebilen moleküller ayrı bir önem arz

etmektedir. Bu moleküllerden biri olan Endocan (Endotelial Cell Specific Molecule-1) ya da diğer adıyla ESM-1 (endothelial cell specific molecule-1) ilk kez endotelial hücre kültürlerinden elde edilmiş proteoglikan yapıda bir moleküldür⁽¹¹⁾. Endocan, vasküler endotelial growth faktör (VEGF), fibroblast growth faktör-2 (FGF-2) gibi proanjiojenik; tümör nekroz faktör (TNF- α) ve interleukin 1 (IL-1) gibi proinflamatuvar moleküller tarafından sentezi artırılan, endotelial hücrelere spesifik bir moleküldür⁽¹¹⁾. Bu ana kadar yapılmış çalışmalarda, endocanın dolağımdaki düzeylerinin, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, Tip II Diyabetes Mellitus (Tip II DM), Tıkaçıcı uyku apne sendromu (OSAS), Behçet hastalığı, psöriazis vulgaris, bazı kanser türleri, sepsis gibi inflamatuvar ve endotel disfonksiyonu ile karakterize pek çok hastalık ve durumda artmış ve hastalıkların prognoz ve aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁻¹⁹⁾. Yaptığımız detaylı literatür taramasında, ek hastalığı olmayan obez kişilerde endocanın dolağımdaki düzeyleri ile ilgili yapılmış klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Erişkin ve çocuk obezlerde endotel disfonksiyonu ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte, obezitedeki endotel disfonksiyonu durumunda dolağımdaki endocan düzeylerinin ne şekilde olduğunu gösteren çalışmaları yapılmamıştır.

Obezite, sık görülen bir sağlık sorunu olması ve neden olduğu sessiz inflamasyonun birçok komplikasyonla beraber sağlıklı olumsuz yönde etkilemesi nedeniyle, pek çok hastalığa zemin oluşturduğu için obezitenin önlenmesi ve komplikasyonlarının erken dönemde tanınması gerekliliği yaygın bir şekilde kabul görmektedir. Bu çalışmada, obez ve normal kilolu sağlıklı bireylerde, inflamasyon durumunda artmış olduğu düşünülen yeni bir molekül olan endocan düzeyleri ile endotel disfonksiyon belirteçleri olan hsCRP, ICAM-1, adiponektin düzeyleri ve karotis intima media kalınlığı değerlendirilecektir.

Çalışmanın temel amacı altı amaçta bulunmaktadır:

1. Obez ve kontrol grubu arasında serum endocan düzeyleri açısından fark olup olmadığını saptamaktır.
2. Obez grupta, insülin direnci ve/veya metabolik sendrom varlığında serum endocan düzeylerinin ne şekilde etkilendiğini de erlendirmektir.
3. Obez grupta serum endocan düzeyleri ile metabolik parametreler arasındaki ilişkiyi incelemektir.

4. Obez grupta serum endocan düzeyleri ile endotel disfonksiyon parametreleri arasındaki ilişkiyi incelemektedir.
5. Obez bireylerde abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon, glukoz intoleransı, dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerini de erlendirmek ve normal kilolu, sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır.
6. Obez ve kontrol grupları arasında kardiyovasküler sistem komplikasyonlarının gelişmesinde etkili olan faktörler ile endotel disfonksiyon belirteçleri arasında fark olup olmadığını araştırmaktır.

1.2 Obezite

1.2.1 Obezitenin tanımı ve sınıflandırılması

Obezite, enerji metabolizmasındaki dengesizliğe bağlı olarak oluşan vücutta artmış yağ depolanması durumudur⁽²⁰⁾. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından obezite, vücut yağ miktarının sağlıklı bozacak şekilde artırı veya anormal birikmesi olarak tanımlanmış ve en riskli on hastalık içinde gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Obezite, tüm dünyada önlenebilir ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır ve 21. Yüzyılın en önemli halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir⁽²⁰⁾. Bilinen pek çok kronik hastalığa sebep olmasının ötesinde, ölüm sıklığı açısından da bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır⁽⁷⁾. Obezitenin nedeni çoğunlukla sedanter yaşam ve dengesiz beslenmedir. Obezite nadiren altta yatan başka bir hastalığa bağlı olarak gelişmektedir ve vakaların çoğunda belirlenmiş bir hastalık bulunmamaktadır. Obezitede genelde altta yatan asıl mekanizma; vücuda alınan enerjinin harcanan enerjiden daha fazla olmasıdır, bu şekilde gelişen obezite ekzojen obezite olarak adlandırılmaktadır⁽²¹⁾. Bu denklem bozulduğunda ortaya çıkan obezite, mortalite ve morbiditede artışı da beraberinde getirmektedir. Koroner kalp hastalıklarının %30'u, yeni tanı tip II diyabetes mellitus hastalarının ise yaklaşık %75 kadarı obezite ile ilişkilidir⁽²¹⁾.

Yeti kin erkeklerin vücut a ırlı ının ortalama % 15-20'sini, kadınların %15-30'unu ya dokusu olu turmaktadır ⁽²¹⁾. Erkeklerde bu oran % 25, kadınlarda ise %30'un üzerine çıkarsa obeziteden bahsedilir ⁽²¹⁾. Bu tanıma göre bir ki inin obez olup olmadı ını belirlemek için vücut ya miktarının ölçülmesi gerekmektedir. Vücut ya miktarının 'su altında ölçüm', 'çift enerjili X- ı nları absorbsiyometrisi' gibi ölçüm yöntemleri vardır ⁽²¹⁾. Ancak bu yöntemler masraflı olup, kolay uygulanabilir de olmadı ından genel olarak beden kitle indeksi gibi antropometrik yöntemler uygulanmaktadır. Vücut kitle indeksi ilk kez 1835 yılında Lambert Adolphe Jacques Quetelet tarafından tanımlanmı tır ⁽²¹⁾. A ırı kas kütle sine sahip sporcular dı ında bu formül genel popülasyonda oldukça kullanı lı bir yöntemdir. Formül olarak $VK = \frac{\text{A ırlık (kg)}}{\text{Boy (m)}^2}$, kilogram cinsinden vücut a ırlı ının, metre cinsinden boyun karesine bölünerek elde edilir: $VK = \frac{\text{A ırlık (kg)}}{\text{Boy (m)}^2}$. Bu formüle dayanarak $VK = 25.0-29.9 \text{ kg/m}^2$: Fazla kiloluluk, $VK \geq 30 \text{ kg/m}^2$: Obez olarak kabul edilmektedir ⁽²⁰⁻²²⁾.

Tablo 1. VK (Vücut Kitle ndeksi) Sınıflandırması (DSÖ'ye göre).

VK (kg/m ²)	DSÖ sınıflaması
<18.5	Dü ük kilolu
18.5–24.9	Normal kilolu
25.0–29.9	Fazla kilolu
30.0–39.9	Obez
≥ 40	Morbid obez

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Bel çevresi vücuttaki ya da ılımı hakkında bilgi vermektedir. DSÖ tarafından önerilen bel çevresi ölçümü sonuncu kostanın alt kenarı ile krista iliaka arasındaki mesafenin tam ortasından yapılan ölçümdür ⁽²²⁾. Bel çevresi, abdominal ya içeri inin ölçümünde kullanılan basit ve pratik bir antropometrik ölçüm metodudur. Bel çevresinin artmı oldu u obezite tipi 'abdominal obezite' olarak adlandırılır. Bel çevresindeki ya oranının, tüm vücut ya ına oranla hastalık prevalansları ile daha çok ili kili oldu u görülmü tür ⁽²¹⁾. Çe itli çalı malarda bel çevresinin bel-kalça oranına

(BKO) göre DM ve kardiyovasküler risk durumunu yansıtmada daha yararlı oldu u ileri sürülmektedir ⁽²³⁾. Pouliot ve arkadaşları, bel çevresi 100 cm'nin üzerinde olan hastaların ciddi bir kardiyovasküler risk altında oldu unu ileri sürmüşlerdir ⁽²³⁾. DSÖ'ye göre kadınlarda bel çevresi 88 cm ve üzerinde ise, erkeklerde ise 102 cm veya üzerinde ise santral obezite varlığını göstermektedir. Erkeklerde 102 cm ve kadınlarda 88 cm üzeri bel çevresi artımı kardiyovasküler risk ile beraberdir ⁽²²⁾. Bel çevresi de erleri toplumdan topluma farklılık göstermektedir. Türk toplumunun bel çevresi ölçümü TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derne i) Çalışma Grubuna göre erkeklerde 100 cm ve üzeri, kadınlarda 90 cm ve üzeri santral obezite olarak de erlendirilmiştir. Avrupada bu de erler erkekler için 94 cm ve üzeri, kadınlar için ise 80 cm ve üzeridir ⁽²²⁾.

Obezite, ço unlukla pozitif enerji dengesi sonucu ortaya çıkmakla beraber, etiyolojisindeki farklılıklar ve sonucunda bulguların aynı olmaması nedeniyle birkaç ekilde sınıflandırılabilir ⁽²²⁾. En son Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün yapmış oldu u obezite sınıflandırması u ekildedir:

A. Anatomik özelliklerine göre

1. Hipersellüler obezite: Ya hücre sayısı artar. Çocukluk ça ındaki obezite tipidir. Eri kinde nadirdir.
2. Hipertrofik obezite: Ya hücreleri büyüklü ü ve lipid içeri inde artı vardır. Eri kin dönemde ve gebelikte ba lar.

B. Ya da ılımına göre

1. Android tip (abdominal/santral): Ya dokusu karın ve gö üste birikir.
2. Jinoid tip (gluteal/ periferel): Ya dokusu kalça ve uylukta toplanır.

C. Obezitenin ba lama ya ına göre

1. Çocukluk döneminde
2. Eri kin dönemde

D. Etyolojiye göre

1. Primer Obezite

2. Sekonder Obezite

1.2.2 Obezitenin epidemiyolojisi

Obezite, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada, önemli mortalite ve morbidite nedenleri içinde yer almaktadır. Aynı zamanda kendisi de diğer tüm faktörlerden bağımsız olarak mortaliteye neden olabilen ve gelişmişlik düzeyiyle paralel olarak görülme sıklığı katlanarak artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. DSÖ, obezitenin küresel bir epidemiyoloji haline geldiğini ve 21. yüzyılın, önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra ikinci en önemli nedeni olduğunu ifade etmiştir (22). DSÖ belirlemelerine göre; dünya genelinde obezite, 1980 yılından günümüze iki kat artmıştır (22). 2008 yılı itibarıyla dünyada fazla kiloluluk prevalansı %35 ve obezite prevalansı ise %11 civarındadır (22). Gelişmiş toplumların %25'i obez, %25'i fazla kilolu, %25'inin de normal kilolu ancak egzersizsiz ve diyetine dikkat etmediği takdirde genetik olarak obez olmaya aday olan bireyler olduğu kabul edilmektedir (22). Diğer taraftan "sağlıklı obez" olarak tanımlanan, fazla kilolu ya da obez olmasına rağmen metabolik açıdan tamamiyle normal olan bir grupta araştırmalar sonucu belirtilmiştir (22).

ABD'de, etnik gruplar ve yaş grupları arasındaki farklılık ayrı tutulmuş kaydıyla 1991 yılından 1999 yılına gelindiğinde, 8 yıl içinde obezite sıklığı %50-70 oranında artmıştır. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi (NHANES III), ABD'de 20 yaşın üzerindeki genel nüfusun %54.9'unun aşırı kilolu ve %22.5'inin obez olduğunu göstermiştir (22). ABD'de yeni tahminlere göre, nüfusun %30'unun obez olduğu ve 2030 yılında obezite sıklığının %50'lere varacağı ifade edilmektedir (22). Diğer gelişmiş ülkelerde de obezite sıklığı giderek artmaktadır. İngiltere'de 1980 yılından 1991'e gelindiğinde her iki cinsiyette fazla kilolu olma sıklığı %25, obezite sıklığı ise yaklaşık %100 artmıştır (22), Avrupa'nın karlılıktaki verileri prevalans oranlarının, en düşüklerde erkekler gösteren İsveç'te sırasıyla erkeklerde ve kadınlarda %7 ve %9, en yükseklerde erkekler gösteren Litvanya'da ise erkeklerde ve kadınlardaki %22 ve %45 olduğunu

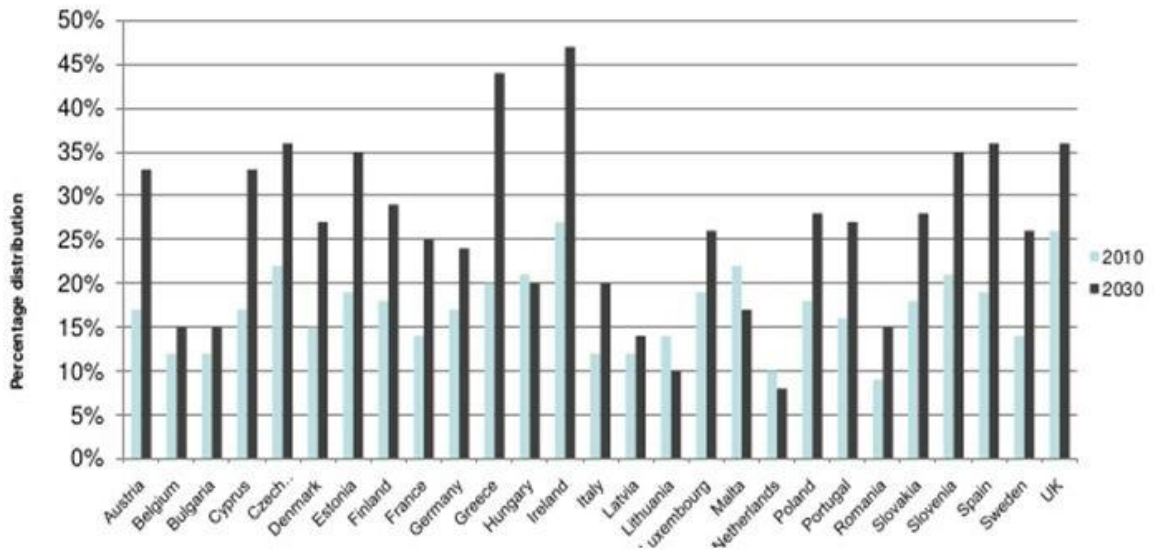
göstermektedir ⁽²²⁾ Avrupa'daki ortalamalar erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla yaklaşık %15 ve %20'dir (22) Dünyada obezite sıklığının en düşük olduğu ülkeler; Çin (% 3,8), Singapur (% 6,7), Pakistan (% 7-8) dir. En yüksek olduğu ülkeler ise Nuru (erkeklerde % 85, kadınlarda % 93) ve Samoa (% 75)'dir ⁽²²⁾.

Türkiye'de obezite sıklığına baktığımızda, gelişmiş batı toplumlarına benzer olduğu, hatta son yapılan çalışmalarda Ortadoğu rakamlarına yaklaşımla anlaşılmaktadır. Türk yetişkin toplumunda obezite sıklığı, özellikle kadınlarda %30 gibi ciddi rakamlara ulaşmıştır. 1997-98 yıllarında 540 merkezde gerçekleştirilen, 20 yaş ve üzeri 24788 kişinin incelendiği TURDEP-I (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalansı) çalışmasında, kadınlarda %32,9, erkeklerde %13,2, genelde ise %22.3 düzeylerinde obezite sıklığı bildirilmiştir ⁽²²⁾. Yaşadığımızı incelendiğinde obezite sıklığının 30'lu yaşlarda arttığı, 45-65 yaşları arasında pik yaptığı görülmüştür ⁽²²⁾. Obezite sıklığı kentsel alanda %23.8 iken, kırsal alanda %19.6 olarak tespit edilmiştir ⁽²²⁾. Ülke geneli, değerlendirildiğinde Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha az obeziteye rastlanmıştır ⁽²²⁾. Yaklaşık 25000 kişinin tarandığı TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması) araştırmasında obezite (BK $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) sıklığı kadınlarda %36, erkeklerde %21.5 ve genel toplumda ise %25 olarak bulunmuştur ⁽²²⁾. TEKHARF (Türk Erikinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı) çalışmasında ise 1990'dan 2000 yılına ülkemizde obezite sıklığının kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında arttığı, 2000 yılında obezite sıklığının erkekte kadınlarda %43, erkeklerde ise %21.1 olduğu bildirilmiştir ⁽²²⁾. TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra, aynı merkezlerde 26500 erişkin katılımcı ile gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında, kadınlarda obezite sıklığı %44, erkeklerde %27 ve genel toplumda %35 bulunmuştur ⁽²²⁾. Bu çalışmanın sonuçları, TURDEP-I popülasyonunun yaş grubu ve cinsiyet dağılımlarına göre düzenlendiğinde, Türk erişkin toplumunda 1998'de %22.3 olan standardize obezite sıklığının %40 artarak 2010'da %31.2'ye ulaşmış görülmüştür ⁽²²⁾. Buna göre son 12 yılda kadınlarda obezitenin %34, erkeklerde ise %107 oranında artmış olduğu anlaşılmıştır ⁽²²⁾.

TURDEP-I'de abdominal obezite sıklığı kadınlarda %49, erkeklerde %17, toplum genelinde ise %34 olarak bildirilmiştir ⁽²²⁾. TURDEP-II'de ise abdominal obezite sıklığı genel toplumda %53 olup, kadınların yaklaşık olarak 2/3 (%64)'ü, erkeklerin ise 1/3 (%35)'ünü kapsamaktadır ⁽²²⁾.

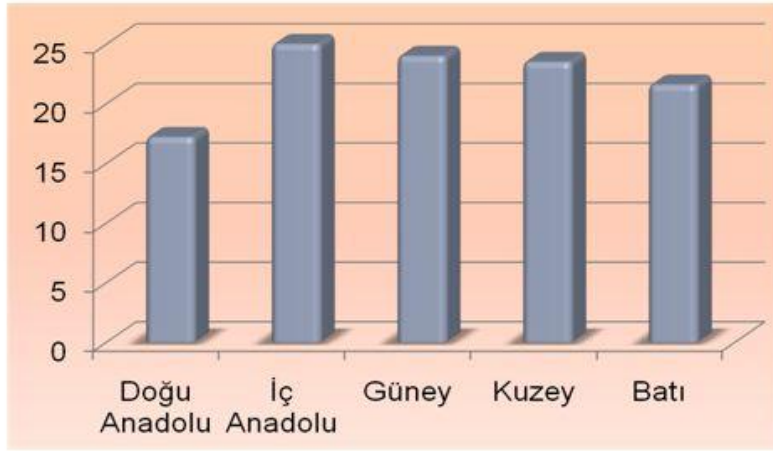
Obezite Dislipidemi Hipertansiyon Çalışma Grubu, Türkiye'deki metabolik sendrom sıklığını da araştırmı ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) kriterlerine göre %44 oranında olduğunu ve bu sıklığın kadınlarda erkeklere göre 1.6 kat daha fazla olduğunu belirlemiştir⁽²²⁾.

Çocukluk ve adolesan dönemdeki obezitenin erişkin dönemdeki obeziteye öncülük ettiği, erişkin dönemdeki obezite sıklığındaki gibi bu dönemdeki obezite sıklığında da önemli bir artışın gerçekleştiği bilinmektedir⁽²²⁾. DSÖ'nün 2011 yılı tahmini verilerine göre dünyada 5 yaşından küçük 40 milyondan fazla çocuğun obez olduğunu düşünülmektedir⁽²²⁾. Ülkemizde ise özellikle okul çocuklarında yapılan çeşitli çalışmalar çocuk ve adolesanlarda obezite sıklığının %10'un üzerinde olduğunu göstermektedir⁽²²⁾.



ekil 1. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2010 yılı ve tahmini 2030 yılı dünyada obezite sıklığı.

Türkiye' de Bölgelere Göre Obezite Dağılımı



ekil 2. "Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım (SBKK)" çalışması verilerine göre ülkemizdeki coğrafi bölgelere göre obezite sıklığı (2004).

SIRA	ARAŞTIRMA	YIL	HAFİF KİLOLU		OBEZİTE	
			KADIN	ERKEK	KADIN	ERKEK
1	TEKHARF	1998			44.2	25.2
2	TOHTA	2000	34,47	44,36	42,64	21,56
3	TOAD-TOF	2000-2005	39		29.5	
4	UHH	2004	29	34	15	10
5	TNSA	1998-2003-2008	34.4		23.9	
6	SBKK	2004			41.5	21.2
7	Sağlık Çalışanları	2011	27,9	46,2	11,4	14

1. Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması (TEKHARF)
2. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması (TOHTA)
3. Türkiye Obezite Araştırma Derneği (TOAD) "Türkiye Obezite Profili"
4. ULUSAL HANE HALKI ARAŞTIRMASI
5. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA)
6. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü "Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım "
7. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü "Sağlık Çalışanlarında Obezite Sıklığı"

ekil 3. Ülkemizde obezite sıklığı.

TURDEP-I 1998 TURDEP-II 2010

	TURDEP-I	TURDEP-II	ARTIŞ ORANI
ERKEK %	13,2	27,3	107
KADIN%	32,9	44,2	32

ekil 4. TURDEP-1 ve TURDEP-2 çalı malarının kar ıla tırılması (TURDEP: Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi).

1.2.3 Obezitenin etyolojisi

Obezite yüzyıllardır sa lık ve zenginlik belirtisi olarak algılana gelmi tir. Açlık, kıtlık ve yoksullukla mücadele eden toplumların böyle bir dü üncesinin olması do al görünmektedir. Açlık ve yoksulluk halen bazı toplumların sorunu olarak devam etse de, beslenme noksanlı ı ve enfeksiyon hastalıklarına ba lı sa lık sorunları, a ırı beslenme ve obezitenin getirdi i sa lık sorunlarından daha fazla de ildir. Sonuç olarak refah düzeyinin artması, batı ya am tarzının benimsenmesi, enerji alımı artarken enerji harcanmasının azalması ve nihayet kırsaldan kente göç olgusu ile birlikte obezite sıklı ı, dünyada do u-batı veya zengin-yoksul toplum ayrımı gözetmeksizin giderek artmaktadır.

Obezite temelde sedanter ya am, normalden fazla, düzensiz ve sa lıksız beslenmenin bir sonucu olmakla birlikte, olu umunu kolayla tıran bireysel ya da toplumsal pek çok faktör bulunmaktadır. Epidemiyolojik çalı malarla ya , cinsiyet, genetik, etnik köken, sosyo-kültürel faktörler, biyolojik faktörler, çevresel faktörler, davranı sal faktörler gibi birden çok etkenin obezite geli iminde rol oynadı ı gösterilmi tir ⁽²²⁾. Obezitenin etyolojisini genel hatlarıyla Tablo-2'deki gibi özetleyebiliriz.

Tablo 2. Obezitenin Etyolojisi.

Obezite Etyolojisi
Genetik Nedenler <i>Laurence-Moon Biedl sendromu</i> <i>Prader-Willi sendromu</i> <i>Alström sendromu</i> <i>Cohen sendromu</i>
Hipotalamik Obezite <i>Adipoza-genital distrofi (Fröhlich sendromu)</i> <i>Kleine-Levin sendromu</i> <i>Tokluk merkezi (ventromediyal hipotalamus)'nin harabiyeti</i>
Endokrinolojik Obezite <i>Hipotiroidi</i> <i>Cushing Sendromu</i> <i>Hipofizer Yetmezlik</i> <i>nsülinoma</i> <i>Turner Sendromu</i> <i>PKOS (Polikistik Over Sendromu)</i> <i>GH eksikliği veya direnci</i>
Yatrojenik Obezite <i>ilaçlar ve Hipotalamik Cerrahi</i>
Eksojen Obezite <i>Sedanter Yaşam</i> <i>Nutrisyonel Dengesizlik</i>

1.2.4 Obezite ile ilişkili hastalıklar ve komplikasyonları

Obezite tedavisinin en önemli amacı olabilecek komplikasyonları önlemektir. Obezitenin derecesi komplikasyonların ciddiyetini gösterir. Obezite pek çok hastalık ve sağlık sorunu ile ilişkilidir (Tablo 3). Rakamlar tip II DM hastalarının %61'inin, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon hastalarının ise %17'sinin obeziteyle ilişkili olabileceğini göstermektedir⁽²⁴⁾.

Tablo 3. Obezite ile ili kili hastalıklar ve komplikasyonları.

1) Hipertansiyon
2) Tip 2 DM, insülin direnci, hiperinsülinemi, Metabolik Sendrom
3) Kardiyovasküler sistem hastalıkları; Konjestif kalp yetmezli i, koroner arter hastalı 1, tromboembolik hastalık, serebrovaskuler hastalık, ateroskleroz
4) Solunum sistemi hastalıkları; obezite-hipoventilasyon sendromu, uyku apnesi
5) Osteoartrit, mekanik komplikasyonlar, gut
6) Kanser
7) nflamasyon, ateroskleroz
8) Üreme sistemi hastalıkları; reproduktif disfonksiyon, obstetrik komplikasyonlar
9) Sindirim sistemi hastalıkları; safra kese ta 1, karaci er sirozu, hepatosteatoz, gastroösefagial reflü, artmış karın içi basınç
10) Psödötümör serebri
11) Psiko-sosyal komplikasyonlar
12) Dislipidemi
13) Polikistik Over Sendromu
14) Cerrahi ve anesteziye ba lı komplikasyonlar

1.2.4.1 Hipertansiyon

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için önemli bir risk faktörüdür. KVH'ya bağlı ölümler tüm dünyada görülen ölümlerin %30'undan sorumlu olup, hipertansiyon KVH riskini yaklaşık iki kat artırmaktadır ⁽²⁵⁾.

Hipertansiyonun etiyolojisinde yaş, cinsiyet, beslenme ve tuz alımı önemli rol oynamaktadır ⁽²⁵⁾. Obez bireylerde hipertansiyon oranı normal popülasyona göre beş kat daha fazladır ⁽²⁶⁾. Yapılan çalışmalarla hipertansiyonu olan bireylerin %85' ten fazlasının 25kg/m² ve üzerinde VK 'ye sahip olduğunu göstermiştir, yine başka bir çalışmada kilo vermenin kan basıncını düşürmede etkili olduğunu göstermiştir ⁽²⁶⁾. Özellikle abdominal obezitenin hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir ⁽²⁶⁾. Nurses Health Study (NHS)'de 5.0-9.9 kg kilo alan kadınlarda hipertansiyon riski 1.7 kat, 25 kg ve üzerinde kilo alanlarda ise 5.2 kat artmıştır ⁽⁷⁾. Framingham çalışmasında, normalden fazla kilolu olmak erkek olguların %26'sında, kadın olguların ise %28'inde hipertansiyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur ⁽⁷⁾.

Obezitede birden fazla etken hipertansiyon oluşumunda rol oynamaktadır. Obezlerde yaş dokusu fazlalığı nedeniyle kardiyak debi artmış, fakat periferik direnç azalmıştır ⁽²⁷⁾. Ayrıca obezite, kan hacmi, dakika kalp atım sayısı, kardiyak output ve kalp kası kütlelerinde artışa neden olur ve sonuçta sistemik kan basıncı artar ⁽²⁷⁾. Obezitede görülen hiperinsülinizm sempatik sinir sistemi aktivitesini, sodyum retansiyonunu, vasküler düz kas hipertrofisini arttıran ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan başka bir etmendir ⁽²⁷⁾. Obezitede plazma renin aktivitesi, anjiotensinojen, angiotensin II ve aldosteron düzeyleri de artmaktadır ⁽²⁷⁾. İnsülin direncinin yanı sıra inflamasyon da damar fonksiyonlarını etkileyerek hipertansiyona katkıda bulunmaktadır.

1.2.4.2 Kardiyovasküler hastalık riski

Obezitede karımıza çıkan kardiyovasküler hastalıkların ana nedeni ateroskleroz gelişimidir. Tıpkı tip II DM, dislipidemi, hipertansiyon (HT) gibi obezite de tek başına ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür ⁽⁷⁾. Hipertansiyon, dislipidemi,

kardiyomiyopati ve koroner kalp hastalığı obezitenin iyi bilinen kardiyovasküler sistem komplikasyonlarıdır. Ayrıca obezite sırasında meydana gelebilen insülin direnci, diyabetes mellitus ve uyku apnesi gibi faktörler de KVH riskini artırmaktadır⁽²⁸⁾.

Aterosklerozun obez bireylerde sık görüldüğü postmortem çalışmalarıyla kanıtlanmıştır⁽²⁸⁾. Framingham çalışmasında yaş ortalaması 28 olan 2005 erkek ve 2521 kadın koroner arter hastalığı riski açısından izlemi ve koroner kalp hastalığı ile obezite arasında diğer risk faktörlerinden bağımsız bir ilişki olduğu tespit edilmiştir⁽⁷⁾. Obezitenin koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) çalışmasında da gösterilmiştir⁽⁷⁾. 121.700 kadının 12 yıl boyunca izlenmesi ile yapılan Nurses Healthy Çalışmasında, sigara, hipertansiyon, dislipidemi, diyabetes mellitusla birlikte çok derinli düzeltme sonrası obezitenin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada VK 21kg/m² olan kadınlar ile 29kg/m² olan kadınlar karşılaştırıldığında ikinci grupta Koroner Arter Hastalığı (KAH) açısından 3.3 kat artmış risk saptanmıştır⁽⁷⁾. 300.000'den fazla yetişkinin yaklaşık 7 yıl boyunca takibini içeren Asia-Pacific Cohort Collaboration Çalışması vücut kitle indeksinde her bir birimde birim iskemik-kalp hastalığı olaylarında %9'luk bir fark ve hipertansif ölümler ile iskemik infarktlerde yaklaşık %8'lik bir artış olduğunu bildirmektedir⁽⁷⁾. Obez hipertansif kadınların %70'inde sol ventrikül hipertrofisi ortaya çıkmakta ve kadınlarda kalp yetmezliği vakalarının yaklaşık %14'ünün obeziteyle ilişkili olduğu düşünülmektedir⁽⁷⁾. Honolulu Kalp Programı Çalışmasında 20 yıl boyunca gözlenen erişkinlerde subkapsüler deri kıvrım kalınlığının ortalama 27.2 mm'lik artışının kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olduğu saptanmıştır⁽⁷⁾. Paris Prospektive Çalışmasına göre ise artmış VK, artmış ani ölüm olayları için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur⁽⁷⁾.

1.2.4.3 Diyabetes mellitus ve insülin direnci

Obezite, dünya çapında epidemik boyutlara varan Tip 2 DM sıklığındaki artışın en önemli faktörüdür⁽²²⁾. Obezite ve tip 2 diyabet arasında o kadar yakın bir ilişki vardır ki, Sims ve meslektaşları 1970'lerde bu iki kavramı birleştirerek "diabezite" terimini ortaya atmıştır⁽²⁹⁾. İmdiye dek yapılmış olan pek çok çalışmada, her iki cinsiyette de

Tip 2 diyabet riski ile VK arasında güçlü bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, bütün obez bireylerde diyabet gelişimi ve hastalığın ortaya çıkması için insülin sekresyonunda bir defektin varlığının zorunlu olduğu iyi bilinmektedir⁽²⁸⁾. Sims ve ark. yaptıkları bir çalışmada ailesinde diyabet öyküsü olmayan ve ailesi beslenen, VK değerleri 28 kg/m^2 'ye kadar çıkan genç erkeklerde insülin, glukoz ve trigliseridlerin açlık konsantrasyonlarının geri dönüşümlü olarak arttığını ve bu kişilerde bozulmuş glukoz toleransı gelişimini göstermiştir⁽²⁹⁾. Stevens ve ark. tip 2 diyabetlilerin %90 kadarının 23 kg/m^2 üzerinde VK'ye sahip olduğunu ve diyabet riskinin erken dönemde özellikle çocukluk çağında kilo alımıyla (özellikle ailede diyabet öyküsü olanlar, abdominal obeziteye sahip olanlar ve annelerinde gestasyonel diyabet öyküsü olanlarda) büyük ölçüde arttığını göstermiştir⁽³⁰⁾. Japonya'da diyabet riski yaşlılarda ailesi kilo ile büyük oranda artmaktadır: VK 28 kg/m^2 olan 70 yaş ve üzeri Japonların %50'sinin diyabetli olduğu bilinmektedir⁽³⁰⁾.

Obezitenin endokrin sistem üzerine etkilerini gösteren en önemli iki bulgu hiperinsülinemi ve insülin direncidir ve Tip II diyabete de insülin direnci aracılığıyla yakınlık olmaktadır⁽³¹⁾. Obezitede gelişen insülin direnci, obezitenin şiddeti ve süresi ile paralellik göstermektedir⁽³¹⁾.

Insülin direnci, insüline duyarlı hedef dokuların hücresel düzeyde glukoz kullanımını için gereken fizyolojik düzeylerdeki insüline azalmı metabolik yanıtı veya glukoz metabolizması için gereken insülin ihtiyacının normalin üzerinde olması olarak tanımlanır⁽³¹⁾. Bu olay aslında dokuyu glukozun neden olduğu osmotik basınçtan koruyan bir mekanizmadır. Ancak obez kişilerde VK artmasına paralel olarak açlık insülin düzeylerinde artma ve periferik dokularda insülin duyarlı glukoz kullanımında azalma olduğu gösterilmiştir⁽³¹⁾. Visceral yağ dokusunun insüline duyarlılığı düşük olduğu için abdominal obezite sırasında insülin direnci daha sık görülmektedir⁽³¹⁾. Obezite sırasında gelişen insülin direncinden yağ hücrelerinden salgılanan leptin, IL-6 (interlökin-6), TNF- α gibi mediyatörler suçlanmaktadır⁽³¹⁾. Vücuttaki adipoz doku miktarı arttıkça adipoz dokudan salgılanan adipositokinlerin miktarı da artmaktadır. Bu hormon ve sitokinlerin insülin reseptör ve substratlarının fosforilasyonuna yol açarak insülin direncine neden olduğu düşünülmektedir. TNF- α kas ve yağ dokusunda insülin bağımlı tirozin kinaz aktivitesini azaltmaktadır⁽³¹⁾. Adipoz dokudan salınan antiaterojenik ve antiinflamatuar bir sitokin olan adiponektin düzeyleri ise obezlerde

azalmı tır ⁽²¹⁾. Bu azalma insülin direnci ile ili kilidir ⁽²¹⁾. Sonuçta obezitede geli en insülin direncinden primer olarak,artımı olan adipoz dokudan salınan adipositokinler sorumludur. Bu nedenle insülin direncinin iddeti, obezitenin iddeti ile do ru orantılıdır ⁽²¹⁾.

Obez ki ilerde glukoz metabolizmasının ve insülin direncinin de erlendirilmesinde ilk basamak plazma glukoz ve insülin düzeylerinin ölçülmesidir. nsülin direncinin erken dönemlerinde hiperinsülinemiye ba lı olarak açlık plazma glukozu normal düzeylerde kalabilmektedir. En az 10 saatlik açlık sonrası alınan plazma glukoz düzeyleri <100 mg/dl normal, 100-125 mg/dl bozulmu açlık glukozu, 126 mg/dl Diyabetes mellitus olarak de erlendirilmektedir ⁽⁷⁾.

Pratikte insülin direncini de erlendirmek için, ilk defa 1985 yılında tanımlanan HOMA (Homeostasis Model Assessment) formülü kullanılmaktadır. Bu formüle göre, açlık insülin ve plazma glukoz de erlerinin Homeostasis Model Assessment Insulin Resist (HOMA-IR) = Glukoz (mg/dL) x nsülin (mU/L) / 405 hesaplanmasıyla insülin direnci düzeyi belirlenir. Genel olarak HOMA-IR de erinin 2.7'nin üzerinde olması eri kinlerde insülin direnci olarak de erlendirilir ⁽³²⁾. HOMA-IR ile insülin direncinin de erlendirilmesinin dezavantajı açlık insülin de eri kullanılarak hesaplanmasıdır. nsülin direnci açlıktan önce toklukta geli mektedir. Stimulasyon testleri ile (oral glukoz tolerans testi) insülin direncinin de erlendirilmesi en do ru yakla ımdır ve daha erken dönemde insülin direncinin saptanmasını sa lamaktadır. Fakat pratikte uygulanması zordur ⁽³³⁾.

1.2.4.4 Metabolik sendrom

Metabolik sendrom ya lı yiyeceklerle a ırı beslenme ve sedanter ya am ile karakterize olan batı tipi ya am ekli ile güçlü bir ili ki halindedir. KVH için risk artı ı sa layan abdominal obezite, bozulmu glukoz toleransı, dislipidemi ve/veya hipertansiyon birlikteli inden lu maktadır ⁽³⁴⁾. Çocukluk ça ında obez olanların metabolik sendrom riskinin artımı oldu u dü ünülmektedir ⁽³⁴⁾. Metabolik sendrom tanı kriterlerinin içerdi i anormallikler aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar için de risk faktörüdür ⁽³⁴⁾.

Metabolik sendromun sıklığı yaşa, etnik kökene ve içinde bulunulan topluma göre belirgin değişiklikler gösterebilmektedir⁽³⁵⁾. ABD’de metabolik sendrom sıklığı % 23.7 olarak bulunmuştur⁽³⁵⁾. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) kriterlerine göre ABD’de yaklaşık 47 milyon kişinin metabolik sendromlu olduğu bilinmektedir⁽³⁵⁾. Ülkemizin yedi coğrafi bölgesinden seçilmiş katılımcılarla yapılmış prospektif bir çalışmada olan TEKHARF çalışmasında 12 yıl süre ile kalp hastalığı sıklığı ile risk faktörleri Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (The National Cholesterol Education Programme-NCEP) kılavuzunda belirtilen kriterlere göre incelenmiş olup, bu çalışmada ülkemizde 30 yaş üzeri toplumda metabolik sendrom sıklığı %37 olarak bulunmuştur⁽³⁶⁾. Yine aynı çalışmada, koroner kalp hastalıklarının yarısından metabolik sendromun sorumlu olduğu; bu oranın erkek cinsiyet için % 42, kadın cinsiyet için % 64 olduğu bildirilmiştir⁽³⁶⁾. 4264 kişinin tarandığı METSAR çalışmasına göre ise ülkemizde erişkin bireylerde metabolik sendrom görülme sıklığı %33.9 olarak tespit edilmiş ve yaş artışıyla paralel olarak her iki cinsiyette metabolik sendrom görülme sıklığının arttığı görülmüştür⁽³⁷⁾.

Metabolik Sendrom tanısı için farklı kuruluşlar değişik tanı kriterleri geliştirmekle birlikte en sık kullanılan NCEP-ATP III kriterleridir⁽³⁵⁾. Ancak bu tanı kriterlerinin beş tanesinin oluşabilecek üçlü tüm kombinasyonlarının, ekit derecede KVVH riski artışı oluşturmayacağı tam olarak aydınlatılmamıştır. Metabolik Sendrom için tanımlanmış diğer tanı kriterleri; The European Group for the Study of Insulin Resistance, The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), The International Diabetes Federation (IDF), The American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) kuruluşlarının yaptıkları tanımlamalardır⁽³⁶⁾.

Tablo 4. NCEP-ATP III Kriterleri.

NCEP (National Cholesterol Education Program)-ATP III(Adult Treatment Panel III) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri*
Abdominal Obezite (Bel çevresi) Kadın >88 cm, Erkek >102 cm
Trigliserid >150 mg/dL
HDL-Kolesterol Kadın< 50 mg/dL, Erkek < 40 mg/dL
Kan Basıncı >135/85 mmHg
Açlık Plazma Glukozu 110–125 mg/dL
<i>*5 kriterden herhangi üçünün varlığı metabolik sendrom tanısı koydurmaktadır.</i>

1.2.4.5. Karaci erde yağlanma ve steatohepatit

Obezitenin önemli komplikasyonlarından biri de karaci er yağlanmasıdır. Engiz ve ark. yaptığı bir çalışmada obez çocuk ve adolesanlarda bile %58 oranında karaci er yağlanması saptanmıştır⁽³⁸⁾. Karaci er yağlanmasının patogeneğinde adipoz doku artışı ve insülin direnci rol oynamaktadır. Karaci erde de novo lipid sentezinin ve trigliserid yapımının artması, VLDL-Kolesterol (VLDL-K) salınımının azalması, adipoz dokuda lipolizinin artması, yağdan zengin beslenme karaci er yağlanmasına yol açmaktadır⁽³⁸⁾. Adipoz dokudan salınan sitokinler karaci erde fibrozise neden olmaktadır. Özellikle abdominal obezitede bu durum daha belirgindir⁽³⁸⁾. Ancak klinik bulgu geç dönemlere kadar gözlenmemektedir. Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) düzeylerinde ılımlı artış hepatosit hasarını gösterir. Özellikle ALT'nin yükselmesi steatohepatit lehinedir⁽³⁸⁾.

1.2.4.6. Dislipidemi

Obezite dislipidemiye yol açarak aterosklerozun oluşumuna neden olmaktadır. Özellikle yüksek insülin düzeylerinde karaciğerden trigliserid yapımı artmaktadır⁽³⁹⁾. Small dense LDL-K artarken, HDL-K düzeyi azalmaktadır⁽³⁹⁾. Dislipidemi varlığında endotelial disfonksiyon daha çocukluk döneminde başlamakta, aterosklerotik plak oluşumu görülebilmektedir⁽³⁹⁾.

1.2. Adipoz Doku ve Adipositokinler

1.3.1 Adipoz dokunun fonksiyonları ve adipositokinler

Obezite, diğer dokulara oranla adipoz dokunun orantısız olarak artmasıdır. Yapılan çalışmalar sonucu yağ dokusunun enerji depolamadığına değil çeşitli fonksiyonlarının olduğunu anlaşıldıkça, bu dokunun önemi daha da artmıştır⁽²¹⁾. Obezite nedeniyle oluşan patolojilerin çoğunun artmış olan yağ dokusu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir⁽²¹⁾. Yağ kitlesinin artması sonucu, Tip-2 DM, MS, HT ve astım gibi pek çok metabolik ve immünolojik hastalığın ortaya çıkması bu duruma kanıt olmaktadır⁽²⁴⁾.

Yağ dokusu vücuttaki en önemli enerji deposudur. Balıklarda yağ dokusunun sadece TG depoladığı ve termogenezi sağladığı düşünülmekteydi. Ancak daha sonraları yapılan çalışmalar sonucu, yağ dokusunun bu işlevleri dışında aktif bir endokrin bez gibi davranarak pek çok biyoaktif peptid ve hormon salgıladığı, ayrıca membran ve sitoplazmasında birçok hormon ve sitokin için reseptör bulundurduğunu anlaşılmıştır⁽²¹⁾. Yağ dokusunun bu görevlerinin bilinmesi, obezitenin komplikasyonlarının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır.

Yağ dokusunun metabolizma ve immünite üzerine de etkileri mevcuttur. Yağ dokusunun metabolik etkileri; gıda alımı, enerji dengesinin düzenlenmesi, insülin aktivasyonu, lipid ve glukoz metabolizması, anjiyogenez ve damarsal yapılanma, kan

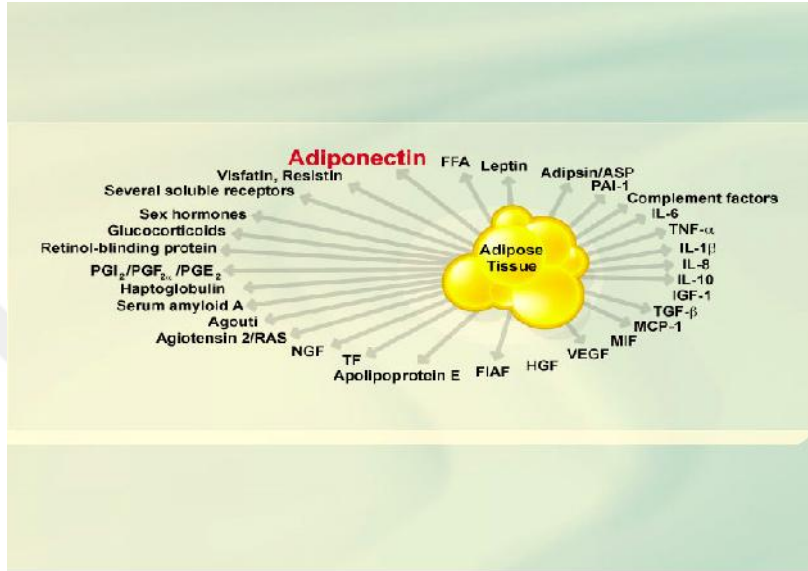
basıncının düzenlenmesi ve koagülasyondur ⁽²¹⁾. İmmünite üzerine etkisi ise salgıladı 1 inflamatuvar ve proinflamatuvar maddeler aracılı ıyladır ⁽²¹⁾.

Vücutta beyaz ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki tür yağ dokusu mevcuttur ⁽²¹⁾. Beyaz yağ dokusu, visseral (karın boşluğunda iç organlar çevresinde) ve subkutan yağ dokusu olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. Normal arterlerde toplam vücut yağ dokusunun %10'unu visseral yağ dokusu oluşturmaktadır. Ancak bu oran %20'lere kadar artabilmektedir. Beyaz yağ dokusu olgun yağ hücrelerinden oluşmuş olup, esas görevi trigliseridlerde enerji depolamaktır. Beyaz yağ dokusunun aksine kahverengi yağ dokusu esas olarak infantlarda görülür ve çok sayıda mitokondri içeren yağ hücrelerinden oluşur ⁽²¹⁾. Kahverengi yağ dokusunun asıl işlevi ise enerji depolamaktan ziyade yağ asidi oksidasyonu ile ısı üretimini sağlamaktır ⁽²¹⁾. Subkutan ve visseral yağ dokusu arasında fonksiyonları açısından da bazı farklılıklar mevcuttur. Bunları; hücre hacmi, membran reseptörleri, yağ asidi salgılama ve yağ depolama gibi özellikler oluşturmaktadır ⁽²¹⁾.

Visseral yağ dokusunda TNF- α ve IL-6 salgısı deri altı yağ dokusuna göre 2-3 kat daha fazladır. Visseral yağ dokusunun venöz drenajı portal sisteme olmakta ve salgılanan yağ asitleri direkt olarak karaciğere gitmektedir. Karaciğere giden yağ asitleri glukoz ve lipoproteinlere dönüştürerek yeniden kana salınmaktadır ⁽⁴⁰⁾. Diğer hücre membranlarına kıyasla, yağ hücre membranında daha fazla lipoprotein lipaz, apolipoprotein-E ve kolesterol ester transfer protein enzimleri bulunması, dolaşımdaki lipoproteinler ve VLDL-K'den yağ asitlerini ayırarak hücre içine girmesini sağlamaktadır ⁽⁴⁰⁾. Ayrıca visseral yağ dokusunda lipolitik aktivite daha fazla olup, insülin direnci ile ilişkilidir. ⁽⁴⁰⁾. Bu nedenle, visseral yağ dokusundaki artışın kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ⁽⁴⁰⁾.

Visseral yağ dokusunun artması obezitede, leptin, TNF- α , rezistin ve IL-6 düzeyleri artarken, adiponektin düzeyleri ise azalmaktadır. Leptin artışı sempatik aktivitede artışa neden olmaktadır ⁽²¹⁾. Ayrıca leptin artışının endotelial fonksiyon bozukluğuna yol açtığı da çalışmalarla gösterilmiştir ⁽²¹⁾. Leptinin bu etkilerinin obez hastalarda gelişen hipertansiyon ve ateroskleroz fizyopatolojisinde de rol oynadığı düşünülmektedir. Rezistin ve TNF- α artışı yanında, adiponektinin azalması ve inflamatuvar sitokinlerin artması obezlerde insülin direncine neden olmaktadır ⁽²¹⁾. Obezlerde artmış plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) konsantrasyonunun insülin

direnci ile ili kili oldu u gösterilmi tir ⁽²¹⁾. Nitekim adipoz dokunun, obezitenin büyük çaplı metabolik sonuçlarının patogenezinde anahtar rol oynadı ı söylenebilir.



ekil 5. Adipoz doku tarafından üretilen sitokinler ve biyoaktif hormonlar.

Tablo 5. Ya dokusundan salınan en önemli hormon ve sitokinler ile ba lıca görevleri:

Sitokin/Hormon	Fonksiyonları
Leptin	Enerji homeostazisini düzenler ve vücut ya dokusu hakkında hipotalamusa bilgi verir. Sempatik sinir sistemini uyarır. Proinflamatuardır.
Adiponektin	nsülin duyarlılı nda rol oynar ve antiaterojenik, antiinflamatuvar etkisi vardır.
Rezistin	nsülin direnci ve periferik dokuların insülin hassasiyetiyle ilgilidir. Proinflamatuardır.
Visfatin	Plazma glukozu üzerinde insülin benzeri etkileri vardır.
TNF-	nsülin reseptör sinyalinizasyonunu bozar ve obezlerde insülin direnci geli imine neden olur. Proinflamatuardır.
IL-6	mmün sistem, glukoz ve ya metabolizmasında yer alır.
PAI-1	Fibrinolitik sistemin en önemli inhibitörüdür
Anjiotensinojen	Kan basıncı ve elektrolitlerin düzenlenmesinde rol oynayan anjiotensin II'nin öncülüdür.

1.3.2 Adiponektin

1.3.2.1 Adiponektinin ke fi

Adiponektin adipositokin ailesinin önemli bir üyesi olup, ilk 1995 ve 1996 yıllarında farklı ara tırmacılar tarafından tanımlanmış ve bu nedenle farklı isimlerle adlandırılmıştır⁽⁴¹⁾. Adiponektin ilk kez fare 3T3-L1 adipositlerinde gösterilmiştir. Aynı dönemde Hu ve arkadaşları bu maddeyi klonlayarak “adipoQ” demişlerdir. İnsan adiponektin cDNA’sı ise insan ya dokusu cDNA’sı kütüphanesinden izole edilmiştir⁽⁴¹⁾. Yine aynı dönemde insan plazmasından safla tırılan ve jelatin-selüloz resine yüksek afinitesi olan bir protein bulunmuş ve GBP28 (gelatin binding protein of 28 kDa) adı verilmiştir⁽⁴¹⁾. Adiponektin geni olan AMP1’in (adipose most abundant gene transcript) lokalizasyonu kromozom 3q27 de bulunup, adipoz dokuda eksprese edilir. Bu bölge aynı zamanda metabolik sendrom ve tip 2 diyabetle de ilişkili bulunmuştur⁽⁴¹⁾.

1.3.2.2 Adiponektinin yapısı

Adiponektin 28.30 kDa a ırlı nda olan, 247 aminoasitten oluşan bir proteindir. Kollajen VIII, X ve kompleman C1q ile benzer özelliklere sahiptir⁽²³⁾. Kollajen benzeri amino terminal olan bir N-terminal alan, globuler yapı içeren bir C-terminal alan, kısa bir de i ken bölge ve kollajen bölge olmak üzere toplam dört bölüm içerir⁽⁴¹⁾. NH terminalinde bir sinyal sekansı vardır ve bu bölgeyi türler arasında farklılık gösteren kısa bir de i ken bölge takip eder. Üçüncü bölge 65 aminoasitten oluşur, yapı olarak kollajenöz proteinlere benzer ve türler arasında homoloji göstermez. Dördüncü parça COOH terminal kısmında C1q benzeri globüler bir alandır⁽⁴¹⁾.

Adiponektin dola ımda trimer, ditrimer ve daha çok multimer halinde bulunabilir. Ba langıçta üç adiponektin molekülü bir homotrimer formunda birbirine ba lanır. Plazmada tam molekül veya globüler parça ekinde bulunur. Daha ziyade tam molekül halinde bulunur. Ancak az miktarda globüler adiponektinin de dola ımda bulundu u bildirilmiştir⁽⁴¹⁾. Globüler parçanın, tam molekül adiponektinin proteolitik

bölünmesi ile olu tu u ileri sürülmektedir. Çalı malarda adiponektinin bölünmesinin aktif monosit ve/veya nötrofillerden salgılanan lökosit elastaz aracılı ıyla gerçekleşti i gösterilmi tir ⁽⁴¹⁾. Globüler adiponektin trimerize olabilir, fakat oligomerize olamaz ⁽⁴¹⁾. Adiponektinin globüler bölgesi üç boyutlu yapıdadır ve TNF- 'ya benzerlik gösterir ⁽⁴¹⁾. Bu bölge adiponektinin etkisinin fazla oldu u bölgedir ⁽⁴¹⁾. Tam molekül adiponektin ise üç farklı ekilde bulunur: Trimer eklindeki formuna dü ük molekül a ırlıklı (LMW) adiponektin denir. Trimerler birle meye devam eder ve disülfid ba larıyla heksamer formuna dönü ür. Buna orta molekül a ırlıklı (MMW) adiponektin denir. Son olarak da, disülfid ba larıyla 12-18 polimerlik formu olu ur. Buna yüksek molekül a ırlıklı (HMW) adiponektin denir. Yüksek moleküler a ırlıklı adiponektinler, dü ük moleküler a ırlıklı adiponektinlere göre daha aktiftir ⁽⁴¹⁾.

Esas olarak adiponektinin, ya hücrelerinden sentezlenmekle birlikte iskelet ve kalp kası hücresi ve endotel hücrelerinden de sentezlendi i bildirilmi tir ⁽²³⁾. Adiponektin gen transkripsiyonu ve sekresyonu Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) ve thiazolidinedionlar ile stimülasyon sonrası artarken, TNF- ve glukokortikoidlerle azalmı olarak bulunmu tur ⁽²³⁾. Adiponektin, dola ımda en fazla düzeyde bulunan adiponektindir. Dola ımdaki toplam plazma proteinlerinin %0,01'ini olu turur ve plazma düzeyleri 5-30 µg/ml arasındadır ^(23,41,42).

Adiponektinin, AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere iki farklı reseptörü bilinmektedir. Bu reseptörlerin çe itli dokulardaki da ılımları ve dokuların da farklı özellikteki adiponektin moleküllerine kar ı afinitesi farklıdır ⁽⁴³⁾. AdipoR1; globuler adiponektine yüksek afinite gösterirken, tam moleküle afinitesi dü üktür. Adipo R1 temel olarak iskelet kasında, fakat endotel hücrelerinde ve di er dokularda da bulunabilir. AdipoR2 ise her iki ekildeki adiponektin molekülüne orta derecede afinite gösterir ve daha çok karaci erde bulunur ⁽⁴³⁾. AdipoR1 ve AdipoR2 molekülleri 7 kat transmembran reseptör yapısına benzeyen integral membran proteindir ve PPAR- (peroxisome proliferator-activated receptor-), AMPK (5'-AMP-activated protein kinase) ve MAPK (mitogen-activated protein kinase) sinyal moleküllerini aktive etmek suretiyle etki gösterir. Her iki reseptör de homo ve heteromultimer olu turabilir. Adiponektin reseptörleri fizyolojik olarak ya asidi oksidasyonu ve glukoz tutulumuna aracılık eder ⁽⁴³⁾.

1.3.2.4 Adiponektinin biyolojik ilevi

Adiponektin esas olarak adipositlerden salgılanan, antiaterojenik, anti-inflamatuar ve antifibrozis etkinliğinde bir adipokindir ⁽²³⁾. Adiponektinin insan ve hayvanlarda, insülin duyarlı dokularda glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca adiponektin verilmesi, insülin duyarlılığında artma ve glukoz düzeylerinde azalma ile sonuçlanmaktadır ⁽²³⁾. Plazmada bulunan adiponektin konsantrasyonu, VK, insülin direnci, vücut yağ oranı, leptin, açlık insülin konsantrasyonu ve plazma trigliserid düzeyleriyle negatif korelasyon gösterirken, HDL düzeyi ile pozitif korelasyon göstermektedir ⁽⁴¹⁾.

Adiponektinin yağ dokuda üretilmesinden dolayı obezitede artması beklenirken, plazma adiponektinini ölçen çalışmalarda obezite ile negatif korelasyonu tespit edilmiştir ⁽⁴¹⁾. ELISA yöntemiyle Arita ve ark. Japon toplumunda plazma adiponektin konsantrasyonu ve VK arasındaki negatif ilişkiyi göstermişlerdir. Bu çalışmada ortalama plazma konsantrasyonu normal olmayan bireylerde 8.9 g/ml iken, obezlerde 3.7 g/ml olarak bulunmuştur. Benzer çalışmalar beyaz ırkta, Pima yerlilerinde ve Asyalılarda yapılmış ve VK ile adiponektin konsantrasyonu arasındaki negatif ilişki gösterilmiştir ^(43,44). Yapılan çalışmalar sonucu, diyabetten bağımsız olarak kilo verilmesiyle dolağımdaki adiponektin düzeylerinin arttığı anlaşılmıştır ⁽⁴⁴⁾. Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını arttırıcı glitazonların kullanımı sonucu insülin duyarlılığının arttığı durumlarda, adiponektin düzeylerinde yükselme gözlenmektedir ⁽²³⁾.

Adiponektinin insülin direncini birçok dokuda düzelttiği saptanmıştır ⁽²³⁾. Bu konuya hayvan çalışmaları ışık tutmuştur. Obezite ve tip 2 diyabet olarak insülin direnci olan hayvanlara adiponektin verilerek insülin direnci düzeltilmiştir ^(23,41,44). Insülin direncine sahip olan farelerde genleri değiştirilerek, adiponektini fazla üretmesi sağlanmış ve insülin direnci kaybolmuştur ⁽⁴¹⁾. Hayvan çalışmalarını destekler şekilde obez ve diyabetik kişilerden elde edilen adipositlerde adiponektin gen transkripsiyonunun azaldığı gösterilmiştir ^(41,43,44). Yapılan çalışmalarda, obez bireylere adiponektin verilmesi sonrası insülin duyarlılığının arttığı ve obezite ile birlikte oluşan hiperglisemiye düzelttiği görülmüştür ⁽²³⁾.

Adiponektinin glukoz ve lipid metabolizması üzerine olan etkileri ile insülin duyarlılığını artırır ve düzenlenmektedir. İnsülin duyarlılığını artıran mekanizma tam olarak aydınlatılamasa da, bu etkinin en çok karaciğer üzerinden olduğu, bazen kasların da olaya katıldığı görülmüştür. Karaciğerde adiponektin, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu artırır ve karaciğerde glukoneogenezini inhibe ederek glukoz üretimini azaltır, böylece insülin duyarlılığını artırır olur⁽²³⁾. Ayrıca hepatositlerde denovo serbest yağ asidi yapımını azaltarak ve/veya serbest yağ asidi beta oksidasyonu artırarak karaciğerde lipid depolanmasını önler^(41,43,44). Adiponektinin düşük düzeylerinde karaciğer yağlanması görülürken, yüksek düzeylerinde glukoneogenez baskılanır^(23,41,44). Kanada ve arkadaşlarının yaptıkları bir deneyde karbon tetra klorür (CCL₄) verilen ve hematopoetik kök hücrelerine adiponektin reseptörleri (adipo R1 adipo R2) eksprese ettirilen farelerde, adiponektinin karaciğer fibrozisini azaltıcı yönde etki ettiği gösterilmiştir. Masaki ve arkadaşları endotoksinle akut karaciğer hasarı yaratılan farelerle oluşturulan modelde obez farelerde adiponektinin TNF- α 'nın sentezini ve salınımını azaltmak yoluyla karaciğeri koruduğunu göstermiştir^(41,44).

Düşük adiponektin düzeyleri birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bunlardan bazıları, tip 2 DM, metabolik sendrom ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili hastalıklardır⁽²³⁾. Adiponektin düzeylerindeki düşük düzeyli hipertansiyonla da ilişkilidir olduğu, normotansiflere kıyasla hipertansif kişilerde daha düşük konsantrasyonlarda dolaşımda bulunduğunu tespit edilmiştir^(41,43,44). Adiponektin düzeyleri subkutan yağ dokusundan ziyade, omental yağ dokusu tarafından belirlenir. Bu nedenle abdominal obezitesi olanlarda düzeyleri daha yüksek bulunmuştur^(41,43,44). Sağlıklı insanlarda kadınlardaki ortalama düzeyi erkeklerden yüksek bulunmuştur. Adiponektin düzeylerinin yaşla korelasyonu gösterilmiştir. Bu farklılığın pubertal gelişim sırasında, serum androjenlerinin etkisiyle olduğu varsayılmaktadır. İlginc bir şekilde Tip I Diyabetli hastalarda, zayıf kişilerde ve anoreksiklerde adiponektin düzeyleri yüksek bulunmuştur⁽²³⁾. Imagawa, Hadjadj ve Frystyk'nin arkadaşlarıyla yaptığı 3 aylık çalışmada adiponektin düzeyi Tip I Diyabetli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ve bu durumun nedeni aydınlatılamamıştır⁽⁴⁴⁾.

Adiponektinin obezitenin erken safhasında arttı 1, obezitenin uzun sürmesi halinde azaldı 1 bildirilmiştir (41). Ayrıca düzeyleri açlıkta yükselip, yemek yedikten sonra azalma göstermektedir. Postprandial bu artı ın obez ve insülin dirençli olgularda glukoz toleransını devam ettiren bir mekanizma olduğu öne sürülmüştür (41).

Adiponektinin metabolik ve kardiyovasküler açıdan koruyucu etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (41). Dolağımdaki yüksek adiponektin düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık riskinin azalması arasında güçlü bir ilişki vardır. Adipoz dokudan adiponektinin transkripsiyonunun azalması, obezite ile tip-II diyabetteki insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunmaktadır (23). Prospektif bir çalışmada, toplumdan seçilen diyabetik olmayan bireyler, tip 2 DM'li bireyler ile karşılaştırıldı ında adiponektin düzeylerinin yüksek olduğu bireylerde diyabetten bağımsız olarak miyokardiyal enfarktüs (MI) riskinin azaldığı görülmüştür (44). Koroner arter hastalığı ında plazma adiponektin seviyelerinin azaldığını destekleyen bir diğer bulgu, beyaz ırkta ve Pima Yerlileri'nde benzer VK 'ne sahip obez kişilerde en düşük adiponektin seviyelerinin KAH olan diyabetik hastalarda tespit edilmiş olmasıdır (44).

Adiponektin, aterosklerozun önlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Bu molekül, insan aort damarının hasarlı bölgesinde, makrofajların çevresinde bulunmuştur (41,42). Bu bulgu adiponektinin, endotel bariyer bozukluğunda, damar duvarında hızla biriktiğini gösterir (41-44). Adiponektin, damar duvarında birikerek TNF- üretimini baskılar, VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinde azalmaya yol açar ve monosit adezyonunu inhibe eder. Makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü engeller ve büyüme faktörlerinin uyarıcı düzey kas hücrelerinin bu bölgeye göçü ve proliferasyonunu azaltır (41,42).

Endotel disfonksiyonu ve adiponektin düzeyi arasındaki ilişki, adiponektinin AMPK ve Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B hücrelerinin (NF-kB)'nin sinyallerini düzenlemesi ve endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini artırıp, anjiyogenezisi uyarması ile olmaktadır (41). Adipoz dokunun artması proinflatuar sitokin olan TNF- 'nın salınımı artırırken, adiponektin düzeylerini düşürmektedir. Bu iki molekül NF-kB adlı nükleer transkripsiyon faktörünün uyarılmasında birbirine zıt hareket edmektedir. TNF- aracılı NF-kB uyarılması sonucu oksidatif stres, özellikle de LDL oksidasyonu ve dislipidemi indüklenir. Adiponektin, NF-kB'nin TNF-

tarafından aktivasyonunu inhibe ederek endotel üzerindeki enflamatuar etkisini baskılar⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾. Kardiyovasküler açıdan önemli olan olay, mitokondriyal oksidasyonun artmasıdır. Fosforilasyon ile düzenlenen bu durum, asetil koenzim A karboksilazı inhibe ederken, malonil koenzim A dekarboksilazı aktive etmektedir. Sonuçta, yağ asiti oksidasyonu ve ATP kazancı artmaktadır. Sonuçta, adiponektin doğrudan veya dolaylı yoldan damar endotelini etkiliyor gibi görünmektedir⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. Kısacası, düşük adiponektin düzeyleri KVVH ile ilişkilidir⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾.

Adiponektin düzeyi obez ve diyabetik bireylerin her ikisinde de azalmakla birlikte, kardiyovasküler hastalığı olanlarda daha da azalmış bulunmaktadır⁽²³⁾. Ayrıca, oksidatif stres, obez kişilerde belirgin kardiyovasküler risk oluşturmakta ve düşük adiponektin düzeyleri bu riski artırıyor gibi görünmektedir. Yapılan çalışmalarda, oksidatif stresin artmasıyla adiponektin düzeylerinin azalması arasında bir ilişki olduğu anlaşılmıştır.^(41,44) Tüm bu etkilerinden dolayı, adiponektinin erken aterosklerotik süreçte damar koruyucu özelliği olduğu söylenebilir^(23,41,44).

Tablo 6. Adiponektinin metabolik etkileri.

Adiponektinin metabolik etkileri
İnsülin duyarlılığını artırır.
Yağ asit sentezini azaltır.
Glukoneogenezi azaltır.
Antiaterosklerotik etki gösterir.
Adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır.
Makrofajlarda ester kolesterol oranını düşürür.
Makrofajlarda köpük hücre oluşumunu azaltır.
TNF- α 'nın etkilerini ve NF- κ B'yi inhibe eder.

1.4 Endotel

1.4.1 Endotelin yapısı ve fonksiyonları

Kan damarları; intima, media ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. Tek tabakadan oluşan endotel hücrelerinin altında basıncı dokusu bulunmaktadır. Endotel, damarın media tabakası ve dışındaki kan arasında fiziksel bariyer görevi görmektedir⁽⁴⁵⁾. Toplam ağırlığı 1 kg'dan fazla olan endotel, salgıladığı çok fazla sayıda mediyatör nedeniyle vücudun en büyük ve en önemli endokrin organı olarak kabul edilmektedir⁽⁴⁵⁾.

Endotel hücreleri fiziksel ve biyolojik iç ve dış uyaranlara karşı bir takım yanıtlar vermektedir. Bu uyarılardan bazıları, akım değişimlikleri, gerilim, dolaşımda bulunan bazı maddeler ve inflamatuvar mediyatörlerdir⁽⁴⁵⁾. Ayrıca endotel, bazı vazoaaktif bileşiklerin metabolize edildiği yer olması, damar duvarına antitrombojenik özellik kazandırması, vasküler tonus, geçirgenlik ve remodelingi sağlaması nedeniyle kardiyovasküler homeostazide de önemli bir rol oynamaktadır⁽⁴⁵⁾.

Damar sisteminin tonusu, endotelden salgılanan bir takım vazokonstriktör ve vazodilatatör maddeler arasındaki dengenin korunması ile sağlanır. Bu maddeler arasındaki dengenin ortadan kalkması patolojik süreçlerin tetiklenmesine neden olmaktadır. Bu görüşü ilk kez Robert Furchgott ve arkadaşları tarafından tavşan aortası üzerinde yapılan deneylerle gösterilmiştir⁽⁴⁵⁾. Dış ortamdan verilen asetilkoline sahip endotel dokusu olan damarlar vazodilatasyonla cevap verirken, endotel dokusu bozulmuş damarların vazokonstriksiyon eklemlinde cevap vermediği görülmüştür⁽⁴⁵⁾. Araştırmacılar, endotel hücresinin vazodilatatör bir molekül üretmekte olduğunu sonucuna vardılar. Furchgott bu faktörü; "endothelium derived relaxing factor" (EDRF) olarak isimlendirdi⁽⁴⁵⁾. Daha sonra, 1986 yılında Louis Ignarro tarafından, EDRF ile nitrik oksit (NO)'in gerek vazodilatatör, gerekse diğer özelliklerinin tamamen benzer olduğunu, EDRF'nin, NO olduğunu ispatlanmıştır⁽⁴⁵⁾.

Endotel hücre fonksiyonları kendi ürettiği mediyatörlerin yanı sıra dolaşımda bulunan vazodilatatör ve vazokonstriktör maddelerce de kontrol edilmektedir.

Asetilkolin ile endotel dokusundan NO salınımının gösterilmesinin ardından, bradikinin, serotonin, adenzindifosfat (ADP), adenzintrifosfat (ATP), vasopresin, endotelin, substans-P, trombin, gibi birçok farmakolojik ajanın, endotel dokusundan NO, Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EDHF), PI2 salgılatıcı gösterilmiştir⁽⁴⁵⁾. Bu ajanlar aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörlere sahiptir. Düz kas üzerindeki bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması damarda kasılmaya yol açar. Böylece, birçok vazoaaktif ajanın damar üzerine yaptığı etki, endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır. Damar içindeki endotel hasarlanmısa veya uygun şekilde işlevini görmüyorsa söz konusu ajanın damar üzerindeki etkisi vazokonstriksiyonla sonlanacaktır.

Endotel'in bazı görevlerini aşağıdaki gibi sıralamak mümkündür⁽⁴⁵⁾:

1. Vazodilatatör veya vazokonstriktör mediatörlerin salınımı ile damar tonusunun sağlanması
2. Kan dolaşımından çevre dokuya madde alıverişi sağlayan ve düzenleyen fizyolojik yarı geçirgen zar olması
3. Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin sentez ve salınması
4. Arter duvarındaki lipoproteinlerin depolasyonu ve oksidasyonu
5. Lökosit ve trombositlere trombojenik olmayan bir yüzey sağlayarak kanın akıkanlığının devam ettirilmesi
6. Bazal membranın yapısındaki kollajen ve proteoglikanların devamlılığının sağlanması
7. Yeni kan damarı oluşumu ve programlı hücre ölümünün sağlanması

Endotel özelliğini, salgılamakta olduğu bir takım maddeler aracılığıyla kazanır. Tablo 7' de endotelden kaynaklanan bazı vazoaaktif maddeler gösterilmektedir.

Tablo 7. Endotelden salınan bazı vazoaaktif maddeler.

VAZOKONSTRÜKTÖR	VAZOD LATÖR
Endotelin-1(ET-1)	Nitrik Oksit (NO)
Anjiyotensin-II	Prostasiklin (PGI2)
Endotel Kaynaklı Kasıcı Faktör	Endotel Kaynaklı Gev etici Faktör(EDRF)
Platelet Aktive Edici Faktör(PAF)	Adenozin
Tromboksan A2	Bradikinin
Prostoglandin H2	Endotel Kaynaklı Hipepolarizan Faktör (EDHF)
Serbest Radikaller	

1.4.2 Endotel disfonksiyonu ve ili kili oldu u faktörler

1.4.2.1 Endotel disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu geni kapsamlı bir terim olmasına ra men, temelde vazokonstriktör ve vazodilatör mediatörler arasındaki dengenin bozulmasını ifade eder ⁽⁴⁵⁾. Endotel disfonksiyonu, genelde endotel ba ımlı vazodilatasyondaki bozulmayı tanımlamak için kullanılmasına ra men, lökosit, trombosit ve düzenleyici maddelerle endotel arasındaki anormalliklerle; normal dı ı endotel aktivasyonuna yol açan durumları da kapsamaktadır ⁽⁴⁵⁾. Endotel disfonksiyonu, “endotel aktivasyonunun” göstergesi olup, proenflamatuar, proliferatif ve prokoagulan bir ortam yaratmaktadır ⁽⁴⁵⁾. İlk olarak 1986’da ilerlemi ateriosklerozu olan hastaların koroner arterlerinde endotel

disfonksiyonunun varlığı gösterilmiştir⁽⁴⁵⁾.

Endotel disfonksiyonunda NO düzeyinin azlığı bilinen bir durumdur. Bunun nedeni, eNOS aktivitesindeki azalma ve NO'nin biyoyararlanımının azalması olarak görülmüştür. Ayrıca inflamasyon, NO biyoyararlanımını azaltmaktadır ve CRP'nin de eNOS aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Bu durumda, endotel kaynaklı vazokonstriktörler artmaktadır⁽⁴⁶⁾. Endotele bağlı vazodilatasyonun bir önemi de, endotele bağlı gevretici faktör üretiminin bir substratı olan L-arjinin'in endotele bağlı cevap özelliğinin yanı sıra antiaterojenik özelliğinin de olduğu ortaya konmuş olmasıdır. Bu yüzden, endotel disfonksiyonu sadece erken aterosklerozun bir belirtisi olmayıp, aynı zamanda bu olayların patogenezi de dahildir⁽⁴⁷⁾.

Kronik bir endotel disfonksiyonu söz konusuysa hipertonik, aterosklerotik, iskemik ve inflame vasküler yatak için uygun zemin hazırlanmış olmaktadır. Bu uygun zeminde, vazospazm ve ödem meydana gelip, damar duvarındaki hücrelerde büyüme faktörleri ve stimulan ajanların (trombin, endotelin, interlökinler) miktarı artmaktadır. Sıvı endotel kardiyovasküler kontrolde merkezi bir rolde olup, aterosklerozun yanında sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kardiyomiyopatiler, vaskülitler gibi birçok hastalığın patogenezi de rol oynamaktadır.

Ateroskleroz inflamatuvar, immünolojik ve genetik olayların neden olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır⁽⁴⁷⁾. Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun başlangıç noktasıdır⁽⁴⁷⁾. Ateroskleroz gelişimini açıklamak amacıyla birçok hipotez ortaya sürülmüştür. Virchow; aterosklerozun, intimanın maruz kaldığı sürekli ve düşük düzeydeki hasara yanıt olarak ortaya çıkan inflamatuvar birikim olduğunu ileri sürmüştür⁽⁴⁸⁾. Rokitansky; aterom plaklarının, arter duvarının hasar gördüğü yerlerde ortaya çıkan trombüsün, düz kas hücreleriyle kaplanması sonucu olduğunu iddia etmiştir. 1973 yılında, bu iki hipotezi kapsayacak şekilde "response to injury" (hasarlanmaya cevap) hipotezi ileri sürülmüştür. Bu hipotezde esas olan, endotel hasarıdır. Bu hipotez, günümüze kadar elde edilen bilgiler çerçevesinde değerlendirilebilir ve birçok kişi tarafından kabul edilmiştir. Bu hipoteze göre, risk faktörleri endotelde vazodilatatör cevabın azalmasına yol açan kronik hasarlanma yaratır. Böylece, endotelde oluşan vazokonstriksiyon, inflamatuvar hücrelerin birikimi, düz kas hücrelerinin migrasyonu, sitokin üretiminin artması gibi olaylar aterosklerotik plak oluşumuna neden olur. Endotel disfonksiyonu, yalnız plak oluşumuna neden olan

aterosklerotik sürecin ilk basamağı olmakla kalmaz, ayrıca olu an plağın büyümesine, çatlamasına ve trombojenik olayların tetiklenmesine de neden olur⁽⁴⁹⁾. Aterosklerotik süreçte endotelden, trombositlerden, monosit ve makrofajlardan çok çeşitli kemotaktik faktörler, trombotik faktörler, adhezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır⁽⁴⁹⁾.

Salıklı endotelde asetilkolin, NO salınımını uyarak vazodilatasyon ve kan akımını artırma neden olurken; endotel disfonksiyonu varlığında direkt olarak damar düz kas hücrelerini uyarır ve vazokonstriksiyona yol açar. Bu durum “paradoks vazokonstriksiyon” olarak adlandırılır. Ateroskleroz ve KAH risk faktörleri olan hastaların (hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, sigara) asetilkoline cevabı azalmış veya tamamen ortadan kalkmıştır⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾. Ateroskleroz ayrıca asetilkolinle indüklenen koroner kan akımını da bozmaktadır⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾.

Son 20 yılda yapılan çalışmalarla, endotel fonksiyonlarındaki bozulmanın, ateroskleroz gelişimi, akabinde aterosklerotik plakların ve en sonunda aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişiminde ana etken olduğu anlaşılmıştır^(47,48). Endotel disfonksiyonu durumunda lipid ve lökositlerin endoteli etkilemesi sonucu ortaya çıkan inflamatuvar cevap ve daha sonrasında olu an aterom plağı ile ilk basamak olan yağlı çizgilenmeler olmaktadır. Eğer bu durum devam ederse yağlı çizgilenmeler büyümeye devam etmekte, plakta oluacak yırtıklar trombogenez için uygun ortam oluşturup damar tıkanıklığına ve aterosklerozun komplike olmasına neden olmaktadır^(47,48).

Endotel disfonksiyonu özellikle koroner arterlerdeki aterosklerozun komplike olmasında önemli rol oynamaktadır ve bu durum kardiyovasküler olay riskini artırmaktadır^(47,48). Endotel disfonksiyonunun sadece koroner arterlere sınırlı bir durum olmadığını göstermek için, asetilkolinin intrakoroner infüzyonu sonrası epikardial koroner arterlerde olu an vasodilatasyon ile brakial arterdeki akım ile uyarılan vasodilatasyonun orantılı olup olmadığını araştırmış ve endotel disfonksiyonunun sistemik etki gösterdiği kanıtlanmıştır^(47,48). Ayrıca endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz durumlarının ‘inflamatuvar’ bir hastalık olduğu ve C-reaktif proteinin (CRP) serumda yükselmesinin koroner ateroskleroz için bir ön belirleyici olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur⁽⁴⁶⁾.

Ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar ile ili kili risk faktörlerin ço unun endotel disfonksiyonu ile ili kili oldu u bulunmu tur ^(47,48). Bu noktada, ateroskleroz geli iminde önemli rolü olan endotel disfonksiyonu, tüm risk faktörlerinin bulu tu u ortak nokta olarak kabul edilmektedir ⁽⁵⁰⁾. Hiperlipidemi, hipertansiyon, ya lılık, obezite, metabolik sendrom, insülin direnci, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri reaktif oksijen ürünleri ve artmı oksidatif stres ile ili kilidir ⁽⁵⁰⁾. Reaktif oksijen ürünleri, NO ile reaksiyona girerek NO'nun vasküler biyoyararlanımını azaltır ve hücre hasarını tetiklerler ⁽⁴²⁾. Artmı oksidatif stres, endotel disfonksiyonunun patogenezindeki ana mekanizma olarak kabul edilmektedir.

Tablo 8. Endotel Disfonksiyonu Risk Faktörleri.

Endotel Disfonksiyonu Risk Faktörleri	
Cinsiyet	Ailede KAH Öyküsü
Ya	Ailede DM Öyküsü
Ateroskleroz	Sigara
Menopoz/ Hormonal Faktörler	Dislipidemi
Enfeksiyon	Obezite
Bazı ilaçlar	Metabolik Sendrom
Stres	nsülin Direnci
Dü ük Do um A ırlı ı	Diyabetes Mellitus
Hiperhomosisteinemi	Hipertansiyon

Endotel disfonksiyonunu azaltmaya yönelik yapılan çalı malar son yıllarda giderek artmaktadır. İmkiye dek endotel disfonksiyonunu düzeltmek için yapılan giri imlerin ço unda hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigaranın bırakılması, fiziksel aktivitenin artırılması, kilo verme, diyabetes mellitus, insülin direnci ve metabolik sendrom gibi e lik eden metabolik anormalliklerin düzeltilmesi gibi endotel hasarına neden olan risk faktörleri hedef alınmı tur ⁽⁵¹⁾. Vasküler korumayı sa lamak için çe itli farmakolojik ajanlar kullanılmı tur. Bunların dı nda anjiyogenezi hedef alan tedavi

çalı maları da devam etmektedir. Yakın gelecekte yararlı oldu u kanıtlanabilen anti-anjiyojenik ajanlar da endotel disfonksiyonunu düzeltmede kullanılabilir⁽⁵¹⁾.

Sonuç olarak, endotel hücreleri salgıladı ı ve salgılanan birçok mediyatör tarafından etkilenecek çe itli sonuçlar do uracak farklı metabolik olaylara yol açmaktadır. E er fizyolojik olarak herhangi bir aksaklık olmazsa bu i leyi , vücut lehine olup damarların korunması, kan akı düzeninde normallik ve azalan kardiyovasküler risk faktörleri gibi olumlu etkilere sahiptir. Ancak mediyatörlerin salgılanmasındaki aksaklıklar, damarda meydana gelen çe itli inflamasyonlar, kronik hastalıklar ve ya am tarzı, endotel disfonksiyonu olu umu ve geli iminde etkili olarak vücut için olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Olu an endotel bozuklu unun en önemli sonuçlarından olan ateroskleroz, damar çeperinde meydana gelen plakların geli mesi sonucu olu an kardiyovasküler bir hastalıktır. Vücut için önemli fizyolojik etkilere sahip olan endotel fonksiyonlarının düzgün i leyebilmesi için düzenli ve dengeli beslenme, normal vücut a ırlı mını koruma, sigara kullanmama, mevcut metabolik ve kronik rahatsızlıklar için uygun olan tedaviyi uygulama ve sedanter bir ya amdan kaçınmak gerekmektedir.

1.4.2.2 Endotel Disfonksiyonu Tanı Yöntemleri

Endotel disfonksiyonunun, ateroskleroz ve kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile olan yakın ili kisi, erken evrede tanı konmasının önemini gündeme getirmi tir. Endotel disfonksiyonuna erken te his konabilmesi için altın standart yöntem vazoaktif maddelerin intrakoronar ya da intrabakiyal infüzyonu gibi invaziv yöntemler olmasına ra men, bu yöntemlerle median sinir veya brakiyal arter zedelenmesi gibi riskler bulunmaktadır. Ayrıca invaziv yöntemler do aları gere i, tekrarlanabilir ve kıyaslanabilirlikten uzaktır. Endotel disfonksiyonunu tespit edecek olan yöntemin ideal olarak, güvenilir, non-invaziv, kolay ula ılabilir, tekrar edilebilir, tedaviye yanıtı de erlendirebilir, subklinik ateroskleroza ve riski belirleyebilir bir yöntem olması gerekir. Ayrıca, endotel disfonksiyonu tek formda kar ıla ılan bir olay olmadı ı için aterojenik endoteli birden fazla özelli i ile de erlendirebilmelidir. u an pratikte böyle bir test var olmamakla birlikte, çalı malar endotel ba ımlı vazoaktivite ve endotel fonksiyonlarının dola an belirteçleri üzerine yo unla mı tır. Endotel disfonksiyonu

tanısı için, “endotele ba lı vazodilatatör yanıtın” veya endotelden salınan hücrel ve moleküler ürün düzeylerinin ölçümünün tanı testi olarak kullanılabilce i dü ünülmü tür. Buna ek olarak kıyaslanabilir sonuçları olan ve tekrarlanabilir birçok non-invaziv teknik geli tirilmi tir ⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. Endotel disfonksiyonu fonksiyonel testlerle ya da kan veya idrardaki belirteçlerle de erlendirilebilmektedir (tablo 24) ^(45,52-54).

Tablo 9. Endotel Disfonksiyonu Tanı Yöntemleri.

➤ **Plazma ve idrarda Nitrik oksit (NO) ve metabolitlerinin direkt olarak tespiti**

➤ **NO’e ba lı vazomotor aktivitenin bazı fonksiyonel testler ile ölçülmesi:**

- ✓ invazif koroner testi
- ✓ invazif ön kol testi: Plestismografi metodu
- ✓ Noninvazif koroner testi: Pozitron emisyon tomografi (PET)
- ✓ Noninvazif ultrason metodu: Akım ba ımlı vazodilatasyon

➤ **Endotel fonksiyonunun dola ımdaki belirteçleri:**

Asimetrik dimetilarginin (NOS’ın endojen inhibitörü)

- ✓ Endotelin -1 (ET-1)
- ✓ Von Willebrand Faktör (vWF)
- ✓ Doku tipi plazminojen aktivatör (t-PA)
- ✓ Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)

➤ **Adhezyon molekülleri:**

- ✓ Hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1)
- ✓ Vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM)
- ✓ Trombosit endotelial hücre adhezyon molekülü (PECAM-1)
- ✓ E-selektin
- ✓ P-selektin

1.4.2.3 Obezite ve endotel disfonksiyonu

Obezite, HT, DM, insülin direnci, dislipidemi, kalp yetmezliği, inme ve koroner arter hastalığına neden olarak morbidite ve mortalitede artıya yol açan önemli bir sağlık problemidir⁽⁵⁵⁾. Tek başına obezite diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür⁽⁷⁾. Obezite, standart risk faktörlerinin ötesinde, endotel fonksiyonlarında önemli bir bozulmaya yol açar. Obezitenin temel özelliği, kronik, subklinik, düşük dereceli inflamasyonla karakterize, giderek artan bir hastalık durumunu temsil etmesidir. Obezitedeki kronik inflamasyonun mekanizması tam aydınlatılmı olmamakla birlikte, kardiyovasküler hastalıkların temelinde yatan endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik mekanizmalarla ilişkili gibi görünmektedir⁽⁵⁶⁾.

Obez hastalarda endotel disfonksiyonunun gelişmesinde adipoz doku anahtar rol oynamaktadır⁽⁷⁾. Adiposit hipertrofisi ile ilişkili diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri hücre disfonksiyonu üzerine etkili olmaktadır. Adipositlerde depolanan çok miktarda lipid, hücredeki endoplazmik retikulum ve mitokondri fonksiyonlarında bozulmaya yol açmaktadır. Böylece inflamasyon durumu, insülin direnci ve serbest yağ asitlerinin fazla üretimi, sistemik ve hücreSEL bozukluklara neden olmaktadır⁽⁵⁷⁾.

Artmış yağ kütlesi, insülin direnci ve endotel disfonksiyonuna yol açan kardiyovasküler risk faktörlerinin artışı ile ilişkilidir⁽⁵⁸⁾. Obezitede henüz aterosklerozun tıkayıcı lezyonu gelişmeden önce ilk bulgusu endotel disfonksiyonudur⁽⁵⁸⁾. Obez yetkinlerde, koroner ve periferik arterlerde endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma saptanmıştır. Büyük bir çalışmada olan Framingham Kalp Çalışmasında, VK ile brakial arter akım aracılı dilatasyon arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır⁽⁷⁾. Aynı şekilde bulguları olan benzer bir çalışmada İspanyol kadınlarda da yapılmıştır⁽⁷⁾. Başka birkaç küçük çalışmada ise, abdominal obezite, vasküler fenotipi belirlemede daha etkili bulunmuştur. Fazla kilolu erişkinlerle yapılan 3 farklı çalışmada VK ve metabolik parametrelerle akım aracılı dilatasyon arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾. İleri görüntüleme çalışmalarında, bütin BT ve USG' de visceral yağ dokusu fazla olan kişilerde vazoreaktivite azalması ile bağımsız bir ilişki saptanmıştır⁽⁶²⁾. Tüm bu çalışmalar, adipoz doku artışına bağlı arteriyel vasküler hemostazda

bozulma ve KVH riskinde artı n, obezitenin derecesi ile ili kili oldu unu göstermi tir.

Obezitede aterojenik uyarı sonucu endotel hücre yüzeyi aktif hale gelip, selektinler, VCAM-1, ICAM-1, Monosit Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) gibi moleküllerin ekspresyonu artmakta, subintimal monosit infiltrasyonu ve köpük hücre olu umuna neden olmaktadır ⁽⁶³⁾. Bu süreç aterosklerozda önemli olan ilk olaydır ve transkripsiyonel olarak NfKB ile düzenlenen kronik inflamasyon mekanizmalarını içerir. Damar duvarında geli en bu inflamatuvar yanıtlar, aterosklerotik lezyonun geli imine, plak rüptürüne ve akut koroner sendromun patogenezeine yol açmaktadır ⁽⁶³⁾. Plak stabilizasyonunun azalması, plak rüptürü, tromboz, NO aracılı endotel ba ımlı vazodilatasyonun bozulması gibi patolojik süreçler, IL-6, TNF-Alfa gibi lokal olarak salınan sitokinlerin, nötrofil, monosit ve T hücre aktivasyonu ve köpük hücre olu umunu uyarmasıyla olu maktadır. Ayrıca CRP, IL-6, hücre adezyon molekülleri gibi inflamasyon markerlarının plazmadaki artı nı insülin direnci ve obezite ile pozitif korelasyon göstermektedir ⁽⁶⁴⁾.

Obez fare modellerinde, makrofaj infiltrasyonu ve artımı immün aktivite insülin direnci ile ili kili bulunmu tur. Bu hayvan modelleri, lokal sitokinler ve adipositlerin, obezitedeki kronik inflamasyonla ili kili oldu unu göstermi tir ⁽⁶⁴⁾. Yine ya dokusundan salınan anjiotensinojen ve PAI-1'in tromboza e ilim yaratması bu tezi destekler niteliktedir ⁽⁶⁵⁾. Ayrıca endotel fonksiyonunu bozan insülin direncine neden olan serbest ya asitleri adipoz dokudan salınmaktadır ve bu serbest ya asitleri eNOS aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır ⁽⁶⁵⁾. Ba ka bir mekanizmada ise, obezlerdeki azalmı NO aktivitesinin artımı serbest oksijen radikalleri ile ili kili olabilece i yönündedir. Artımı oksidatif stres ve superoksit üretimi; ateroskleroz ile ili kili bulunmu tur. Ateroskleroz ve DM'de damar duvarında, reaktif oksijen radikalleri (ROS) üretiminin artı nı, LDL oksidasyonu ve NO aktivitesinin inhibisyonu gösterilmi tir ⁽⁶⁵⁾. Obez farelerde adiposit kültürü çalı maları, oksidatif stres ve nikotinamide adenin dinukleotid fosfat oksidaz (NADPH oxidase) aktivitesindeki artmayla, adipokin üretimindeki anormalli in iç içe oldu unu göstermi tir ⁽⁶⁵⁾. Obezite parametreleri ve sistemik lipid peroksidasyon belirteci olan F2-isoprostone konsantrasyonu arasındaki pozitif ili ki patofizyolojik ba lantıyı destekleyen bir bulgudur ⁽⁶⁶⁾.

Vücut kitle indeksi ve fibrinojen düzeyleri arasında ba ımsız pozitif bir korelasyon gözlenmi tir. Fibrinojenin bel-kalça oranı ve di er metabolik sendrom bile enleri ile de ili kisi oldu u gösterilmi tir. Artımı fibrinojen düzeyleri aterosklerotik koroner kalp hastalılı ı için ba ımsız bir risk faktörüdür ve obez hastalardaki artımı kardiyovasküler mortalite prevalansını kısmen açıklayabilir. Faktör 7, von Willebrand faktör ve VK arasında pozitif bir korelasyon oldu u gösterilmi tir. İginç bir ekilde, obezitede antitrombin 3 aktivitesinde de i iklik gözlenmezken, protein C düzeylerinin arttı ı görülmü tür. nsülin direncinde ve obezitede gözlenen fibrinolitik sistemdeki defektin aterosklerotik lezyonların geli mesi ve ilerlemesinde önemli bir basamak oldu u iddia edilmektedir. Bu iddiayı destekleyen kanıt ise plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI- 1) antijeninin düzeylerinin artıp, doku plazminojen aktivatörünün (tPA) düzeylerinin azalmasıdır. VK ve PAI-1 arasında direkt bir ili ki oldu u gösterilmi tir. Aynı zamanda PAI-1, insülin direncinin ve abdominal obezitenin derecesi ile yakından ili kilidir ⁽⁶⁵⁾. Metabolik sendromdaki en önemli olayın fibrinolitik sistemde meydana getirdi i bir defekt oldu u sanılmaktadır ⁽⁶⁶⁾. PAI-1 üretiminin adipoz doku, özellikle de visseral ya dokusu oldu u yapılan çalı malarla gösterilmi tir. Visseral ya dokusu tarafından yapılan bu a ırı PAI-1 üretimi aterojenik süreci kısmen açıklayabilmektedir ⁽⁶⁵⁾. VLDL ve reseptörünün VLDL aracılı PAI-1 ekspresyonundaki rolü in vitro çalı malarla kanıtlanmı tir.

Sonuçta obezite, kardiyovasküler hastalıklarla ili kili genel bir sa lık problemidir ve ateroskleroz geli iminde; kan basıncında anormallik, glukoz metabolizması ve lipid profilinde bozulma, insülin direnci, bozulmu adipokin salgısı, artımı serbest oksijen radikalleri, protrombozis ve inflamasyon gibi birkaç mekanizma birden rol alıyor olabilir. Tüm bu faktörlerin, ateroskleroz geli iminde öncü lezyon olan endotel disfonksiyonu geli iminde payı mevcuttur ⁽⁷⁾. Primer korumaya yönelik kontrollü kilo verimi ile tüm bu faktörlerde ve dolayısıyla endotel fonksiyonlarında düzelme sa lanabilmektedir.

1.5 High Sensitive-C Reactive Protein (hsCRP)

C-Reaktif Protein (CRP), ilk kez 1930 yılında, akut pnömokok pnömonisi tanılı hastaların kanında Streptococcus pneumonia'nın hücre duvarındaki C-polisakkarite

ba lanabilen bir madde olarak tanımlanmış ve 1941 yılında protein yapıda olduğu anlaşıp CRP olarak adlandırılmıştır ⁽⁶⁷⁾. CRP'yi 0.2 mg/L duyarlılıkla ölçebilen testlere hsCRP denir.

Karaci erde sentez edilen, insanlarda, enfeksiyon ve doku zedelenmesinin akut dönemde IL-6'ya yanıt olarak karaci er hücresinde üretilen CRP be alt birimden oluşan bir akut faz proteindir. IL-6 ve diğer sitokinlerin kaynağı ise adipoz doku ve aterosklerotik lezyondaki inflamatuvar hücrelerdir ⁽⁶⁴⁾. nflamatuvar yanıtın akut fazı, herhangi bir uyarana karşı ani şekilde başlatılan de i ikliklerle karakterizedir. CRP nonspesifik bir laboratuvar bulgusudur. Karaci er fonksiyonu normal olan kişilerde serum CRP düzeyi inflamatuvar aktivasyonu gösteren iyi bir parametredir ve enfeksiyon, doku hasarlanması ve inflamasyon durumlarında karaci erde üretimi uyarılmaktadır ^(68,69). Serumdaki konsantrasyonu, IL-6 ve TNF- seviyeleri ile ilişkilidir ^(68,69). Sağlıklı kişilerde serum CRP düzeyi 0,5 ng/dL gibi çok düşük konsantrasyonlarda bulunurken, inflamasyon, enfeksiyon ve travma durumlarında serum düzeyi artmaktadır ⁽⁶⁹⁾. CRP ayrıca; ileri yaş, obezite, sigara içimi, hipertansiyon, sedanter yaşam, artmış homosistein düzeyleri, plazma trigliserid düzeyi yüksekliği ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin artışı ile de yükselmektedir ⁽⁶⁹⁾.

Tablo 10. CRP düzeyini artıran faktörler.

CRP düzeyini artıran faktörler
Enfeksiyon
Kronik inflamasyon
Obezite
Travma
Yaş
Sigara kullanımı
Diyabetes Mellitus
Hormon replasman tedavisi

1.5.1 Obezite ve hsCRP ili kisi

Obezitede proinflatuar bir durum söz konusudur. Obezite ile artımı CRP düzeyi arasındaki ili ki 1999 yılında yapılan bir çalı mada saptanmı tır ⁽⁷⁰⁾. Yapılan çalı malarda, obez hastalarda dü ük kalorili diyete ba lanmasından 4 hafta sonra inflamasyonla ili kili moleküllerin düzeyinin azaldı ı; anti-inflatuar molekül düzeylerinin ise arttı ı gösterilmi tir ⁽⁷⁰⁾. VK ölçümlerine göre fazla kilolu ve obez ki ilerde dü ük dereceli bir sistemik inflamasyonun varlı ı belirlenmi , bu ki ilerdeki artımı olan ya dokusu tarafından sentez edilen IL-6 ba ta olmak üzere IL-1 ve TNF- 'nın karaci erden CRP yapımını stimüle etti i ileri sürülmü tür ⁽⁷⁰⁾. Konuyla ilgili yapılan çalı malarda, özellikle visseral ya dokusunun arttı ı abdominal obeziteli bireylerde adiponektin düzeylerinin azaldı ı, IL-1, IL-6 ve TNF- ile beraber CRP konsantrasyonlarının arttı ı bulunmu tur ⁽⁷⁰⁾.

Obezitede CRP de erlerinin arttı ına dair yapılan çok sayıda çalı ma mevcuttur. Bu çalı malardan biri, 2001 yılında Chambers ve arkadaş larının Do u Asyalı 35-60 ya arası, 1025 sa lıklı ki ide insülin direnci, abdominal obezite ve CRP düzeyini kar ıla tırmak amaçlı yaptıkları çalı madır ⁽⁷¹⁾. Bu çalı mada insülin direnci ve abdominal obezitesi olan ki ilerde CRP düzeylerinin anlamlı derecede yüksek oldu u saptanmı tır ⁽⁷¹⁾. Buna ba lı olarak da CRP düzeyi ile KVH arasında anlamlı bir korelasyon olabilece i gösterilmi tir ⁽⁷¹⁾. Ford ve arkadaş larının yapmı oldu u ba ka bir çalı mada ise, 17-39 ya arası sa lıklı yeti kinlerde hs-CRP ile VK ve BKO arasında korelasyon saptanmı tır ⁽⁷²⁾. Eren ve ark. 50 sa lıklı yeti kinde yaptıkları çalı mada abdominal obezite göstergesi olan bel çevresi ölçümü ile CRP düzeyleri arasında orta derecede pozitif korelasyon saptamı tır ⁽⁷³⁾. Yine son olarak Bozdemir ve arkadaş larının 49 sa lıklı yeti kini aldıkları çalı mada, denekler VK ve BKO'ya göre sınıflandırılmı , VK ile CRP düzeyleri arasında anlamlı ili ki saptanmı tır ⁽⁷⁴⁾. Lemiuev ve arkadaş ları ise, sa lıklı asemptomatik bireylerde kan CRP düzeyleri ile adipozite ve insülin direnci arasında anlamlı bir ili kinin varlı ını gösterirken, plazma lipoprotein profili ve CRP arasında bir ili ki saptamamı lardır ⁽⁷⁵⁾.

1.5.2 hs-CRP ve KVH ili kisi

CRP'nin, KAH ve AKS'li hastalarda enflamasyonun duyarlı bir göstergesi oldu u, hem kararlı hem de kararsız anjinalarda serum düzeylerinin sa lıklı ki ilerden yüksek bulundu u bilinmektedir ⁽⁷⁶⁾. Amerikan Kalp Derne i'nin önermesine göre >3 mg/L olan serum hsCRP de erleri KAH açısından yüksek risk olarak tanımlanmaktadır ⁽⁷⁶⁾. Ayrıca yüksek CRP düzeylerinin KAH olanlarda uzun süreli risk de erlendirmesinde ve prognozun belirlenmesinde, kardiyovasküler olayları öngörmede LDL-kolesterol dahil tüm di er markerlardan daha güçlü bir belirleyici oldu u görü ü mevcuttur ⁽⁷⁷⁾.

Haverkate F. ve arkada ları iki yıl boyunca izledikleri 2121 anjinalı hastada CRP düzeylerinin 3.6 mg/dl'nin üzerinde oldu u zaman koroner olay görülme riskinin iki kat arttı nı tespit etmi lerdir. Çok sayıda çalı mada, kardiyovasküler olay görülme riskinin CRP düzeyi yüksek olanlarda 2-4 kat daha fazla oldu u gösterilmi tir ⁽⁷⁷⁾. Ridker ve arkada ları 1997 yılında yaptıkları bir çalı mada sa lıklı erkeklerdeki bazal CRP düzeyi yüksekli inin, ileride geli ebilecek miyokard infarktüsü ve inmenin habercisi olabilece ini ve bu etkisinin risk faktörlerinden ba ımsız olarak gerçekte ti ini rapor etmi lerdir ⁽⁷⁸⁾. Bu çalı manın ba ka bir bulgusu ise, CRP de erlerinin yüksek oldu u grupta asetil salisilik asit kullanımının kardiyovasküler olayları azalttı nı göstermesidir ⁽⁷⁸⁾. Aynı ara tırmacılar tarafından yapılan ba ka bir çalı mada, serum LDL kolesterolü yüksek olmayan, ancak CRP düzeyleri yüksek olan ki ilerde bir statin türevi olan lovastatin kullanımının kardiyovasküler olayları engelleyebilece ini göstermi ler, akut koroner olayların önlenmesi amacıyla statin ba lanmasında CRP düzeylerinin ölçüt olarak alınabilece ini belirtmi lerdir ⁽⁷⁸⁾. Ba ka bir çalı mada, konomidis ve arkada ları stabil anjina pektorisli hastalarda serum CRP ve IL-6 düzeylerini kontrol grubuna oranla daha yüksek bulmu lar, ve asetilsalisilik asit kullanımı sonucu bu de erlerde dü me saptamı lardır ⁽⁷⁹⁾. Toshihisa ve arkada ları ise, çalı malarında akut miyokard infarktüsünde kardiyak rüptür, sol ventrikül anevrizması geli mesi ve bir yıllık mortalitenin göstergesi olarak yüksek CRP düzeylerini i aret etmi tir ⁽⁸⁰⁾. Retterstol ve arkada ları da, erken ya ta miyokard infarktüsü geçirenlerde on yıllık takip sonunda kardiyovasküler olaylar ve ölüm için CRP'nin kuvvetli bir haberci olabilece ini belirtmi lerdir ⁽⁸¹⁾.

imdiye kadar yapılan tüm çalı malar ele alındı nda, CRP'nin kardiyovasküler olaylarla olan yakın ili kisini açıklamaya çalı an iki farklı görü olu mu tur. İlk görü CRP'nin dolaylı yoldan kardiyovasküler risk faktörü oldu u yönündedir. Bu görü e göre CRP esasen, patojen etkenler ile koroner arterlerde olu an inflamasyonu, aterosklerozun iddetini, miyokard iskemisi veya nekrozunu veya dola ımdaki proinflamatuvar sitokinleri (IL-6 gibi) yansıtan bir markerdir. Yani CRP aslında bir sonuçtur. İkinci görü ise CRP'nin bizzat kendisi koroner arterlerde komplemanı aktive ederek patogeneizde rol oynamaktadır, yani burada CRP nedendir ⁽⁸²⁾. İkinci görü dayana ını akut miyokard infarktüsünden dolayı ölenlerde yapılan bir doku çalı masında CRP'nin hasarlı miyokardda kompleman sisteminin C3 ve C4 fragmanları ile aynı lokalizasyonda saptanmasından ve ba ka bir çalı mada ise klasik kompleman yolunun blokajının iskemi ve reperfüzyon hasarını önledi inin gösterilmesinden almaktadır ⁽⁸³⁾. Ayrıca artan CRP'nin plazma LDL ve VLDL ile kompleks olu turarak, klasik kompleman yolunu aktifledi i, CRP'nin makrofajlar içine LDL-K'leri alarak köpük hücrelere dönü ümünü sa ladı ı, doku faktörü üretimini uyardı ı, bu nedenle prokoagülan ve proinflamatuvar bir etki olu turdu u bildirilmi tir ⁽⁸²⁾. Bu nedenle de CRP, bir vasküler inflamasyon belirteci olarak dikkate de erdir ⁽⁸²⁾.

Tablo 11. Amerikan Kalp Birli inin (AHA) CRP düzeylerine göre kardiyovasküler hastalık risk sınıflaması.

hs-CRP de erlerine Göre KVH Risk Sınıflaması
hs-CRP<1.0 mg/L= Dü ük risk
hs-CRP 1-3 mg/L= Orta risk
hs-CRP>3 mg/L= Yüksek risk

1.6 Kardiyovasküler Risk Değerlendirmede CIMT

Koroner arter hastalığı, tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Koroner arterler aterosklerozun en ciddi tutulum yeri olup, ateroskleroz klinik bulgu vermeye başladığında genellikle ileri safhaya ilerlemiştir ve bu amaçla tedavisi zorlaşmakta olup çoğunlukla palyatif tedaviyi kapsamaktadır. Aterosklerozu, henüz plak oluşumundan önce tespit etmek ve hastalığın yaygınlığını belirlemek önem arz etmektedir. Bu amaçla son yıllarda aterosklerozun erken tanısını koyabilmek için damardaki fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri göstermeye yönelik çalışmalar hız kazanmıştır.

Aterosklerozun erken dönemde saptanabilmesi için, B-mod, yüksek çözünürlüklü ultrasonografi cihazları ile arterlerin intima media kalınlığının (IMT) ölçülmesi, henüz plak oluşmadan arter duvarındaki değişiklikleri gösteren ucuz, güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntem olduğundan, son yıllarda oldukça popüler hale gelmiştir⁽⁸⁴⁾. IMT ölçümü için ortak karotis arter, internal karotis arter, eksternal karotis arter, karotid topuz, femoral arter ve abdominal aorta kullanılmaktadır⁽⁸⁴⁾. Bu amaçla en sık kullanılan yer karotis arterlerdir⁽⁸⁴⁾. Karotis arter, yüzeysel yerleşimi olması, kolay görüntülenebilmesi, büyük olması ve hareketsiz olması sebebiyle periferik arter sistemi incelenmesi için en ideal özelliklere sahiptir⁽⁸⁴⁾. Ayrıca aterosklerotik risk faktörleri ile çok iyi korelasyon göstermektedir⁽⁸⁴⁾. CIMT'nin erken ya da aterosklerozun iyi bir göstergesi olduğu, miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalıkları ile pozitif korelasyon gösterdiği yapılan çok sayıda çalışmada gösterilmiştir⁽⁸⁴⁾.

Arteriyel duvar değişiklikleri yaygın intimal kalınlaşma ile başlamaktadır. Bu artışın yaşı, vücut yağ oranı, VK, kan basıncı, açlık kan şekeri, insülin direnci, dislipidemi ve kronik inflamasyon ile ilişkili olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir^(85,86). Bu dönemdeki değişiklikler iki boyutlu B-Mod ultrasonografi ile değerlendirilmektedir. Bu teknik, aterosklerotik değişikliklere ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiografinin veya manyetik rezonans görüntülemenin vermediği bulguları da sağlar^(85,86). Ayrıca yüksek çözünürlüklü B-mod ultrasonografi ile arteriyel duvarda meydana gelen değişiklikleri göstermek hem kolay uygulanabilen, invaziv olmayan, hem de ucuz ve güvenilir bir yöntemdir⁽⁸⁶⁾.

CIMT ölçüm yöntemi, standardize edilmeye çalışılan ve giderek kullanımı yaygınlaşan bir yöntemdir. En sık kullanılan yöntem intima ve media kalınlığının toplam ölçümüdür⁽⁸⁴⁾. Damarın görüntülenmesi şu şekilde olmaktadır: transdüserle yakın olan taraf damarın ön duvarı, transdüserden uzak olan taraf damarın arka duvarı olarak kabul edilmektedir. Çalışmaların çoğunda arka duvar kullanılmakta ve hem sağdan hem soldan birkaç ölçüm yapılarak ortalamaları alınmaktadır⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾. Başlangıçta karotis arterlerdeki plaklar da incelemeye dahil edilmiştir. Ancak plakların değerlendirilmesinin imkanı yapan kıvrımlı olması ve niceliksel olarak yapılması nedeniyle, daha sonraki çalışmalarda dikkatli olmuştur. Mevcut kabul gören görüş aterosklerotik plak olan bölgelerden ölçüm yapılmaması yönündedir⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾. Plak oluşumu şöyle tarif edilmiştir; plak fokal bir oluşumdur, lümen içine doğru en az 0.5 mm veya ölçülen CIMT'in en %50'si kadar büyüme gösterir. Ayrıca media-adventisya sınırı ile intima-lümen sınırı arasında yapılan ölçümün 1.5 mm'nin üzerinde olması plak formasyonu lehine yorumlanmaktadır⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾.

Ateroskleroz ile ilişkili bilinen ve yaşla da artışı gösteren CIMT'in kesin olarak tanımlanmamakla ve toplumdan topluma fark göstermekle birlikte genel popülasyonda ortalama değerleri 0.4 – 1.0 mm arasında değişmektedir ve senelik ortalama 0.01 – 0.03 mm artışı görülmektedir⁽⁸⁶⁾. Depairon ve ark. 20-60 yaş arası kardiyovasküler risk faktörleri olmayan sağlıklı bireylerde, CIMT'ı kadınlarda 0.556 mm, erkeklerde ise 0.573 mm olarak ölçmüştür. CIMT artışı yıllık kadınlarda 0.018 mm ve erkeklerde 0.034 mm olarak bildirilmiştir⁽⁸⁶⁾. Youn ve ark. normal CIMT'ı bulmak için 40-70 yaş arasındaki Koreli sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmaları; CIMT'ı 40-49, 50-59, ve 60-70 yaş aralıklarında erkekler için 0.55 mm, 0.59 mm ve 0.66 mm; kadınlar için de 0.48 mm, 0.55 mm ve 0.63 mm bulmuşlardır⁽⁸⁶⁾. Ören ve ark. 27-30 yaşları arasındaki gençlerde yaptıkları çalışmada ortalama CIMT değerlerini erkeklerde 0.49 mm, kadınlarda 0.48 mm bulmuşlardır⁽⁸⁶⁾. Beir ve ark. 20-79 yaş arası 151 risk faktörü taşımayan bireyde ortalama CIMT değerlerini erkeklerde 0.458 ± 0.116 mm ve kadınlarda 0.470 ± 0.104 mm. olarak ölçmüştür⁽⁸⁶⁾. Tosetto ve ark. CIMT'ı erkeklerde 0.88 mm, kadınlarda ise 0.89 mm ölçmüşlerdir⁽⁸⁶⁾. Stein ve ark. etnik kökeni değerlendirerek yaptıkları çalışmada ortalama CIMT değerini 0.665 mm bulmuşlardır⁽⁸⁶⁾.

Sa lıklı eri kinlerde ya , visseral ya kitlesi, açlık kan ekeri, total kolesterol ve LDL kolesterol gibi aterosklerozun majör riskleri ile korelasyon saptanan CIMT'ın subklinik ateroskleroz ve gelecekteki kardiyovasküler risk yükünü ölçmede de erli bir test oldu u dü ünülmektedir. ARYA çalı masında 27-30 ya arasında 750 sa lıklı gençte aterosklerotik risk faktörleri ile CIMT arasındaki ili ki incelenmi tir ⁽⁸⁶⁾. Bu çalı maya göre, ya VK , kan basıncı, hiperlipidemi ile CIMT arasında pozitif bir korelasyon bulunmu tur. Youn ve ark. nın 40-70 ya ları arasındaki 433 bireyde yaptıkları çalı malarında sa lıklı bireylerde CIMT'ın ya , artımı VK , erkek cinsiyet, yüksek LDL kolesterol seviyeleri ve DM ile korelasyon gösterdi i tespit edilmi tir ⁽⁸⁶⁾.

Obezitede CIMT de erlerinin arttı mı gösteren eri kin ve çocuklarda yapılmı çok sayıda çalı ma mevcuttur. Woo ve ark. tarafından yapılan 36 obez çocuk ile 36 sa lıklı çocu u kar ıla tıran bir çalı mada obez çocuklarda anlamlı olarak CIMT artı ı saptanmı tir ⁽⁹⁰⁾. Ayrıca bu çalı mada CIMT ve endotel difonksiyonunun düzgün egzersiz ve diyet ile gerileyebildi i gösterilmi tir ⁽⁹⁰⁾.

1.7 Endocan

İlk olarak 1996 yılında, Lassalle ve ark. tarafından insan umbilikal ven endotel hücre kültüründe (HUVEC) cDNA kütüphanesinden klonlanan yeni bir insan endotel hücre-özel molekülü olarak tanımlanan ESM-1, 5. kromozomun uzun kolunun (5q11.2) proksimal kısmında bulunan esm adlı tek bir genin ürünüdür. Esm geni 552 bp okunma çerçevesine sahip, 2 intron tarafından bölünmü 3 ekzondan olu ur. Transkripsiyonel kontrol Esm' nin 5' yan kısmında tipik TATA bölgesi ve birçok tahmini Ets, Hhex ve CRE benzeri motifler içeren transkripsiyonel ba lanma noktaları bulunan 3888 bp lik bir promoter ile sa lama alınmı tir ⁽¹¹⁾.

2001 yılında Becharid ve arkadaşları ESM-1'in sakkarid yapısının 50 kDa dermatan sülfat yapısında bir proteoglikan (PG) oldu unu gösterdi ve dolayısıyla endocan olarak adlandırılmaya ba landı. PG ailesinin di er üyeleri gibi, endocan da bir cor proteini ve sakkarit kısmıyla kovalent olarak ba lı bulunmaktadır. Cor protein 165 aminoasit içermektedir. Endocan, modifikasyonu sonrasında protein çekirde in 137

serinine ba lanmı tek bir dermatan sülfat (DS) yan zincirinden olu ur ^(91,92). Cor proteini iki farklı yan zincire sahiptir, biri 110 aminoasitten olu an N-terminal cysteinden zengin zincir, di eri 55 aminoasitten olu an C-terminal cystein içermeyen zincirdir. N-terminal zincir endotelyal büyüme faktörü benzeri (EGF), fenilalaninden zengin bir bölge içerir. Bir dereceye kadar Endocan, insülin benzeri büyüme faktörü ba layıcı protein, 2 integrin, fibrilin-1, laminin-p2 ve pro-kollajen a2 ile dizi homolojisi gösterir ^(91,92).

Endocan çe itli yönleriyle PG ailesinin di er üyelerinden farklıdır. Endocan, GAG (glukoz amino glukan) zinciri içeren büyük PG moleküllerinin aksine, daha küçük bir molekül kütesine sahip olup tek bir DS zincirini içerir ^(11,92). Ayrıca, endocan temelde bir sekretuar molekül olmaktan ziyade, bulundu u ortama yapısal destek sa layan bir ekstraselüler matriks bile enidir ^(91,92). Sülfatlanmı ve sülfatlanmamı birimleri di er dermatan sülfat prostaglandinlere göre endocanda daha yüksek oranda bulunmaktadır ^(11,91,92).

Endocan, hücre adezyonu, hareketi, ço alması, neovaskülarizasyon gibi biyolojik süreçlerin düzenlenmesi ve organ spesifik inflamasyon ve endotel ba ımlı patolojik süreçlerde gerekli olan biyolojik olarak aktif süreçlerin geni moleküler etkile imlerinde yer almaktadır ⁽⁹¹⁾. Ayrıca makrofajlardan salınan TNF, IL-1 ve enfeksiyon bölgesindeki küçük kan damar endotelinden E-Selektin, P-Selektin, ICAM-1 gibi integrin ligandlarının salınmasını uyarır ⁽⁹¹⁾.

Enfeksiyona yanıt olarak aktivasyon sürecinde, lökositler, E- ligandlar ve P-selektinleri ile yüksek afiniteli integrinlere, yani lenfosit fonksiyonu ile ili kili antijen-1'e (LFA-1) sahip olur. Selektinlerin kendi ligandına ba lanması sonucu dola ımdaki lökositler endotelyal yüzey boyunca yuvarlanır ve lökositlerin ICAM-1 'e LFA-1 aracılı ıyla ba lanmasının bir sonucu olarak periferik dokulardan enfeksiyon bölgesine lökosit göçü sürecini ba latır. Endocanın cor proteininin LFA-1 ile ba lanması endotelyal ICAM-1 ile LFA-1 etkile imi üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Bu ekilde endocan, lökositlerin göçünü ve inflamasyon bölgesine gelmesini inhibe eder ⁽⁹³⁾.

Endocan, hem patolojik hem de fizyolojik süreçlerdeki vasküler doku geli iminde rol oynayan bir moleküldür. Endocanın kanlanması fazla olan beyin, pankreas, karaci er gibi organlarda saptanamamı olması, onun daha çok endotel

hücreleri tarafından sentezlendi ini dü ündürmektedir ⁽⁹¹⁻⁹³⁾. Bunu destekler ekilde, son yapılan çalı malarda endotelial- mezankimal geçi sürecindeki arter duvarında konumlanan ‘tip cell’ olarak adlandırılan ve damar geli imine aracılık eden özel bir hücre grubu tarafından endocan ekspresyonunun arttı ı gösterilmi tir. "Stalk cell" olarak bilinen di er hücrelerin ise damar büyümesinde saptanan önemli bir rolü bulunmamaktadır ve bu hücrelerde endocan ekspresyonu daha az olması ile ‘tip cell’ hücrelerinden farklılık göstermektedir ⁽⁹⁴⁾. Son çalı malar göstermi tir ki, endocan ekspresyonu; tümör neovaskülarizasyonunda, arteriyal remodellingte oldu u gibi endotel- mezankimal geçi süreçlerinde ve kök hücrelerin anjiyogenik geli iminde ili kili bulunmu tur ⁽⁹⁴⁾. Birkaç çalı mada, endocanın mitojenik özelli i tarif edilmi tir. Endocan ekspresyonunu stimule eden pro-anjiyogenik faktörlerin (VEGF ve FGF-2) bazı kanser türlerinde ekspresyonu arttı ı bulunmaktadır ⁽⁹⁵⁾.

n vitro çalı malarda, insan embriyonik böbrek hücreleri ve endotelial hücreler üzerinde endocanın hepatosit büyüme faktörü/da ılım faktörü ve VEGF’ nin mitojenik etkisini güçlendirdi i gösterilmi tir ⁽⁹⁶⁾. Di er çalı malardan elde edilen bilgiler çerçevesinde, di er araçlarla birlikte endocanın belirgin hücre proliferasyonu ve böylece yara onarımı ve tümör geli iminde önemli bir role sahip olabilece i görülmü tür ⁽⁹⁵⁾.

Son çalı malar, endocanın üretim ve salgılanmasında bir dizi sinyal iletim yolları ve biyolojik olarak aktif medyatörlerin söz konusu oldu unu göstermektedir. Endocan ekspresyonu, VEGF-A, VEGF-C, IL-1, TNF- , büyüme faktörü- β 1 ve FGF-2 ile artırılırken, fosfatidylinositide 3-kinazlar (PI3K) ve interferon- ile azaltılır ⁽¹¹⁾. PKC (Protein Kinase C)/NF- κ B yola ının endocanın mRNA ekspresyonunu indükledi i bulunmu tur ⁽⁹⁶⁾. Bu durum invitro endotel hücre kültürlerinde endocan mRNA bazal seviyelerinde PI3K inhibitörü ve PKC aktivatörü ile artma, PKC inhibitörü ile azalma olması ile de desteklenmektedir.

siRNA tarafından endocan ekspresyonunun durdurulması, birçok çalı mada endocanın aracılık etti i VEGF’ nin çe itli biyolojik etkilerini incelemek için kullanılmı tir. Endocan yoklu unda VEGF aracılı proliferasyon ve migrasyon bozuklu unun, bu molekülün rekombinant olarak eklenmesiyle düzeldi i gözlenmi tir ⁽⁹⁶⁾. Bu durum vasküler endotelde VEGF ili kili mitojenik ve migratuar etkilerde endocanın hayati rolünü göstermektedir.

Mikrodizi analizi sayesinde damarların anjiogeneziz olan bölümlerinde di er bölümlere nazaran tip cell'ler tarafından daha fazla endocan eksprese edildi i gösterilmi tir ⁽⁹⁴⁾. Bu bulgular dinlenme halindeki damar endotelinde endocanın dü ük düzeyde bulunması ile uyumludur. Bu nedenle endocan ekspresyonu, aktive endotel ile dormant haldeki endoteli ayırt etmede kullanılabilir. Frahm ve ark. ba arılı bir ekilde fare beyinde yeni olu mu olan kan damarlarını tanımlamak için bir yöntem olarak endocan immunoreaktivitesini kullanmı lardır ⁽⁹⁷⁾.

Yapılan çalı malar sonucu, kanserli hastaların dokularında ve kan dola ımında anjiogenezis ile ili kili endotelyal belirteçler ke fedilmi tir. Bu belirteçler, mikrovasküler yo unluk de erlendirilmesi, VEGF ve VEGFR (reseptör) gibi sitokinlerin ölçüm yöntemlerine dayanır ⁽⁹⁶⁾. Mikrovasküler yo unluk, endotel hücrelerine kar ı olu an antikorlar aracılı ıyla ölçülür. Bu amaçla yeni geli tirilen damar endocan yo unlu u (endocan-MVD), anti-endocan monoklonal antikorlar ile immünohistokimyasal boyama kullanılarak yapılmaktadır ⁽⁹⁸⁾. Huang ve ark. mikrovasküler yo unluk yöntemini kullanarak yüksek endocan-MVD düzeyinin hepatektomi sonrası hepatosellüler karsinom hastalarının kısa sa kalımı ile ili kili oldu unu bulmu lardır ⁽⁹⁹⁾. Benzer bir bulgu over kanserli hastalarda da bildirilmi tir ⁽⁹⁹⁾.

Hücre kültürleri kullanılarak yapılan karsinogenez çalı malarında endocan tümör geli iminde önemli olaylardan anjiogenez ve anjiogenik switch ile ba lantılı bulunmu tur ⁽⁹⁸⁾. Anjiogenik switch, tümörün yeni damar olu umu için sinyaller göndererek yeni damar olu umuna ve tümörün baskın hale gelmesine ve agresif fenotip kazanmasına neden olmaktadır. ESM-1 geni, çe itli insan kanserlerinde anjiyojenik switch ile ili kili moleküler yapı olarak tarif edilmi tir ⁽⁹⁸⁾. Bu durum endocanın VEGF'nin vasküler büyümeye neden olmasına aracılık etmesiyle olu maktadır. Glioblastoma ve liposarkoma gibi belirgin endocan eksprese eden tümörler genellikle agresif, hızlı büyüyen, çok kanlanan, ve prognozu kötü olan tümörlerdir. Aksine dü ük dereceli gliomlar daha az invaziv, vaskülarizasyonu az olan ve endocan eksprese etmeyen tümörlerdir ⁽⁹⁹⁾. Kısacası, endocan agresif tümörlerde daha yüksek düzeyde bulunmu tur. Bu durum neovaskülarizasyon ile ili kili insan hastalıklarının tanısında potansiyel kullanıma sahip olabilir.

Gen ekspresyon çalı malarında çe itli kanser tiplerinin vasküler a larında ‘tip cell’ ler tarafından endocanın en fazla eksprese edilen gen oldu u ve bu nedenle yapılan çalı malar sonucu çe itli kanser ve inflamatuvar durumlarında hastalık aktivasyonunu, iddetini, prognozunu ve tedaviye yanıtı belirlemede ayrıca kullanılabilen i gösterilmiştir ⁽⁹⁴⁾. Bu nedenle endocanın dokulardaki düzeylerini belirlemek için immünohistokimyasal yöntemler kullanılmı tır. Örne in glioblastomada monoklonal antikor immün etiketleme yöntemi ile endotel hücrelerin sitoplazmasında endocanın belirgin ekilde eksprese oldu u gösterilmiştir ⁽⁹⁸⁾. Oysa aynı test dü ük dereceli gliomlarda yapıldı nda immünreaktif olmadı ı görülmü tür.

Yapılan birçok çalı ma kanserde endocan serum düzeylerinin önemli bir prognostik faktör olabilece ini göstermektedir. Grigoriu ve ark. sa lıklı akci er dokusu ile küçük hücreli dı ı akci er tümörlerinde yarı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonuyla endocan mRNA ekspresyonunu incelemi tir. Bu çalı ma, endocan mRNA ekspresyonunun akci er tümörlerinde önemli derecede arttı nı ve prognoz ve tümör progresyonu ile korele oldu unu ortaya koymu tur ⁽⁹⁹⁾. Yu ve ark. Epstein-Barr virüsü ili kili nazofarenks karsinomu hastalarında serum endocan düzeylerinin arttı nı rapor etmi tir ⁽⁹⁹⁾. Yüksek serum endocan düzeyi olan nazofarenks kanser hastaları, saptanabilir serum endocan düzeyi olmayan hastalara göre daha kısa sa kalıma sahiptir ⁽⁹⁹⁾.

Sepsis ve di er inflamatuvar hastalıklar, endotel disfonksiyonu ile ili kilendirilmiştir. nflamatuvar mediatörler, (IL-1, TNF-) endocan ekspresyonuna sebep oldu undan, bu çözünür PG molekülünün kan düzeylerinin varlı ı ve ciddiyeti hem inflamasyonu hem de tedaviye cevabı yansıtabilir. Bir çalı mada, Scherpereel ve ark. kanda dola an endocan düzeylerinin sepsis iddetiyle ili kili ve aynı zamanda hastalı ın sonucunu yansıttı nı göstermektedir ⁽⁹⁹⁾.

Endocanın akci er hastalıklarında da tanıs ve prognostik de eri vardır. Kao ve ark. tarafından toplum kökenli pnömonilerin a ırlı nı belirlemek için yapılan bir çalı mada, serum endocan düzeylerinin CURB-65 ve APACHE II skorları ile korele oldu u, hastalı ın ciddiyetini göstermede CRP ve lökosit sayısına üstün oldu u gösterilmiştir ⁽⁹⁹⁾. Akci er hastalıkları ile ilgili yine ba ka bir çalı mada, masif PTE

olgularında, submasif PTE olguları ve kontrol grubuna göre serum endocan düzeyleri daha yüksek bulunmu tur ⁽⁹⁹⁾.

Ayrıca serum endocan düzeylerinin yüksekli i sistemik inflamatuvar hastalıklarda da söz konusudur. Balta ve ark. Behçet hastalarında, serum endocan düzeylerini, CRP, ESR ve hastalık aktivasyonu ile korele bulmu lardır ⁽¹²⁾. Yine Balta ve ark. psöriazis vulgaris olgularında serum endocan düzeyi ile hastalık aktivasyonu ve kardiyovasküler riski korele bulmu lardır ⁽¹⁵⁾.

Endocanın vasküler olaylar, inflamasyon ve endotel disfonksiyonundaki patogeneizde rol oynadı ı dü ünülmektedir ⁽¹²⁾. Endotel hücreleri tarafından salınan proinflamatuvar sitokinlerin neden oldu u endocan üretiminin mikrovasküler geçirgenli i artırdı ı ve lökosit migrasyonunu modüle etti i gösterilmi tir ^(12,15). Proanjiojenik sinyallere yanıt olarak geli en anjiyogenez ve endotelial hücre aktivasyonunda endocanın kanda ölçülebilir bir gösterge oldu u tespit edilmi tir ⁽⁹⁹⁾. Cox ve ark.nın in-vivo olarak yaptı ı deneysel bir endotoksemi çalı masında, endocan düzeyleri sistemik inflamasyonla ili kili bulunmu tur ⁽¹⁰⁰⁾.

Aktive olmu endotel hücrelerinden TNF- aracılı ıyla endocanın sekresyonu artırılırken, INF tarafından güçlü bir ekilde inhibe edilmektedir. Çalı malar, yükselmi serum endocan düzeylerinin tümör progresyonu ve inflamatuvar hastalıklarda endotel aktivasyon ve disfonksiyonunu gösteren bir biyomarker olabilece ini göstermi tir ⁽⁹⁹⁾. Bu çalı malar do rultusunda Menon ve ark. apolipoprotein içermeyen ya dan zengin beslenen farelerdeki aterosklerotik plaklarda endocan ekspresyonunun arttı mı göstererek, aterosklerotik lezyonlarda endocanın rolü olabilece ini öne sürmü lerdir ⁽⁹⁹⁾.

Son zamanlarda, endocan ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ili kiyi de erlendiren çalı malar yayınlanmaya ba lamı tır. Wang ve ark. 164 hipertansiyon tanılı hastada serum endocan düzeylerini de erlendirmi ve bu hastalarda endocan düzeyleriyle kardiyovasküler hastalık varlı ı ve iddeti arasında ba ımsız bir korelasyon oldu unu belirtmi tir ⁽¹⁶⁾. Yılmaz ve ark. kronik böbrek yetmezli i olan hastalardaki mortaliteye neden olan tüm olaylar ve kardiyovasküler hastalıklarla serum endocan düzeylerini ba ımsız bir faktör olarak bulmu tur ⁽⁹⁹⁾. Kose ve ark. ise akut koroner sendrom (AKS) olgularını kontrol grubuyla kar ıla tırdıklarında serum endocan

düzeylelerini daha yüksek bulmu lar, ancak AKS ile kardiyovasküler hastalık arasında serum endocan düzeylerinde korelasyon gözlemlememi lerdir ⁽¹⁷⁾. Yine aynı çalı mada, serum endocan düzeylerini diyabetik olan ve olmayan AKS olgularında anlamlı düzeyde farklı bulmu lardır ⁽¹⁷⁾. Kundi ve ark. yapımı oldukları bir çalı mada yava koroner akım ve normal koroner akım hızına sahip olan hastaları iki farklı gruba ayırarak serum endocan düzeylerine ve hsCRP ile olan korelasyona bakımı lar ve yava koroner akım olan hastalarda serum endocan ve hsCRP düzeylerini normal koroner akım olan hastalara göre önemli düzeyde yüksek bulmu lardır ⁽¹⁰⁰⁾.

Altunta ve ark. yaptıkları bir çalı mada, OSAS'ta serum endocan düzeylerinin CIMT ile korele oldu unu göstermi lerdir ⁽¹⁸⁾. Bu duruma neden olan olay muhtemelen OSAS'ın kardiyovasküler hastalıklar için artımı risk olu turmasıdır. Ba ka bir çalı ma göstermi tir ki, hipertansiyonu olan hastalarda serum endocan düzeyleri kardiyovasküler hastalık varlı ı için ba ımsız bir risk faktörüdür ⁽¹⁶⁾. Balta ve ark. yaptı ı benzer bir çalı mada, yeni tanı konmu hipertansiyon hastalarının serum endocan düzeylerinin antihipertansif tedavi (valsartan ve amlodipin) sonrası dü tü ünü, ayrıca serum endocan düzeyleriyle hsCRP ve CIMT arasında korelasyon oldu unu göstermi tir ⁽¹⁰¹⁾.

Arman ve ark. tip 2 DM hastalarında yaptı ı bir çalı mada, kötü glisemik kontrollü diyabet hastalarının serum endocan düzeylerini kontrol grubundan daha yüksek bulmu lardır, bu hastalara 3 ay boyunca ya am tarzı de i ikli i ve antihiperglisemik tedavi verdikten sonra tekrar serum endocan düzeylerine bakımı ve serum endocan düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı derecede daha dü ük oldu u bulunmu tur ⁽¹⁹⁾. Bu çalı maya benzer fakat sonuçları tamamen farklı olan, Kathryn ve ark.nın yaptı ı bir çalı mada benzer ya ve VK olan olguları, biri tip 2 DM tanısı olan, di eri sa lıklı olan iki gruba ayırımı lar ve serum endocan düzeylerini kar ıla tırımı lardır. Kontrol grubunda serum endocan düzeylerini Tip 2 DM' i olan gruba göre daha yüksek bulmu lardır ⁽¹⁰²⁾.

Dola ımda bulunan endocan seviyesini belirlemek için bir sandwich elisa test geli tirilmi tir ⁽⁹⁹⁾. Hem ara tırma hem de tanısal amaçlı dola ımdaki endocanı saptamak için ELISA ticari kiti piyasada mevcuttur ⁽⁹⁹⁾. n vivo olarak endocan normal insan serumunda ortalama 1 ng/ml civarında saptanımı tir ⁽⁹⁹⁾.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Seçilmesi

2.1.1 Hasta grubunun seçimi

Çalışmamızın hasta grubuna Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine Temmuz 2015- Aralık 2015 tarihleri arasında kilo fazlalığı yakınması ile başvuran ve antropometrik ölçümlerine göre obezite tanısı konan, üreme çağındaki 17-41 yaş arasında 76 gönüllü kadın dahil edilmiştir.

2.1.1.1 Hasta grubunun dahil edilme kriterleri:

- VK > 30 kg/m² olması
- Düzenli kullanılan bir ilacın olmaması
- Obezite dışında, diyabet, hipertansiyon, akut veya kronik böbrek yetmezliği, tiroid hastalığı, enflamatuar veya enfeksiyöz hastalık, sekonder obezite veya herhangi bir başka kronik hastalığın bulunmaması. Obeziteye sekonder dislipidemi, HOMA-IR veya açlık insülin ile gösterilen insülin direnci, bozulmuş açlık glukozu, hsCRP yüksekliği bu tanımlamanın dışında tutuldu.

2.1.1.2 Hasta grubunun hariç tutulma kriterleri:

- Dahil edilme kriterlerinden herhangi birine aykırı bir durumun varlığı
- Obezite dışında herhangi bir kronik hastalık, ayrıca diyabet ve/veya

hipertansiyon varlığı

- Enfeksiyona bağlı olarak hsCRP, total protein değerlerinden herhangi birinin normal sınırların dışında olması
- Sigara ve/veya alkol kullanımı ve alkole bağlı karaciğer yağlanması
- Ölçülen sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin, sırasıyla, 140mmHg veya 90mmHg olması
- Sekonder obezitesinin olması (Cushing sendromunu ekarte etmek için tüm olgulara 1 mg deksametazon supresyon testi yapıldı.)
- Gebelik

2.1.2 Kontrol grubunun seçimi

Kontrol grubu, hasta grubuna yaş olarak benzer, rutin sağlık taramaları için Temmuz 2015- Aralık 2015 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Dahiliye polikliniğine başvuran kadınlar arasından seçildi. Kontrol grubu üreme çağındaki 17-41 yaş aralığında olan, vücut kitle indeksine göre normal kilolu olarak değerlendirilen, sağlıklı 53 gönüllü kadından oluştu.

2.1.2.1 Kontrol grubunun dahil edilme kriterleri:

- VK'nin 18.5- 24.9 kg/m² arasında olması
- Karaciğer, böbrek fonksiyon testleri gibi biyokimyasal göstergelerin normal sınırlar içinde olması
- Böbrek yetmezliği, DM, hipertansiyon, immunolojik hastalıklar dahil herhangi bir kronik hastalığın olmaması
- Düzenli ilaç kullanım öyküsünün (antidiyabetik, antihipertansif,

antidislipidemik, antiinflamatuvar vb) olmaması

2.1.2.2 Kontrol grubunun hariç tutulma kriterleri:

- Dahil edilme kriterlerinden herhangi birine aykırı durum
- Alkol ve sigara kullanımı veya alkole bağımlı karaciğer yalanması
- Aktif enfeksiyon hastalığının bulunması
- Gebelik

2.1.3 Etik kurul onayı

Çalışmamız, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 17 Temmuz 2015 tarihli ve 2015/25 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlatıldı.

2.2 Çalışma Protokolü

Tüm katılımcılar, çalışma protokolü hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

2.2.1 Antropometrik ve kan basıncı ölçüm yöntemleri

Hasta ve kontrol grubunun vücut ağırlığı (medikal tartı ile) ve boyu (ölçeklendirilmiş metre ile) standart yöntemler ile ölçülerek VK hesaplandı.

A ırlık ölçümü sabah aç karnına, ayakkabılar çıkartıldıktan ve sadece üzerlerinde bir kat giysi varken, bo mesane ile yapıldı. $VK = [(kg \text{ cinsinden a ırlık}) / (\text{metre cinsinden boy})^2]$ formülü ile hesaplandı. Obezite kriteri olarak $VK \geq 30 \text{ kg/m}^2$ e ik de eri kullanıldı. Tüm antropometrik ölçümler aynı yöntemle ve aynı ki i tarafından yapıldı.

Bel çevresi ölçümü standart elastik olmayan bir mezura ile yapıldı. Kostaların en alt noktası ile krista iliakanın en üst noktası belirlenerek bu iki noktanın arasındaki mesafenin tam ortasından ekspiriyum sonunda ölçüm yapıldı ⁽⁷⁴⁾.

Tüm olguların oturur pozisyonda, 10 dakikalık dinlenmeyi takiben standart sfingomanometre kullanılarak sa kol kalp seviyesine getirilerek tansiyon arteriyel ölçümü yapıldı. Korotkoff 1. ses sistolik kan basıncı (SKB), 5. ses diyastolik kan basıncı (DKB) olarak kaydedildi. ki ayrı ölçümün ortalaması alınarak SKB/ DKB olarak kabul edildi.

2.2.3 Biyokimyasal testler

Çalı mamıza katılan her gönüllüden, 12 saat açlık sonrası tek seferde 3 adet antikoagülan madde içermeyen kan tüpüne 5'er ml antekubital venöz kan örnekleri alındı. ki tüp 4000 g'de 10 dk santrifuj edilerek serumları ayrıldı. Eppendorf tüplere bölündü ve deneysel çalı malar yapılana kadar -80°C 'de saklandı. Bir tüp rutin biyokimyasal göstergeler olan açlık kan glukozu, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total kolesterol (TK), trigliserid (TG), HDL-kolesterol (HDL-K), LDL-kolesterol (LDL-K), insülin, high sensitif- CRP (hsCRP) ve protein tayinleri için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi E itim Ara tırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'na verildi. Ayrıca her gönüllüden spot idrarda mikroalbumin çalı ılması için sabah aç karnına idrar numunesi alındı.

Glukoz düzeyini ölçmek için heksokinaz yöntemi kullanıldı. Total kolesterol, Trigliserid, HDL-K, LDL-K seviyeleri fotometrik yöntemle ölçüldü (Abbott Architect c16000 otoanalizör). Yüksek duyarlı C-reaktif protein konsantrasyonu (hsCRP) Abbott Architect C16000 otoanalizör (Abbott Diagnostic, ABD) ile immunotubidimetric

yöntemi kullanılarak ölçüldü. hsCRP için kesim noktası <0,5 mg / dl alındı. Kreatinin, ürik asit, AST, ALT ve lipid parametreleri Abbott Architect diagnostic c16000 oto analizör ile enzimatik kolorimetrik metotla belirlendi. nsülin düzeyi CMIA (Chemiluminescent microparticle immunoassay) (Abbott, Architect system, USA) yöntemi kullanılarak ölçüldü.

2.2.4 nsülin direncinin hesaplanması

Olguların insülin duyarlılığının değerlendirilmesinde Homeostasis Model Assessment-Insulin resistance (HOMA-IR) metodu kullanıldı. Buna göre HOMA-IR: [Açlık serum glukozu (mg/dL) x açlık serum insülin (μ IU/mL)]/405 formülü ile hesaplandı. 2.7 ve üzerindeki HOMA-IR değerleri insülin direnci olarak kabul edildi (32).

2.2.5 Oral glukoz tolerans testi

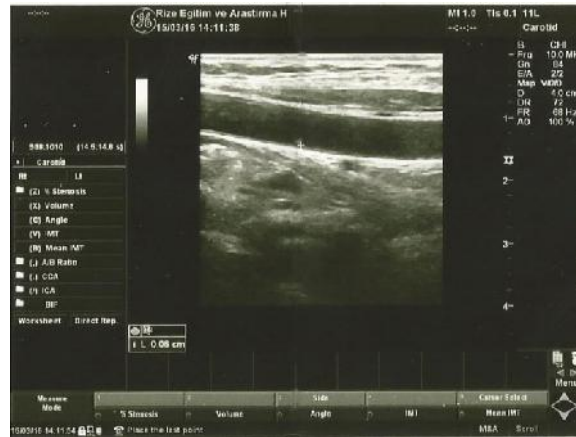
Çalı mamıza katılan gönüllülerin tamamına 75 gr glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. 0. ve 120. dakikada plazma glukozu çalı ılması için tüm katılımcılardan venöz kan alındı. Glukoz tolerans kriterleri 2006 DSÖ kriterlerine göre belirlendi. Açlık kan glukoz konsantrasyonu (APG) 100-125 mg/dl olanlar "Bozulmu Açlık Glukozu" olarak tanımlandı. "Bozulmu Glukoz Toleransı" açlık plazma glukozu 100 mg/dl altında iken OGTT 2.saat plazma glukozu 140-199 mg/dl arasında olanlar olarak tanımlandı. Her iki kriteri de sa layanlar "Bozulmu Açlık Glukozu+Bozulmu Glukoz Toleransı" olarak kabul edildi.

2.2.6 Metabolik sendrom tanısı

Olguların metabolik sendrom varlığını de erlendirmede NCEP-ATP III tanı kriterleri kullanıldı. Bu tanıma göre 5 kriterden (Abdominal Obezite (Bel çevresi) Kadın >88 cm, Erkek >102 cm, Trigliserid >150 mg/dL, HDL-Kolesterol Kadın < 50 mg/dL, Erkek < 40 mg/dL, Kan Basıncı >135/85 mmHg, Açlık Plazma Glukozu 110–125 mg/dL) herhangi 3'ünün varlığı MS olarak Kabul edildi⁽³⁵⁾.

2.2.7 Karotis intima-Media Kalınlığının Ölçümü:

Tüm olguların Doppler Ultrasonografi (USG) ile karotis intima media kalınlığı (K MK) ölçümü yapıldı. K MK ölçümleri için hastalar sekiz saatlik açlık sonrası, on dakika dinlenme ardından, supin pozisyonunda incelemeye alındı. İncelemeler 4 yıllık deneyimi olan bir uzman kardiyolog tarafından yüksek rezolüsyonlu Doppler USG (Philips HDI 500, Bothell, WA, USA) cihazı ile, 7-12 mHz lineer array transduser kullanılarak yapıldı. USG görüntüleri sol karotis bulb'un 2 cm aşağısından, anterior ve posterior duvarın intimal yüzeyleri görülecek şekilde longitudinal planda elde edildi. Daha sonra bu görüntüler magnifiye edilerek, posterior duvardan K MK ölçümleri bilgisayar programı (Q-LAB) ile otomatik olarak yapıldı.



ekil 6. Ana karotis arter düzeyinde intima-media kalınlığının görünümü.

2.2.8 Hasta serum örneklerinin çalı lması

-80°C’de saklanan serum örnekleri derin dondurucudan çıkarıldıktan sonra oda ısısına getirilerek çalı lıldı. Serum adiponektin, ICAM-1, Endocan düzeyleri ELISA immünassay ticari kitleri ile ölçüldü. Tüm deneysel çalı malar Recep Tayyip Erdo an Üniversitesi E itim Ara tırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda yapıldı.

2.2.8.1 sICAM-1 (Soluble intercellular adhesion Molecule-1) ölçümü

ICAM-1 (eBioscience, Viyana, Avusturya) konsantrasyonu, enzim-ba lı immünosorbent deneyi (ELISA) yöntemiyle ölçülmü tür. Serum örneklerinde, ticari ELISA kit üretici firmanın prosedürüne uygun olarak sandwich immunoassay yöntemiyle çalı lıldı ve sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi. Absorbans ELISA okuyucusu kullanılarak 450 m bir dalga boyunda ölçümler yapıldı. ICAM-1 seviyeleri ng/ ml olarak verildi. Test içi ve test arası güvenilirlik analizi sırasıyla <4.1% ve <7.7% olarak belirlendi. ICAM-1 testleri için hassasiyet 2.2ng / ml olarak belirlenmi tir.

2.2.8.2 Adiponektin

Adiponektin konsantrasyonu, enzim-ba lı immünosorbent deneyi (ELISA) yöntemiyle ölçülmü tür. Piyasada mevcut insan Adiponektin ELISA kiti (Shanghai LZ biyoteknoloji Co, Çin) kullanıldı. ELISA yöntemi için prosedür, üretici tarafından sa lanan yönergelere göre çalı lıldı. Absorbans ELISA okuyucusu kullanılarak 450 m bir dalga boyunda ölçümler yapıldı. Adiponektin seviyeleri mg / L olarak sunulmaktadır. Test içi ve test arası güvenilirlik analizi sırasıyla CV (cellular volume) <% 10 ve CV <% 12 idi.

2.2.8.3 Endocan (Endothelial cell specific molecule 1, ESM-1)

Endocan konsantrasyonu enzim ba lantılı immünosorbent deneyi (ELISA) yöntemiyle ölçülmü tür. Ticari olarak temin edilebilir insan endocan ELISA kiti (Boster Biyolojik Technology Co., CA, ABD) kullanıldı. ELISA yöntemi için prosedür üretici tarafından sa lanan yönergelere göre yapıldı. Absorbans ELISA okuyucusu kullanılarak 450 m bir dalga boyunda ölçülmü tür. Endocan seviyeleri pg/ml olarak verilmi tir. Test içi ve testler arası tahlil katsayısı sırasıyla <% 4.3 ve <% 5,3 idi. Endocan deneyi için minimum saptanabilir doz 10 pg/ml idi.

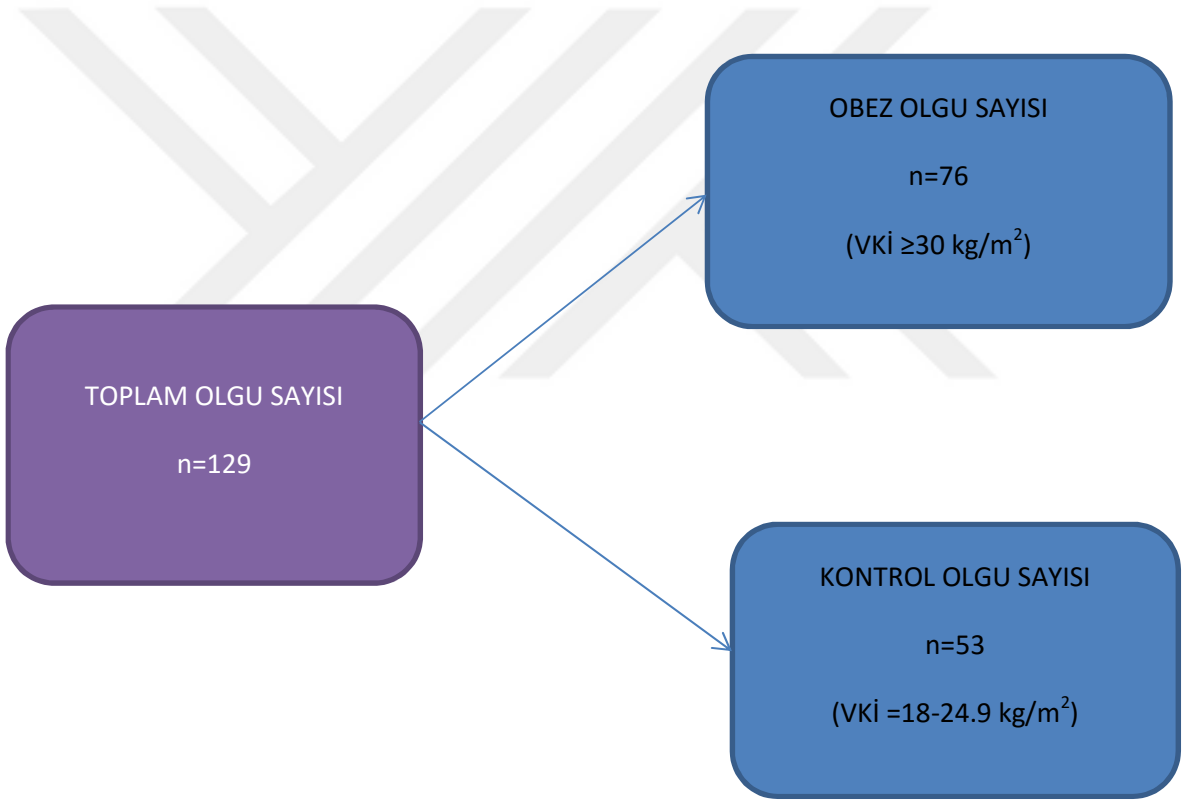
2.3 statistiksel Analiz

Verilerin kayıtlarında Microsoft Excel programı, istatistiksel analizlerinde ise SPSS 22.0 (Chicago, ABD) programı kullanıldı. Tüm verilerin normal da ılıma uygunluk testleri yapıldı. Veriler ortalama \pm SD olarak verildi. Düzeyler aritmetik ortalama \pm standart sapma ($X \pm SD$) olarak belirtildi.

Veriler normal da ılıma uymadı ı için gruplar arasında nonparametrik de erlerin kar ıla tırılmasında Mann-Whitney U testi, korelasyon analizleri için Spearman testi kullanıldı. Ölçümsel olmayan de i kenler için Ki-kare testi kullanıldı. Her analizde p de erinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Rize Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılan bu prospektif, kontrollü, klinik çalışmaya ek hastalığı olmayan 76 obez kadın ile kontrol grubu olarak 53 sağlıklı üreme çağındaki kadın dahil edildi. Çalışmaya alınan toplam olgu sayısı 129 idi (ekil 7).



ekil 7. Çalışmada kullanılan örneklerin gruplandırılması.

3.1 Obez ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızdaki 76 obez kadın (ortalama yaş, 32.7 ± 6.7 ; VK ; $36.1 \pm 5.4 \text{ kg/m}^2$) ile ortalama yaşları benzer 53 yaşlı kontrol grubunun (ortalama yaş, 30.8 ± 7 ; VK : $22.3 \pm 2 \text{ kg/m}^2$) antropometrik ölçümleri karşılaştırıldı. İnce, bel çevresinin obez grupta ($106.3 \pm 11.7 \text{ cm}$) kontrol grubuna ($77.3 \pm 9.3 \text{ cm}$) göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0.001$). Obez grupta sistolik kan basıncı $117.9 \pm 14.3 \text{ mmHg}$ iken, kontrol grubunda $108.6 \pm 11.1 \text{ mmHg}$ olarak ölçüldü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Diastolik kan basıncı da, obez grupta ($75.9 \pm 9.7 \text{ mmHg}$) yaşlı gruba ($68.4 \pm 9 \text{ mmHg}$) göre daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Ailede tip 2 DM öyküsü her iki grupta benzer orandaydı ve istatistiksel farklılık yoktu (%44 ve %44.4, $p = 0.141$). Obez olgu ve kontrol grubuna ait demografik veriler Tablo-12’de verilmiştir.

Tablo 12. Obez ve Kontrol gruplarına ait demografik ve klinik özelliklerin değerlendirilmesi.

Parametre	Obez Grup (n=76)	Kontrol Grubu (n=53)	p değeri*
Yaş	32.6 ± 6.7	30.8 ± 7	0.123
Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2)	36.1 ± 5.4	22.3 ± 2	<0.001
Bel Çevresi (cm)	106.3 ± 11.7	77.3 ± 9.3	<0.001
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	117.9 ± 14.3	108.6 ± 11.1	<0.001
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	75.9 ± 9.7	68.4 ± 9	<0.001
Ailede DM Öyküsü (%)	%44	%44.4	0.141

DM: Diyabetes Mellitus.

* $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.

3.2 Obez ve Kontrol Grubuna ait Biyokimyasal Sonuçlar

Obez ve nonobez bireylere ait biyokimyasal veriler karşılaştırıldı. İncelemede, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin her iki grupta birbirine benzer olduğu görüldü (Tablo 13). Ancak obez grupta ALT değeri (20.4 ± 21 U/L) kontrol grubuna (15.1 ± 5.7 U/L) oranla daha yüksekti, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlılığa çok yakın idi ($p=0.058$). Her iki grubun ürik asit değerlerine bakıldığında, obez grupta (4.8 ± 0.9 mg/dl) kontrol grubuna (3.8 ± 0.8 mg/dl) göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$). Ortalama açlık kan şekeri düzeyi obez grupta (95.9 ± 7.6 mg/dl) kontrol grubuyla (94.7 ± 10.3 mg/dl) benzer bulundu, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.522$). hs-CRP değerlerine baktığımızda obez grupta (0.49 ± 0.4 mg/dl), kontrol grubuna göre (0.15 ± 0.2 mg/dl) anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

Lipid parametrelerine bakıldığında, total kolesterol ve LDL-K düzeylerinin sırasıyla obez grupta (195.3 ± 36.1 mg/dl, 123.3 ± 31.7 mg/dl) ve kontrol grubunda (188.9 ± 36.7 mg/dl, 117.9 ± 31.3 mg/dl) benzer olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0.497$, $p=0.531$). Trigliserid düzeyleri obez grupta (131 ± 76.7 mg/dl) kontrol grubuna (76.5 ± 31.5 mg/dl) göre anlamlı olarak daha yüksek iken ($p<0.001$), HDL-K düzeylerinin obez grupta (46.9 ± 11.9 mg/dl) sağlıklı gruba göre, (55.3 ± 11.9 mg/dl) anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu ve istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p<0.001$). Obez ve kontrol grubuna ait biyokimyasal sonuçlar Tablo-13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Obez ve kontrol grubuna ait biyokimyasal veriler.

Parametre	Obez grup (n =76)	Kontrol Grubu (n =53)	p de eri*
hs-CRP (mg/L)	0.49± 0.4	0.15± 0.2	<0.001
Total- K (mg/dl)	195.3± 36.1	188.9± 36.7	0.497
Trigliserid (mg/dl)	131± 76.7	76.5± 31.5	<0.001
HDL-K (mg/dl)	46.9± 11.9	55.3± 11.9	<0.001
LDL-K (mg/dl)	123.3± 31.7	117.9± 31.3	0.531
Kreatinin (mg/dl)	0.69± 0.07	0.69± 0.06	0.839
AST (U/L)	18.8± 12.4	17.2± 4.3	0.818
ALT (U/L)	20.4± 21	15.1± 5.7	0.058
Ürik asit (mg/dl)	4.8± 0.9	3.8± 0.8	<0.001
Mikroalbuminüri (mg/dl)	21± 16.7	24.4± 34.8	0.565

hs-CRP: Yüksek sensitif C reaktif protein, Total-K: Total- kolesterol, HDL-K:Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz

3.3 Obez Olgular ile Kontrol Grubundaki Olgulara Ait Oral Glukoz Tolerans Testi Sonuçları ve İnsülin Direnci Verileri

Obez ve kontrol grubunun OGTT sonuçlarına göre her iki grupta da tip 2 diyabet saptanmadı. Ortalama plazma açlık kan şekeri düzeyi obez grupta (95.9 ± 7.6 mg/dl) kontrol grubuyla (94.7 ± 10.3 mg/dl) benzer bulundu, aralarındaki fark istatistiksel anlamlılık değildi ($p=0.522$). Her iki grubun oral glukoz tolerans testlerinin 2. saat kan şekeri düzeyleri karşılaştırıldığında, obez grupta (110.7 ± 28.9 mg/dl), kontrol grubuna (103 ± 26 mg/dl) göre daha yüksekti. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayıp anlamlılığa yakın idi ($p=0.063$). Bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve her ikisi birden obez ve kontrol grupları arasında oransal olarak hesaplandı (sırasıyla %22.3 vs %28.3, %11.8 vs %11.3, %3.94 vs %0.09.4), üç parametre için de istatistiksel anlamda fark yoktu ($p= 0.443$, $p= 0.928$, $p= 0.204$). Prediyabet oranı her iki grupta da benzer bulundu (%30 vs %30.2, $p= 0.993$).

HOMA-IR de erleri, obez grupta 3.1 ± 1.6 ve kontrol grubunda 1.8 ± 0.9 olarak hesaplandı, aralarında fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Obez olguların %39.3'ünde insülin direnci saptanırken, bu oran kontrol grubunda %21.3 idi ($p = 0.004$). Obez olguların %39.5 ine metabolik sendrom tanısı kondu, kontrol grubunda bu oran %0 idi. (Tablo 14).

Tablo 14. Obez olgular ile kontrol grubuna ait oral glukoz tolerans testi sonuçları ve insülin direnci verileri.

Parametre	Obez Grup n= 76	Kontrol Grubu n =53	p de eri*
Açlık kan şekeri (mg/dl)	95.9 ± 7.6	94.7 ± 10.3	0.477
OGTT2.saat plazma glukozu(mg/dl)	110.7 ± 28.9	103 ± 26	0.063
Açlık insülin (μ u/ml)	13.7 ± 7	9.6 ± 12.5	<0.001
HOMA-IR	3.1 ± 1.6	1.8 ± 0.9	<0.001
insülin direnci varlığı (%)	%39.3	%21.3	0.004
BAG (%)	%22.3	%28.3	0.443
BGT (%)	%11.8	%11.3	0.928
BAG+BGT (%)	%3.94	%9.4	0.204
Prediyaabet varlığı (%)	%30	%30.2	0.993
Metabolik Sendrom varlığı ** (%)	%39.5	%0	<0.001

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment-Insülin Rezistansı (direnci),BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

* $P < 0.05$ istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.

**Metabolik Sendrom tanısı NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri) Tanı kriterlerine göre konmuştur.

3.4 Obez ve Kontrol Grubunun Serum Adiponektin, ICAM-1 ve Endocan Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

Adiponektin serum düzeylerini her iki grupta karşılaştırmamızda, obez grupta (16.5 ± 9.2 mg/L), kontrol grubuna (22.9 ± 13 mg/L) göre daha düşük olduğu görüldü, arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p = 0.006$). ICAM-1 düzeyine bakıldığında obez grupta (404.9 ± 110.4 ng/ml), kontrol grubuna göre (360.8 ± 112

ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek idi (p= 0.01). Yine her iki grupta serum Endocan düzeylerini karşılaştırmızda, obez grupta (470.5± 171.3 pg/ml) kontrol grubunun (471.9± 146.3 pg/ml) serum Endocan düzeyleri birbirine benzer olup, aralarında istatistiksel olarak da fark yoktu (p= 0.732). (Tablo-15)

Tablo 15. Obez ve kontrol grubuna ait serum adiponektin, ICAM-1 ve endocan düzeyleri.

Parametre	Obez Grup (n=76)	Kontrol Grubu (n=53)	p değeri*
Adiponektin (mg/L)	16.5± 9.2	22.9± 13	0.006
ICAM-1(ng/ml)	404.9± 110.4	360.8± 112	0.01
Endocan (pg/ml)	470.5± 171.3	471.9± 146.3	0.732

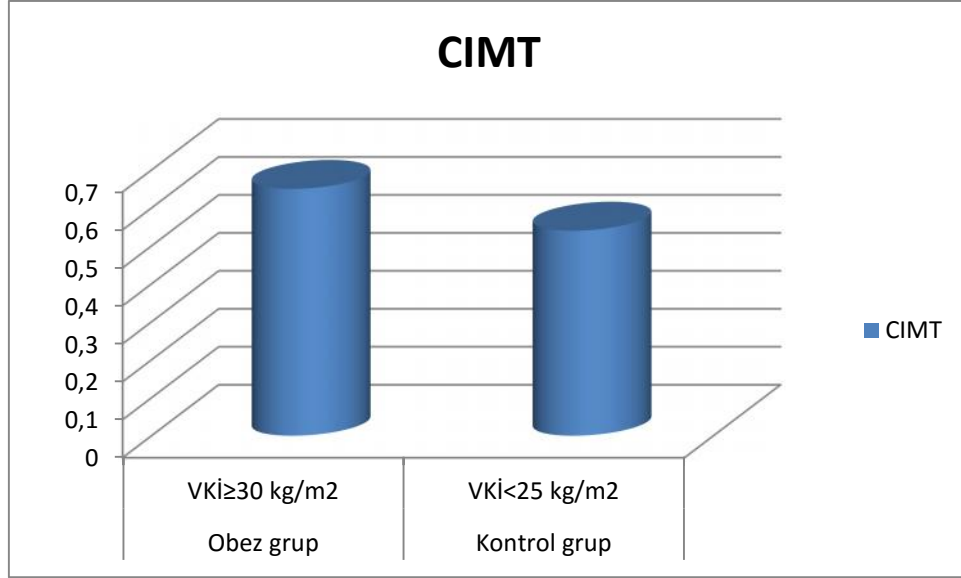
ICAM-1: Hücre içi Adezyon Molekülü-1

*P<0.05 istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.

3.5 Obez ve Kontrol Grubunun Karotis İntima Media Kalınlığı (CIMT) Açısından Karşılaştırılması

Obez katılımcılarda ortalama CIMT değeri 0.65± 0.1 mm iken, bu değer kontrol grubunda 0.54± 0.08 mm olarak saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak da anlamlı idi (p<0.001).

Obez katılımcı grubu HOMA-IR >2.7 ve <2.7 olmak üzere karşılaştırıldığında, ortalama CIMT değerinin insülin direnci olanlarla (0.65± 0.11 mm), insülin direnci olmayanlar (0.65± 0.1 mm) arasında benzer bulunduğunu, istatistiksel olarak da fark olmadığını gördük (p= 0.987).



ekil 8. Obez ve kontrol grubunun CIMT değerlerinin karşılaştırılmasını gösteren grafik.

3.6 Obez Grupta CIMT ile Klinik, Metabolik ve Biyokimyasal Değişkenler Arasındaki Korelasyon

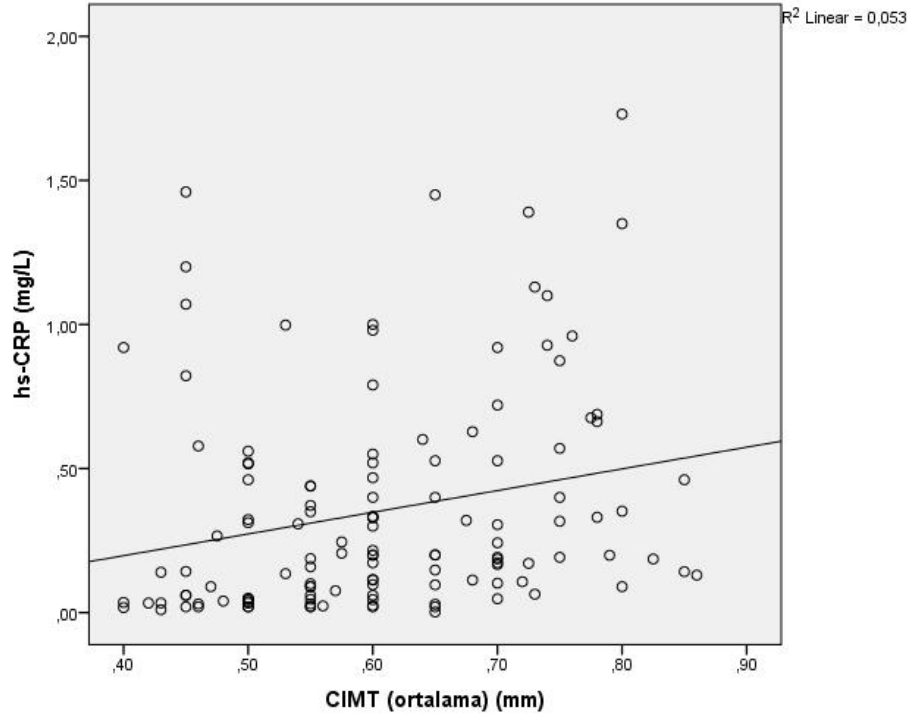
Obez gönüllülerde CIMT ile VK ($r= 0.494$), ya ($r= 0.293$), bel çevresi ($r= 0.533$), sistolik kan basıncı ($r= 0.275$), diastolik kan basıncı ($r= 0.287$), OGTT 2. saat plazma glukozu ($r= 0.179$), insülin ($r= 0.231$), HOMA- IR ($r= 0.241$), trigliserid ($r= 0.277$), ürik asit ($r= 0.239$), hsCRP ($r= 0.323$) arasında pozitif korelasyon saptanırken, HDL- kolesterol ($r= -0.27$) ve adiponektin ($r= -0.177$) ile negatif korelasyon gözlemlendi. Açlık plazma glukozu, ALT, T-kolesterol, mikroalbumin, ICAM-1 ve Endocan ile CIMT arasında ilişki saptanmazken, LDL-kolesterol ($r=0.167$) ile korelasyonu anlamlı olarak yakın bulundu (Tablo-16). CIMT ile hsCRP ve adiponektin arasındaki korelasyon grafikleri ekil 9 ve ekil 10'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Obez grupta CIMT ile klinik, metabolik ve biyokimyasal de i kenler arasındaki korelasyon.

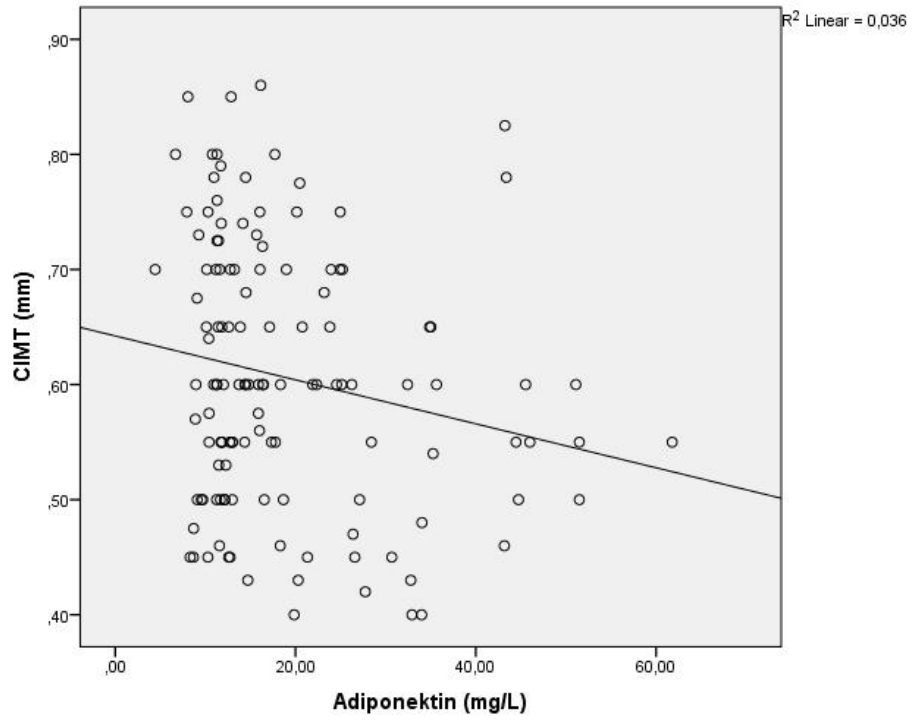
De i ken	Obez grup (n=76)	
	r	p
VK	0.494	<0.001
Ya	0.293	0.001
Bel çevresi	0.533	<0.001
Sistolik kan basıncı	0.275	0.002
Diastolik kan basıncı	0.287	0.001
Açlık plazma glukozu	0.116	0.192
OGTT 2. saat plazma glukozu	0.179	0.046
İnsülin	0.231	0.008
HOMA-IR	0.241	0.006
ALT	0.008	0.925
Total kolesterol	0.120	0.175
Trigliserid	0.277	0.002
HDL-K	-0.270	0.002
LDL-K	0.167	0.06
Ürik asit	0.239	0.007
Mikroalbuminüri	-0.10	0.914
hsCRP	0.323	<0.001
Adiponektin	-0.177	0.045
ICAM-1	-0.059	0.505
Endocan	0.008	0.924

r: Spearman korelasyon katsayısı, $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılı ı ifade etmektedir.

VK: Vücut Kitle İndeksi, *OGTT*: Oral Glukoz Tolerans Testi, *HOMA-IR*: Homeostatic Model Assessment-İnsülin Rezistansı (direnci), *ALT*: Alanin aminotransferaz, *HDL-K*: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, *LDL-K*: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, *hsCRP*: Yüksek Sensitif c Reaktif Protein, *ICAM-1*: Hücre içi Adezyon Molekülü-1



ekil 9. CIMT ile hsCRP arasındaki korelasyon grafi i.



ekil 10. CIMT ile adiponektin arasındaki korelasyon grafi i.

3.7 hsCRP ile Klinik, Metabolik ve Biyokimyasal De i kenler Arasındaki Korelasyon

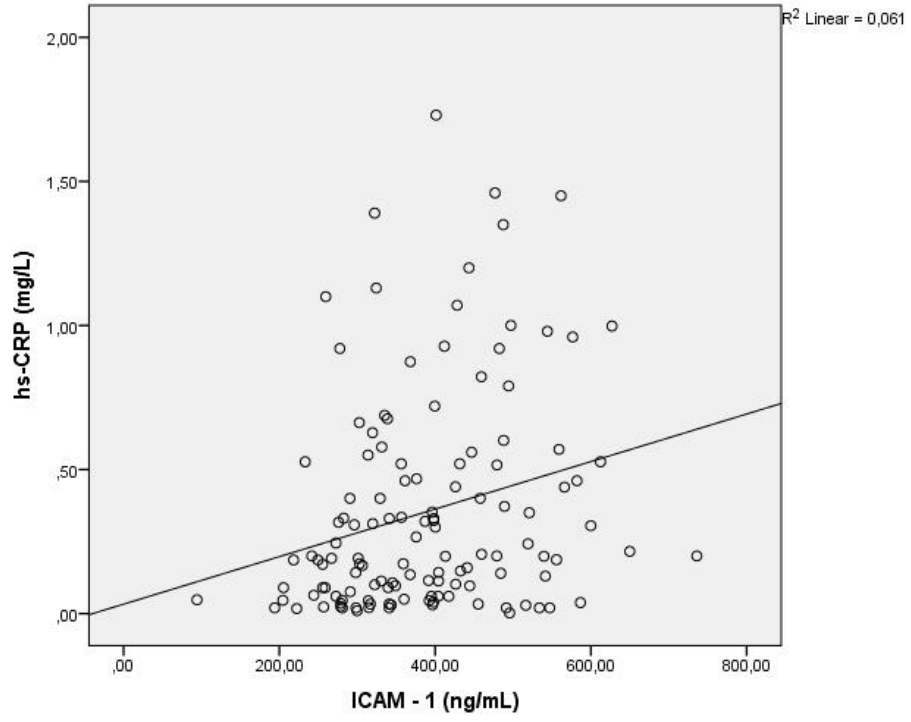
Obez grupta hsCRP ile VK ($r= 0.630$), bel çevresi ($r= 0.605$), sistolik kan basıncı ($r= 0.310$), diastolik kan basıncı ($r= 0.375$), OGTT 2. saat plazma glukoza ($r= 0.352$), insülin ($r= 0.401$), HOMA- IR ($r= 0.394$), trigliserid ($r= 0.356$), ürik asit ($r= 0.358$), mikroalbuminüri ($r= 0.232$), CIMT ($r= 0.323$), ICAM-1 ($r= 0.279$) arasında pozitif korelasyon saptanırken, HDL- kolesterol ($r= -0.215$) ve adiponektin($r= -0.201$) ile negatif korelasyon gözlemlendi. Ya , açlık plazma glukoza, ALT, Total kolesterol, LDL-Kolesterol ve Endocan arasında ise hsCRP ile ili ki saptanmadı (Tablo-17). hsCRP ile ICAM-1 arasındaki korelasyon grafikleri ekil 11 ve ekil 12’de gösterilmiştir.

Tablo 17. hsCRP ile klinik, metabolik ve biyokimyasal de i kenler arasındaki korelasyon.

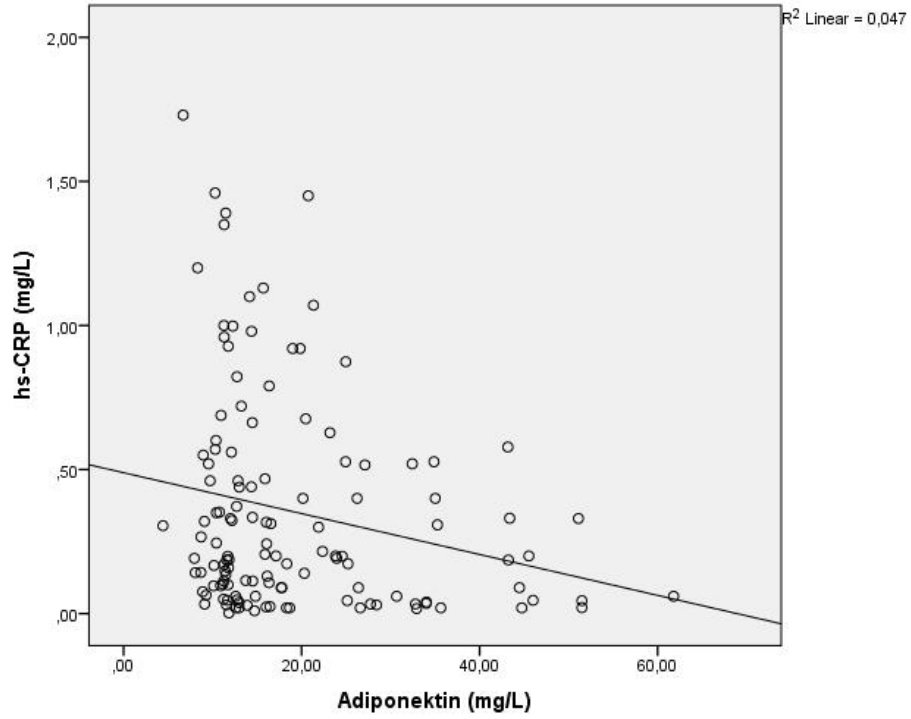
De i ken	Obez grup (n=76)	
	r	p
VK	0.630	<0.001
Ya	0.045	0.614
Bel çevresi	0.605	<0.001
Sistolik kan basıncı	0.310	<0.001
Diastolik kan basıncı	0.375	<0.001
Açlık plazma glukozu	0.08	0.367
OGTT 2.saat plazma glukozu	0.352	<0.001
nsülin	0.401	<0.001
HOMA-IR	0.394	<0.001
ALT	0.064	0.470
Total kolesterol	0.097	0.278
Trigliserid	0.356	<0.001
HDL-K	-0.215	0.015
LDL-K	0.089	0.318
Ürik asit	0.358	<0.001
Mikroalbuminüri	0.232	0.009
CIMT	0.323	<0.001
Adiponektin	-0.201	0.023
ICAM-1	0.279	0.001
Endocan	-0.018	0.844

r: Spearman korelasyon katsayısı, $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılı ı ifade etmektedir.

VK :Vücut Kitle ndeksi, OGTT:Oral Glukoz Tolerans Testi, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment-Insülin Rezistansı (direnci), ALT:Alanin aminotransferaz, HDL-K:Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, LDL-K:Dü ük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, CIMT:Karotis ntima Media Kalınlı ı, ICAM-1:Hücre içi Adezyon Molekülü-1



ekil 11. hsCRP ile ICAM-1 arasındaki korelasyon grafi i.



ekil 12. hsCRP ile adiponektin arasındaki korelasyon grafi i

3.8 Obez Grupta Serum Endocan Düzeyleri ile Klinik, Metabolik ve Biyokimyasal Değişkenler Arasındaki Korelasyon

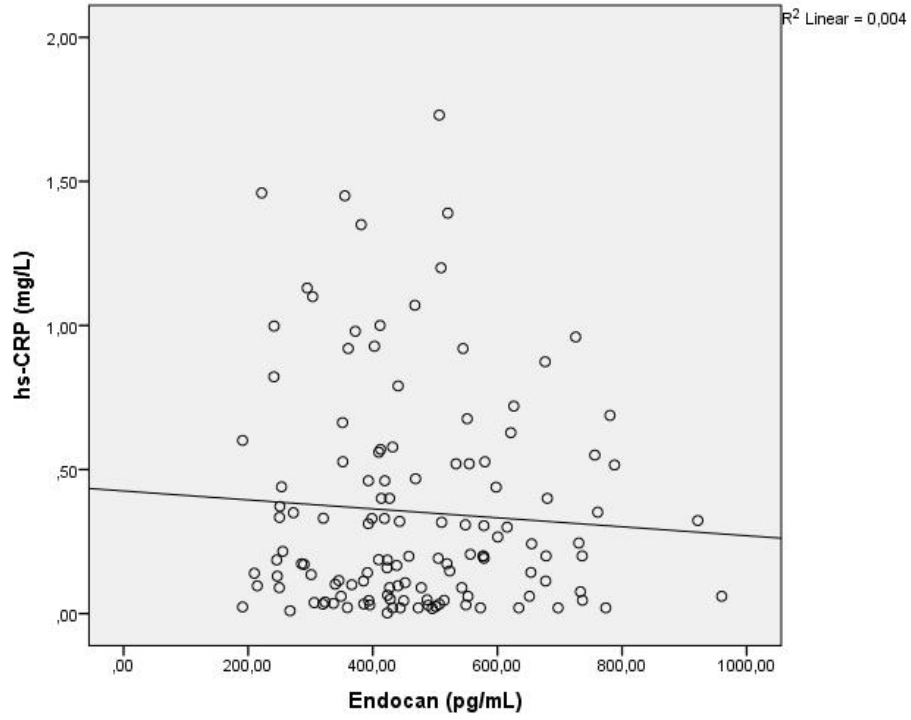
Obez grupta serum Endocan düzeyleri ile VK ($r = -0.150$), bel çevresi ($r = -0.021$), sistolik kan basıncı ($r = 0.029$), diastolik kan basıncı ($r = 0.158$), açlık plazma glukozu ($r = -0.022$), OGTT 2. saat plazma glukozu ($r = 0.030$), insülin ($r = -0.160$), HOMA-IR ($r = -0.140$), kreatin ($r = 0.106$), AST ($r = -0.013$), ALT ($r = -0.017$), total kolesterol ($r = -0.120$), trigliserid ($r = -0.130$), HDL-kolesterol ($r = -0.112$), LDL-Kolesterol ($r = -0.053$), ürik asit ($r = -0.104$), mikroalbuminüri ($r = 0.173$), CIMT ($r = -0.060$), adiponektin ($r = 0.113$) ICAM-1 ($r = -0.054$) arasında korelasyon gözlenmezken, istatistiksel olarak da anlamlı farklılık yoktu (Tablo-18). Endocan ile hsCRP, adiponektin, ICAM-1 ve CIMT arasındaki korelasyon grafikleri ekil 13-16'da verilmiştir.

Tablo 18. Endocan ile klinik, metabolik ve biyokimyasal de i kenler arasındaki korelasyon.

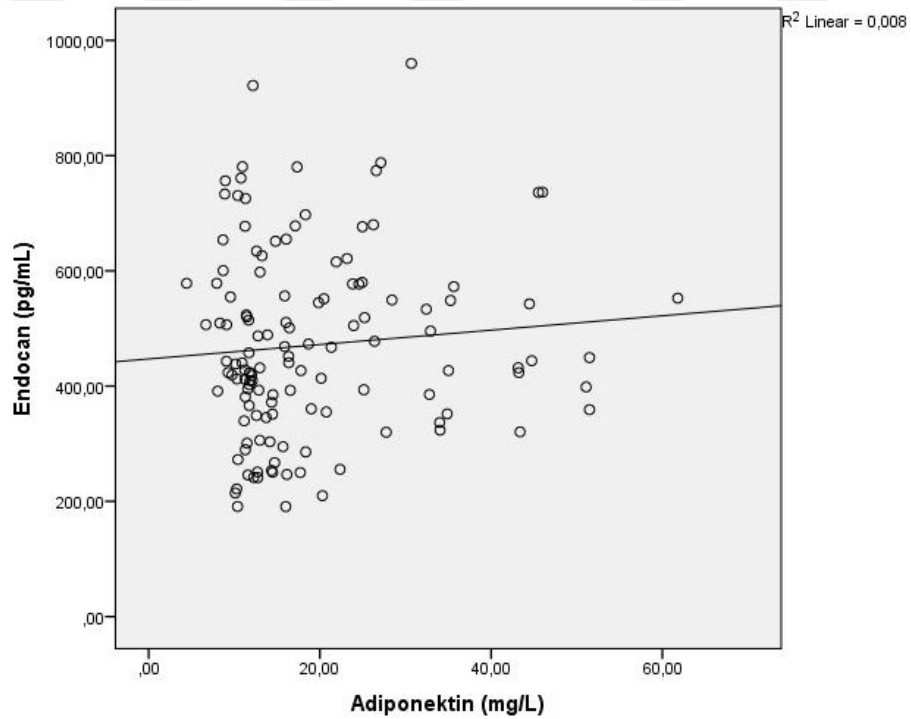
De i ken	Obez grup (n=76)	
	r	p
VK	-0.150	0.196
Ya	-0.021	0.859
Bel çevresi	-0.165	0.155
Sistolik kan basıncı	0.029	0.8
Diastolik kan basıncı	0.158	0.172
Açlık plazma glukozu	-0.022	0.850
OGTT 2.saat plazma glukozu	0.030	0.798
nsülin	-0.160	0.168
HOMA-IR	-0.140	0.229
Ure	0.096	0.408
Kreatin	0.106	0.363
AST	-0.013	0.913
ALT	-0.017	0.881
Total kolesterol	-0.120	0.303
Trigliserid	-0.130	0.264
HDL-K	-0.112	0.336
LDL-K	-0.053	0.650
Ürik asit	-0.104	0.372
Mikroalbuminüri	0.173	0.141
hsCRP	-0.021	0.857
Adiponektin	0.113	0.333
ICAM-1	-0.054	0.643
CIMT	-0.060	0.607

r: Spearman korelasyon katsayısı, $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılı ı ifade etmektedir.

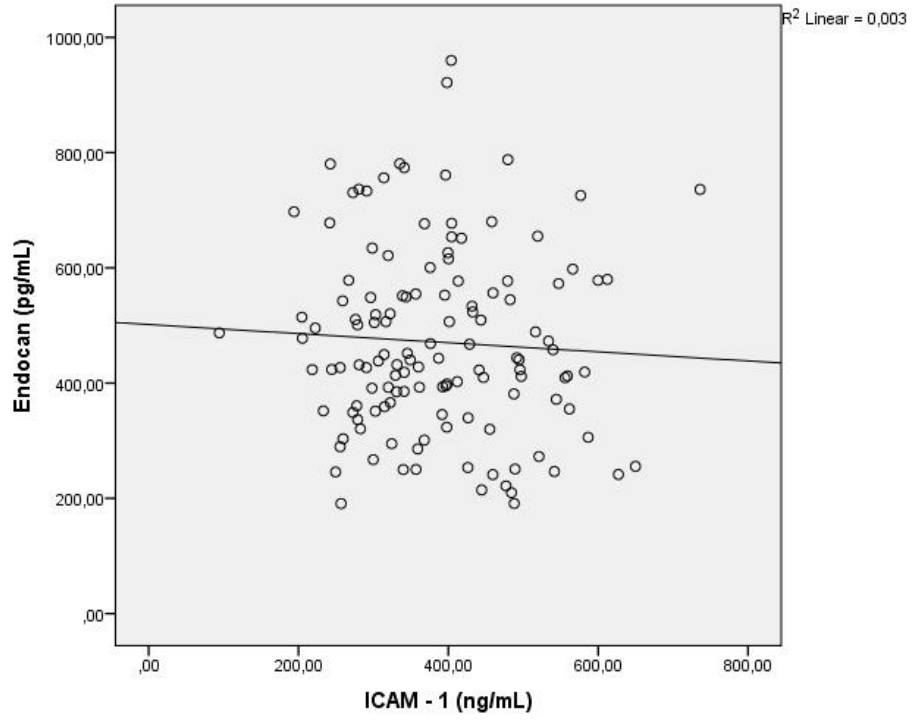
VK :Vücut Kitle ndeksi, OGTT:Oral Glukoz Tolerans Testi, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment-Insülin Rezistansı (direnci), AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz, HDL-K:Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, LDL-K:Dü ük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, hsCRP:Yüksek Sensitif c Reaktif Protein, ICAM-1:Hücre içi Adezyon Moleküllü-1, CIMT:Karotis ntima Media Kalınlı ı



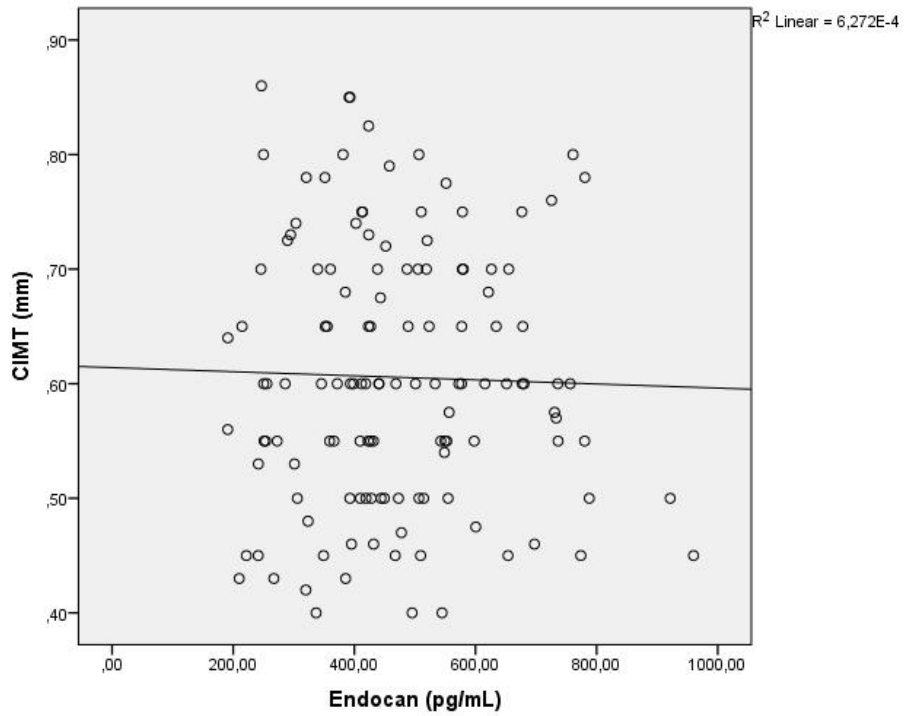
ekil 13. Endocan ile hsCRP arasındaki korelasyon grafi i.



ekil 14. Endocan ile adiponektin arasındaki korelasyon grafi i.



ekil 15. Endocan ile ICAM-1 arasındaki korelasyon grafi i.



ekil 16. Endocan ile CIMT arasındaki korelasyon grafi i.

insülin direnci (HOMA-IR > 2.7) açısından her iki gruba bakıldığında, obez gruptaki 76 olgunun 40'ünde, kontrol grubundaki 53 olgunun 8'inde; orantısal olarak da obez grupta %52.6, kontrol grubunda %15 oranında insülin direnci olduğu görüldü. 76 obez bireyin 40'ünde (%52.6) insülin direnci saptanırken, 36'sında (%47.4) insülin direnci bulunmamaktaydı. insülin direnci olan (ID+) ve olmayan (ID-) obez olguların endocan düzeyleri karşılaştırıldı. İnda, hem insülin direnci olan (451 ± 194.2) hem de insülin direnci olmayan (492.3 ± 141) grup benzer de erlere sahip olup, aralarında istatistiksel olarak da anlam yoktu (0.082).

Metabolik Sendrom açısından her iki gruba bakıldığında, obez gruptaki 76 olgunun 46'sında, kontrol grubundaki 53 olgunun hiçbirinde; orantısal olarak da obez grupta %60.5, kontrol grubunda %0 oranında metabolik sendrom olduğu görüldü. 76 obez olgunun 46'sında (%60.5) metabolik sendrom saptanırken, 30'unda (%39.5) metabolik sendroma rastlanmadı. Metabolik sendrom olan (MS+) ve olmayan (MS-) obez olgular karşılaştırıldı. İnda, hem metabolik sendrom olan (455.5 ± 183.6) hem de metabolik sendrom olmayan (486.3 ± 164.3) grup benzer de erlere sahip olup, aralarında istatistiksel olarak da anlam yoktu (0.290).

4. TARTI MA

Obezite, tüm dünyada önlenebilir ölüm nedenleri arasında sigaradan sonra ilk sıralarda yer almaktadır ⁽²⁰⁾. Obezite uzun dönemde hipertansiyon, dislipidemi, tip II DM, serebrovasküler hastalık, kalp yetmezli i ve koroner arter hastalı ı riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Özellikle artmış kardiyovasküler hastalık riskine ba lı olarak mortalite ve morbiditede ciddi artışa neden olmaktadır ^(7,23). Bu komplikasyonların toplumlara sa lık maliyeti çok yüksek rakamlara ula maktadır. O yüzden henüz bu komplikasyonlar geli meden erken evrelerde risk faktörlerinin belirlenip tedavi edilmesi hem toplum hem de birey açısından önemli kazanımlar sa lamaktadır.

Çe itli çalı malarda bel çevresinin bel-kalça oranına (BKO) göre DM ve kardiyovasküler risk durumunu yansıtmada daha yararlı oldu u ileri sürülmektedir ⁽²³⁾. Pouliot ve arkadaş ları, bel çevresi 100 cm'nin üzerinde olan hastaların ciddi bir kardiyovasküler risk altında oldu unu ileri sürmü lerdir ⁽²³⁾. Birkaç küçük çalı mada ise, abdominal obezite, vasküler fenotipi belirlemede daha etkili bulunmu tur. leri görüntüleme çalı malarında, batin bilgisayarlı tomografi (BT) ve USG' de visseral ya dokusu fazla olan ki ilerde vazoreaktivite azalması ile ba ımsız bir ili ki saptanmı tır ⁽²³⁾. Tüm bu çalı malar, adipoz doku artışına ba lı arteryel vasküler hemostazda bozulma ve KVH riskinde artışın, obezitenin derecesi ile ili kili oldu unu göstermi tir. Bizim çalı mamızda da bel çevresi obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha geni idi. Aynı zamanda, obez olgularda bel çevresi de erleri CIMT ve hsCRP ile pozitif korele bulundu.

Bir di er kardiyovasküler hastalık risk faktörü olan hipertansiyon açısından bakıldı ında her iki grubun da hem diyastolik hem sistolik kan basıncı de erleri normal aralıkta olmasına ra men, obez grupta her iki de er de kontrol grubuna göre literatürle uyumlu olarak anlamlı derecede daha yüksek idi. Literatürde pek çok çalı mada hipertansif bireylerde endotel fonksiyonlarının bozulmu oldu u gösterilmi tir ⁽¹⁰³⁾. Yapılan çalı malarda genel toplumla kar ıla tırıldı ında obez ki ilerde hipertansiyonun 5 kat daha fazla oldu u görülmü tür ⁽²⁶⁾. Sharma ve arkadaş larının yapmı oldu u bir çalı mada, özellikle abdominal obezitenin hipertansiyon için ba ımsız bir risk faktörü oldu u bulunmu tur ⁽²⁶⁾. Yine Nurses Healthy çalı masında 25 kilo ve üzerinde kilo fazlalı ı olan kadınlarda genel topluma göre hipertansiyon riski 5.2 kat artmış olarak

bulunmu tur ⁽⁷⁾. Büyük bir çalı ma olan Framingham Kalp çalı masında ise normalden fazla kilolu olan erkeklerin %26'sında, kadınların ise %28'inde di er tüm faktörlerden ba ımsız olarak hipertansiyon geli ti i bulunmu tur ⁽⁷⁾. Rossi ve arkadaş larının, hipertansiyon dı ında ek risk faktörü ta ımayan 952 postmenopozal kadının dahil edildi i bir çalı masında endotel disfoksiyonu ile hipertansiyon arasında do rudan bir ili ki bulunmu tur ⁽¹⁰⁴⁾. Bizim çalı ma grubumuzdaki hem obez hem de kontrol grubundaki olguların hipertansiyon için risk olu turabilecek ek hastalı ı olmayıp aradaki anlamlı farkın tamamen obezite ile ili kili oldu unu dü ündürmektedir. Ayrıca obez grupta, sistolik ve diastolik kan basıncı de erleri ile CIMT ve hsCRP arasında pozitif korelasyon saptandı.

Çalı mamızdaki gruplara kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden biri olan lipid profili açısından baktı ımızda, obez ve normal kilolu grup arasında, total kolesterol ve LDL-K açısından istatistiksel farklılık saptanmazken, trigliserid düzeyleri obez grupta anlamlı düzeyde yüksek, HDL-K düzeyleri ise aynı grupta anlamlı düzeyde dü ük idi. Karasek ve ark. çalı malarında, hiperlipidemisi olan, KAH açısından asemptomatik bireylerde endotel disfonksiyonu oldu unu göstermi lerdir ⁽¹⁰⁵⁾. Yine Kumar ve ark. sa lıklı, adolesanlarda yaptıkları çalı malarında obezlerde endotel ba ımlı vazodilatör yanıt de erinin daha dü ük oldu unu bulmu lar ⁽¹⁰⁵⁾. Bizim çalı mamızda da obez olgularda CIMT ve hsCRP ile trigliserid arasında pozitif korelasyon, HDL-K arasında negatif korelasyon saptandı.

Obezite ve tip 2 diyabet arasında o kadar yakın bir ili ki vardır ki, Sims ve meslekta ları 1970'lerde bu iki kavramı birle tirerek "diabezite" terimini ortaya atmı tır ⁽¹⁰⁶⁾. İmkiye dek yapılmı olan pek çok çalı mada, her iki cinsiyette de Tip 2 diyabet riski ile VK arasında güçlü bir ili ki oldu u kanıtlanmı tır. Bununla birlikte, bütün obez bireylerde diyabet geli mez ve hastalı ın ortaya çıkması için insülin sekresyonunda bir defektin varlı ının zorunlu oldu u iyi bilinmektedir ⁽¹⁰⁶⁾. Sims ve ark. yaptıkları bir çalı mada ailesinde diyabet öyküsü olmayan ve a ırını beslenen, VK de erleri 28 kg/m²' ye kadar çıkan genç erkeklerde insülin, glukoz ve trigliseridlerin açlık konsantrasyonlarının geri dönü lü olarak arttı ını ve bu ki ilerde bozulmu glukoz toleransı geli ti ini göstermi tir ⁽¹⁰⁶⁾. Bizim çalı mamızdaki gruplar ise oral glukoz tolerans testi sonuçları açısından kar ıla tırıldı ında; obez ve kontrol grubunda prediyabet ve diyabet sıklı ı açısından anlamlı fark saptanmadı. OGTT 2. saat plazma

glukozu obez grupta daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlam ifade etmiyordu. HOMA-IR de eri obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. Obez grupta %39.5 oranında metabolik sendrom mevcutken, normal kilolu grupta metabolik sendrom olgusuna rastlanmadı. Bu çalı mada açlık plazma glukozu ile hsCRP ve CIMT arasında korelasyon saptanmazken; OGTT 2. Saat plazma glukozu ve HOMA-IR arasında pozitif ili ki saptandı.

Çalı mamızda bir di er buldu umuz sonuç, obez grup kontrol grubuyla kıyaslandı nda AST düzeyleri her iki grupta benzer iken, ALT düzeyleri obez grupta anlamlı derecede yüksek idi. nsülin direnci ya dokusunda lipolizi ve karaci erde serbest ya asidi miktarını arttırarak karaci erde ya lanmaya neden olmakta ve AST, ALT düzeylerinde ılımlı bir artı yapmaktadır. Engiz ve ark. ile Manco ve ark.'nın obez çocuklarda yaptıkları çalı malar bizim çalı mamızı desteklemektedir ⁽³⁸⁾. Bu iki çalı maya göre özellikle ALT yüksekli i steatohepatit ile ili kili bulunmu tur. Çalı mamızda obez gruptaki ALT yüksekli i karaci er ya lanması açısından obez bireylerin risk altında oldu unu gösterebilir. Ancak, karaci er fonksiyon testlerindeki yükseklik her zaman karaci er ya lanması ile pozitif ili ki gösteremeyebilir.

Mikroalbuminüri, endotel disfonksiyonunun önemli bir göstergesi olup; renal ve sistemik endovasküler hasarı göstermektedir ^(104,107,108). Obezitenin direk olarak olmasa da metabolik sonuçlarının mikroalbuminürinin önemli bir nedeni oldu u belirtilmektedir ⁽¹⁰⁴⁾. Tip 1 ve Tip 2 diyabetiklerde endotel disfonksiyonu ile mikroalbuminürinin ili kili oldu u gösterilmi tir ⁽¹⁰⁴⁾. Sadece diyabetik bireylerde de il; hipertansiflerde ve sa lıklı popülasyonda da mikroalbuminürinin kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü oldu u bilinmektedir. Hoorn çalı masında mikroalbuminürinin hem diyabetiklerde hem de sa lıklı eri kin popülasyonda endotel disfonksiyonu ile ili kili oldu u gösterilmi tir ⁽¹⁰⁴⁾. Endotel disfonksiyonunun mikroalbuminüri geli iminin habercisi oldu u dü ünülmü , ancak patogenezdeki mekanizma net anla lamamı tir ⁽¹⁰⁴⁾. Ancak bizim çalı mamızda her iki grup arasında mikroalbuminüri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken hsCRP düzeyleri ile mikroalbuminüri düzeyleri pozitif korelasyon göstermekte idi. Bunun nedeni obez olgularımızda obezite dı nda ba ka herhangi bir ek risk faktörünün bulunmayı 1, olgularımızın ya larının çok genç olu u, obezite sürelerinin kısa olu u veya mikroalbuminüri de erlerini sadece bir kez spot idrarla de erlendirmi olu umuz

olabilir.

Yapılan çalı malar hiperüriseminin endotel disfonksiyonuna yol açarak ateroskleroz olu umunu kolayla tırabilece ini göstermektedir ⁽¹⁰⁷⁾. Sıçan deneylerinde ürikaz inhibitörü verilerek hiperürisemi sa lanan hayvanlarda hiperüriseminin NO üretimini azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açtı ı gösterilmi tir ⁽¹⁰⁴⁾. Masahiko K 2005 te kardiyovasküler hastalı ı olmayan hiperürisemik 17 hastanın endotel fonksiyonlarının kontrol grubuna göre bozulmu oldu unu yayınlamı tır ⁽¹⁰⁴⁾. Erdo an ve arkadaş larının sa lıklı eri kinlerde serum ürik asit düzeyindeki artı nın brakial arterlerde endotele ba lı geli en vazodilatasyonla ters, karotis arter intima- media kalınlı ı ile do ru orantılı oldu unu göstermi tir ⁽¹⁰⁴⁾. Waring ve arkadaş larının çalı masında ise sa lıklı bireylerde yüksek doz ürik asit infüzyonunun endotele ba lı dilatasyonu bozmadı ı görülmü tür ⁽¹⁰⁴⁾. Aynı ara tırıcıların 8 Tip 1 diyabetik üzerinde yaptıkları çalı mada ürik asitin V olarak verilmesinin tip 1 diyabetiklerde ve sigara içenlerde endotel fonksiyonlarını düzeltti i görülmü , bu ürik asitin antioksidan özelli ine ba lanmı tır ⁽¹⁰⁴⁾. Kardiyovasküler hastalıklar açısından riskli bireylerde hiperüriseminin endotel disfonksiyonu ile ili kili oldu u ve allopurinol infüzyonu ile endotel fonksiyonlarının düzeldi i gösterilmi tir ⁽¹⁰⁴⁾. Ürik asit düzeyinin artmasının hipertansiyon, insülin direnci, diyabet, obezite ve metabolik sendromla ili kili oldu u bilinmektedir ⁽¹⁰⁴⁾. Akta ve ark.nın yapmı oldu u bir çalı mada diyabeti olmayan obez bireylerin fazla kilolu diyabetik olmayan bireylerden daha yüksek ürik asit seviyelerine sahip oldu unu saptamı tır ⁽¹⁰⁸⁾. Yine Japonyadan yapılan bir çalı mada obezlerde ürik asit seviyelerinin daha yüksek oldu u bulunmu tur ⁽¹⁰⁸⁾. Literatürde, Çarlı lu ve arkadaş larının çalı masında da benzer sonuçlar bulunmu tur ⁽¹⁰⁷⁾. VK ortalaması 22 olan kontrol grubu ile 27 olan fazla kilolu grubu ve 34 olan obez grup birbirleriyle ürik asit açısından kar ıla tırılmı tır. Ürik asitin fazla kilolu grubunda kontrole göre anlamlı derecede daha yüksek oldu u saptanmı tır. Obezlerdeki ürik asit düzeyleri ise fazla kilolulardan da anlamlı derecede yüksek bulunmu tur. Ancak bu ili kinin kuvveti ve patogenezdaki yeri açıklanamamı tır: ürik asit artı ı bu hastalıklarda bir etken midir, kompensatuar bir artı mıdır, yoksa koincidental bir durum mudur? Yapılan çalı malarda ürik asit seviyesinin inflamasyonun belirteçleri ile ili kili oldu u görülmü tür. Bu belirteçlerden kardiyovasküler hastalıklar ile korelasyonu en iyi gösterilmi olan hsCRP'dir ⁽¹⁰⁴⁾. CRP'nin eNOS aktivitesini azaltarak endotelde NO

üretimini azalttı ı dü ünülmektedir ⁽¹⁰⁴⁾. Ürik asit infüzyonunun TNF gibi sitokinlerin üretimini artırdı ı görülmü tür ⁽¹⁰⁴⁾. Ürik asit endotelde inflamasyonu tetikleyerek disfonksiyona yol açıyor olabilir. Bizim çalı mamızda da literatürü destekler ekilde obez ve kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde farklılık mevcuttu ($p<0.001$), obez grupta ürik asit de erleri daha yüksek idi. Aynı zamanda insulin direnci olan obez grupta da insulin direnci olmayan obez gruba göre ürik asit de erleri istatistiksel olarak yüksek idi ($p=0,03$). Ancak metabolik sendrom açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu ($p=0,653$). Endotel disfonksiyonu açısından baktı ımızda, ürik asit düzeyleri hem CIMT hem de hsCRP düzeyleri ile pozitif olarak korele idi.

Amerikan Kalp Derne i'nin önerisiyle $>3\text{mg/L}$ olan serum hsCRP de erleri koroner kalp hastalı ı açısından yüksek risk olarak tanımlanmaktadır ⁽⁸²⁾. Artan hsCRP'nin plazma LDL ve VLDL ile kompleks olu turarak, klasik kompleman yolunu aktifledi i ve proinflamatuvar etki gösterdi i bildirilmi tir ⁽⁸³⁾. Yapılan çalı malarda obezite varlı ında hsCRP düzeylerinin yükseldi i saptanmı tir ⁽⁸²⁾. Bizim yapmı oldu umuz çalı mada da, obez grupta hsCRP düzeyleri daha yüksek bulundu. Obez grupta hsCRP'nin yüksek bulunmasının, adipoz doku artı ı ile daha çok ili kili olabilece i, adipoz dokudan salınan proinflamatuvar etki gösteren bazı sitokin ve proteinlerin artı ına ba lı olabilece i de dü ünülebilir.

Çalı mamızda, obez grupta hsCRP ile kardiyovasküler riski artırabilecek metabolik parametreler arasındaki ili kiye de erlendirdi imizde; hsCRP ile VK , bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı, OGTT 2. saat plazma glukozu, HOMA-IR, trigliserid, ürik asit, mikroalbuminüri, CIMT ve sICAM-1 (Soluble intercellular adhesion Molecule-1) düzeyleri pozitif korele iken; HDL-K ve adiponektin arasında negatif korelasyon gözlendi. Endocan ile hsCRP arasında ise herhangi bir ili kiye rastlanmadı. Bu sonuçlar, obez kadınlarda kardiyovasküler riski artırdı ı bilinen abdominal obezite, insülin direnci ve lipid anormalliklerinin yüksek hsCRP ile ili kisini göstermektedir ve hsCRP de erinin bu anormalliklerin düzeltilmesi ile azalabilece i, aynı zamanda kardiyovasküler riskin de böylelikle azaltılabilece ini dü ünüdmektedir.

Obezitede artmı ya dokusu salgıladı ı sitokinler ve hormonlar aracılı ıyla endotelde birikici hasar olu turmakta ve endotel disfonksiyonuna yol açarak ateroskleroza neden olmaktadır ⁽⁵⁸⁾. Adiponektin, adipoz dokudan salınan antiinflamatuvar bir adipokindir ⁽⁵⁷⁾. Yapılan çalı malarda, adiponektin plazma

düzelelerinin obez bireylerde ciddi düzeyde azaldı ı ve VK ile güçlü negatif korelasyon gösterdi i bulunmu tur ^(57,106). talya'da obez kadınlarla yapılan bir çalı mada ise abdominal obezitesi olan kadınların serum adiponektin düzeylerinin abdominal obezitesi olmayan obez kadınlara göre daha dü ük oldu u bulunmu tur ⁽¹⁰⁹⁾. Bizim çalı mamızda da, literatürle uyumlu olarak obez grupta adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre daha dü ük bulundu.

Adiponektin antiaterojenik etkileri aracılı ıyla aterosklerozun ba lamasında ve ilerlemesinde koruyucu role sahip bir adipokindir ⁽⁶⁰⁾. Japonya' da yapılan bir çalı mada, adiponektin düzeyleriyle koroner kalp hastalı ı ba langıç ya ı ve etkilenen damar sayısı arasında pozitif bir ili ki bulunmu tur ⁽¹¹⁰⁾. Bizim çalı mamızda da, adiponektin düzeyleri ile CIMT ve hsCRP arasındaki ili kiye bakıldı ında, her ikisi ile de arasında negatif bir korelasyon saptandı. Bu verilere dayanarak, hipoadiponektineminin obez bireylerde aterosklerozun erken evrelerinde klinik de ere sahip olabilece i söylenebilir.

Adezyon molekülleri endotelial disfonksiyonun ve aterosklerozun potansiyel belirteçleri olarak kabul edilmektedir ⁽¹⁰⁵⁾. Oishi ve ark. yaptıkları bir çalı mada orta ve ciddi derecede aterosklerozu olanların sICAM-1 düzeylerinin koroner arter stenozu olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek oldu unu bildirmişlerdir ⁽¹¹¹⁾. Lupatelli ve ark. brakial arterin akıma aracılık eden dilatasyonu ile sa lıklı gruptaki bireylerin plazma ICAM- 1 ve VCAM-1 düzeyleri arasında önemli ters bir ili ki oldu unu rapor etmişlerdir ⁽¹¹²⁾. Ayrıca, Miva ve ark. ları varyant anjinalı hastaların plazma E-selektin ve ICAM- 1 düzeylerinin arttı nı ve hastaların parametrelerdeki bu artı nın koroner dola ımdaki endotelial aktivasyona neden olabilece ini ileri sürmüşlerdir ⁽¹¹³⁾. Çocuklarla yapılan bir çalı mada ise, sICAM-1 düzeyleri, obez grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmu tur ⁽¹¹⁴⁾. Bizim çalı mamızda da, literatürle uyumlu olarak sICAM-1 düzeyleri obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. ICAM-1 ile di er parametrelere baktı ımızda düzeylerinin CIMT ile herhangi bir ili kisi bulunmazken, hsCRP ile pozitif bir ili ki göstermekte idi.

u ana kadar yapılmı olan çok sayıda çalı ma, sa lıklı eri kinlerde ya , visceral yağ kitlesi, açlık kan şekeri, total kolesterol ve LDL kolesterol gibi aterosklerozun major riskleri ile korelasyon saptanan CIMT'in subklinik ateroskleroz ve gelecekteki kardiyovasküler risk yükünü ölçmede de erli bir test olabilece ini dü ündürmektedir ⁽⁸⁷⁻

⁹⁰⁾ Lo ve ark. bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan obez kadınların, fazla kilolu ve zayıf kadınlara göre artmış CIMT de erine sahip olduğunu bulmuşlardır ⁽¹¹⁵⁾. CIMT ile yağ, tütün kullanımı, abdominal obezite arasında pozitif yönde; adiponektin düzeyleriyle ise negatif yönde bir ilişki olduğu dikkat çekmektedir ⁽¹¹⁵⁾. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak obez grupta CIMT de erini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, obez grupta CIMT ile kardiyovasküler riski artıracak diğer parametreler olan VK, yağ, bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı, OGTT 2. saat plazma glukozu, HOMA-IR, trigliserid, ürik asit ve hsCRP düzeyleri ile pozitif korelasyon saptanırken, HDL-K ve adiponektin düzeyleri ile negatif korelasyon tespit edildi. Bu sonuçlar, obez bireylerdeki artmış CIMT de erinin, fiziksel egzersiz ve diyetle kilo verme sonrası dümesiyle aterosklerotik de i ikliklerin erken dönemde geri dönüşümlü olabileceğini vurgulamaktadır.

Obezite; endotel disfonksiyonu aracılığı ile tüm dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden kardiyovasküler hastalıklara yol açabilen kronik, progresif bir inflamasyon durumudur. Obezitede gelişen inflamasyon ve endotel disfonksiyonu, ateroskleroz gelişiminin çok erken evrelerinde, henüz tıkaçıcı lezyonlar oluşmadan saptanabilmektedir. Bu nedenle obeziteye bağlı risk durumunu ve özellikle endotel disfonksiyonunu erken dönemlerde belirlemek ve tedavi etmek büyük önem arz etmektedir.deal olarak, endotel fonksiyon bozukluğunu tespit edecek olan yöntemin güvenilir, invazif olmayan, kolayca ulaşılabilecek, subklinik aterosklerozu tespit edebilen, riski belirleyebilen ve tedaviye cevabı değerlendirilebilen özelliklerde olması gerekir. Ayrıca, endotel disfonksiyonu tek formda karışık bir olay olmadığını için aterojenik endoteli birden fazla özelliği ile de değerlendirilmelidir. Bu an pratikte böyle bir test var olmamakla birlikte, çalışmalar endotel bağımlı vazoaktivite ve endotel fonksiyonlarının dolaşım belirteçleri üzerine yoğunlaşmıştır. Biz de bu çalışmada endotel hücrelerinden sentezlenen ve kan dolaşımında bulunan bir glikoprotein olan endocanın endotel disfonksiyon göstergesi olup olmayacağını araştırdık.

Endocanın serum düzeylerinin, inflamatuvar hastalıklar, kanser, sepsis, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, böbrek yetmezliği gibi durumlarda artışı gösterdiği pek çok klinik çalışması ile gösterilmiştir ⁽¹¹⁻¹⁹⁾. Ayrıca dolaşımdaki endocan düzeylerinin artmasının prognozu göstermede yeri olduğu, hastalığın yaygınlığının düzeyi ve kötü prognoz ile ilişkili bulunduğunu bildirilmiştir ⁽¹¹⁻¹⁹⁾. Bazı çalışmalarda istatistiksel olarak

anlamli fark saptanmasa da, ileri evre hastalıklarda erken evre hastalıklara göre serum endocan düzeyleri daha yüksek bulunmu tur ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Son birkaç yıldır yapılan klinik çalı malar, serum endocan düzeylerinin kanser, sepsis ve di er birçok kronik ve inflamatuvar hastalık dı nda, endotel aktivasyon ve disfonksiyonunun de erlendirilmesinde de kullanılabilir bir belirteç olabilece i yönündedir ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Bu çalı malar do rultusunda Menon ve ark. apolipoprotein içermeyen ya dan zengin beslenen farelerdeki aterosklerotik plaklarda endocan ekspresyonunun arttı mını göstererek aterosklerotik lezyonlarda endocanın rolü olabilece ini öne sürmü tür ⁽⁹²⁾. istirahat halindeki endotelin aksine, aktive endotelde endocan ekspresyonu anlamlı düzeyde arttı bulunmu tur ⁽⁹²⁾. Wang ve ark. 164 hipertansiyon tanılı hastada serum endocan düzeylerini de erlendirmi ve bu hastalarda endocan düzeyleriyle kardiyovasküler hastalık varlı ı ve iddeti arasında ba ımsız bir korelasyon oldu unu belirtmi tir ⁽¹⁶⁾. Kose ve ark. ise AKS olgularını kontrol grubuyla kar ıla tırdıklarında serum endocan düzeylerini daha yüksek bulmu lardır ⁽¹⁷⁾. Yine aynı çalı mada, serum endocan düzeylerini diyabetik olan ve olmayan AKS olguları arasında anlamlı düzeyde farklı bulmu lardır. Kundi ve ark. yapmı oldukları bir çalı mada, yava koroner akım ve normal koroner akım hızına sahip olan hastaları iki farklı gruba ayırarak serum endocan düzeylerine ve hsCRP ile olan korelasyona bakmı lar ve yava koroner akım olan hastalarda serum endocan ve hsCRP düzeylerini normal koroner akım olan hastalara göre önemli düzeyde daha yüksek bulmu lardır ⁽¹⁰⁰⁾. Ba ka bir çalı mada ise, hipertansiyonu olan hastalarda serum endocan düzeyleri kardiyovasküler hastalık varlı ı için ba ımsız bir risk faktörü olarak bulunmu tur ⁽¹¹⁶⁾. Balta ve ark. yaptı ı benzer bir çalı mada, yeni tanı konmu hipertansiyon hastalarının serum endocan düzeylerinin antihipertansif tedavi (valsartan ve amlodipin) sonrası dü tü ünü, ayrıca serum endocan düzeyleriyle hsCRP ve CIMT arasında korelasyon oldu unu göstermi tir ⁽¹⁴⁾. Arman ve ark. tip 2 DM hastalarında yaptı ı bir çalı mada, kötü glisemik kontrollü diyabet hastalarının serum endocan düzeylerini kontrol grubundan daha yüksek bulmu lar, bu hastalara 3 ay boyunca ya am de i ikli i ve antihiperglisemik tedaviyi içeren bir tedavi verdikten sonra tekrar serum endocan düzeylerine bakımı ve tedavi öncesi durumla kar ıla tırıldı nda serum endocan düzeyleri tedavi öncesi duruma göre anlamlı derecede daha dü ük bulunmu tur ⁽¹⁹⁾. Bu çalı maya benzer fakat sonuçları farklı olan bir çalı mada ise, Kathryn ve ark., benzer

ya ve VK 'ne sahip olguları, Tip II DM olan ve olmayan olarak iki gruba ayırmı lar ve serum endocan düzeylerini kar ıla tırmı lardır. Kontrol grubunda serum endocan düzeyleri Tip 2 DM'i olan gruba göre daha yüksek saptanmı tır ⁽¹⁰²⁾.

Yaptı ımız detaylı literatür taramasında, VK 'ye göre ekzojen obezite tanısı almı sa lıklı eri kin bireylerde endocanın serum düzeylerini de erlendiren herhangi bir klinik çalı maya rastlamadık. Eksojen obezite tanısı alan eri kinlerde ve çocuklarda endotel disfonksiyonu ve belirteçleri ile ilgili çok sayıda farklı çalı ma bulunmakla beraber, bizim çalı mamız bildi imiz kadarıyla dünyada ve ülkemizde ekzojen obezitesi olan eri kinlerde serum endocan düzeylerini de erlendiren ilk klinik çalı madır. Çalı mamızda ekzojen obezite tanısı alan normotansif nondiyabetik kadınlar ve sa lıklı normal kilolu kadınlar kar ıla tırıldı ında her iki gruptaki serum endocan düzeyleri benzer saptandı. Ayrıca çalı mamızdaki obez bireyleri insülin direnci ve metabolik sendrom açısından ayırdı ımız subgruplar arasında da istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ve sonuçlar benzer idi. Serum endocan düzeyleri ile di er parametreler arasında yapmı oldu umuz korelasyon analizinde, çalı mamızda yer alan endotel disfonksiyon göstergeleri olarak kabul gören CIMT, hsCRP, adiponektin, ICAM-1 gibi belirteçler de dahil olmak üzere, di er klinik, biyokimyasal ve antropometrik veriler arasında pozitif ya da negatif herhangi bir anlamlı ili ki saptamadık. Bu durumun nedeni; olgu sayımızın kısıtlı olması, çalı mamızın sadece kadın cinsiyeti içermesi, erkek olguların çalı maya dahil edilmemesi, olgularımızın ya aralı ının dar (18-40 ya) ve genç ya grubunda olması, obezite sürelerinin bilinmiyor olması (kısa süre önce kilo almı olgular da çalı maya dahil edilmı olabilir), endocan düzeylerinin tek bir kan örne i ile elde edilmı olması, olgularımızın hayat tarzının, beslenme ve fiziksel aktivite durumunun bilinmemesi, ailede Tip II DM açısından her iki grup arasında benzer bir oran bulunması, obezitenin yava ilerleyen kronik bir süreç olması ile açıklanabilir. Ayrıca Kathryn ve arkadaş larının Tip II DM'li hastalarla yaptı ı çalı madakine benzer ekilde, obezlerdeki hiperinsülinemi inflamatuar süreçte adipositlerden endocan gen ekspresyonunu inhibe ediyor olabilir ⁽⁸¹⁾.

Literatür analizi, Tip II DM hastalarıyla yapılan bir çalı ma hariç, serum endocan düzeylerindeki de i ikliklerin pek çok hastalık ve durumda hastalı ın aktivitesi, iddeti, yaygınlı ı, prognozu ve tedaviye olan yanıtı de erlendirmede katkı sa layabilece i yönündedir ⁽¹⁰²⁾. Ancak bizim çalı mamızın sonuçlarına göre obezitenin

tanımlanmasında ve iddetinde, insülin direnci ve metabolik sendrom ayrımında, obeziteye ba lı geli en endotel disfonksiyonunda serum endocan seviyelerinin bir belirteç olarak kullanılamayaca ı dü ünülmektedir. Bununla birlikte bu çalı ma bu alanda yapılmı ilk ve sınırlı sayıda olgu ile yapılmı bir çalı ma oldu undan daha fazla sayıda katılımcı ve geni ya gruplarında yapılacak daha çok sayıda çalı ma ile desteklenmesine ihtiyaç vardır. Ayrıca serum endocan düzeylerinin seri olarak takip edilmesi, obezitenin süresi ve obeziteye ba lı geli ebilecek komplikasyonların varlı ında, tedaviyi takipte ve tedavi seçiminde erken dönemde bilgi sa layabilecek yararlı bir belirteç olup olamayaca ı konusunda bundan sonra yapılacak daha fazla sayıda çalı ma ile gösterilebilir.



5. SONUÇ

1. Obez ve kontrol grubu arasında serum endocan düzeyleri açısından fark bulunmadı. Aynı ekilde insülin direnci ve metabolik sendrom yönüyle subgruplara ayırdı ımız obez gruplar arasında da endocan düzeyleri benzer bulundu. Obez grupta serum endocan düzeyleri ile di er endotel disfonksiyon belirteçleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.
2. Nondiyabetik normotansif ya ortalaması $32,6 \pm 6,7$ olan obez kadınlar, nonobez sağlıklı kontrollerle, kardiovasküler hastalık risk faktörleri açısından karşılaştırıldı ında obez grupta sistolik ve diastolik kan basıncı, serum trigliserid ve ürik asit düzeyleri ile HOMA-IR de eri daha yüksek, HDL-K düzeyleri ise daha düşük saptandı.
3. Obez grupta hsCRP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Obez grupta hsCRP düzeyi, adiponektin ve HDL-K düzeyi ile negatif; VK , bel çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, OGTT 2. saat plazma glukozu, HOMA-IR, trigliserid, ürik asit, mikroalbuminüri, CIMT ve ICAM-1 düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptandı. Ancak hsCRP ile serum endocan düzeyi arasında bir korelasyon saptanmadı.
4. Obez grupta CIMT de erleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi. Obez grupta CIMT de erleri arasında adiponektin ve HDL-K düzeyi ile negatif; ya , VK , bel çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, OGTT 2. saat plazma glukozu, HOMA-IR, trigliserid, ürik asit ve hsCRP düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptandı. Serum endocan düzeyi ile CIMT arasında ise herhangi bir korelasyon saptanmadı.

6. KAYNAKLAR

1. Chandalia M, Abate N. [Metabolic complications of obesity: inflated or inflamed?]. *J Diab Comp* 2007;21:128-36.
2. Skilton MR, Celermajer DS. [Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity]. *International Journal of Obesity* 2006;30:1041-49.
3. Lakoski SG, Cushman M, Siscovick DS, Blumenthal RS, Palmas W, Burke G, ve ark. [The relationship between inflammation, obesity and risk for hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)]. *Journal of Human Hypertension* 2011;25:73-9.
4. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. [Adiponektin and atherosclerotic disease]. *Clin Chim Acta* 2004;344:1-12.
5. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. [Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance]. *Science* 1993;259:87-91.
6. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. [Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo]. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196-200.
7. Avogaro A, de Kreutzenberg SV. [Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity]. *Clin Chim Acta* 2005;360:9-26.
8. Wissler RW, Strong JP. [Risk factors and progression of atherosclerosis in youth: PDAY Research Group: Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth]. *Am J Pathol* 1998;153:1023-33.
9. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, et al. [The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study]. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:159-66.
10. Francisco G, Hernandez C, Simo R. [Serum markers of vascular inflammation in dyslipemia]. *Clin Chim Acta* 2006;369:1-16.
11. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, Devos R and Tonnel AB. [ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines]. *J Biol Chem* 1996;271:20458-64.
12. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, et al. [Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease]. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:291-6.
13. Unlu M, Karaman M, Ay SA, et al. [The comparative effects of valsartan and amlodipine on vascular microinflammation in newly diagnosed hypertensive patients]. *Clin Exp Hypertens* 2013;35(6):418-23.
14. Karaman M, Balta S, Ay SA, et al. [The comparative effects of valsartan and amlodipine on vWf levels and N/L ratio in patients with newly diagnosed hypertension]. *Clin Exp Hypertens* 2013;35(7):516-22.
15. Balta I, Balta S, Demirkol S, et al. [Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease]. *Br J Dermatol* 2013;169(5):1066-70.
16. Wang XS1, Yang W, Luo T, Wang JM, Jing YY. [Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension]. *Genet Test Mol Biomarkers* 2015;19(3):124-7.

17. Kose M, Emet S, Akpınar TS, Kocaaga M, Cakmak R, Akarsu M, Yuruyen G, Arman Y, Tupek T Aug [Serum Endocan Level and the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study]. *Angiology*. 2015;66(8):727-31.
18. Altintas N, Mutlu LC, Akkoyun DC, et al. [Effect of CPAP on New Endothelial Dysfunction Marker, Endocan, in People With Obstructive Sleep Apnea]. *Angiology* 2015; 67(4):364-74.
19. Arman Y, Akpınar TS, Kose M, Emet S, Yuruyen G, Akarsu M, Özcan M, Yegit O, Cakmak R, Altun O, Aydın S, Alibeyo lu A, Ugurlu B, Akcan T ,Tupek T. [Effect of Glycemic Regulation on Endocan Levels in Patients With Diabetes: A Preliminary Study]. *Angiology* 2016;67(3):239-44.
20. **URL-1, 2013.** www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/ (3 Mayıs 2013).
21. Kopelman PG, Stock MJ. [Clinic Obesity]. *Lancet* 2005;366:1197-1209.
22. **Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derne i, 2015.** 2. Baskı. TEMD Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara, 2. Baskı, s.11-52.
23. Bozbora A. [Obezite ve Tedavisi]. 1. Baskı. stanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p.1-61.
24. Tüzün M. [Obezite ve tedavisi]. 1. Baskı. stanbul: Mart Matbaacılık; 1999.
25. Luma G.B, Spiotta R.T. [Hypertension in children and adolescents]. *Am Fam Physician* 2006;73:1158-168.
26. Haslam DW and James WP. [Obesity]. *Lancet* 2005;366(9492):1197-209.
27. **James WPT., 2004.** Overweight and obesity (high body mass index) In:Ezzati M et al.,eds. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attribution to selected major risk factors. WHO, Geneva, 2004 Vol.1:497-596.
28. Dunitz M. Obezite ve li kili Hastalıkların Tedavisi. 1. Baskı. stanbul: AND Danı manlık E itim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. ti; 2001.
29. Sims EA, Horton ES, Salans LB. [Inducible metabolic abnormalities during development of obesity]. *Annu Rev Med* 1971;22:235-50.
30. Stevens GD, Shi L, Vane C, Nie X, Peters AL. [Primary care medical home experience and health-related quality of life among adult medicaid patients with type 2 diabetes]. *J Gen Intern Med*. 2015;30(2):161-8.
31. Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. [Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease]. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:207-23.
32. Uzunlulu M. [Cut-offvaluesforwaistcircumference in Turkishpopulation: Is there a thresholdtopredictinsulinresistance?]. *Training* 2009;6:17-23.
33. Ten S, Maclaren N. [Insulin resistance syndrome in children]. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-39.
34. Han TS, Lean MEJ. [Metabolic syndrome]. *Medicine* 2011;39:1-7.
35. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. [The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994]. *Arch Intern Med* 2003; 163:427-36.
36. Onat A, Sansoy V. [Halkımızda Koroner Hastalı ın Ba suclusu Metabolik Sendrom: Sıklı ı, unsurları, koroner risk ile ili kisi ve yüksek risk kriterleri]. *Türk Kardiyol Dern Ara* 2002;30:8-15.
37. **Kozan O., O uz A., Abacı A., ve ark., 2005** Türkiye Metabaolik Sendrom Prevalans Çalı ması (METSAR) Sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. stanbul.

38. Engiz O, Berbero lu M, Gıklar Z, Öçal G. [Risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in obese children]. *Horm Res* 2009;72(1):63-4.
39. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. [Metabolic Syndrome in Pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed]. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38(3):549-63.
40. Montague C T, O'Rahilly S. [Causes and Consequences of visceral adiposity]. *Diabetes* 2000;49:883-88.
41. **Söylemez N., 2009.** Sa lıklı bireylerde vücut kitle indeksine göre serum leptin, adiponektin seviyeleri ile oksidatif ve antioksidatif parametrelerin ili kisi. *Tıpta Uzmanlık Tezi.* Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,anlıurfa, Türkiye,s.13-18.
42. Kershaw EE, Flier JS. [Adipose tissue as an endocrine organ]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89(6):2548-56.
43. Kadowaki T, Yamauchi T. [Adiponectin and adiponectin receptors]. *Endocrine reviews* 2005;26(3):439-51.
44. **Ersoy H., 2010.** i man çocuklarda caveolin ve adiponektin düzeylerinin, i manlık, insulin direnci ve ateroskleroz ile olan ili kisinin ara tırılması. *Tıpta Uzmanlık Tezi.* Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye,s.3-20.
45. Önder RÖ, Barutcuo lu B. [Endotel]. 2. Baskı. stanbul: Levent Ofset Basım A. .; 2007. P.47-9.
46. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P. [Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells]. *Circulation* 2002;106:1439-41.
47. Egashira K.[Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease]. *Circ J* 2002;66:529-33.
48. Friesinger Gottlieb II. [The natural history of atherosclerotic coronary heart disease: A historical perspective]. *Hurst's The Heart* (9th ed). Alexander, Schlant, Fuster. McGraw-Hill: 1995; p1127-38.
49. Esper RJ, Nordoby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Macharado RA. [Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal]. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:4.
50. Cai H, Harrison DG. [Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress]. *Circ Res* 2000;87:840-44.
51. Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI, et al. [Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. A potential noninvasive marker of healing coronary endothelium]. *Circulation* 1994;89:1530-38.
52. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. [Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease]. *Circulation* 2000;101:1899-1906.
53. Tousoulis D, Antoniadis C, Stefanadis C. [Evaluating Endothelial Function In Humans: A Guide To Invasive And Non-Invasive Techni ques]. *Heart* 2005;91:553-58.
54. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ.[Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance]. *Circulation* 2007;115 (10):1285 -95.

55. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. [Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002]. *JAMA* 2004; 291:2847-50.
56. Libby P, Ridker PM, Maseri A. [Inflammation and atherosclerosis]. *Circulation* 2002;105:1135-43.
57. Ferranti S, Mozaffarian D. [The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences]. *Clin Chem* 2008;54(6):945-55.
58. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr. [Vita: the clinical implications of endothelial dysfunction]. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1149-60.
59. Williams IL, Chowienzyk PJ, Wheatcroft SB, et al. [Effect of fat distribution on endothelial-dependent and endothelial-independent vasodilatation in healthy humans]. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:296-301.
60. Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, et al. [Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults]. *Am J Cardiol* 2001;88:1264-69.
61. Arcaro G, Zamboni M, Rossi L, et al. [Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity]. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:936-42.
62. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, et al. [Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults]. *Hypertension* 2003;42:468-73.
63. O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO, et al. [Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis]. *J Clin Invest* 1993; 92:945-51.
64. Klein S, Burke LE, Bray GA, et al. [Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease –a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism–endorsed by the American College of Cardiology Foundation]. *Circulation* 2004; 110:2952–67.
65. Berg AH, Scherer PE. [Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease]. *Circ Res* 2005;96:939-49.
66. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. [Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community –the Framingham Heart Study]. *Circulation* 2004; 109:613-19.
67. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. [Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women]. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-76.
68. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, et al. [C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors]. *Atherosclerosis* 2000;149:139-150.
69. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. [C-reactive protein and coronary artery disease]. *Jpn Heart J* 2002;43:607-19.
70. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppel SW. [C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue?]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-78.

71. Chambers JC, Eda S, Bassett P, et al. [C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European Whites]. *Circulation* 2001;104:145-50.
72. Ford ES. [Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults]. *Diabetes Care* 1999;22:1971-77.
73. **URL-2,2016.**<http://www.thefreelibrary.com/Investigation+of+serum+leptin+levels+in+psoriatic...-a0200978594> (10 mart 2016).
74. Bozdemir AE, Barutcuoglu B, Dereli D, et al. [C-reactive protein and neopterin levels in healthy non-obese adults]. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:317-21.
75. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al. [Elevated C-reactive protein. Another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:961-67.
76. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, ve ark. [C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon?]. *Circulation* 1999;100:96-102.
77. Haverkete F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. [Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group]. *Lancet* 1997;349:462-6.
78. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M ve ark. [Measurement of C reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events]. *N. Eng J Med.* 2001;344:1959-65.
79. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, et al. [Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin]. *Circulation* 1999;100:793-98.
80. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H ve ark. [C reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after Q-Wave acute myocardial infarction]. *Circulation* 1997;96:778-84.
81. Rettersol L, Eikvar L, Bohn M ve ark. [C reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction A 10 year follow up study]. *Atherosclerosis* 2002;160:433-40.
82. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, ve ark. [C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon?]. *Circulation* 1999;100:96-102.
83. Lagrand WK, Niessen WM, Wolbink GJ, et al. [C-Reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction]. *Circulation* 1997;95:97-103.
84. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, et al. [Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study]. *Am J Epidemiol* 1994;139:1164-79.
85. Kanters SD, Algra A, VanLeeuwen MS, Banga JD. [Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements]. *Stroke* 1997;28:665-71.
86. Be ir FH, Yazgan S, Celbek G, Aydın M, Yazgan Ö, Erkan ME, Erba M., Güngör A. [Sa lıklı Eri kinlerde Karotis ntima-Media Kalınlı nın Normal De erleri ve Etkileyen Parametreler]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012;12:4233.
87. Barth JD. [An update on carotid ultrasound measurement of intimamedia thickness]. *Am J Cardiol* 2002;89:32-8.

88. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. [Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging]. *Circulation* 1986;74:1399-406.
89. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. [Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006]. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75-80
90. Woo KS, Chook P, Yu CW, et al. [Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening]. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:852-57.
91. Bechard D, Meignin V, Scherpereel A, Oudin S, Kervoaze G, Bertheau P, Janin A, Tonnel A, Lassalle P. [Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies]. *J Vasc Res* 2000;37(5):417-25.
92. Sarrazin S, Lyon M, Deakin JA, Guerrini M, Lassalle P, Delehedde M, et al. [Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from Endocan, a soluble endothelial proteoglycan]. *Glycobiology*2010;20:1380-8.
93. Béchard D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tsicopoulos A, Aumercier M, et al. [Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1]. *J Immunol* 2001;167:3099-106.
94. Del Toro R, Prahst C, Mathivet T, Siegfried G, Kaminker JS, Larrivee B, et al. [Identification and functional analysis of endothelial tip cell-enriched genes]. *Blood* 2010;116:4025-33.
95. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, et al. [Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): A potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy]. *Biochim Biophys Acta* 2006;1765:25-37.
96. Roudnicky F, Poyet C, Wild P, Krampitz S, Negrini F, Huggenberger R, et al. [Endocan is upregulated on tumor vessels in invasive bladder cancer where it mediates VEGF-A-induced angiogenesis]. *Cancer Res* 2013;73:1097-106.
97. Frahm KA, Nash CP, Tobet SA. [Endocan immunoreactivity in the mouse brain: Method for identifying nonfunctional blood vessels]. *J Immunol Methods* 2013;27:398-399:27-32.
98. Delehedde M, Devenyns L, Maurage CA, Vivès RR. [Endocan in cancers: A lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan]. *Int J Cell Biol* 2013: doi: 10.1155/2013/705027.
99. **Alıncak E., 2013.** Akut Lenfoblastik lösemi(ALL) ve Akut Myeloblastik lösemi(AML) hastalarında febril nötropenide serum Endocan düzeyi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Sa lı ı Bölümü, Eski ehir, Türkiye, s.46-52.
100. Kundi H, Gok M, Kiziltunc E, Topcuoglu C, Cetin M, Cicekcioglu H, Ugurlu B, Ulusoy FV. [The Relationship Between Serum Endocan Levels With the Presence of Slow Coronary Flow: A Cross-Sectional Study]. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015 Nov 25. pii: 1076029615618024. [Epub ahead of print]

101. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, et al. [Endocan—a novel nflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study]. *Angiology* 2014;65(9):773-7.
102. Rodrigues KF, Pietrani NT, Bosco AA, Sousa LP, Ferreira CN, Sandrim VC, Gomes KB. [Endocan: a new biomarker associated with inflammation in type 2 diabetes mellitus?]. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31(5):479-80.
103. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodrigez ITURBE B, Herrera-ACosta J, Mazzali M. [Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?]. *Hypertension* 2003;41(6):1183-90.
104. **Göksu SS., 2008.** Tip 2 diyabetik hastalarda ürik asit artı mın endotel fonksiyonlarına etkisi. *Tıpta Uzmanlık Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi ç Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye, s. 2-9.*
105. Karasek D, Vaverkova H, Halenka M, Budikova M, et al. [Soluble cell adhesion molecules sVCAM-1 and sICAM-1 in subjects with familial combined hyperlipidemia]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005;149:101-8.
106. Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, et al. [Childhood obesity and its relation to serum adiponectin and leptin: a report from a population-based study]. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:245-50.
107. Çarlıo lu A, Karakurt F, Maral S, Kasapo lu B, Darcın T. [Serum Uric Acid Levels in Obese Women]. *The New Journal of Medicine* 2011;28:34-7.
108. Akta G, Alçelik A, avlı H, Yalçın A, Öztürk S, it M, Kurt M. [Evaluation of Uric Acid and Gamma Glutamyl Transferase Levels in Obese and Overweight Subjects]. *Bozok Med J* 2013;3(3):31-5.
109. Manigrasso MR, Ferroni P, Santilli F, Taraborelli T, et al. [Association between circulating adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss]. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5876-9.
110. Hashimoto N, Kanda J, Nakamura T, Horie A, et al. [Association of hypo adiponectinemia in men with early onset of coronary heart disease and multiple coronary artery stenosis]. *Metabolism* 2006;55:1653-7.
111. Oishi Y, Wakatsuki T, Nishikado A, Oki T, et al. [Circulating adhesion molecules and severity of coronary atherosclerosis]. *Coron Artery Dis* 2000;11:77-81.
112. Lupattelli G, Lombardi R, Schillaci G, et al. [Flow-mediated vasoactivity and circulating adhesion molecules in hypertriglyceridemia: association with small dense LDL cholesterol particles]. *Am Heart J* 2000;140:521–6.
113. Miwa K, Igawa A, Inoue H. [Soluble E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 levels in systemic and coronary circulation in patients with variant angina]. *Cardiovasc Res* 1997;36:37-44.
114. Desideri G, De Simone M, Iughetti L, Rosato T, et al. [Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children]. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3145-52.
115. Lo J, Dolan SE, Kanter JR, Hemphill LC, et al. [Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women]. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1677-82.
116. Xiong C, Zhao ZW, Chen ZY, Wu LZ, Luo YK, Hu FD, Lin CG, Chen LL. [Elevated Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 Level and Its Association

With Coronary Artery Disease in Patients With Hypertension]. J Investig
Med 2015;63(7):867-70.

ÖZGEÇM

Filiz MERCANTEPE, 18/01/1984 tarihinde Bakırköy’de do du. İlkö retimini 1997 yılında stanbul ili Esenler ilçesinde Ressam evket Da İlkö retim Okulu’nda ve Ortaö retimini 2004 yılında stanbul ili/ Esenler ilçesi Atı alan Lisesi’nde tamamladı. 18/09/2004 tarihinde ba ladı ı lisans e itimini 01/08/2010 tarihinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tamamladı. 2011 yılında Atatürk Üniversitesi ve 2014 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Bilimler Bölümü ç Hastalıkları Anabilim Dalında ba ladı ı uzmanlık ö renimini halen devam ettirmektedir. Orta seviyede ngilizce bilen Filiz MERCANTEPE, evli ve 2 çocuk annesidir.