**T.C.**
**SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**
**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

# NON DİYABETİK METABOLİK SENDROM HASTALARINDA SERUM ZONULİN DÜZEYİNİN METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

**HAZIRLAYAN**
**Tahir ÇATALBAŞ**

**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**
**Doç. Dr. Fevziye Burcu ŞİRİN**

**ISPARTA-2022**

**KABUL ve ONAY SAYFASI**

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Programı** Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27/07/2022

Danışman : Doç. Dr. Fevziye Burcu ŞİRİN
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Duygu KUMBUL DOĞUÇ
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Üye : Doç. Dr. Hakan KORKMAZ
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolik Hastalıklar Anabilim Dalı

Üye : Doç. Dr. Saliha AKSUN
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Üye : Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KILINÇ
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

ONAY: Bu doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ebru ÇUBUK DEMİRALAY
Enstitü Müdürü

# BEYAN

"Non Diyabetik Metabolik Sendrom Hastalarında İntestinal Permeabilite Belirteçlerinin Düzeyleri ve Metabolik Parametrelerle İlişkileri" adlı Doktora tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

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

Tezi Hazırlayan
Tahir ÇATALBAŞ
İmza

Danışman
Doç. Dr. Fevziye Burcu ŞİRİN
İmza

# İTHAF

Yalnızca O’na ithaf ediyorum, O kendisini bilir.

# TEŞEKKÜR

Ezelden ebede kadar, her kimden her kime karşı gelen ve gelecek medh-ü senâ (övgü) O'na âiddir. Çünkü sebeb-i medih (övgü sebebi) olan ni'met ve ihsan ve kemâl ve cemâl ve medâr-ı hamd (övgüye sebeb) olan her şey O'nundur, O'na âiddir.

Ayrıca,

Başta, bu doktora programı sebebiyle vakitlerinden almak zorunda kaldığım aileme;

İlk danışmanım, ilk göz ağrım, kendisinden istifademizin hiç bitmeyeceğini bildiğim, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Fatih Gültekin Hoca'ma;

Kendisinden her zaman destek gördüğüm, çok şey öğrendiğim, Tıbbi Biyokimya Bölümü Başkanı Prof. Dr. Duygu Kumbul Doğuç Hoca'ma;

Kardiyoloji'yle başladığımız tez çalışmasının, FETÖ sıkıntısı yüzünden akamete uğraması nedeniyle, tez aşamasında sil baştan yapmak zorunda kaldığımızda, bize kapılarını açan, kendisine her ihtiyacımız olduğunda işlerimizi kolaylaştıran ve tezi geliştirmemize yardım eden, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü'nden Doç. Dr. Hakan Korkmaz Hoca'ma;

Ders dönemimde yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma;

Numunelerin takibi, porsiyonlanması, saklanması ve çalışılmasında bana desteğini esirgemeyen Dr. Eltaf Doğan Kıran'a;

Emeği, desteği, hakkı geçen tüm labaratuvar çalışanlarımıza;

Bu tez çalışması süreci boyunca beni idare eden, destekleyen Davraz ASM'deki mesai arkadaşlarıma;

En çok da "İyi ki geldin, şükür ki tezime el attın" diye hamdettiğim, "Sen olmasan, ben bu işin içinden çıkabilir miydim?" sorusunun muhatabı, tezde emeği benden az olmayan, biricik danışmanım Doç. Dr. F. Burcu Şirin Hoca'ma;

Sonsuz teşekkürlerimle…

# ÖZET


**Non Diyabetik Metabolik Sendrom Hastalarında Serum Zonulin Düzeyinin Metabolik Parametrelerle İlişkisi**

Son yıllarda metabolik bozukluklarla anormal bağırsak mikrobiyotası ve artmış bağırsak geçirgenliği ilişkilendirilmektedir. Zonulin, bağırsak epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları düzenleyen bir proteindir. Serum zonulin düzeylerinin artışı bağırsak geçirgenliğinin artışının göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada obez olup NCEP ATP3 kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı alan ve almayan kişilerde serum zonulin düzeylerinin metabolik parametreler ve inflamasyon düzeyi ile ilişkisi incelenmek istendi. Çalışmaya 18-63 yaş aralığında 96 obez hasta ve 42 sağlıklı kontrol dahil edildi. Obez olan kişiler metabolik sendrom tanısı alan (n=47), metabolik sendrom tanısı almayan (n=49) olarak gruplandırıldı. Kan basıncı ve bel çevresi ölçümü, vücut kitle indeksi hesaplaması yapıldı. Açlık kan şekeri, HbA1c, insülin, ALT, kreatinin, lipid profili, hsCRP ve serum zonulin düzeyleri ölçüldü. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, serum kreatinin, LDL-K, HDL-K düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Gruplar arasında açlık kan şekeri ($p < 0,001$), vücut kitle indeksi ($p < 0,001$), HbA1c ($p < 0,001$), insülin ($p < 0,001$), trigliserid ($p < 0,001$), total kolesterol ($p = 0,002$), hsCRP ($p < 0,001$) ve zonulin seviyeleri ($p < 0,001$) istatistiksel olarak farklı bulundu. Zonulin ve hsCRP düzeyleri obez MetS (+) ve obez MetS (-) gruplarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ancak obez MetS (+) ve obez MetS (-) grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Serum zonulin düzeyi ile; VKİ, insülin ve HOMA-IR arasında orta derecede pozitif yönde korelasyon (sırasıyla rho: 0,503, $p < 0,001$; rho: 0,456, $p < 0,001$; rho: 0,481, $p < 0,001$), AKŞ ve hsCRP arasında düşük-orta derecede pozitif yönde korelasyon (sırasıyla rho: 0,300, $p < 0,001$; rho: 0,323, $p < 0,001$), HbA1c arasında düşük derecede pozitif yönde korelasyon (rho: 0,231; $p < 0,001$) saptanmıştır. Logistik regresyon analizinde HOMA-IR artışının metabolik sendrom gelişim riskini 1,3 kat artırdığı ($p = 0,023$), zonulin ve hsCRP düzeylerinin ise etkisinin olmadığı gözlendi. Obez kişilerde zonulin düzeyi artışının hsCRP düzeyi ve bel çevresi uzunluğundan bağımsız olarak insülin direnci gelişiminde rolü olduğu gözlendi. Sonuç olarak obez kişilerde serum zonulin seviyesindeki artışın insülin direnci gelişimi üzerinden, dolaylı olarak metabolik sendrom riskini arttırdığı söylenebilir.



**Anahtar Kelimeler:** Metabolik sendrom, zonulin, obezite, insülin direnci, intestinal permeabilite.

# ABSTRACT


**Serum Zonulin Level And Their Relationship With Metabolic Parameters In Patients With Nondiabetic Metabolic Syndrome**

In recent years, abnormal gut microbiota and increased intestinal permeability have been associated with metabolic disorders. Zonulin is a protein that regulates tight junctions between intestinal epithelial cells. An increase in serum zonulin levels is used as an indicator of increased intestinal permeability. This study aimed to examine the relationship between serum zonulin levels and metabolic parameters, and inflammation levels in obese individuals with and without metabolic syndrome according to NCEP-ATP3 criteria. 96 obese patients and 42 healthy controls between the ages of 18-63 years were included in the study. Obese individuals were grouped as metabolic syndrome (n=47) and non-metabolic syndrome (n=49). Blood pressure and waist circumference were measured, and body mass index were calculated. Fasting blood glucose, HbA1c, insulin, ALT, creatinine, lipid profile, hsCRP, and serum zonulin levels were measured. There was no significant difference between the groups in terms of age, gender, serum creatinine, LDL-C, and HDL-C levels ($p > 0.05$). Between groups, fasting blood glucose ($p < 0.001$), body mass index ($p < 0.001$), HbA1c ($p < 0.001$), insulin ($p < 0.001$), triglyceride ($p < 0,001$), total cholesterol ($p=0,002$), hs-CRPP ($p < 0.001$) and zonulin levels ($p < 0.001$) were statistically different. Zonulin and hsCRP levels were significantly higher in the obese MetS (+) and obese MetS (-) groups compared to the healthy control group, but no significant difference was found between the obese MetS (+) and obese MetS (-) groups. Serum zonulin level were moderately positive correlated with BMI, insulin and HOMA-IR (rho: 0.503, $p < 0.001$; rho: 0.456, $p < 0.001$; rho: 0.481, $p < 0.001$, respectively), low-to-moderate positive correlated with FPG and hsCRP (rho: 0.300, $p < 0.001$; rho: 0.323, $p < 0.001$, respectively), and low positive correlated with HbA1c (rho: 0.231; $p < 0.001$). In logistic regression analysis, it was observed that HOMA-IR increase increased the risk of metabolic syndrome development 1.3 times ($p=0.023$), while zonulin and hsCRP levels had no effect. It has been observed that the increase in zonulin level in obese individuals has a role in the development of insulin resistance independent of hsCRP level and waist circumference. As a result, it can be said that the increase in serum zonulin level in obese individuals increases the risk of metabolic syndrome indirectly through the development of insulin resistance.



**Keywords:** Metabolic syndrome, zonulin, obesity, insulin resistance, intestinal permeability.

# İÇİNDEKİLER

**BEYAN** ..... **i**
**İTHAF** ..... **ii**
**TEŞEKKÜR** ..... **iii**
**ÖZET** ..... **iv**
**ABSTRACT** ..... **v**
**İÇİNDEKİLER** ..... **vi**
**TABLOLAR LİSTESİ** ..... **viii**
**ŞEKİLLER LİSTESİ** ..... **ix**
**RESİMLER LİSTESİ** ..... **x**
**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ** ..... **xi**
**1. GİRİŞ** ..... **1**
**2. GENEL BİLGİLER** ..... **4**
2.1. Metabolik Sendrom ..... 4
2.1.1. Tanımı ..... 4
2.1.2. Epidemiyoloji ..... 4
2.1.3. Tanı Kriterleri ..... 5
2.1.4. Etyopatogenezi ..... 6
2.1.5. Metabolik Sendrom Komponentleri ..... 7
2.1.5.1. İnsülin Direnci ..... 7
2.1.5.2. Diabetes Mellitus ..... 9
2.1.5.3. Dislipidemi ..... 10
2.1.5.4. Obezite ..... 10
2.1.5.5. Hipertansiyon ..... 17
2.2. Bağırsak Geçirgenliği ..... 19
2.2.1. Bağırsak geçirgenliğini değerlendiren yöntemler ..... 19
2.2.2. Zonulin ..... 21
**3. GEREÇ ve YÖNTEM** ..... **23**
3.1. GEREÇ ..... 23
3.1.1. Vaka Seçimi ..... 23
3.1.2. Kan Numunelerin Alınması ..... 24
3.1.3. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar ..... 24
3.1.4. Kullanılan Kitler ..... 26

3.2. YÖNTEM ..... 27
3.2.1. Rutin Parametrelerin Analizi ve Hesaplanması ..... 27
3.2.1.1. Glikoz Ölçüm Yöntemi ..... 28
3.2.1.2. ALT Ölçüm Yöntemi ..... 28
3.2.1.3. Kreatinin Ölçüm Yöntemi ..... 28
3.2.1.4. Trigliserid Ölçüm Yöntemi ..... 28
3.2.1.5. Total Kolesterol Ölçüm Yöntemi ..... 29
3.2.1.6. HDL-kolesterol Ölçüm Yöntemi ..... 29
3.2.1.7. Yüksek Sensitif CRP Ölçüm Yöntemi ..... 29
3.2.1.8. TSH Ölçüm Yöntemi ..... 29
3.2.1.9. İnsülin Ölçüm Yöntemi ..... 30
3.2.1.10. Tam Kan Sayımı Ölçüm Yöntemi ..... 30
3.2.1.11. HbA1c Ölçüm Yöntemi ..... 30
3.2.2. Serum Zonulin Düzeyi Ölçüm Yöntemi ..... 30
3.2.3. İstatistiksel Analizler ..... 32
**4. BULGULAR ..... 34**
4.1. Grup Ortalama ve Median Değerlerinin Karşılaştırması ..... 34
4.2. Korelasyon Analizi ..... 41
4.3. Regresyon Analizi ..... 45
**5. TARTIŞMA ..... 46**
**6. SONUÇ ve ÖNERİLER ..... 53**
**KAYNAKLAR ..... 61**
**EKLER ..... 71**
**ÖZGEÇMİŞ ..... 74**

# TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.1. Metabolik sendrom DSÖ kriterleri ..... 1
Tablo 2.1. Metabolik sendrom NCEP-ATP 3 tanı kriterleri ..... 5
Tablo 2.2. MetS IDF 2005 tanı kriterleri ..... 6
Tablo 2.3. MetS TEMD tanı kriterleri ..... 6
Tablo 4.1. Obez MetS (+), Obez MetS (-) ve sağlıklı kontrol gruplarında antropometrik ölçümler ..... 34
Tablo 4.2. Obez MetS (+), Obez MetS (-) ve sağlıklı kontrol gruplarında biyokimyasal parametreler ve serum zonulin düzeyleri ..... 36
Tablo 4.3. Obez ve sağlıklı kontrol gruplarında biyokimyasal parametreler ve serum zonulin düzeyleri ..... 39
Tablo 4.4. Obez MetS (+), Obez MetS (-) ve sağlıklı kontrol gruplarında hematolojik parametreler ..... 40
Tablo 4.5. Parametrelerin Sperman korelasyon analizi ..... 42
Tablo 4.6. Serum zonulin düzeylerinin diğer parametrelerle korelasyon analizi ..... 44
Tablo 4.7. Metabolik sendrom gelişimi için logistik regresyon analizi ..... 45
Tablo 4.8. Obez kişilerde insülin direnci gelişimi için logistik regresyon analizi ..... 45

# ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1. Zonulin Elisa kiti kalibrasyon eğrisi. ..... 31
Şekil 4.1. Obez MetS (+), Obez MetS (-) ve sağlıklı kontrol gruplarında serum zonulin düzeyleri ..... 38
Şekil 4.2. İnsulin direnci olmayan ve olanlarda serum zonulin düzeyleri ..... 41

# RESİMLER LİSTESİ

Resim 3.1. ELİSA okuyucusu (Rayto RT-6000 Microplate Reader) ..... 26
Resim 3.2. Zonulin Elisa kitine ait mikroElisa plate çalışma sonu görüntüsü ve kite ait etiket bilgisi ..... 32

# SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|---|---|
| ADA | : Amerikan Diyabet Birliği |
| AF | : Atrial Fibrilasyon |
| AHİ | : Apne/Hipopne İndeksi |
| ALT | : Alanin Aminotransferaz |
| AST | : Aspartat Transaminaz |
| BBO | : Bel Çevresi/Boy Oranı |
| BKİ, BMI, VKİ | : Beden Kitle İndeksi |
| BKO | : Bel/Kalça Oranı |
| COSI-TUR | : Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması |
| CRP | : C-Reaktif Protein |
| CT | : Bilgisayarlı Tomografi |
| $D_2O$ | : Döteryum Oksit |
| DAG | : Diaçilgliserol |
| DEXA | : Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri |
| DHEAS | : Dihidroepiandrosteron Sülfat |
| DKB | : Diyastolik Kan Basıncı |
| DM | : Diyabetes Mellitus |
| DSÖ | : Dünya Sağlık Örgütü |
| ELİSA | : Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay |
| GBD | : Küresel Hastalık Yükü Obezite İşbirliği Grubu |
| HDL-K | : Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol |
| HL | : Hiperlipidemi |
| HRP | : Konjugat Saptama Antikoru |
| hsCRP | : Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein |
| HT | : Hipertansiyon |
| IDF | : Uluslararası Diyabet Federasyonu |
| IDL-K | : Orta Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol |
| IFCC | : Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu |
| IL-6 | : İnterlökin-6 |
| IR | : İnsülin Direnci |

| | |
|---|---|
| KAH | : Koroner Arter Hastalığı |
| KBH | : Kronik Böbrek Hastalıkları |
| KH | : Karbonhidrat |
| KKH | : Koroner Kalp Hastalığı |
| KV | : Kardiyovasküler |
| KVH | : Kardiyovasküler Hastalık |
| LDL-K | : Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol |
| Lp(a) | : Lipoprotein a |
| LPL | : Lipoprotein lipaz |
| MetS | : Metabolik Sendrom |
| METSAR | : Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması |
| MI | : Miyokard İnfarktüsü |
| MR | : Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| NAYKH | : Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı |
| NCD-RisC | : Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği Grubu |
| NCEP-ATP 3 | : National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel |
| NHANES-III | : ABD Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması |
| NIH | : Ulusal Sağlık Enstitüsü |
| NSTEMI | : Elevasyonu Olmayan Akut Miyokard İnfarktüsü |
| OECD | : Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü |
| OGTT | : Oral Glikoz Tolerans Testi |
| OSAS | : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu |
| PAİ-1 | : Plazminojen Aktivatör İnhibitörü |
| PKC | : Protein Kinaz C |
| PKOS | : Polikistik Over Sendromu |
| PURE TÜRKİYE | : Prospective Urban Epidemiological Study |
| SHBG | : Seks Hormon Bağlayıcı Globulin |
| SKB | : Sistolik Kan Basıncı |
| RR | : Rölatif Risk |
| TBSA | : Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması |
| TEKHARF | : Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması |
| TEMD | : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği |

| | |
|---|---|
| TG | : Trigliserid |
| TJ | : Tight Junction (hücreler arası sıkı bağlantı bölgeleri) |
| TNF-α | : Tümör Nekroz Faktör- α |
| TOHTA | : Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması |
| TRACE | : Trandolapril Cardiac Evaluation |
| TURDEP | : Türkiye Diyabet, Obezite ve HT Epidemiyoloji Çalışması |
| UCP 1 | : Uncoupling protein 1 |
| VAİ | : Visseral adipozite indeksi |
| VLDL-K | : Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol |
| YA | : Yağ Asidi |

# 1. GİRİŞ

Obeziteden glikoz metabolizma bozukluğuna, dislipidemiden (DL) hipertansiyona (HT) kadar çeşitli faktörlerin birleşimiyle 'Metabolik Sendrom' (MetS) kavramı oluşmaktadır. Metabolik sendrom ayrıca; polimetabolik sendrom, sendrom X, kardiyometabolik sendrom, Reaven sendromu ve dismetabolik sendrom gibi farklı terimlerle de adlandırılmıştır (1). Sendrom X 1988 yılında, çeşitli risk faktörlerinin birlikteliği olarak tanımlanmış ve bu durumun kardiyovasküler hastalık oluşumunu artırdığı belirtilmiştir (2).

Metabolik sendrom, neden olduğu hastalıklarla birlikte düşünülünce, yirmi birinci yüzyılın en önemli hastalık yapıcı ve ölüme sebebiyet verici sendromudur. Ayrıca neden olduğu ekonomik kayıplar da sürekli artan bir ivmeyle çoğalmaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde çok mühim bir sağlık sorunu olarak kabul edilen MetS'un prevalansı, etnik ve bölgesel açıdan farklılık göstermekle; yaş, cinsiyet gibi özelliklere göre de değişmekle beraber, tüm dünyada yükselme eğiliminde ve pek çok yerde yetişkin kişilerin en az %20-30'unu etkisi altına alan bir pandemi gibi kabullenilmektedir (3)(4).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1999 yılında metabolik sendromu tanımlamıştır (5):

**Tablo 1.1.** Metabolik sendrom DSÖ kriterleri

| |
|---|
| Diabetes mellitus (DM)<br>İnsülin direnci (IR)<br>Bozulmuş glikoz toleransı.<br>Bunlardan en az birine ek olarak, aşağıdakilerden minimum ikisi bulunmalıdır: |
| Dislipidemi (yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeyi erkeklerde <35, kadınlarda <39 mg/dl veya trigliserid (TG) düzeyi >150) |
| HT (antihipertansif kullanıyor olmak veya arteriyel tansiyon >140/90 mmHg) |
| Mikroalbüminüri (albümin/kreatinin >30 mg/g veya idrardan albüminin itrahı >20 mcg/dakika) |
| Abdominal şişmanlık (bel/kalça erkeklerde >0.9, kadınlarda >0.85 ya da vücut kitle indeksi (VKİ) >30 kg/$m^2$) |

Daha önceleri şişmanlık, kabaca yağ dokularında TG; ateroskleroz ise aterom plaklarında kolesterol birikmesi olarak biliniyordu. Günümüzde ise her ikisinin de genetik ve akkiz birer inflamatuar süreç olduğu kabul edilmektedir (6).

Obezite, başta kalp damar hastalıkları (KVH) ve diyabet olmakla beraber pek çok rahatsızlığın meydana gelme durumunu arttırmaktayken, metabolik sendromda bu risk katlanarak artmaktadır (7).

Pratik uygulamalarda daha ziyade kullanılmakta olan obezite belirleme ölçeği beden kitle indeksidir (BKİ). Vücut kitle indeksi de dediğimiz bu ölçüt, beden ağırlığımızın, boyumuzun karesine oranıyla hesaplanmaktadır ($kg/m^2$). Erişkinlerde VKİ 30'un üzerindeki kişiler obezite sınırını geçmişler demektir. Vücut kitle indeksi 25'le 30 arasında olanların da pre-obez, başka bir ifadeyle fazla kilolu (overweight) şeklinde tanımlandığını biliyoruz (8).

Yeryüzünde teknolojinin gelişmesi ve tedavi seçeneklerinin çoğalmasına karşın DM, şişmanlık, MetS ve kalp damar hastalıkları da sürekli yükseliştedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, fazla kilo ve obezitedeki artışla birlikte MetS görülme sıklığında önemli bir yükseliş meydana gelmiştir (9). Farklı MetS tanı kriterleriyle belirlenen metabolik sendromun yaygınlığı, ülkeler ve bölgeler arasında toplumun karakteristik özelliklerine göre de bazı farklılıklar gösterebilmektedir. Hastalığın görülme sıklığı, vücut ağırlığı ve ilerleyen yaş ile de artış göstermektedir (10). Dünyada 1 milyardan fazla insan, nüfusun yaklaşık %20'si aşırı kiloludur ve bu durum gelecekte, metabolik sendrom prevalansında muhtemel bir artış için ciddi risk faktörüdür (11).

Metabolik sendrom prevalansının kilo artışı ile korele olarak arttığı, obez kişilerde, normal vücut ağırlığına sahip kişilere göre 5 kat fazla metabolik sendroma rastlandığı gösterilmiştir (12). Vücut ağırlığındaki artıştan başka MetS riskini artıran faktörler de vardır: Genetik, 40 yaşının üzerinde olmak, sigara kullanımı, menapoz, maddi gelir düzeyinin düşüklüğü, fiziksel inaktivite ve yüksek karbonhidratlı diyetle beslenme (13).

Ülkemizde son 15-20 yılda, MetS sıklığı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Türkiye'de MetS sıklığı, her dört erkekten birinde ve her üç kadından birinde olarak bildirilmiştir (14). Dolayısıyla metabolik sendromu önlemeye ve zararlı etkilerini azaltmaya yönelik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Hücrelerimiz arasındaki oluşumlardan tight junctionlar (TJ), sıvıların ve bazı maddelerin, hücrenin içinden ve dışından taşınması sırasında geçiş kuralları belirleyerek, hücrelerarası geçirgenlikle iyon seçiciliğini organize ederler (15). Son zamanlarda bağırsakların gıda alımı ve parçalanması dışında, mukoza bariyerinden çeşitli antijenlerin girişini sağlamak gibi bir rolünün olduğu çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir (16). Bağırsakta bulunan TJ, özellikle büyük moleküllerin hücrelerarası geçişlerini sağladığı için kendinden görmediği antijenik maddelere karşın, immün cevapla tolerans arasındaki dengeden sorumludur (17).

Zonulin, sıkı bağlantıları modüle ederek bağırsak geçirgenliğini geri dönüşümlü olarak düzenleyen bir proteindir. Zonulin başta karaciğer olmak üzere bağırsak, beyin, yağ dokusu, akciğer, kalp, deri ve böbrekten de sekrete edilmektedir (18, 19). Kanda ölçülebilen bu biyobelirtecin, bağırsak geçirgenliğinin (bütünlüğünün) indirekt göstergesi olarak kullanılabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır. Bu biyobelirtecin, geçirgenliğin gold standart tetkiki kabul edilen laktuloz-mannitol testiyle ciddi korelasyonları bulunmuştur. Günümüzde otoimmün, nörolojik, metabolik pek çok hastalık, bağırsak geçirgenliğindeki artış ile ilişkilendirilmeye başlanmıştır (12).

Çalışmamızın öncelikli amacı obez MetS hastalarında, intestinal permeabilite belirteci zonulin düzeyini araştırmak, zonulinin metabolik ve inflamatuar durumla ilişkisini ortaya koymaktır. Bu çalışmadaki hipotezimiz, sağlıklı kontrollere göre obez ve metabolik sendroma sahip kişilerde intestinal permeabilite belirteci zonulinin artacağıdır. Bu durumunun mevcut inflamasyon düzeyi ve metabolik durumla pozitif korelasyon göstermesi beklenmektedir.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Metabolik Sendrom

### 2.1.1. Tanımı

Metabolik sendrom; santral obezite, bozulmuş glikoz toleransı, azalmış serum HDL-K ve artmış serum TG düzeyi (aterojenik DL), HT ile karakterize olan metabolik bozukluklar toplamıdır (20). Proinflamatuar ve protrombotik durumlarla karşımıza çıkan bir kardiyometabolik risk faktörleri demetidir ve tıkanıklıkla seyreden kalp damar hastalıklarıyla Tip 2 DM gelişimi için çok önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Metabolik sendrom, başlangıcı IR, devamının santral obezite, bozulmuş glikoz toleransı veya DM, DL, HT ve koroner arter hastalığı (KAH) bozukluklarının yan yana olduğu mortal bir endokrinopatidir (21). Metabolik sendroma farklı kriterler kullanarak tanı koyan bazı çalışmalarda, sendromun gelişiminin çok çeşitli faktörlere bağlı olduğu görülmüştür. Azalmış insülin duyarlığının, MetS gelişiminin temeli olduğu söylenebilir. Ancak bütün kriterlerinin patogenezini tarif edebilecek ortak bir tane kalıtsal, infeksiyonla veya çevreyle alakalı suçlayabileceğimiz kriter bulunamamıştır (22).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Dünyada en mühim sağlık problemlerinden biri gözüken metabolik sendromun prevalansı, artan obezite ve sedanter yaşam tarzı nedeniyle giderek yükselmektedir ve özellikle KVH ve Tip 2 DM sıklığını artırmaktadır (23, 24). 2010'da ülkemizde yapılan MetS Derneği'nin düzenlediği Türkiye Sağlık Çalışması'nda (PURE TÜRKİYE: Prospective Urban Epidemiological Study) 4057 kişi çalışmaya alınmış, bel çevresi (BÇ) kadınlarda >80, erkeklerde de >94 cm üst sınır kabul edilmiştir; kadınlarımızda MetS prevalansı %44, erkeklerimizde de %41 şeklinde hesaplanmıştır. Yine bu çalışmamızda, yaşın ilerlemesiyle MetS prevalansı yükselmiş, 60-65 yaş aralığındaki kişilerde MetS sıklığı %58 bulunmuştur. Bu çalışmada tespit edilen bir başka durum, kadınların %64'ünün, erkeklerin %35'inin obez olduğunun saptanması olmuştur (25, 26).

Türkiye'de MetS prevalansı, Ulus Kolesterolü Eğitimi Programında-Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP 3) kılavuzunun ölçütleri temel alınarak yapılan TEKHARF

(Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) Çalışması'na göre %38 oranında bulunmuştur (27). Bu çalışmanın 2000 yılının sonuçlarına baktığımızda MetS, 31 yaşının üzerinde olan kadınlarda %45, erkeklerde %28 oranında gözlenmiştir. Memleketimizde 30 yaşının üzerinde ortalama 10 milyona yakın kişide MetS olduğu öngörülmektedir (28).

2004 yılı METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarının gösterdiğine göre 20 yaşın üzerinde bulunan erişkinlerde MetS prevalansı ortalama %35 saptanmış, kadınlarda %41, erkeklerde %29 bulunmuştur (29).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Hipertansiyon Çalışma Grubu, yaptığı bir çalışmada MetS sıklığını %35 olarak bulmuştur. Metabolik sendrom sıklığı kadınlarda %40, erkeklerde %25 olarak saptanmıştır. Metabolik sendrom prevalansı dekatlara göre değerlendirildiğinde ise en yüksek 50-59 yaş grubunda bulunmuştur (%48) (30).

NCEP-ATP 3 kriterlerine göre ABD'de MetS prevalansı kadınlarda %35, erkeklerde %34 tespit edilmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre ABD'de MetS sıklığı kadınlarda %38, erkeklerdeyse %40 olarak saptanmıştır (31). Birçok ülkede erişkin popülasyonun en az %20'yle %30'unu kapsayan bir pandemi gibi kabul edilmektedir (32). Koroner arter hastalığı gelişen kişilerin %53'ü MetS hastasıdır (33).

### 2.1.3. Tanı Kriterleri

2001'de, NCEP-ATP 3 tarafından MetS şu şekilde tanımlanmıştır (34):

**Tablo 2.1.** Metabolik sendrom NCEP-ATP 3 tanı kriterleri

| Aşağıda bulunan listedekilerin en azından üçü bulunmalıdır |
|---|
| TG (≥150 mg/dl) |
| HDL-K (kadınlarda <50, erkeklerde <40 mg/dl) |
| Santral obezite (BÇ: kadınlarda >88, erkeklerde >102 cm) |
| Hiperglisemi (açlık kan glikozu ≥110 mg/dl) |
| Hipertansiyon (kan basıncı ≥130/85 mmHg) |

2005 yılında IDF tarafından yayınlanan kılavuzda, yüksek TG düzeyleri ve santral obezite, insülin direncinin göstergeleridir. MetS teşhisi koyabilmemiz için

abdominal obezite şart, buna ilave de düşük HDL-K, atmış TG, yüksek açlık kan şekeri (AKŞ) ve yüksek kan basıncından minimum ikisi daha bulunması gereklidir:

**Tablo 2.2.** MetS IDF 2005 tanı kriterleri

| |
|---|
| Santral obezite (BÇ: Avrupa'lı kadınlarda ≥80, erkeklerde ≥94 cm) mutlaka aranmalı ve aşağıdakilerden en az ikisi bulunmalıdır. |
| HDL-K: Kadında <50, erkekte <40 mg/dl |
| TG ≥150 mg/dl |
| AKŞ ≥100 mg/dl ya da Tip 2 DM |
| Kan basıncı ≥130/85 mmHg |

Ülkemizde de TEMD tarafından, 2005'te MetS klavuzu yayınlanmıştır (35).

**Tablo 2.3.** MetS TEMD tanı kriterleri

| |
|---|
| Şu üçünden bir tanesi mutlaka bulunmalıdır:<br>Glikoz toleransında bozukluk, DM ya da IR |
| Ek olarak şunlardan da minimum iki tanesi bulunmalıdır: |
| DL (TG >150 veya HDL-K kadında <50, erkekte <40 mg/dl) |
| Hipertansiyon (antihipertansif kullanıyor olmak veya sistolik tansiyon (SKB) >130, diyastolik tansiyon (DKB) >85 mmHg) |
| Santral obezite (BKİ >30 kg/m$^2$ ya da BÇ: kadınlarda >80, erkeklerde >94 cm) |

Metabolik sendromda diğer tanımlayıcı belirteçler olarak protrombotik ve proinflamasyon durumu, C-reaktif protein (CRP), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1) ve interlökin-6 (İL-6) artışı belirlemiştir. Bu belirteçleri tanıda kullanmıyoruz ama bunların yüksekliği, KVH riskini de artırır (36).

### 2.1.4. Etyopatogenezi

Metabolik sendromun bütün kriterlerinin etyopatogenezini açıklayabilmek için ortak bir tane genetik, infeksiyöz veya çevresel suçlu halen bulunamamıştır. Metabolik sendromun etyolojisinde; şişmanlık, yağ dokusunda bozukluklar, IR ve ayrıca damarsal, karaciğerle alakalı veya bağışıklık kökenli moleküller gibi bağımsız faktörlerin önemli olabileceği bildirilmiştir (1). Genetik yatkınlığın yanında, kent hayatının neden olduğu sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenmenin, metabolik sendromu ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir. Metabolik sendromun temelinde IR'nin olduğu, bu zamana kadar pek çok kılavuzlar ve araştırmalarca gösterilmiştir. İnsülin direnci ve yağ dokusundaki artışın, Tip 2 DM patogenezinde beraber iş gördüğü anlaşılmıştır. İnsülin direncinde; plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinde

azalmayla plazma trigliseridi yükselirken, aynı zamanda karaciğer LPL işlevinin artmasından dolayı HDL kolesterolün yıkımı da artar. İnsülin direnci, artmış plazma serbest yağ asitleri konsantrasyonuna neden olur (37). Serbest yağ asitlerinin artması karaciğerdeki TG kümülasyonunu da artırır.

İnsülin direnciyle obezitenin arasındaki ilişkiyi anlamak için; yağ dokusunun sadece bir enerji deposuymuş gibi olmadığının, vasküler sisteme pek çok kompleman faktörleriyle sitokinler gönderen bir hormonal sistem organı görevini de yaptığının keşfedilmesi, devrim niteliğinde olmuştur. Yağ dokusundan sekrete edilen İL-6 ve tümör nekroz faktör-α'nın (TNF-α) da metabolizmamız üzerinde menfi etkileri söz konusudur (38).

### 2.1.5. Metabolik Sendrom Komponentleri

Metabolik sendrom; IR, glikoz toleransında bozulma, DM, şişmanlık, santral yağ birikmesi, lipid metabolizmasında değişiklikler, HT ve KAH gibi bir çok kalp-damar sistemi için risk oluşturan faktörlerin beraberliğiyle seyreden kronik bir hastalık durumudur.

#### 2.1.5.1. İnsülin Direnci

İnsüline fizyolojik cevabın bozulmasıyla meydana gelen bir metabolik bozukluktur ve genel olarak glikoz metabolizmasındaki değişimler, Tip 2 DM ortaya çıkmadan yıllar öncesinde vardır. Koroner arter hastalığı, IR olan kişilerde daha yüksektir (39). Metabolik sendrom kılavuzuna göre; sağlıklılarda %25, glikoz toleransı bozukluğunda %60 ve Tip 2 DM hastalarında %60-75 oranında IR tespit edilir ve genellikle hiperinsülinemi de birliktedir. İnsülin direncine her zaman hiperglisemi eşlik etmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evrelerinde görülür (35).

İnsülinin hedef dokularda farklı etkilerini gözlemleriz. Tanımlamasının yapılmaya başlandığı ilk zamanlarda IR, hücrelerin yüzeyinde bulunan insülin reseptör sayılarında veya aktivitelerinde azalmanın olması sonucunda meydana gelen bir durum gibi düşünülmekteydi. İnsülin direncinin yeni tarifini yaparken, nedenini tam bilemediğimiz ve insülin hormonunun gösterdiği pleiotropik etkilerden en az bir tanesine bağlı olabilen; moleküler düzeydeki defektlerle, bu hormonun hedef doku

etkilerinin farklı şekillerde ortaya çıkması benzeri mekanizmalarla bağlantılıdır diyoruz.

İnsülin direnci tedavisi, çoğu zaman olduğu gibi problemin sebebinin anlaşılmasında yatmaktadır. İnsülin direnci, %80'den fazlası kaslarda ve %10'u adipoz dokuda glikozun tutulması sonrası, metabolizmanın üzerindeki insülinin etkilerinin bozulması diye tarif edilebilir (40-42). Günümüzde KAH, HT, DL, şişmanlık, glikoz tolerans bozukluğu patofizyolojisindeki en bilinen etkenlerden olan IR, kişilerin %25 kadarında bulunur ve kalıtsal şekilde aktarılan hücresel bir bozukluktur.

İnsülin hormonunun, glukagonu ve glikoneogenezi azaltarak, indirekt olarak karaciğerdeki glikozun üretim aşamalarını baskıladığı ve Tip 2 diyabette açlık hiperglisemisinin, karacigerdeki glikoz üretiminde meydana gelen artış kaynaklı olduğu bilinmektedir. Karaciğere özgü insülin reseptörlerinin olmadığı ratlarda, karaciğerdeki insülinin etkileri engellenmiş, şiddetli glikoz tolerans bozukluğuyla, insülin hormonunun kan glikozunu azaltıcı etkisine direnç gelişmiştir. Tüm bunlar bize karaciğerin, yemek sonrası kan şekeri dengelenmesinde temel etkili olduğunu ve insülin hormonunun glikozu düşürme etkisinde, kaslardaki şekerleri kullanmanın artmasından ziyade, karaciğer glikozu üretiminde baskılanmanın mühim rol aldığını açıklamaktadır (43, 44).

İnsülin rezistansıyla beraber insülin yüksekliği, başka metabolik risklerin de sebebidir. İnsülin direncinde, kandaki LPL aktivite hızında azalmayla birlikte trigliserid yükselir ve diğer taraftan da HDL-K yıkımında artma olur, karaciğer LPL aktivitesinin artmasına bağlı olarak. Karaciğer glikoneogenezinde de artma olur, hem karaciğerde hem de kaslarda glikoz intoleransı meydana gelir. Yine insülin direncinde, plazmada serbest yağ asidi (SYA) miktarında artma beklenir ve bu YA ise karaciğer TG depolanmasını tetikler (45, 46).

İnsülin direnci belirleme yöntemlerinden klinikte en çok yararlanılan metod HOMA'dır. HOMA değeri 2,5'in üzerinde ise insülin direncini gösterir [HOMA: Kan açlık insülin miktarı (μu/ml) x AKŞ (mg/dl) / 405)] (35).

#### 2.1.5.2. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, insülinde eksiklik veya insülinin etkisinde defektler sebebiyle vücudun karbonhidrat, protein ve lipidlerden yeterli derecede istifade edemediği, sürekli tıbbi bakıma gereksinim gösteren, kronik bir hastalıktır (35). Tip 2 DM, tanısı konmadan 9 ila 12 sene kadar evvelinden başladığını kabul ettiğimiz bir patolojidir (47).

Hastalarda dislipidemi, obezite, HT ve KVH, sağlıklı kişilere göre 2 ila 4 kere daha fazladır (48). Hastaların kronikleşen komplikasyonları gelişince tedavileri güçleşmekle beraber, tıbbi harcamaları da diyabet hastalarının hayli yükselmektedir (49).

Diyabet tüm insanlarda, ırk ayrımı olmaksızın görülür. Dünyada belli yörelerde rastlanma prevalansı daha düşüktür (örneğin Grönland'ın ve Alaska'nın Eskimo'larında).

Bütün diyabet hastalarının %5 ila 10'unu Tip 1 DM meydana getirir. Görülme sıklığı her topluma göre değişir ama genellikle %0,25-1 civarındadır (50).

Diyabet, hayatımızı beş ile on yıl arasında kısaltmaktadır (51). Diyabet tanı ve sınıflamasında, 1997'de Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni kriterlerini yayınlamasından bugüne kadar, birçok kez çeşitli değişiklikler yapılmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu, Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD), ADA ve Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC) temsilcilerinin oluşturduğu heyet, 2008 yılından beri yaptıkları çalışmalar neticesinde, HbA1c'nin >%6,5; AKŞ'nin >126 mg/dL ölçüldüğü zaman DM diye kabul görmesini, HbA1c miktarının, oral glikoz tolerans testi (OGTT) alternatifi olan teşhis metodu şeklinde kullanılmasını tavsiye etmişlerdir (52, 53).

Diyabet, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açabilen çok önemli bir metabolizma hastalığıdır (54). Makrovasküler komplikasyonların bir kısmı, ateroskleroz gelişmesiyle ilişkili olup, KAH bunlardan bir tanesidir. Periferik damar hastalığı ile serebrovasküler hastalık, Tip 2 diyabetin diğer makrovasküler komplikasyonları olup; nefropati, retinopati ve nöropati de mikrovasküler komplikasyonları arasında yer alır (55).

Obezite, HT, DL gibi risk faktörleriyle birlikteliğinin sık olması nedeniyle DM, KAH risk eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (56).

#### 2.1.5.3. Dislipidemi

Total kolesterol, TG, LDL-K, lipoprotein a [Lp(a)] veya apolipoprotein B seviyelerinin 90. persentilden yüksek veya HDL-K ya da apolipoprotein A-1 seviyelerinin 10. persentilden az olmasıdır diye tanımı yapılabilir (57).

Kilolu olan genç kişilerde meydana gelen temel kalp-damar hastalıkları risk faktörlerinin ilki DL'dir. Artmış LDL-K'le TG, total kolesterol/HDL-K oranının >5 olması ve düşük HDL-K, KVH riskinde yükselmeyle ilişkilendirilir. Trigliseridin >150 mg/dL çıkması da kişide IR varlığına ve kardiyovasküler (KV) risk artışına delalet eder (58).

#### 2.1.5.4. Obezite

Obezite, aşırı vücut yağlanması anlamında bir terimdir (14). İlkin gelişmişlik düzeyi yüksek memleketlerin problemi olarak görüldüğü halde, giderek gelişmekte olan memleketlerin de problemi haline gelmiştir, prevalansı giderek artmaktadır. Sağlığı çok olumsuz etkileyen multifaktöriyel ve kompleks bir hastalık olarak görülmektedir. Önlenebilecek ölüm nedenlerinin, tütünden sonraki ikincisi obezitedir (6).

Öncelikle prediyabet ve Tip 2 DM olmakla beraber HT, kardiyovasküler hastalıklar, serebro-vasküler hastalıklar, hiperlipidemi (HL), obstrüktif uyku apnesi sendromu, çeşitli kanserler, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), gastro-özofagial yetmezlik, polikistik over sendromu, safra yolları hastalıkları, osteoartroz, infertilite ve depresyon gibi pek çok tıbbi probleme sebep olup sağlık masraflarını yükseltmektedir (59).

Obezite oluşmasını gösteren genler arasında ADRB3 (β3 adrenerjik reseptör), MC4R (melanokortin 4 reseptörü), BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör), PCSK1 (proprotein konvertaz subtilisin kexin 1), MTNR1B (melatonin reseptör 1 B), LCT (laktaz), ENPP1 (ekonükleotid pirofosfataz-fosfodiesteraz 1), TLR4 (toll like 4 reseptörü), FGFR1 (fibroblast büyüme faktörü 1 reseptörü) ve LEP/LEPR

(leptin/leptin reseptörü) ve benzeri genler olduğunu biliyoruz. Gıda noksanlığı, çevreye ait toksik maddeler ve obezojenitesi fazla (aşırı yağlı) diyete maruz kalma, obeziteyle alakalı genlerdeki asetilasyon ve metilasyon gibi epigenetik farklılıklara sebep olup gıda alımı ve adipoz dokuyu artırır (60).

Kahverengi, bej, beyaz şeklinde 3 farklı adipoz doku bulunmaktadır. Kahverengi olanı enerjinin harcanmasından, beyaz adipoz doku enerjinin depolanmasından sorumlu dokulardır. Bej yağ dokusu da kahverengiden daha az olmakla birlikte termojenik etkili bir dokudur. Bej ve beyaz yağ dokuları, esas itibariyle deri altı bulunsalar da iç organların çoğu (karaciğer, kalp, pankreas gibi) ve çizgili kaslarda da ektopik tarzda birikmektedir. Bu birikim, insülin rezistansına, hafif derecede inflamasyona ve metabolik istenmeyen durumlara sebeptir. İnflamasyonla bağlantılı bir şekilde yağ hücreleri; leptin, adiponektin, retinol, rezistin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve bunu bağlayıcı protein (IGFBP), asimetrik dimetil arjinin (ADMA), östrojen, adipsin, SYA etkisi ile lizofosfolipidler, laktat, prostaglandinler, adenozin ve glutamin, IL-6 ve IL-8, PAI-1, fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforming büyüme faktörü beta (TGF-β), TNF-α, epidermal büyüme fakörü (EGF), CRP, anjiotensinojen, anjiotensin-II ve kolesteril ester protein (CETP) ve benzeri maddeleri sekrete eder. Bir taraftan kahverengi adipoz doku ise supraklaviküler, servikal olarak depolanır. Uncoupling protein 1 (UCP 1) kahverengi adipoz dokudan sekrete olup enerjinin harcanmasını sağlayan bir proteindir (61).

Obezite, intestinal mikrobiyota değişiklikleriyle de ilişkilidir (62). İnce bağırsaklardaki mikro-organizmalar, hormonal kontrol mekanizmalarını ve genlerin ekspresyonunu harekete geçirerek mitokondri aktivitesini artıracak, intestinal glikoneogenezi aktive edecek ve metabolik endotoksemiyi önleyecek birtakım faydalı metabolik etkileri başlatabilir (63). İnsan bağırsak florası, obezite ve IR patogenezinde önemli aracılardandır. Mikrobiyota, metabolik düzenlemede koruyucu özelliklere sahiptir. Lipid ve glikoz metabolizmasında aktif rolleri bulunmaktadır. Bazı intrinsik ve ekstrinsik faktörler bağırsak mikrobiyotasında dengesizliğe yol açabilmektedir. Mikrobiyotadaki değişiklikler ve fonksyonel çeşitliğin azalması ile disbiyoz dediğimiz sağlıksız bir flora meydana gelir. Günümüzde intestinal disbiyozis, DM ve obezite fizyopatolojisini anlamak için çok değerlidir.

Bağırsak mikrobiyotasında, yağ depolarının düzenlenmesi ve obezite ile ilişkili patolojilerin gelişimi arasındaki bağlantıları açıklamak için aydınlatılması gereken mekanizmalardan biri metabolik endotoksemidir. Özellikle anormal bağırsak mikrobiyota patolojisi, kişiyi sistemik lipopolisakkarid (LPS) maruziyetine duyarlı hale getiren, düşük dereceli ama kronik bir inflamasyonu başlatabilir (64).

Obezitenin önemli bir ölçütü vücudun santral yağlanmasıdır. Bu santral yağlanmayla, şişmanlığı değerlendirebilmek adına kullandığımız başka bir metod ise BÇ'ni ölçmektir. İntra-abdominal yağlanma miktarı ile bel çevresi ölçümü ciddi bir ilişki içindedir. Bel çevresini ölçmek, krista iliaka superiorlar seviyesinden yapılmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu 2005'te metabolik sendromu tanımlarken, şişmanlık parametresinde, nüfusa özgün BÇ kesim noktalarının belirlenmesini tavsiye etmiştir. Federasyon, bu ölçümleri bilinmeyen, daha önce tespit edilmemiş popülasyonlarda, bölge ile alakalı yaklaşık rakamların kullanılmasını önermiştir.

Avrupa için abdominal şişmanlık açısından tespit edilmiş BÇ değerleri kadınlar için ≥80 ve erkeklerdeyse ≥94 cm diye belirlenmiştir. Amerika için DSÖ değerleri BÇ'nin kadınlarda ≥88, erkeklerdeyse ≥102 cm olarak kabul edilmiştir. Toplumumuzun durumunun belirlenmesi amacıyla yapılmış 2 faklı çalışmada Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP) verileri ışığında bel çevresinin kadınlarımızda ≥90, erkeklerdeyse ≥96 cm; TEMD Obezite, Lipid Metabolizması ve HT Çalışma Grubu'nun verileri ışığında ise kadınlarda ≥90, erkeklerimizde ≥100 cm olması, santral obezite ölçütü olarak önerilmiştir (6).

Bel çevresi ölçümünün bazı avantajlarına karşın, tüm ırklar açısından sabit olmadığını bilmemiz de gerekiyor. Beyazlar için uygun denilen, Kuzey Amerika'da ve Avrupa Kıtası'nda en fazla kullandığımız BÇ sınır rakamları: Kadınlar için fazla kilolu >80, obez >88 cm; erkeklerde kilo fazlalığı >94, obez >102 cm'dir. Bu türden farklılıkları kaldırmak için DSÖ, farklı etnik grupların da ülkelerinde kendilerine uygun BÇ rakamlarını tespit etmelerini tavsiye etmiştir (6). Bu amaçla, Türk erişkin erkeklerinde ve kadınlarında fazla kiloluluğu da obeziteyi de en doğru belirleyen BÇ sınır rakamları, memleketimizin tüm bölgelerinde 24 ayrı yerde, yaklaşık 1900 erkeğimiz ve 2300 kadınımızın dahil olduğu bir çalışmamızda araştırıldı. Sonuç

olarak, Türk erişkinlerinde obez ve fazla kilolu erkeklerin BÇ rakamlarının sırayla 100 ve 90 cm, obez ve fazla kilolu kadınların en doğru belirlendiği BÇ rakamlarının da 90 ve 80 cm olduğu gözlenmiştir (65).

Yetişkinlerde obezite değerlendirmesi için yapılan BÇ ölçümleri, VKİ >35 $kg/m^2$ olan kişilerde güvenilebilecek bir ölçüt olmamaktadır. Bazı çalışmalar kimi antropometrik ölçülerin, vücuttaki yağın nasıl dağıldığını predikte edebileceğini göstermiştir. Bunların arasında bel çevresi ve VKİ dışında bel/kalça oranı, bel/boy oranı şeklinde tarifler yapılmıştır. Böyle yöntemler basit ve kolayca yapılabiliyor olması sebebiyle sıkça kullanılırlar (8).

Visseral adipozite indeksi (VAİ), şişmanlıkla ilgili kardiyak ve metabolik komplikasyon risklerini dolaylı bir şekilde gösteren yeni göstergelerdendir; cinsiyet bağımlı, HDL-K, trigliserid değerleri gibi bazı tetkikler ve VKİ ile BÇ gibi antropometrik ölçülere dayalı basit matematiksel modellerdendir. Metabolik sendrom teşhisi koymadan bile, bu patolojinin çabuk değerlendirilebilmesine imkan sağlar. Genel olarak güvenilen veriler sağlayan VAİ, yağ dokusu fonksiyon bozukluğunun göstergesi diye kabul edilebilir. Tip 2 DM, akromegali, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, hepatit C ve polikistik over sendromlu hastalar için güvenilir olduğuna ait veriler vardır (6).

Vücuttaki toplam yağlanmayı ölçebilmek noktasında antropometrik ölçümlerden başka pratikte kullanabileceğimiz, uygulayıcılar arası farkları ortadan kaldırabilecek, kesin sonuçlara dayalı pek çok farklı teknik de vardır. Bunların arasında manyetik rezonanslı görüntülemeler (MR), deuteryum oksit ($D_2O$), bilgisayarlı tomografi (CT), biyoelektrikselli impedans, çift enerjili x ışın absorbsiyometri (DEXA) yöntemleri sıralanabilir. Lakin bu çeşit tekniklerin klinikte her vakit uygulanması kolay olmayabilir çünkü zor, pahalı ve vakit alan yöntemlerdir. DEXA; maliyetinin düşük olması, fizibilite ve radyasyona maruziyetin minimal olması ve tekrarlanabilmesi gibi özellikleri nedeniyle, MR ve CT'yle mukayese edildiğinde mühim avantajları da olduğu dolayısıyla, bölgesel ve total adipoz kütle öngörüsünde güvenilebilecek bir metoddur. Artık biyoimpedanslı cihazlar klinikte kullanım alanına girmekle, bu ölçümler beden kompozisyonumuza ait nitel ve nicel bilgi verebilmektedir. Bu yöntemler, kişinin fiziksel aktivite durumları ile vücut

kompozisyon oranları arasındaki ilişkiyi belirleyerek bir algoritma oluşturmakta ve kişinin çizgili kası, yağı, sistemik inflamasyonu ve kemik kütlesi vb. değişkenleri açısından öngörü yapabilmektedir. Yalnız, hesapladığı lipid oranının subkutan ya da visseral kanağını belirleyememektedir. Böyle olmakla beraber biyoimpedanslı ölçüm cihazlarıyla lipid miktarlarının belirlenebilmesi, hiç olmazsa, insanları hiçbir radyasyon riskine düşürmeyen, non-invaziv, yetenek gerektirmeyen, ucuz, rahat ve süratli olmaktadır (6).

Vücut kitle indeksi normal olan grubun içinde bulunan bir alt grubun, kalıtsal bir şekilde kilo almaya meyilli olduğunu kabul etmek durumundayız. Bu alt grup, düzenli egzersiz ve diyet programlarıyla kilo kontrolü yapabilen, ancak dikkat etmediğinde, hemen kilo alıp kilo fazlalığı ya da obezite grubuna geçebilen kişileri kapsar. Bu bireylerde kalıtımsal alt yapıya dayalı bir şekilde, metabolizmaları obez kişilerdekine benzer bir şekilde çalışmaktadır ve bunlar hakkında son zamanlarda, metabolik obez tabiri tercih edilmektedir. Başka yönden araştırmalar, fazla kilolu, hatta biraz obez sınıfında olan ama metabolizması açısından tamamiyle sağlıklı başka bir alt grup varlığını, bunlar içinse, sağlıklı obez ibaresinin kullanılmasının doğru olacağını savunmaktadır (6).

Obez kişilerin artışının başlıca sebepleri; bilhassa eğlence, ulaşım, tarım ve üretim alanlarında gelişen teknoloji ile yaşamın kolaylaşmasına paralel olarak fiziksel aktivitede azalma ve beslenme alışkanlıklarının hızla değişmesiyle kalori alımında artmadır. Ayaküstü tarzı tüketilen sağlıklı olmayan beslenme, bitkisel liflerden fakir, rafinerize karbonhidratlardan zengin, enerji-yoğun ve bol yağlı beslenme şekli obeziteye sebep olan en önemli faktörlerdendir. Anne sütü ile beslenememenin, yaşamın ilk yıllarındaki beslenme yanlışlarının da ileride obezite gelişmesine zemin oluşturduğu bilinmektedir. Boş vakitlerimizi kolaylıkla dolduran ileri teknoloji araçlarının (televizyon, akıllı telefonlar, tablet, bilgisayarlar, ev sinema sistemleri vb) kullanımının çoğalması, şişmanlığın artmasında ciddi miktarda katkıda bulunan nedenlerdendir (6).

Dünya Sağlık Örgütü 1998'de, obezitenin yirmi birinci yüzyılda en önemli sağlık problemi olabileceğini tahmin etmişti. Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörlerinin İşbirliği (Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration: NCD-

RisC) Grubu'nun istatistiklerine bakarsak, dünyada yetişkin (18 yaşın üzerindeki) nüfusun obezite prevalansı, 1975-2014 yılları arasında yani yaklaşık 40 yılda kadınlarda iki kat, erkeklerde ise üç kat artmıştır. Şişmanlık aşağı yukarı bütün toplumlarda ciddi yaygınlığı olan bir halk sağlığı problemidir. NCD-RisC Grubu tahminlerine baktığımızda, dünyada 18 yaşın üzerindeki yetişkin nüfusun aşırı obezite sıklığı, 1975'te kadınlarda %6 ve erkeklerde %3'ken; 2014'te aynı sırayla %15 ve %11'e yükselmiştir (BKİ $\geq$35 kg/m$^2$). Erkeklerde %1 ve kadınlarda %2 kadarının morbid obezite sınırını da geçtiği gösterilmiştir.

Küresel Hastalıkların Yükü (Global Burden of Disease: GBD) Obezite İşbirliği Grubu'nun 2015 yılında yayınladığı rapora göre, dünyadaki obez sayısı 700 milyona ulaşmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2016 yılında yaklaşık 700 milyon obez kişiyle, yine yaklaşık 2 milyar fazla kilolu kişi olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de ise obezitenin görülme sıklığı, hem çocuklarda hem de adolesan ve yetişkinlerde giderek artış göstermektedir (66).

Polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda görülen obezite sıklığı, PKOS olmayan kadınlardakinden daha fazladır. Polikistik overli hataların ortalama %30-50'si obezdir veya en azından fazla kiloludur. Kilosu normal olan kişilerde de PKOS görülmekle beraber, kilolu bireylerde PKOS daha fazladır. Şişmanlık, bilhassa da santral obezite, menstruel bozukluklarla hirsutizmi artırır ve PKOS'taki klinik tablonun meydana gelmesine sebep olur. Polikistik overli hasta, obez veya kilo fazlalığı sınıfında ise metabolik ve üreme sorunlarıyla uğraşma ihtimali daha fazladır (67).

Obeziteyle, beraberindeki insülin yüksekliği, ovaryumdaki androjenlerin üretilmesine neden olan gonadotropinlere benzer etki yapar veya doğrudan gonadotropinlerin salınımında bozulmalara neden olur. Obezite ile arttığı görülen farklı inflamasyon ve büyüme faktörleri, ovaryumdan androjenlerin yapımını uyarır. Karaciğerden seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) salınımı azalır ve böylelikle periferde androjenin etkisi artar, hirsutizm ve hiperandrojenizm kliniği ortaya çıkar (6).

Obeziteyle PKOS arasında olan ilişkileri göstermek amacıyla yapılmış çalışmalarda; polikistik overlilerde, artan VKİ ve IR ile hiperandrojenizm, yüksek

hirsutizm skorları, azalmış SHBG, artmış serbest testosteron, menstruel bozukluklar, glikoz intoleransı; yüksek dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), TG, total kolesterol ve LDL-K ile azalmış HDL-K izlenmiştir. Kiloya bağımlı olmayarak polikistik overli kişilerde gözlenen artmış visseral adipoziteyle santral obezitenin hirsutizm, hiperandrojenizm, infertil birey ve gebelikteki komplikasyonlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Polikistik overli hastaların %5-15 civarında kilo kaybetmesinin oligomenore, hiperandrojenizm, IR ve anovulasyonda düzelme sağlayacağı pek çok çalışmada gösterilmiştir (68).

Fazla kilolu ve obez kişilerde kardiyak ve metabolik patoloji riski ciddi miktarda artmaktadır. Obezlerde karbonhidrat (KH) metabolizmasında sorun olmasa bile adipokinlerin ve insülin direncinin artmasına bağlı dislipidemi, endotel disfonksiyonu, vasküler inflamasyon ve hipertansiyon oluşabilir. Bütün bu patolojik değişimler aterosklerozun gelişimine katkı sağlar. Karbonhidratların metabolizması da bozulunca, ateroskleroz süreci daha fazla hızlanır ve şiddetlenir. Obeziteye, görülmesinin sıklığı obezitenin süresiyle, şiddetiyle korele bir şekilde artan bazı kardiyak ve metabolik patolojilerle başka sistemik hastalıklar eşlik edebilir. Bu hastalıkların obeziteyle beraberliği hem komplikasyonların fazla olma ihtimalini çok daha artırır, hem de tedavilerinin düzenlenmesi aşamasında bazı problemlerin ortaya çıkmasına sebep olur (6).

Obezite, mortalite ve morbiditede önemli bir artış nedenidir. Obezitenin prevalansının yükselmesi, obezite nedenli patolojilerin sıklığında artmaya da sebep olabilmektedir (69). Türkiye'de obezite prevalansı, yaklaşık 25 bin vatandaşımızın kontrol edildiği TURDEP çalışma sonuçlarına baktığımızda %22 çıkmıştır (55). TURDEP-I'den TURDEP-II'ye kadar, toplumumuzun VKİ dağılımı 11 yılda, kilosu normal olanların yüzdesi 41'den 26'ya inmiştir (70). 2010'da yapılan Metabolik Sendrom Derneği'nin Türkiye Sağlık Çalışması'nda, fazla kilolu olanların oranı artmamakla beraber, sağlık noktasında mühim sonuçlar doğurabilen morbid obezlerin oranı, maalesef %1'den %3'e çıkmıştır. Bel çevresi kadınlarda >80, erkeklerdeyse >94 cm kriter olarak alınmış; kadınlardaki MetS prevalansı %44, erkeklerdeyse %41 civarında tespit edilmiştir. Yine bu çalışma sonucunda, 60-64 yaşlarında MetS prevalansı %58 çıkmıştır (26).

Vücut yağ dağılımı, IR için önemlidir. Yağ dağılımı ile alakalı ilk ciddi değerlendirmeler, 1956'da Vague ve ark. tarafından yapılan, şişmanlığın gynoid ve android tipleri diye ikiye ayrıldığı çalışmada, android tipinin DM ve KAH'la, gynoid tipe göre daha bariz ilişkide olduğu belirlenmiştir (71).

Santral obezite; BÇ'nin erkeklerde 102, kadınlardaysa 88 cm'den fazla olması şeklinde tanımlanmakta ve VKİ 35 kg/m²'nin üzerinde ise bel çevresi genellikle bu değerlerin üzerinde ölçülmektedir (72). Yağ dokusunun iç organlarda ve karın bölgesinde birikmesi, IR'a sebep olmaktadır. İnsülin direnciyse obezitenin neden olduğu HT, Tip 2 DM, DL ve KAH arasındaki ilişkilere sebep olan en bilindik nedenidir (73). Obeziteyle IR, MetS patogenezinde rol alan en önemli komponentlerdendir (74, 46).

#### 2.1.5.5. Hipertansiyon

Hipertansiyon önlenebilir mortalite ve morbidite nedenleri içinde en önemli risk faktörlerindendir. 2000 yılında dünyadaki erişkin nüfusunun %26'sının HT hastası olduğu belirlenmiş ve bunun 2025 yılında ise %29'a kadar artacağı tahmin edilmiştir (75). Hipertansiyon, sistolik tansiyon ≥140 ve/veya diyastolik tansiyon ≥90 mmHg olacak şekilde açıklanmaktadır. Yaşlı, orta yaşlı ve genç kişilerde de aynı tanım geçerlidir ama çocuk ve ergenlerde, persentil eğrilerine dayanan kriterler dikkate alınmak durumundadır (76).

Genel toplumda HT prevalansında, yaşlanmayla birlikte ciddi bir artış söz konusu olmaktadır. Ayrıca son yirmi yıldaki kan basıncı değişikliklerinde, düzenli bir eğilim olmaksızın, ülkelerarası ortalama kan basıncı değerlerinde kayda değer farklar görülmektedir (77, 78). Sekiz yıllık izleme verilerini kullanan TEKHARF çalışmasına göre HT prevalansı 60-69 yaş aralığındaki kadınlarda %72, erkeklerde %53; 70 yaş üzerinde ise sırasıyla %77 ve %61'dir (79).

Kilo almak, kan basıncı yükselmesinin sebeplerindendir. Framingham kalp çalışmasında hipertansif kadınların %28'inin, erkeklerin ise %26'sının obez veya fazla kilolu oldukları tespit edilmiştir. Kilo fazlalığının, kişide yeni HT gelişme riskini (rölatif risk: RR) herkes için ama özellikle kadınlar açısından daha fazla artırdığı belirlenmiştir (kadınlar RR:1,75; erkekler RR:1,46) (80).

Obeziteyle beraber sık gördüğümüz en mühim rahatsızlıklardan bir tanesi HT'dir. 1988-2004 yılları arasındaki verileri inceleyen National Health and Nutrition Examination Survey 3 (NHANES) çalışmasında HT sıklığı, VKİ 30 kg/m$^2$ olan erkeklerde %42'ye, kadınlarda ise %38'e kadar yükseldiği tespit edilmiştir. NHANES 3 çalışmasına göre her iki cinste de VKİ'deki her yükseliş, tansiyondaki ilerleyici artışla beraberdir diyebilmekteyiz. Vücut kitle indeksi 25 kg/m$^2$ ve fazlası olan bayanlarda 5-10 kg artışın HT oluşma ihtimalini yaklaşık 2 kat, 25 kg'dan fazla artışın ise 5 kattan fazla yükselttiği bulunmuştur (81).

Vücut kitle indeksi 30'dan fazla olan erkeklerde HT sıklığı %38 ve kadınlarda %32 iken; VKİ 25'in altında olan erkeklerde %18, kadınlarda %16'dır (82, 83). TEKHARF çalışması 2003 sonuçlarına baktığımızda, ülkemizde HT sıklığının %33 olduğu anlaşılmakla birlikte, coğrafi bölgelerimize göre farklılıklar göstermektedir de diyebilmekteyiz: Güney Anadolu Bölgesi'nde %30'un altında, Karadeniz Bölgesi'nde %40'ın üzerindedir oranlar. Yetişkin toplumumuz 10'ar yıl şeklinde yaş kategorileri ve cinsiyetlerine göre değerlendirilse, HT prevalansının yaşın artmasına paralel olarak yükseldiği ve tüm yaş dilimlerinde de kadınlarımızda, erkeklerimizden daha fazla rastlandığı tespit edilmiştir. Bu çalışmanın on yıl izleme süresinde farkedilen bir diğer veri de tansiyon ortalama değerlerinin git gide artışıdır. Erkeklerde sistolik tansiyon ortalaması 4, diyastolik tansiyon 2 mmHg artarken, kadınlarda bu yükselişin sırayla 6 ve 4 mmHg olduğu gözlenmiştir.

Türkiye'de Hipertansiyon Prevalansı Çalışması'nın sonuçlarına baktığımızda, hipertansiyonun yaş ile cinsiyete göre düzenlenmiş sıklığı %31 olarak karşımıza çıkmaktadır. Prevalansı, kadınlarımızda %36'yla ortalamadan fazla, erkeklerimizdeyse %27'le düşük çıkmıştır bu çalışmada da (84).

Ülke genelinde yapılmış ve katılım büyüklüğünün 4 binin üzerinde olduğu METSAR'da, HT sıklığı önceki çalışmalardan daha yüksek tespit edilmiştir. Erişkin toplum ortalaması %41 civarında görülmüşken, kentlerde %40, kırsal bölgelerdeyse %44 kadar tespit edilmiştir (85). Tansiyon yüksekliği ve VKİ arasında bir ilişki olduğu zaten bilinmektedir. Bu çalışmada, toplumumuzda obezite prevalansının %24 olduğu bulunmuştur (VKİ ≥30 kg/m$^2$). Türk toplumunda ortalama BMI 26 kg/m$^2$ bulunmuştur

ve kadınlarda, erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (27 kg /$m^2$'ye karşın 25 kg /$m^2$) (86).

### 2.2. Bağırsak Geçirgenliği

Bağırsak bariyer fonksiyonu, mukozanın ve hücre dışı bariyer bileşenlerinin, bağırsak lümeni ve dokular arasındaki değişimi önleme yeteneği olarak tanımlanır. Tersine, bağırsak geçirgenliği, böyle bir değişime izin veren özelliği ifade eder. Gastrointestinal mukoza, besinlerin emilimi ve immün algılama gibi çoklu özelliklere sahip yarı geçirgen bir bariyerdir. Bağırsak bariyeri, potansiyel olarak patolojik moleküllerin ve mikroorganizmaların sistemik dolaşıma geçişini sınırlamada önemli bir rol oynar. Lümenden bazolateral tabakaya hareket eden bağırsak bariyeri, bağırsak mikrobiyotasını, mukus tabakasını, epitel hücrelerinin tek tabakasını ve ardından lamina propriada bulunan bağışıklık hücrelerini içerir. Mukus tabakası, mikrobiyota ve büyük molekülleri, epitel hücreleriyle temastan ayıran fiziksel bir bariyeri temsil eder, aynı zamanda küçük moleküllerin geçişi için bir kolaylaştırıcı görevi görür. Sonuçta mukus tabakası, epiteli asit ve sindirim enzimlerinden korur (87).

Sıkı bağlantılar, iyonların geçişini düzenlediğinden ve dolayısıyla doku boyunca potansiyelde bir fark oluşturduğundan, bağırsak epitelini polarize eden, hücreden hücreye yapışma kompleksini oluşturan ana yapılardır. Diğer yapıların yanı sıra hemi-dezmozomlar, epitel hücrelerinin lamina propriaya yapışması için de önemlidir. Ürünler, büyüklük ve hidrofobiklik gibi kimyasal özelliklerine bağlı olarak farklı yollar kullanarak lümenden geçebilir. Küçük, hidrofilik ve lipofilik bileşikler, enterositlerin plazma membranını geçmek için trans-sellüler yolu kullanabilir. 400 Dalton ile 20 kiloDalton arasındaki iyonlar, su ve daha büyük hidrofilik bileşikler, esas olarak TJ'ler tarafından düzenlenen enterositler arasındaki hücre dışı yol kullanılarak taşınır (88).

#### 2.2.1. Bağırsak geçirgenliğini değerlendiren yöntemler

Bağırsak geçirgenliğini hem in vitro hem de in vivo ölçmek için bugüne kadar çeşitli teknikler kullanılmıştır. Genellikle geçirgenlik, spesifik hücre dizilerinin tek katmanları veya gastrointestinal mukozanın biyopsileri ile ölçülen transepitelyal elektrik direnci (TEER) olarak değerlendirilmiştir. TEER genellikle Ohm cinsinden

ölçülür ve bağırsak bariyerinin bütünlüğünün nicel bir ölçüsüdür. TEER ölçümü için kullanılan klasik kurulum modeli, apikal ve bazolateral boşluk olarak bölümlere ayıran yarı geçirgen bir ek üzerinde kültürlenmiş hücresel tek tabakadan oluşur. Üst ve alt bölmeye iki elektrot yerleştirilir ve bu nedenle hücresel tek tabaka ile fiziksel olarak ayrılırlar. Direnç, elektrotlara doğru akım voltajı uygulanarak ve aralarındaki gerçek akım ölçülerek hesaplanabilir ve Ohm yasasına göre voltaj ve akımın oranı olarak hesaplanır. Bu deneyler genellikle alternatif akım kullanan bir epitelyal volt/ohm metre kullanılarak gerçekleştirilir (89). Hücre tek tabakası boyunca geçirgenliği invivo ölçmek için diğer teknikler, benzer bir kavramdan yararlanan dekstran 4 veya 40 gibi prob moleküllerini kullanmıştır (90).

Bağırsak epitelini parasellüler yoldan geçen sindirilmiş probların (esas olarak sakkaritler) idrarla atılımı, invivo yöntemlerin altın standardını oluşturur. Bunlar glomerül tarafından süzülür ve yeniden aktif emilim olmadan idrarla atılır. Bu tekniklerde kullanılan sakkaritlerin çoğu, gastrointestinal sistem boyunca farklı bölgesel absorpsiyonları yansıtan, farklı idrar atılım zamanlamaları ile ince bağırsak ve kolonda emilir (91). Spesifik olarak, her iki şeker de kolonik bakteriler tarafından parçalandığından, laktuloz/mannitol oranı yaygın olarak ince bağırsak geçirgenliğini değerlendirmek için kullanılır (92). Sukraloz her iki bağırsak yolu boyunca da emilebildiğinden, hem ince hem de kalın bağırsak geçirgenliğinin bir tahminini sağlayabilir (93).

Yapılan çalışmalar yağ asidi bağlayıcı proteinlerin (FABP) ve zonulinin serum düzeylerinin, insanlarda bağırsak geçirgenliğinin tahminini sağlayabileceğini ileri sürmüştür. Spesifik olarak FABP, yağ asitlerini taşıyan ve kalp, karaciğer, bağırsak, kas ve adiposit gibi farklı dokularda eksprese edilen birkaç izotip içeren küçük sitozolik proteinlerdir (94). Bağırsak FABP (I-FABP veya FABP-2), olgun ince bağırsak hücrelerinde bulunur. Ayrıca bağırsak villusları içindeki kendine özgü konumu, bağırsak mukozasında hasar meydana geldiğinde dolaşıma sızmasını kolaylaştırır (95). İlk çalışmalar, FABP-2'nin hem hayvanlarda hem de insanlarda bağırsak iskemisinin bir sonucu olarak plazma veya idrarda saptanabileceğini doğrulamıştır (96, 97). Benzer şekilde zonulin, TJ'nin oluşumunda ve dolayısıyla mukozal geçirgenliğin düzenlenmesinde yer alır (98).

Fekal kalprotektin, artan bağırsak geçirgenliğinin bir ex vivo belirteci olarak kullanılmaktadır (99, 100). Son yıllarda, floresan spektroskopisine dayalı yeni bir invaziv olmayan bağırsak geçirgenliği değerlendirme yöntemi de geliştirilmiştir (101).

### 2.2.2. Zonulin

İnsan serumunun proteomik analizi yoluyla, bugüne kadar iki genetik varyanttan biri olan HP2 için zonulin pre-haptoglobin HP2 molekülü olarak tanımlanmıştır. Olgun insan HP'leri, disülfid bağları ile kovalent olarak bağlanan ve sadece β zincirinin glikosile edildiği, 2 polipeptit zincirden oluşan heterodimerik plazma glikoproteinleridir. β zinciri (36 kDa) sabit iken, α zinciri iki formda bulunur: 1 (~9 kDa) ve 2 (~18 kDa). Zincirlerden birinin veya her ikisinin mevcudiyeti, üç insan HP fenotipiyle, yani HP1-1 homozigot, HP2-1 heterozigot ve HP2-2 homozigot ile sonuçlanır. HP'ler, bir tamamlayıcı kontrol proteini (CCP) içeren α-zincirleri ile komplemanla ilişkili bir proteinden (mannoz bağlayıcı lektin ile ilişkili serin proteaz, MASP) oluşmuştur, β zinciri ise kimotripsin benzeri serin proteazlarla, epidermal büyüme faktörü benzeri bir motif içerir. Memeli Hp mRNA'sının birincil translasyon ürünü, kontranslasyonel olarak dimerize olan ve endoplazmik retikulumdayken proteolitik olarak bölünen bir polipeptittir. En yüksek zonulin konsantrasyonunu tespit ettiğimiz haptoglobinler, endoplazmik retikulumda proteolitik olarak işlenmeleri nedeniyle olağandışı salgı proteinleridir.

Zonulin, pre-haptoglobin 2 olarak tanımlanmıştır. Bu molekül, insan haptoglobinlerinden HP1 ile birlikte iki varyanttan biri olan HP2'nin inaktif öncüsü olarak bilinmektedir (102). Hücreler arası TJ aracılığı ile intestinal geçirgenliği modüle eden bir proteindir. Bunu şöyle bir mekanizmayla yapar: Epidermal büyüme faktörünün reseptörünü (EGFR) proteinaz aktivatör reseptör 2 (PAR2) vasıtasıyla harekete geçirir; sonrasında fosfatidil inositol (PPI) hidrolize olarak inositol 1,4,5-trifosfat (IP-3) ve diaçilgliserolü (DAG) serbestleştiren fosfolipaz C 2'yi aktifleştirir; protein kinaz C (PKC), DAG tarafından veya hücrenin içindeki kalsiyumun IP-3 tarafından serbestleşmesiyle aktif hale geçer; membranla ilişkili aktive PKC, miyozin 1C ve zonula ocludens 1'i de kapsayan hedefteki proteinlerin fosforillenmesini ve bununla birlikte F-aktin'de çözünebilen G-aktin polimerizasyonunu sağlar; bu kombinasyon, aktinlerin tekrardan düzenlenmesiyle proteinlerin birleşme

kompleksinde yerlerinin değişmesine sebep olur. Sonuçta da bağırsakta TJ gevşer (103).

Zonulin; makromoleküllerin, sıvının ve bağırsak lümeni ile kan akışı arasındaki lökositlerin hareketinden sorumlu TJ düzenlemesi gibi birçok işlevde yer almaktadır. Bir başka potansiyel fizyolojik fonksiyonu da proksimal bağırsağı mikroorganizma kolonizasyonuna karşı korumasıdır (104, 105).

Hedef reseptörlerini, diğer serin proteazlarına benzer olarak aktive eden bir proteazdır aynı zamanda. Çok büyük olasılıkla bağırsağın doğal bağışıklık sistemi ile ilişkilidir ki zonulin up-regülasyonu, pek çok otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli rol oynar (106, 107). Gastrointestinal sistem, antijenlerin vücuda girmesinde muhtemel ana yol olarak kabul edilmektedir. Pek çok otoimmün hastalıkta, bağırsak geçirgenliğindeki artış ciddi bir boyuttadır (108).

Yapılan çalışmalarda bağırsak geçirgenliği ile obezite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Obez hastalarda bağırsak geçirgenliği; obeziteye bağlı inflamasyon, metabolik sendrom risk faktörleri ve alkolsüz yağlı karaciğer ile koreledir (109). Zonulin seviyeleri, obez erişkinlerde VKİ ve viseral yağ içeriği ile doğrudan ilişkili görünmektedir (110).

Kandaki zonulin seviyesi; açlık insülini, vücut kitle indeksi, ürik asit, TG ve IL- 6 düzeyi ile de ilişkili bulunmuştur (111).

Zonulinin, metabolik bozukluklar (insülin direnci, PKOS, Tip 2 DM, obezite), otoimmun (Tip 1 DM, Çölyak hastalığı, inflamatuar bağırsak hastalığı, bazı kolitler, multipl skleroz), nörolojik hastalıklar (Glioma), akciğer hastalığı (astım, akut akciğer yaralanması), kalp hastalığı (KAH), bağırsak hastalıkları (Çölyak olmayan gluten duyarlığı, irritabl bağırsak sendromu, nekrotizan enterokolit, çevresel enteropati), sistemik infeksiyon hastalıkları (HIV, septisemi) gibi birçok kronik inflamatuar hastalıkta rolü olduğu bildirilmiştir (112).

# 3. GEREÇ ve YÖNTEM

## 3.1. GEREÇ

### 3.1.1. Vaka Seçimi

Kesitsel vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanan çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun (27.11.2019 tarih, 257 sayılı yazı) onayıyla gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm vakalara, çalışmayı tarif eden bilgilendirilmiş onam formu verilip çalışmanın amacı anlatıldı, çalışmaya katılımları için sözlü ve yazılı katılım onayı alındı. Tüm çalışma Helsinki Bildirgesi kurallarına göre yapıldı.

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne Kasım 2020 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında başvuran Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları uzmanı tarafından muayene edilerek değerlendirilen 18-63 yaş aralığındaki kişiler arasından üç grup oluşturuldu. Her bir gruba dahil edilecek vaka sayısının belirlenmesinde güç ($\beta$=0.20) %80 seviyesinde, hata payı ($\alpha$) 0.05 ile güvenlik aralığı %95 kabul edildiğinde; toplam 115 vaka olarak hesaplanmıştır. Başlangıçta 151 gönüllü çalışmaya dahil edilmiş fakat verilerin analizi aşamasında dışlama kriterlerine ya da eksik veriye sahip olmaları nedeniyle 13 vaka çalışmadan çıkarılmış, veri analizi 138 vaka ile tamamlanmıştır.

Çalışmaya katılan tüm katılımcıların sosyo-demografik verileri, kullandığı ilaçlar, ek hastalık ile ilgili bilgileri kaydedilip, tüm katılımcıların kan basıncı (mm Hg), vücut ağırlığı (kg), boyu (cm), bel çevresi (cm) ölçüldü. Kan basıncı ölçümü 5-10 dakikalık dinlenmenin ardından hasta oturur ve ayakları yere basar pozisyonda ve brakiyal arter kalp hizasında olmasına dikkat edilerek uygun manşon boyutlarına sahip Erka marka sfigmomanometre ile yapılmıştır. Gönüllülerin seçimi ve gerekli ölçümler Endokrinoloji ve Metabolizma uzmanı doktor tarafından gerçekleştirilip, kayıt altına alınmıştır.

Vücut kitle indeksi kilo/$(boy)^2$ formülüyle hesaplanmıştır. VKİ >30 olan 96 kişi obez olarak kabul edildi. NCEP ATP 3 kriterlerine göre MetS olan ve MetS

olmayan kişiler belirlendi. Beş tanı kriterinden, santral obezite (BÇ: erkeklerde >102, kadınlarda >88 cm), TG yüksekliği (≥150 mg/dl), HDL-K düşüklüğü (erkeklerde <40, kadınlarda <50 mg/dl), HT (tansiyon ≥130/85 mm Hg veya HT ilacı kullanımı varlığı), hiperglisemi (açlık kan glikozu ≥110 mg/dl veya diyabet ilacı kullanımı varlığı), en az üçünün sağlanması ile MetS tanısı konuldu.

Gruplar obez MetS tanısı alan 47 kişi (obez MetS (+) grubu), obez olup MetS olmayan (obez MetS (-) grubu) 49 kişi ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayıp, ilaç kullanmayan, vücut kitle indeksi normal sınırlarda (25'ten küçük) olan 42 sağlıklı kişiden (sağlıklı kontrol grubu) oluşturuldu. İnflamasyona neden olabilecek hastalık (akut enfeksiyöz hastalıklar, maligniteler, inflamatuar ve romatizmal hastalıklar gibi), gebelik, akut ve kronik karaciğer ya da böbrek hastalığı, DM, tiroid hastalığı, Cushing hastalığı, otoimmün hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

### 3.1.2. Kan Numunelerin Alınması

Çalışmaya dahil edilen hastalardan kan alımı (10-12 saatlik açlık sonrası) hastanemiz Kan Alma Birimi'nde kan alma personeli tarafından antekubital venden gerçekleştirildi. Kanlar; glikoz, TG, total kolesterol (TK), HDL-K, LDL-K, kreatinin, alanin transaminaz (ALT), yüksek sensitif CRP (hsCRP), insülin, tiroid stimülan hormon (TSH) ve zonulin parametreleri için jelli serum ayrıştırıcı kan alma tübüne; tam kan sayımı ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ölçümü için etilendiamintetra-asetik asit (EDTA) içeren kan tüpüne alındı.

Tüm parametrelerin düzeylerinin belirlenmesi için numuneler Süleyman Demirel Üniversitesi'nin Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'na ulaştırıldı. Rutin parametrelerin ölçümü aynı gün gerçekleştirilirken; Zonulin düzeylerini ölçmek üzere rutin analizler sonrasında kalan serum örnekleri, üç porsiyon halinde ependorf tüplerinde, analize kadar (-80) °C derin dondurucuda kutulandı ve saklandı.

### 3.1.3. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

1. Kan alma tüpleri (jelli) (BD Vacutainer® SST™ Tubes, 5 mL, 13 x 100 mm)

2. Kan alma tüpleri (EDTA'lı) (BD Vacutainer K2EDTA Blood Collection Tubes, 2 mL, 13 x 75 mm)
3. Santrifüj cihazı (Nüve NF 1200 R, Türkiye)
4. Santrifüj cihazı (Eppendorf 5415 R)
5. Normal buzdolabı ve derin dondurucu (-80) °C (Kirsch Bosch)
6. Otomatik pipetler (Ependorf) (Gilson)
7. Vorteks cihazı (Nüve NM 110, Türkiye)
8. Biyokimyasal parametreler için otoanalizör (Beckman Coulter AU 5800, Beckman Coulter, ABD)
9. Hemogram için otoanalizör (Beckman Coulter UniCel DxH 800, Beckman Coulter, ABD)
10. Hormon otoanalizörü (Roche Cobas 6000, Roche Diagnostics, Almanya)
11. Hormon otoanalizörü (Beckman Coulter Unicel DxI 800, Beckman Coulter, ABD)
12. Otomatize Glikohemoglobin analizörü (TOSOH HLC 723 G8, Tosoh Bioscience, Japonya)
13. ELISA tetkiki için kullanılan plate yıkayıcı (Bio-tek, ELx 50 otomatik strip yıkayıcı)
14. ELİSA okuyucusu (Rayto RT-6000 Microplate Reader, Çin)




**Resim 3.1.** ELİSA okuyucusu (Rayto RT-6000 Microplate Reader)

### 3.1.4. Kullanılan Kitler

1. Zonulin ELİSA kiti (Elabscience Human Zonulin ELISA Kit, Catalog no: E-EL-H5560, Lot no: YDBXUEX3R2, Wuhan, Çin)
2. Glikoz reaktifi (Beckman Coulter Glucose, REF no: OSR6221)
3. Total kolesterol reaktifi (Beckman Coulter Total Cholesterol, REF no: ORS6116)
4. Trigliserid reaktifi (Beckman Coulter Total Triglyceride, REF no: ORS61118)
5. ALT reaktifi (Beckman Coulter ALT, REF no: ORS6107)
6. Kreatinin reaktifi (Beckman Coulter Creatinine, REF no: ORS6178, İrlanda)
7. Glikoz, ALT, kreatinin, trigliserid, total kolesterol testleri için kullanılan kalibratör ve kontroller (Beckman Coulter, System Calibrator, System Control 1, Control 2)
8. HDL kolesterol reaktifi (Beckman Coulter HDL Cholesterol, REF no: ORS6287, Japonya), HDL kolesterol için kalibratör ve kontrol (Beckman Coulter, HDL-Cholesterol calibrator, HDL/LDL-Cholesterol Control Serum)

9. Yüksek sensitif CRP reaktifi (Beckman Coulter hsCRP, REF no: ORS6199, Japonya), Yüksek sensitif CRP kalibratör ve kontrol (Beckman Coulter, CRP Latex calibrator set, ABD; ITA control serum level 1-2, İrlanda)

10. TSH kiti (Access TSH 3rd IS, Beckman Coulter Access Immunoassay System REF: B63284, İrlanda), TSH kalibratör (Access TSH 3rd IS calibrators), TSH kontrol (Autonorm Immunoassay, Level 1-2, Sero AS, Norveç)

11. İnsülin kiti (Roche Diagnostics COBAS Elecsys Insulin REF:12017547), insülin kalibratör ve kontrol (Roche Diagnostics)

12. HbA1c ölçüm kiti (Tosoh G8, Hemoglobin Varyant Analizörü Elüsyon Tamponları, HbA1c Kalibratör ve Kontrolleri)

13. Hemogram reaktifleri, kontrolleri (Beckman Coulter UniCel DxH 800, Tam Kan Sayım reaktifleri)

## 3.2. YÖNTEM

### 3.2.1. Rutin Parametrelerin Analizi ve Hesaplanması

Jelli serum ayrıştırıcı tüpe alınan kan numuneleri 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra, santrifüj cihazı ile 3000 rpm'de (revolutions per minute/dakikadaki dönme sayısı) 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında serum kısmı elde edildi. Glikoz, ALT, kreatinin, TG, TK, HDL-K, hsCRP ölçümleri biyokimya analizöründe spektrofotometrik yöntemle, TSH düzeyi kemilüminesans yöntemle, insülin düzeyi elektrokemilüminesans yöntemle hormon cihazında, tam kan sayımı otomatize tam kan sayım cihazında, HbA1c yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemiyle otomatize glikohemoglobin analizöründe aynı gün içinde gerçekleştirildi.

LDL-K, Fridewald formülüyle [(LDL-K)=TK-(HDL-K)+(Trigliserid/5)] hesaplandı.

İnsülin direnci, Homeostatik Modeli Değerlendirmesi-İnsülin Direnci (HOMA-IR): (AKŞ (mg/dl) x açlık plazma insülini (µU/ml)/405) formülü ile hesaplandı.

#### 3.2.1.1. Glikoz Ölçüm Yöntemi

Glikoz ölçümü hekzokinaz (HK) yöntemi (enzimatik UV yöntem) ile gerçekleştirildi. Hekzokinaz yönteminde glikoz, ATP ile magnezyum varlığında HK enzimince, glikoz-6-fosfat'la ADP açığa çıkararak fosforillenir. Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6P-DH), glikoz-6-fosfatı spesifik bir şekilde glikonat-6-fosfata oksitler ve bu arada $NAD^+$, NADH + $H^+$'a indirgenmiş olur. 340 nm düzeyindeki absorbans artışı numunenin glikoz konsantrasyonuyla alakalıdır. Sonuçlar mg/dl birimiyle verildi.

#### 3.2.1.2. ALT Ölçüm Yöntemi

ALT ölçümü IFCC'nin önerilerine dayanan yöntem ile gerçekleştirildi. Bu yöntemde ALT, alaninin amino grubunu piruvat ve glutamat oluşturmak üzere 2-oksoglutarata gönderir. Reaksiyona piridoksal fosfat eklenmesiyle ALT'nin maksimum katalitik etkisi sağlanmış olur. NADH tüketilmesiyle 340 nm'de absorbans azalması, numunedeki ALT aktivitesiyle alakalıdır. Sonuçlar U/l birimiyle verildi.

#### 3.2.1.3. Kreatinin Ölçüm Yöntemi

Kreatinin ölçümü kinetik Jaffe (kompanse yöntem) ile gerçekleştirildi. Bu yöntemde kreatinin alkali ortamda, pikrik asit birlikteliğiyle turuncu-sarı renkte bir bileşik oluşumuna neden olur. 520/800 nm'deki renk değişiminin hızı, numunenin kreatinin konsantrasyonuyla alakalıdır. Sonuçlar mg/dl birimiyle verildi.

#### 3.2.1.4. Trigliserid Ölçüm Yöntemi

Trigliserid ölçüm yöntemi enzimatik kolorimetrik yöntem ile gerçekleştirildi. Bu yöntemde numunede bulunan trigliseridler, gliserin ve yağ asitlerini vermek için bir mikrobiyal lipaz enzimiyle hidrolizasyona uğrar. Gliserin, gliserol-3-P üretme amaçlı, gliserol kinazın bulunduğu ortamda ATP ile fosforillenir. Gliserol-3-fosfat, $H_2O_2$ ve dihidroksiaseton-fosfat üretme amaçlı gliserol fosfat oksidaz enzimi tarafından moleküler oksijen ile oksidasyona uğrar. Meydana gelen $H_2O_2$, peroksidaz

bulunan ortamda 4-aminofenazon N, N-bis (4-sulfobutil)-3,5-dimetilanilin disodyum tuzuyla (MADB) reaksiyona girer, 660/800 nm'de absorbans veren bir kromofor (mavi renk) üretir. Sonuçlar mg/dl birimiyle verildi.

#### 3.2.1.5. Total Kolesterol Ölçüm Yöntemi

Total kolesterol ölçümü enzimatik yöntemle gerçekleştirildi. Bu yöntemde numunede bulunan kolesterol esterleri, kolesterol esteraz enzimiyle hidroliz edilir. Ortaya çıkan serbest kolesteroller, kolesterol oksidaz enzimiyle kolesten-3'e okside olur ve bu sırada, peroksidazın mevcudiyetiyle kromofor üretilecek tarzda 4-aminoantipirin ve fenolle oksidatif bir şekilde bağlanan $H_2O_2$ ortama çıkar. Meydana gelen kırmızı kinonimin isimli boya, absorbanstaki bir artışla beraber 540/600 nm'de spektrofotometreyle ölçüldü. Sonuçlar mg/dl birimiyle verildi.

#### 3.2.1.6. HDL-kolesterol Ölçüm Yöntemi

HDL-K ölçümü enzimatik kolorimetrik yöntem ile gerçekleştirildi. Reaktif 1'de bulunan anti insan-β-lipoprotein antikorları, HDL-K dışı lipoproteinlere (LDL, VLDL ve şilomikronlara) bağlanmıştır, meydana gelen antikor-antijen komplekslerine reaktif 2 eklendiğinde kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz enzim reaksiyonlarını bloke eder. HDL-K miktarı renk değişimi miktarı ile belirlendi. Sonuçlar mg/dl birimiyle verildi.

#### 3.2.1.7. Yüksek Sensitif CRP Ölçüm Yöntemi

Yüksek sensitif CRP ölçümü immünotürbidimetrik yöntemle gerçekleştirildi. Bu yöntemde numune reaktif 1 tamponu ve lateks partiküllerinin üzerini kaplamış anti-insan CRP antikorları içeren reaktif 2 lateks süspansiyonu ile karıştırıldığında CRP ve anti-insan CRP antikorları çözünmeyen agregatlar oluşturur. Bu agregatların absorbansı numunedeki CRP konsantrasyonu ile orantılıdır. Sonuçlar mg/l birimiyle verildi.

#### 3.2.1.8. TSH Ölçüm Yöntemi

Çift taraflı sandviç prensibine dayan kemilüminesans yöntemle ölçüm gerçekleştirildi. Sonuçlar μU/ml birimiyle verildi.

#### 3.2.1.9. İnsülin Ölçüm Yöntemi

İnsülin ölçümü sandviç prensibine dayanan elektrokemilüminesans yöntemle gerçekleştirildi. Sonuçlar µU/ml olarak ifade edildi.

#### 3.2.1.10. Tam Kan Sayımı Ölçüm Yöntemi

DXH 800 tam kan sayım analiz cihazı ile hemoglobin düzeyi, lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, RDW, MPV parametrelerinin ölçümü gerçekleştirildi.

#### 3.2.1.11. HbA1c Ölçüm Yöntemi

Otomatik glikohemoglobin analizörü ile kararlı HbA1c'nin diğer hemoglobin fraksiyonlarından ayrılması iyon değişimli HPLC kullanıldı.

### 3.2.2. Serum Zonulin Düzeyi Ölçüm Yöntemi

Serum zonulin miktarının nicel ölçümü sandwich enzim linked immun sorbent assay (ELISA) yöntemiyle, alınan kitin (Elabscience, Wuhan) çalışma prosedürüne uyularak yapıldı. Kit 0.78-50 ng/ml saptama aralığına ve 0.47 ng/ml duyarlılığına sahipti.

1. Çalışma öncesi tüm serum numuneleri 1:4 oranında kit içinde bulunan numune dilüenti ile dilüe edildi.

2. İnsan zonulinine özgü antikorla kaplı mikroELİSA kuyucuklarına, 100 µl dilüe edilmiş numuneler ve hazırlanan kalibratörler (0,78 ng/ml; 1,57 ng/ml; 3,13 ng/ml; 6,25 ng/ml; 12,5 ng/ml, 25 ng/ml, 50 ng/ml) pipetlendi. 90 dakika 37 °C'de inkübasyonda bekletildi.

3. Kuyucuk içeriği aspire edilip, 100 µl insan zonulin ve Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş bir saptama antikoru tüm kuyucuklara eklenip, 60 dakika 37 °C'de inkübasyonda bekletildi.

4. Kuyucuk içeriği aspire edildikten sonra 350 µl yıkama solüsyonu eklenip, bu işlem üç kere tekrarlandı.

5. 100µl HRP konjugat solüsyonu tüm kuyucuklara pipetlendi ve 30 dakikada 37 °C'de inkübe edildi.

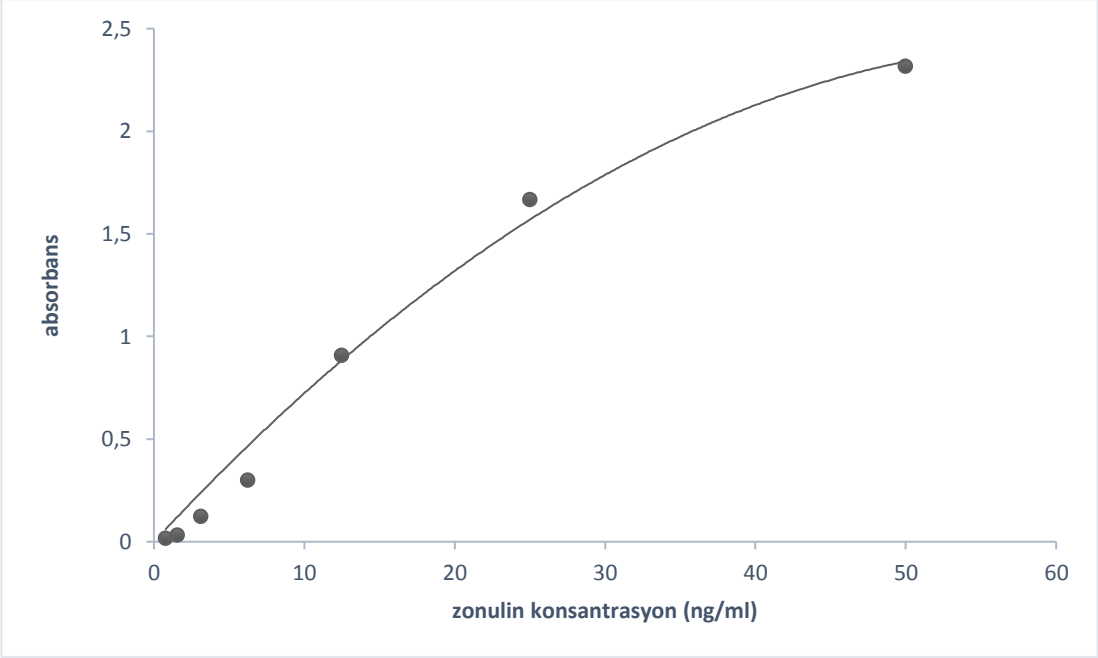
6. Kuyucuk içeriği aspire edildikten sonra 350 µl yıkama solüsyonu eklenip, bu işlem beş kere tekrarlandı.

7. 90µl substrat reaktifi tüm kuyucuklara eklendi, 15 dakika 37 °C'de inkübasyon sonrasında mavi renk oluşumu gözlendi.

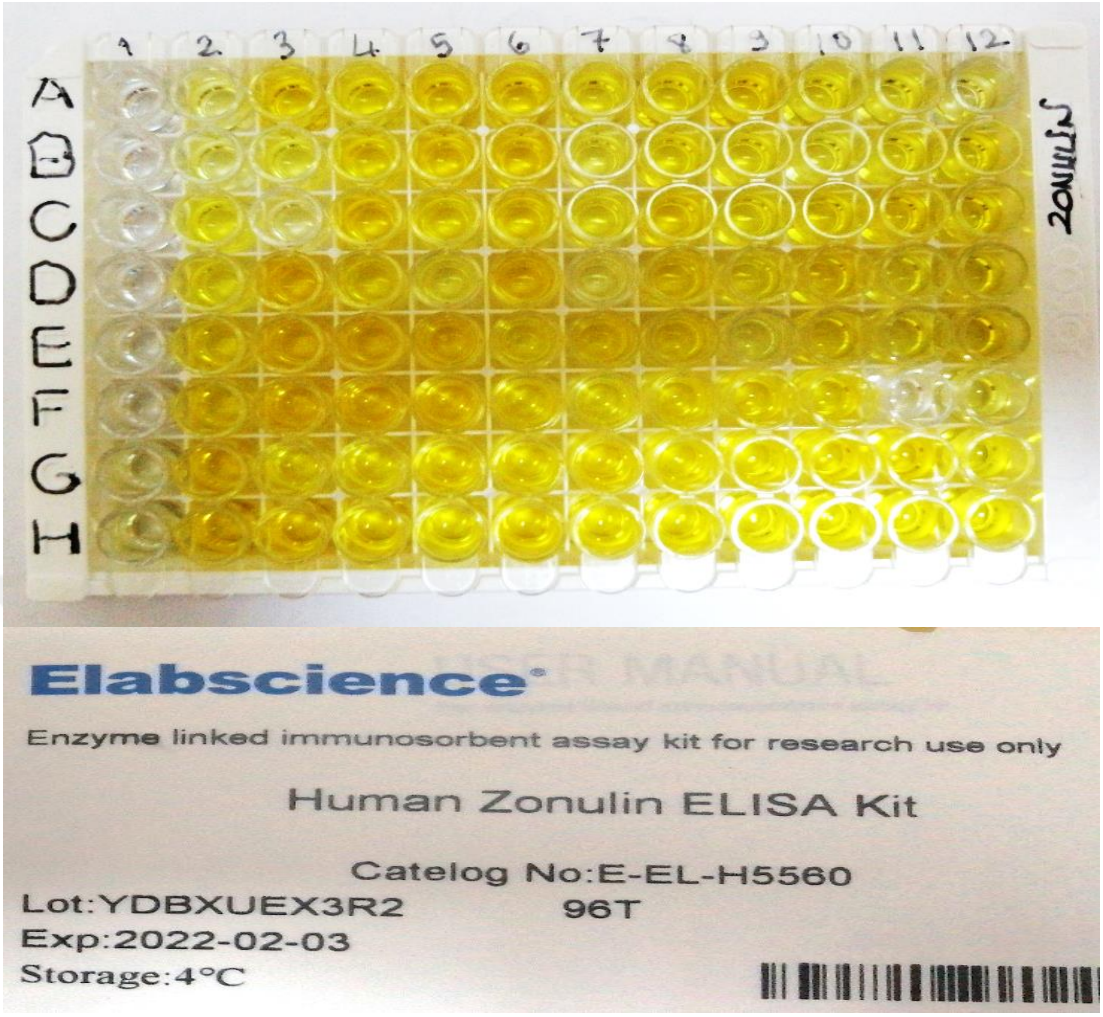
8. Ardından 50µl stop solüsyonu tüm kuyucaklara eklenerek reaksiyon sonlandırıldı, sarı renk oluşumu gözlendi.

9. Tüm kuyucukların 405 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak optik dansiteleri ölçüldü.

10. Kalibratör konsantrasyonlara karşılık gelen optik dansitedeki veriler ile optik dansite/konsantrasyon grafiği çizildi ve bütün numune konsantrasyonları bu grafiklerden hesaplanıp, elde edilen rakamlar 5 ile çarpıldı. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.




**Şekil 3.1.** Zonulin Elisa kiti kalibrasyon eğrisi.




**Resim 3.2.** Zonulin Elisa kitine ait mikroElisa plate çalışma sonu görüntüsü ve kite ait etiket bilgisi

### 3.2.3. İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel analizler için SPSS istatistik paket programı (SPSS 25.0 for Windows, Chicago, IL) kullandık. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması amacıyla ki-kare testi kullanıldı. Sürekli veriler Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normal dağılım için test edildi. Dağılıma göre ortalama ± standart sapma (SD) ve median (çeyrekler arası aralık) olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan nümerik veriler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA testi) ve Student t-testi, normal dağılmayan numerik veriler için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testi yapıldı. ANOVA testi için varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Üç grubun ortalamaları ve medyan değerleri arasındaki anlamlı farkın ikişerli grup karşılaştırmaları yapılarak posthoc Bonferroni düzeltmesi ve Mann-Whitney U testi ile saptandı. Serum zonulin düzeyinin inflamatuar ve metabolik

belirteçlerle ilişkisini değerlendirmek için Spearman korelasyon testi ve logistik regresyon analizi kullanıldı. Logistik regresyon analizinde model uyumu Hosmer-Lemeshow testiyle değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiki açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

# 4. BULGULAR

## 4.1. Grup Ortalama ve Median Değerlerinin Karşılaştırması

Çalışmamıza katılan 138 katılımcının yaş ortalaması 40,2±10,9 (18-63 yaş aralığında) olup, tüm katılımcıların 94'ü (% 68,1) erkek ve 44'ü (% 31,9) kadındı. Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımları incelendiğinde gruplar arası anlamlı farklar bulunmamaktaydı (p=0,064; p=0,928). Sağlıklı kontrol grubumuzun yaş ortalaması 38±12 iken; obez Met S (-) grubun 40±11; obez MetS (+) grubun 43±10 olarak saptandı.

**Tablo 4.1.** Obez MetS (+), Obez MetS (-) ve sağlıklı kontrol gruplarında antropometrik ölçümler

| | Obez Mets (+) n=47 | Obez MetS (-) n=49 | Sağlıklı Kontrol n=42 | p |
|---|---|---|---|---|
| Yaş (yıl) (Min-max) | 43±10 23-63 | 40±11 20-63 | 38±12 18-60 | 0,064 |
| Cinsiyet (E/K) | 33/14 | 33/16 | 28/14 | 0,928 |
| Kilo (kg) (Min-max) | 96,1±13,5* 68-137 | 93,7±11,3* 75-117 | 67,4±9,4 44-82 | **<0,001** |
| Boy (cm) (Min-max) | 169,7±9,0 150-190 | 171,1±9,0 157-193 | 168,6±10,6 133-183 | 0,435 |
| VKİ (kg/m$^2$) (Min-max) | 32,5 (3,0) *† 30,1-47,9 | 31,1 (2,6) * 30-37-9 | 24,0 (2,0) 18,5-24,9 | **<0,001** |
| Bel çevresi (cm) (Min-max) | 112 (10) *† 94-132 | 109 (12) * 94-129 | 92 (17) 67-100 | **<0,001** |
| SKB (mm Hg) (Min-max) | 135,6±10,2*† 110-154 | 123,2±8,9* 102-146 | 117,5±6,9 100-128 | **<0,001** |
| DKB (mm Hg) (Min-max) | 84,0±7,7*† 62-94 | 75,3±8,6 58-90 | 72,5±6,1 64-84 | **<0,001** |

Normal dağılıma uyan veriler mean±SD, normal dağılama uymayan veriler median (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. E: Erkek; K: Kadın; VKİ: Vücut kitle indeksi; SKB: Sistolik tansiyon; DKB: Diastolik tansiyon. '*' Sağlıklı kontrole göre istatistiksel anlamlılığı gösterir. '†'Obez MetS (-) gruba göre anlamlılığı gösterir.

Kilo MetS (+) ve MetS (-) grupta sağlıklı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekliğe sahipti (p <0,001). Boy açısından gruplarımızın arasında farklılık bulunmamaktaydı (p=0,435).

Gruplar oluşturulurken obezite kriteri olarak VKİ >30, sağlıklı kontrol için ise VKİ <25 olarak alındı. Obez olanlar arasında MetS (+) grup, MetS (-) gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek VKİ değerlerine sahipti (p=0,007).

Bel çevresi obez olanlar arasında MetS (+) grup, MetS (-) gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerlere sahipti (p=0,010). MetS (+) ve Met S (-) grubun her ikisi de sağlıklı kontrole göre yüksek bel çevresine sahipti (p <0,001).

Sistolik kan basıncı değerleri MetS (+) grupta, MetS (-) ve kontrol gruplarına nazaran istatistiki açıdan anlamlı olarak yüksekti (p <0,001). Met S (-) grup da kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı yüksekti (p <0,001)

Diastolik tansiyon değerleri MetS (+) grupta, MetS (-) ve sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiki açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu (p <0,001) MetS (-) grupla sağlıklı kontrol grubumuz arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,064).

**Tablo 4.2.** Obez MetS (+), Obez MetS (-) ve sağlıklı kontrol gruplarında biyokimyasal parametreler ve serum zonulin düzeyleri

| Parametre | Obez Mets (+) n =47 | Obez MetS (-) n=49 | Sağlıklı Kontrol n=42 | p |
|---|---|---|---|---|
| AKŞ (mg/dl) | 102,3 (13,2) * † | 98,05 (10,9) * | 93,44 (7,9) | **<0,001** |
| HbA1c (%) | 5,60 (0,7) * † | 5,40 (0,5) * | 5,25 (0,5) | **<0,001** |
| İnsülin (µU/ml) | 16,7 (12,7) * | 14,8 (7,4) * | 8,7(5,9) | **<0,001** |
| HOMA-IR | 4,3 (3,6) * † | 3,5 (1,5) * | 1,9 (1,4-2,7) | **<0,001** |
| TG (mg/dl) | 202,0 (67,7) * † | 107,8 (44,4) | 95,88 (65,6) | **<0,001** |
| TK (mg/dl) | 234,9±51,5* † | 210,2 ± 37,0 | 202,2±45,4 | **0,002** |
| HDL-K (mg/dl) | 45,3 (12,9) | 50,3 (13,6) | 51,7(16,3) | 0,055 |
| LDL-K (mg/dl) | 144,3 ±41,5 | 133,6±34,5 | 127,9±35,5 | 0,118 |
| ALT (U/l) | 31,61 (22,9) * † | 24,18(18,1) * | 18,26 (10,1) | **<0,001** |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,80±0,13 | 0,81±0,19 | 0,83±0,20 | 0,708 |
| eGFR | 105,7±11,7 | 106,4±14,9 | 106,5±17,1 | 0,959 |
| hsCRP (mg/l) | 1,89 (5,52)* | 2,35 (3,63)* | 0,98 (0,77) | **<0,001** |
| TSH | 1,75 (1,43) | 2,12 (1,50) | 1,98 (1,63) | 0,603 |
| Zonulin (ng/ml) | 99,7±4,9* | 87,9±48,2* | 51,9±40,7 | **<0,001** |

Normal dağılıma uyan veriler mean±SD, normal dağılama uymayan veriler median (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. AKŞ: Açlık kan şekeri; HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi; TG: Trigliserid; TK: Total kolesterol; HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; ALT: Alanin transaminaz; eGFR: Tahmini glomerül filtrasyonunun hızı; hsCRP: Yüksek sensitif C reaktif protein; TSH: Tiroid stimülan hormon.

Açlık plazma glikozu değerleri, tüm gruplar arası istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmaktaydı (p <0,001). MetS (+) grubu, MetS (-) grup ve kontrol gruplarına göre istatistiki açıdan anlamlı yüksek AKŞ değerlerine sahipti (sırasıyla p=0,009, p <0,001). Met S (-) grubu sağlıklı kontrole göre yüksek AKŞ değerlerine sahipti (p=0,002).

HbA1c değerleri MetS (+) ve MetS (-) grup sağlıklı kontrole göre istatistiki açıdan anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p <0,001; 0,008). MetS (+) grup MetS (-) grubuna bakarak istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu (0,023).

İnsülin değerleri MetS (+) ve MetS (-) grup sağlıklı kontrole göre istatistiki açıdan anlamlı yüksek bulundu (p <0,001). MetS (+) grubu ile MetS (-) grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı (0,062).

HOMA-IR ölçümleri noktasında bütün gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmaktaydı (p <0,001). MetS (+) grubu, MetS (-) grup ve kontrol gruplarına nazaran istatistiki olarak anlamlı yüksek HOMA-IR değerlerine sahipti (sırasıyla p=0,015; p <0,001). Met S (-) grup sağlıklı kontrole göre yüksek HOMA-IR değerlerine sahipti (p <0,001).

Trigliserid değerleri MetS (+) olan grupta, MetS (-) grup ve sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiki açıdan anlamlı yüksek bulundu (p <0,001). MetS (-) grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı (p=0,324).

Total kolesterol değerleri MetS (+) grubunda, MetS (-) grup ve kontrol gruplarına göre istatistiki açıdan anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p=0,022; p=0,002). MetS (-) grupla kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı (p=1).

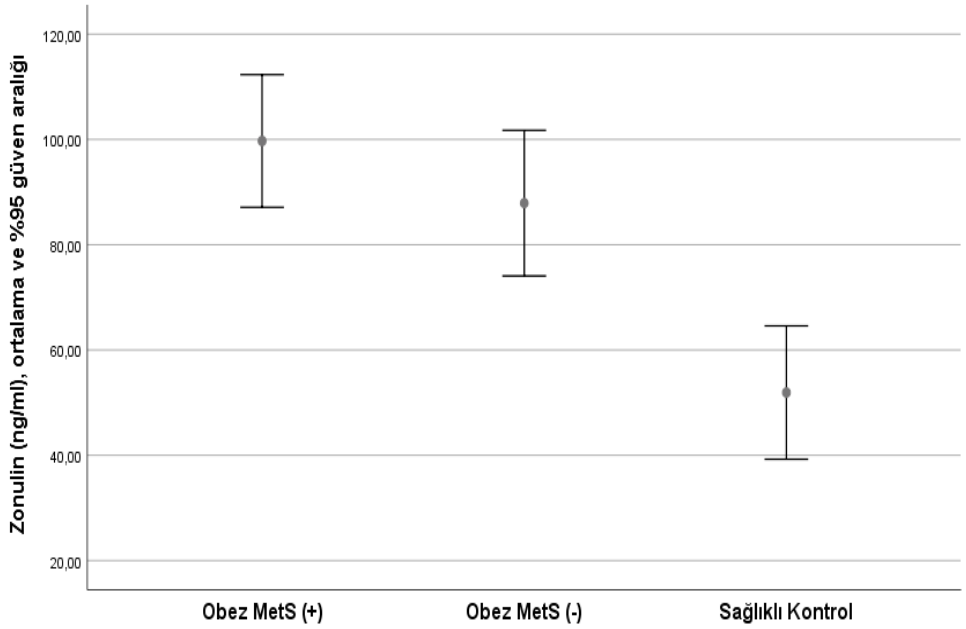
HDL-K, LDL-K, kreatinin, eGFR, TSH, düzeyleri açısından gruplar arası istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmamaktaydı (p>0,05).

ALT değerleri karşılaştırıldığında bütün gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmaktaydı (p <0,001). MetS (+) grubu, MetS (-) ve kontrol gruplarına nazaran istatistiki açıdan anlamlı yüksek ALT değerlerine sahipti (sırasıyla 0,041; p <0,001). MetS (-) grubu sağlıklı kontrole göre yüksek ALT değerlerine sahipti (p=0,001).

hsCRP değerleri MetS (+) ve MetS (-) grupları sağlıklı kontrole göre istatistiki olarak anlamlı yüksekti (p <0,001). MetS (+) grubu ile MetS (-) grubu arasında istatistik açıdan anlamlı fark bulunmamaktaydı (0,056).

Zonulin değerleri MetS (+) ve MetS (-) grupları sağlıklı kontrole göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu (p <0,001). MetS (+) grubu ile MetS (-) grubu arasında istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmamaktaydı (0,393).

Zonulin düzeyleri obez kişilerde kontrol grubuna göre yüksekti (p <0,001). Metabolik sendrom olan ve olmayan grupta zonulin düzeyleri açısından istatistiki açıdan fark saptanmadı (p=0,393).




**Şekil 4.1.** Obez MetS (+), Obez MetS (-) ve sağlıklı kontrol gruplarında serum zonulin düzeyleri

**Tablo 4.3.** Obez ve sağlıklı kontrol gruplarında biyokimyasal parametreler ve serum zonulin düzeyleri

| Parametre | Obez n =96 | Sağlıklı Kontrol n=42 | p |
|---|---|---|---|
| AKŞ (mg/dl) | 99,8 (20,7) * | 93,44 (7,9) | **<0,001** |
| HbA1c (%) | 5,5 (0,5) * | 5,25 (0,5) | **<0,001** |
| İnsülin (µU/ml) | 15,78 (10,6) * | 8,7(5,9) | **<0,001** |
| HOMA-IR | 3,87 (2,37) * | 1,9 (1,4-2,7) | **<0,001** |
| TG (mg/dl) | 146,94 (100,9) * | 95,88 (65,6) | **<0,001** |
| TK (mg/dl) | 222,3±46,1* | 202,2±45,4 | **0,020** |
| HDL-K (mg/dl) | 48,8 (14,5) | 51,7(16,3) | 0,794 |
| LDL-K (mg/dl) | 138,7 ±38,2 | 127,9±35,5 | 0,122 |
| ALT (U/l) | 28,78 (20,7) * | 18,26 (10,1) | **<0,001** |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,80±0,16 | 0,83±0,20 | 0,481 |
| eGFR | 106±13,4 | 106,5±17,1 | 0,850 |
| hsCRP (mg/l) | 2,24 (3,71) * | 0,98 (0,77) | **<0,001** |
| TSH | 1,86 (1,40) | 1,98 (1,63) | 0,595 |
| Zonulin (ng/ml) | 93,7±45,8* | 51,9±40,7 | **<0,001** |

Normal dağılıma uyan veriler mean±SD, normal dağılama uymayan veriler median (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. AKŞ: Açlık kan şekeri; HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi; TG: Trigliserid; TK: Total kolesterol; HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; ALT: Alanin transaminaz; eGFR: Tahmini glomerül filtrasyonunun hızı; hsCRP: Yüksek sensitif C reaktif protein; TSH: Tiroid stimülan hormon. '*****' Sağlıklı kontrole göre istatistiksel anlamlılığı gösterir.

Obez olanlar (BMI >30) ile sağlıklı kontrol (BMI <25) grubu karşılaştırıldığında AKŞ, HbA1c, insülin, HOMA-IR, TG, TK, ALT, hsCRP ve zonulin düzeyleri obezlerde daha yüksek bulunmuştur (p <0,05). HDL-K, LDL-K, kreatinin, eGFR, TSH düzeylerinde fark saptanmamıştır (p >0,05).

**Tablo 4.4.** Obez MetS (+), Obez MetS (-) ve sağlıklı kontrol gruplarında hematolojik parametreler

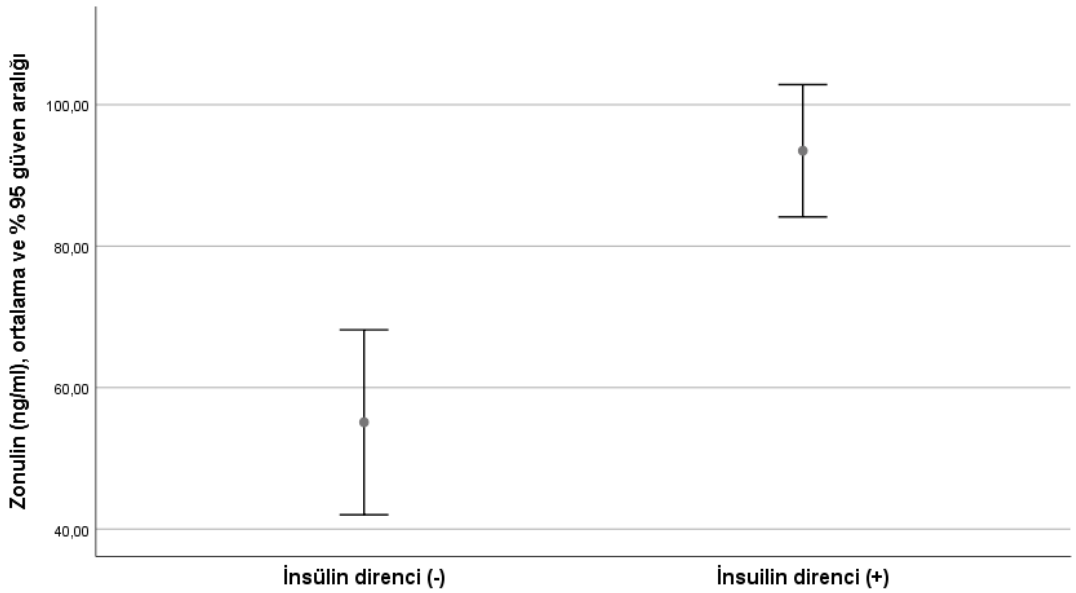
| Parametre | Obez Mets (+) n=47 | Obez MetS (-) n=49 | Sağlıklı Kontrol n=42 | p |
|---|---|---|---|---|
| Hb (g/dl) | 15,0±1,2 | 14,7±1,5 | 15,0±1,6 | 0,570 |
| Lökosit (x$10^3$/µl) | 6,6 (2,6) | 7,1 (2,0) * | 6,3 (1,8) | **0,010** |
| Nötrofil (x$10^3$/µl) | 3,5 (1,3) | 4,10 (1,6) | 3,2 (1,1) | 0,072 |
| Lenfosit (x$10^3$/µl) | 2,6±0,7* | 2,5±0,6* | 2,2±0,5 | **0,003** |
| Monosit (x$10^3$/µl) | 0,5 (0,3) | 0,5 (0,3) | 0,5 (0,3) | 0,372 |
| Platelet (x$10^3$/µl) | 250 (63) | 242 (77) | 229 (52) | 0,070 |
| RDW (%) | 13,60 (1,6) | 13,70 (1,2) | 13,5 (0,9) | 0,347 |
| MPV (fl) | 8,5 (1,1) | 8,7 (1,6) | 8,9 (1,0) | 0,156 |

Normal dağılıma uyan veriler mean±SD, normal dağılama uymayan veriler median (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. Hb: Hemoglobin; RDW: Eritrosit dağılım genişliği; MPV: Ortalama platelet hacmi. '*****' Sağlıklı kontrole göre istatistiksel anlamlılığı gösterir.

Hemoglobin, nötrofil, monosit, platelet, RDW, MPV parametreleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p >0,05)

Lökosit sayısı açısından MetS (-) olan grup, sağlıklı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,003). MetS (+) grup ile MetS (-) ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktaydı (sırasıyla p=0,233; p=0,062)

Lenfosit sayısı MetS (+) ve Met (-) gruplarda sağlıklı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla p=0,006, p=0,017). MetS (+) ve MetS (-) grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktaydı (p=1)




**Şekil 4.2.** İnsulin direnci olmayan ve olanlarda serum zonulin düzeyleri

Tüm katılımcılar HOMA düzeylerine göre; HOMA-IR <2,5 olanlar insülin direnci olmayan, HOMA-IR ≥2,5 olanlar IR olanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. İnsülin direnci olanların IR olmayanlara göre zonulin düzeyi yüksek saptanmıştır (p <0,001)

### 4.2. Korelasyon Analizi

Çalışma parametrelerinin birbirleri ile olan ilişkisi incelendi. Spearman rho ve p değerleri Tablo 4.5 ve Tablo 4.6'da sunulmuştur.

**Tablo 4.5.** Parametrelerin Sperman korelasyon analizi

| | VKİ | Bel çevresi | SKB | DKB | AKŞ | HbA1C | İnsülin | HOMA-IR | TG | TK | HDL-K | LDL-K | ALT | hsCRP |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Zonulin** | **0,503 (<0,001)** | **0,188 (0,028)** | **0,176 (0,043)** | 0,063 (0,475) | **0,300 (<0,001)** | **0,231 (0,006)** | **0,456 (<0,001)** | **0,481 (<0,001)** | 0,155 (0,069) | 0,089 (0,298) | 0,071 (0,406) | 0,051 (0,553) | 0,105 (0,218) | **0,323 (<0,001)** |
| **VKİ** | - | **0,806 (<0,001)** | **0,503 (<0,001)** | **0,442 (<0,001)** | **0,454 (<0,001)** | **0,364 (<0,001)** | **0,601 (<0,001)** | **0,633 (<0,001)** | **0,320 (<0,001)** | **0,179 (0,036)** | -0,069 (0,421) | 0,136 (0,114) | **0,488 (<0,001)** | **0,564 (<0,001)** |
| **Bel çevresi** | | - | **0,485 (<0,001)** | **0,481 (<0,001)** | **0,373 (<0,001)** | **0,284 (0,001)** | **0,575 (<0,001)** | **0,591 (<0,001)** | **0,401 (<0,001)** | 0,166 (0,052) | -0,159 (0,063) | 0,080 (0,353) | **0,550 (<0,001)** | **0,438 (<0,001)** |
| **SKB** | | | - | **0,750 (<0,001)** | **0,310 (<0,001)** | **0,228 (0,009)** | **0,310 (<0,001)** | **0,345 (<0,001)** | **0,356 (<0,001)** | 0,159 (0,069) | -0,060 (0,495) | 0,070 (0,431) | **0,323 (<0,001)** | **0,268 (0,002)** |
| **DKB** | | | | - | **0,263 (0,002)** | **0,207 (0,017)** | **0,272 (0,002)** | **0,98 (<0,001)** | **0,365 (<0,001)** | 0,162 0,064 | -0,037 (0,670) | 0,066 (0,452) | **0,321 (<0,001)** | 0,151 0,083 |
| **AKŞ** | | | | | - | **0,408 (<0,001)** | **0,331 (<0,001)** | **0,472 (<0,001)** | **0,234 (0,006)** | **0,177 (0,038)** | 0,004 0,962 | **0,170 (0,048)** | **0,269 (0,001)** | **0,347 (<0,001)** |
| **HbA1c** | | | | | | - | **0,200 (0,019)** | **0,252 (0,003)** | **0,263 (0,002)** | **0,307 (<0,001)** | 0,076 (0,373) | **0,276 (0,001)** | **0,221 (0,009)** | **0,278 (0,001)** |
| **İnsülin** | | | | | | | - | **0,983 (<0,001)** | **0,376 (<0,001)** | 0,024 0,781 | -0,117 0,172 | -0,062 0,471 | **0,494 (0,001)** | **0,405 (<0,001)** |
| **HOMA-IR** | | | | | | | | - | **0,378 (<0,001)** | 0,045 (0,600) | -0,107 0,211 | -0,034 (0,691) | **0,498 (<0,001)** | **0,437 (<0,001)** |
| **TG** | | | | | | | | | - | **0,461 (<0,001)** | **-0,250 (0,003)** | **0,261 (0,002)** | **0,354 (<0,001)** | **0,173 (0,042)** |
| **TK** | | | | | | | | | | - | **0,352 (<0,001)** | **0,942 (<0,001)** | **0,168 (0,04**9) | 0,113 (0,187) |

**Tablo 4.5.** Parametrelerin Sperman korelasyon analizi (devam)

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **HDL-K** | | | | | | | | | | | - | **0,286 (0,001)** | **-0,209 (0,014)** | -0,023 (0,789) |
| **LDL-K** | | | | | | | | | | | | - | 0,107 (0,136) | 0,080 (0,355) |
| **ALT** | | | | | | | | | | | | | - | **0,267 (0,002)** |

Tabloda üst satırda verilenler Spearman korelasyon katsayısı (rho), alt satırda parantez içinde belirtilenler p değeridir.
Birbiri ile korelasyonları istatistiksel olarak anlamlı olanlar (p <0,05) tablo içinde koyu renkle belirtilmiştir.

**Tablo 4.6.** Serum zonulin düzeylerinin diğer parametrelerle korelasyon analizi

| | **Zonulin** | |
|---|---|---|
| **Parametre** | **rho** | **p** |
| **Kilo** | 0,233 | **0,006** |
| **Boy** | -0,366 | **<0,001** |
| **VKİ** | 0,503 | **<0,001** |
| **SKB** | 0,176 | **0,043** |
| **DKB** | 0,063 | 0,475 |
| **Bel çevresi** | 0,188 | **0,028** |
| **AKŞ** | 0,300 | **<0,001** |
| **HbA1c** | 0,231 | **0,006** |
| **İnsülin** | 0,456 | **<0,001** |
| **HOMA-IR** | 0,481 | **<0,001** |
| **TG** | 0,155 | 0,069 |
| **TK** | 0,089 | 0,298 |
| **HDL-K** | 0,71 | 0,406 |
| **LDL-K** | 0,051 | 0,553 |
| **ALT** | 0,105 | 0,218 |
| **hsCRP** | 0,323 | **<0,001** |

Serum zonulin düzeyi ile; VKİ, insülin ve HOMA-IR arasında orta derecede pozitif yönde korelasyon (sırasıyla rho: 0,503, p <0,001; rho: 0,456, p <0,001; rho: 0,481, p <0,001), AKŞ ve hsCRP arasında düşük-orta derecede pozitif yönde korelasyon (sırasıyla rho: 0,300, p <0,001; rho: 0,323, p <0,001), HbA1c arasında düşük derecede pozitif yönde korelasyon (rho: 0,231; p <0,001) saptanmıştır.

### 4.3. Regresyon Analizi

Metabolik sendrom gelişimi ve obez kişilerde insülin direnci gelişiminde etkisi olabilecek parametreler logistik regresyon analizi yapılarak değerlendirildi.

Logistik regresyon analizinde HOMA-IR artışının MetS gelişim riskini 1,3 kat artırdığı (p=0,023), zonulin ve hsCRP düzeylerinin ise etkisinin olmadığı gözlendi (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Metabolik sendrom gelişimi için logistik regresyon analizi

| **Parametre** | **Odds oranı** | **%95 GA** | **p** |
|---|---|---|---|
| **HOMA-IR** | 1,300 | 1,037-1,630 | **0,023** |
| **Zonulin** | 1,002 | 0,992-1,012 | 0,732 |
| **hsCRP** | 0,972 | 0,875-1,079 | 0,593 |

GA: Güven aralığı, Hosmer-Lemeshow testi p=0,398

Obez kişilerde zonulin düzeyi artışının hsCRP düzeyi ve bel çevresi uzunluğundan bağımsız olarak insülin direnci gelişiminde rolü olduğu gözlendi. (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Obez kişilerde insülin direnci gelişimi için logistik regresyon analizi

| **Parametre** | **Odds oranı** | **%95 GA** | **p** |
|---|---|---|---|
| **Zonulin** | 1,021 | 1,005-1,037 | **0,011** |
| **hsCRP** | 1,407 | 0,959-2,063 | 0,080 |
| **Bel çevresi** | 1,068 | 0,977-1,168 | 0,149 |

GA: Güven aralığı, Hosmer-Lemeshow testi p=0,961

# 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda obez olup NCEP ATP 3 kriterlerine göre MetS olan ve MetS olmayan hastalar ile sağlıklı bireylerin serum zonulin düzeyleri, metabolik parametreler ve hsCRP düzeyleri ile karşılaştırılmış, aralarında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Serum zonulin düzeylerinin gruplar arasındaki ortalama değerleri karşılaştırıldığında obez kişilerin zonulin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olması çalışmamızın önemli bir sonucudur. Ancak MetS olan grup en yüksek serum zonulin düzeyine sahip olmasına rağmen; MetS olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Yapılan korelasyon analizlerinde lipid parametreleri hariç metabolik sendromun diğer tanı kriterleri (AKŞ, BÇ, tansiyon) ile ve hatta hsCRP, HOMA-IR düzeyleri ile zonulin düzeylerinin ilişkisi gösterilmiştir. Logistik regresyon analizinde HOMA-IR artışının zonulin ve hsCRP düzeylerinden bağımsız olarak MetS gelişim riskini 1,3 kat artırdığı saptanırken, obez kişilerde zonulin düzeyi artışının hsCRP düzeyi ve bel çevresi uzunluğundan bağımsız olarak insülin direnci gelişiminde rolü olduğu gözlenmiştir.

Glikoz metabolizmasını değerlendirmek ve diyabetes mellitus varlığını ekarte etmek amacıyla kullandığımız AKŞ, insülin, HOMA-IR ve HbA1c değerlerinin tümü, obezlerde sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Ek olarak metabolik sendrom olan grupta, olmayan gruba göre AKŞ ve HOMA-IR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yüksekliğin varlığı metabolik sendromda glikoz metabolizmasının ilerleyici bozukluğunu göstermesi açısından beklediğimiz bir sonuçtu. Bilindiği üzere insülin direncinin MetS, obezite, prediyabet, aterosklerotik kalp hastalıklarının gelişiminde çok temel bir patoloji olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (113).

Lipid metabolizmasını değerlendiren parametreler incelendiğinde; TG ve TK düzeyleri için obez kişilerde MetS olan ve olmayanlar arasında ve her iki grup da sağlıklı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gözlenirken; HDL-K düzeylerinde MetS olan grup ile MetS olmayan ve sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu fakat MetS olmayan grupla, olan grup arasında fark

bulunmamaktaydı. Bu bulgular da yine metabolik sendromun tanı kriterleri gereği beklenen bir durumdu. Bununla beraber LDL-K'ün üç grup arasında farklı olmaması, obez hastaların hiperkolesterolemi ilaçları kullanmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Alanin transaminaz enzim aktivitesinin ölçümünü, çalışmaya aldığımız vakaların karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek amacı ile kullandık. Sağlıklı kontrol grubuna göre obez olan kişilerde, metabolik sendrom olan ve olmayanlar arasında da anlamlı fark saptadık. Her ne kadar ALT'nin ortalama değerleri tüm gruplar açısından, ALT için kabul edilen referans aralığının dışında olmasa da yükseliş istatistiksel olarak anlamlıydı fakat zonulin düzeyleri ile korelasyonu bulunmamaktaydı. Ji Hee Kim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, bağırsak geçirgenliğinin bir belirteci olan zonulinin, genç adolesanlarda karaciğer enzimleriyle ilişkili olarak arttığını göstermişlerdir. Obez ya da fazla kilolu olan 74 kişi ile normal kilolu 76 denek arasında, zonulin seviyelerinde farklılık olup olmadığını ve kandaki zonulin seviyelerinin obezite ve antropometrik ölçümler ile ilgili biyobelirteçlerle ilişkilerini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmada serum zonulin düzeyleri, normal kilolulara kıyasla fazla kilolu/obez hastalarda önemli ölçüde artarken, zonulin seviyeleri; bizim çalışmamızda olduğu gibi HOMA-IR, VKİ, ALT, TG, açlık insülini düzeyleri ile pozitif bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Ek olarak obezitesi ya da fazla kilosu olan adolesanlarda zonulin düzeylerinin hepatik bozukluklarla ilişkili bir biyobelirteç olduğu kanısına varmışlardır (114).

Tam kan sayımı ölçümünü, anemik olan ve enfeksiyonu olan kişileri çalışma dışında tutmak için gerçekleştirdik. Hemoglobin, nötrofil, monosit, platelet, RDW, MPV parametreleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmaz iken lökosit parametresi sadece MetS (-) olan grup, sağlıklı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ve lenfosit parametresi Met S (+) ve Met (-) gruplarda, sağlıklı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptandı. Lökosit ve lenfosit parametrelerindeki bu değişiklikleri non-spesifik değişiklikler olarak değerlendirdik. İnflamatuar belirteçler olarak kabul edilen RDW ve MPV parametrelerinde (115) gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaması, inflamasyonun duyarlı bir belirteci olan hsCRP ile ilgili verimizle çelişmekteydi. Çalışmamızda obez kişilerde hem MetS

olan grupta hem de MetS olmayan grupta hsCRP düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Her ne kadar metabolik sendrom olan ve olmayan gruplar arasında inflamasyon düzeyinde anlamlı farklılık olmasa da obezlerde inflamasyonun arttığını gösteren çeşitli çalışmalar (116) verimizle örtüşmektedir.

Çalışmamızda zonulin düzeylerinin VKİ, SKB, bel çevresi ölçümü, AKŞ, HbA1c, insülin düzeyleri, HOMA-IR ve hsCRP düzeyleri ile korele olduğu bulunmuştur. Özellikle VKİ, insülin düzeyleri ve HOMA-IR ile saptanan korelasyon önemli düzeydedir.

İnsülin direnci ile zonulin arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar bulunmaktadır. İncelediğimiz çalışmalarda çalışma tasarımında farklılıklar (farklı yaş grupları, alınan vaka sayıları, gruplama kriterleri) bunun nedeni olabilir. Çoğu çalışma bizim çalışmamız gibi kesitsel olup vakaları tek bir zonulin düzeyi ölçümü ile değerlendirilmiştir. Aynı zamanda zonulinin, glikoz ve insülin metabolizması üzerindeki uzun vadeli fizyolojik etkileri üzerine çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda obezlerle sağlıklı kontroller arasında yapılan çalışmalardan farklı olarak, obez kişiler MetS parametrelerine göre ikiye ayrılmış ve MetS grubunun diyabetik olmamasına dikkat edilmiştir.

Moreno-Navarrete ve ark. yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi serum zonulin düzeyleri yüksekliğinin, obeziteye bağlı olan insülin rezistansı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma insanlarda kan zonulin düzeyleri ile obezite ve insülin duyarlılığı ile olan ilişkiyi gösteren ilk çalışma niteliğindedir. Vakalar 75 gram oral glikoz tolerans testi normal ve bozuk olanlar şeklinde gruplandırılmış ve çalışma obez olmayan (vücut kitle indeksi ortalama değerleri 26,6 ve 28,1) 123 erkekte yapılmıştır. Bizim çalışmamızda OGTT yerine insülin direncini değerlendirmede HOMA-IR kullanılmış, çalışma grubunun üçte ikisi erkek iken üçte biri kadın olarak seçilmiştir. Bu çalışmada, bizim çalışmamızla benzer şekilde zonulin düzeyleri VKİ, bel kalça oranı, insülin, trigliserid ve bir diğer inflamatuar belirteç olan IL-6 ile pozitif yönde korele, HDL-K ve insülin duyarlılığı ile negatif yönde korele bulunmuştur (111).

Küme ve arkadaşları obez ve obez olmayan çocuklar arasında serum zonulin düzeylerini karşılaştırmış ve sağlıklı çocuklara göre obez çocuklarda serum zonulin düzeylerinin daha yüksek olmasının, hastalığın patogenezinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Ek olarak obez çocuklarda insülin, HOMA-IR, TG, TK, LDL-K düzeylerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir

Mokkala ve arkadaşlarının gebe kadınlarda yaptıkları bir çalışmada, kilo fazlalığı olan gebelerde yüksek serum zonulin düzeyleri ile insülin, TG, hsCRP ve kan lipopolisakkarid düzeyleri arasında pozitif ilişki ve insülin duyarlığı ile negatif ilişki bulunmuştur. Çalışma popülasyonu gebe kadınlarda olması nedeniyle tamamen farklıdır. Bu çalışma aşırı kilolu gebe kadınlarda artan bağırsak geçirgenliğinin, sistemik inflamasyon, metabolik endotoksemi ve insülin direncine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda saptadığımız VKİ ve hsCRP yüksekliği ile zonulin arasındaki korelasyonu destekler niteliktedir (117).

Çetin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, MetS olmayan polikistik over sendromlu hastalarda, kan zonulin düzeyinin yükselmediği gözlenmiştir. Bu çalışmaya polikistik overi olan 45 hasta ve 17 sağlıklı kadın dahil edilmiştir. Tüm katılımcılarda, zonulin ile lipit profili arasında korelasyon saptanmış, Bizim çalışmamızda ise kontrol grubundan anlamlı zonulin farkı, obeziteyle ilişkili ve metabolik sendromdan bağımsızdı. (118)

Zak-Golab ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, obez ve normal kilolu kişilerde bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ile ilişkili olarak plazma zonulin, haptoglobin ve proinflamatuar sitokinler (TNF-α ve IL-6) düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışma, eşlik eden hastalığı olmayan 50 obez ve 30 normal kilolu kişi ile yapılmış olup, bizim çalışmamız ile benzer şekilde obezlerde serum zonulin düzeylerinin ve inflamatuar belirteçlerin yükseldiği, zonulin seviyesi ile VKİ, yağ oranı, glikoz seviyeleri, total bakteri sayısı ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir. Fakat bu çalışmada zonulin düzeyleri ile HOMA-IR arasında bir ilişki bulunmamıştır. Obezlerde bağırsak mikrobiyotasına bağlı sistemik inflamasyon, interstisyel geçirgenliğin potansiyel bir belirteci olan dolaşımdaki zonulin seviyesi ile yansıtılır sonucuna varmışlar. Çalışmamızda zonulinle hsCRP arasındaki ilişki de bunu destekler ve kuvvetlendirir niteliktedir. (119).

Diyabetes mellitus gelişiminde zonulin ile ilgili yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Watt ve arkadaşlarının Tip 1 DM sıçan modelinde, bağırsak intraluminal zonulin seviyeleri, diyabete dirençli kontrol sıçanlara kıyasla 35 kat artmış olarak saptamışlardır. Zonulin upregülasyonu, ince bağırsak transepitelyal direncin azalmasıyla eş zamanlı olduğu ve bunu, klinik olarak aşikar Tip 1 DM'un başlangıcından yaklaşık 25 gün önce pankreatik beta hücrelerine karşı otoantikorların üretiminin izlediği gösterilmiştir. Diyabete ilerlemeyen diyabetik eğilimli sıçanlarda, hem intraluminal zonulin hem de transepitelyal direnç, diyabetik dirençli hayvan kontrollerinde saptananlara benzer bulunmuş ve zonulin reseptörünün blokajı, intraluminal zonulin upregülasyonunun devam etmesine rağmen, Tip 1 DM'nin kümülatif insidansını %70 oranında azaltmıştır. Tüm bu bulgular bir araya getirildiğinde ince bağırsak bariyer fonksiyonunda zonulin kaynaklı kaybın, diyabetik eğilimli hayvan modelinde Tip 1 DM'nin patogenezinde rol oynadığını göstermektedir (120).

Yeni tanı alan komplikasyon gelişmemiş Tip 2 DM hastalarında serum zonulin düzeylerini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır (Zhang, Jayashre). Zhang ve arkadaşları sağlıklı kontrollerle, bozulmuş glikoz toleransı olan kişiler ve yeni tanı konmuş tip 2 DM hastalarında serum zonulin düzeylerini incelemişlerdir. Glikoz toleransının bozulmasıyla birlikte serum zonulin düzeyinde ilerleyici artış olduğunu ve tip 2 DM hastalarında yüksek zonulin düzeylerini göstermişlerdir (121). Jayashree ve arkadaşlarının sağlıklı kontrol ve yeni tanı alan Tip 2 diyabet hastalarında yaptıkları çalışmada ise serum lipopolisakkarit, IL-6, TNF-α ve zonulin düzeylerini incelenmiş; T 2 DM grubunda tüm parametrelerin düzeylerinin önemli ölçüde arttığını bulmuşlardır (122).

Teixeira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da obez hastalarda bağırsak geçirgenliği parametreleri, MetS risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmaya 20 zayıf ve 20 obez kadın dahil edilmiş ve bağırsak geçirgenliğini değerlendirmek için altın standart kabul edilen laktuloz- mannitol testi uygulanmıştır. Obez grubun, zayıf gruba göre daha düşük HDL, daha yüksek açlık glikozu, insülin, HOMA-IR, bel ve kalça oranı ve laktuloz atılımı (parasellüler geçirgenlik artışı) olduğu gösterilmiştir ($p < 0.05$). İnsülin ve HOMA-IR, L/M ile pozitif korelasyon gösterirken, L/M oranı ile

HDL konsantrasyonu arasında negatif korelasyon saptanmıştır (123). Bel kalça oranı ve laktuloz ölçümü çalışmamızda kullandığımız parametreler olmamakla birlikte, çalışmamızda zonulinle insülin ve HOMA-IR arasındaki saptadığımız ilişki bu çalışmada bulunan ile benzerlik göstermektedir.

Mkumbuzi ve arkadaşları 151 genç yetişkinde (18-25 yaş aralığında) gerçekleştirdikleri kesitsel çalışmada insülin direncinin, obezitenin doğrudan etkisi olmadan, doğrudan bağırsak geçirgenliği ile ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir. Bu çalışmada obeziteyi değerlendirmek için antropometrik ölçümler ve metabolik parametrelerin (AKŞ, insülin, HOMA-IR) ölçümü gerçekleştirilmiştir. Bağırsak geçirgenliğini değerlendirmek için zonulin düzeyleri ile birlikte yağ dokudan salınan hormonlar adiponektin, leptin düzeylerini de değerlendirmişlerdir. Çalışmamızdan farklı olarak obezite ile insülin direncini ilişkilendirmezken; çalışmamızda yer almayan leptin/adiponektin oranını insülin direnci ile ilişkilendirmişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde fazla kilolu/obez kadınlarda, zayıf kadınlardan önemli ölçüde daha yüksek zonulin konsantrasyonları tespit edilmiştir. Vücut kitle indeksi, visseral yağ miktarının yanı sıra insülin konsantrasyonu ve HOMA-IR ile zonulin arasında pozitif ilişki saptamışlardır. Çalışmamızda da IR olanların, insülin direnci olmayanlara göre zonulin düzeyini yüksek saptadık ($p<0.001$) ve serum zonulin düzeyi ile; VKİ, insülin ve HOMA-IR arasında orta derecede pozitif yönde korelasyonu göstermiş olduk (sırasıyla rho: 0.503, $p<0.001$; rho: 0.456, $p<0.001$; rho: 0.481, $p<0.001$). Yaptığımız regresyon analizlerinde ise farklı ve özgün olarak, obez kişilerde zonulin düzeyi artışının hsCRP düzeyi ve bel çevresi uzunluğundan bağımsız olarak IR gelişiminde rolü olduğunu gözledik. Mkumbuzi ve arkadaşları da bu çalışmalarında IR için gereken insülin artışını, bağırsak geçirgenliği artışıyla ilişkili bulmuşlardır ve IR, genç erişkinlerde obezitenin doğrudan etkisi olmaksızın bağırsak geçirgenliği ile ilişkilendirilmiş ama sistemin iç içe geçmesi nedeniyle buna muhtemelen obezitenin bağırsak geçirgenliğine olan katkısı ile etkili olmuştur şeklinde yorumlamışlardır (110).

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. İntestinal permeabilite artışına göstermek amacıyla sadece serum zonulin düzeylerini çalışma olanağımız oldu. Finansal sıkıntılar nedeniyle çalışmayı planlama aşamasında serum zonulin

düzeylerine ek destekleyici parametreler olarak düşündüğümüz serum intestinal FABP ve claudin düzeylerini çalışmamıza dahil edemedik. Çalışmamızın kesitsel olarak planlanması, tek seferlik ölçülen zonulin düzeyleri ile yaptığımız değerlendirmeler de bir diğer kısıtlılığımızdı.

# 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Metabolik sendrom, gelecekte kardiyovasküler hastalık ve diyabet gelişim riskini yükselten risk faktörlerinin bir arada bulunduğu, metabolik bir disfonksiyonun tanımıdır.

Çalışmamızda obez olup NCEP-ATP 3 tanı kriterlerine göre metabolik sendrom kriterlerini sağlayan kişilerde saptadığımız yüksek zonulin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her ne kadar serum zonulin düzeylerindeki artış metabolik ve inflamatuar parametrelerle artışla korele saptansa da serum zonulin düzeyleri ile metabolik sendrom gelişimi arasında doğrudan bir ilişki saptanamadı. Daha çok elimizdeki veriler ışığında obez kişilerde insülin direnci ve metabolik bozuklukların gelişiminde, intestinal permeabilite artışının sorumlu olabileceği söylenebilir.

Obezite karmaşık ve çok bileşeni olan bir hastalıktır. Başta MetS, Tip 2 diyabet olmak üzere HT, KVH, HL, çeşitli kanserler, serebrovasküler hastalık, obstrüktif uyku apnesi sendromu, gastro-özofajiyal reflü, karaciğer yağlanması, osteoartroz, polikistik over sendromu ve depresyon gibi birçok sağlık sorununun gelişmesine sebep olmakta ve devletlerin sağlık bütçeleri açısından ciddi yük oluşturmaktadır. Ülkemizde de maalesef obezite hızla artmaktadır. Türkiye, Avrupa'da yetişkin obezitenin en sık olduğu ülke konumundadır. Obezite, yetişkinlerin yanı sıra çocukluk ve adelosan döneminde de yükseliştedir. Koruyucu, birinci basamak hekimliğin önemli bir hedefi de çocukluk ve adolesan döneminde kilo alımını engellemek olmalıdır. Belki de bağırsak geçirgenliğinin göstergesi olan serum zonulin düzeyleri, insülin direnci gelişimi, metabolik bozuklukların gelişimini takipte rutinde kullanılabilecek bir parametre olabilir.

Obez diyabetik hastaların glisemik hedefleri, obez olmayan diyabetik hastalar gibidir. Bu yüzden yaşam tarzı değişiklikleri noktasında ısrarcı olunması, hem diyabetin tedavisi hem de kilo kontrolü açısından şarttır. Obez hastaların karbonhidrat metabolizması, bu obez durumları devam ettiği sürece, en azından yılda bir kez kontrol edilmelidir (6).

Kilo verme, IR üzerine olumlu etkilerinden dolayı glisemik kontrolü kolaylaştırdığı gibi tersine olarak kilo alma ile de zorlaşır. Diyabeti olan obez hastalarda %5-15'lik kilo kaybı ile glisemik parametrelerde belirgin iyileşme görülmüştür. Hatta bu ölçüde bir kilo kaybı ile diyabet teşhisi yeni olan olgularda, diyabetin remisyona girme olasılığı bile söz konusu olmaktadır. Bu nedenle Tip 2 diyabeti olan olgularda kilo verebilmek çok önemlidir ve mümkünse %10 kilo kaybının hedeflenmesi şarttır. Ancak diyabetik obez hastalarda, özellikle kilo aldıran medikasyonların da büyük oranda etkisi ile non diyabetik obez olgulara kıyasla, kilo kaybını sağlamanın daha güç olduğu da bilinen bir gerçektir (6).

Dislipidemisi olan obez ya da fazla kilolu hastalarda, yaşam tarzı değişiklikleri ile en az %5-10 kilo kaybı sağlanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, kaybedilen her kilogram (kg) için trigliserid seviyesinde ortalama 5 mg/dL azalma, 5-8 kg için HDL-K'de 2-3 mg/dL artış ve LDL-K seviyesinde yaklaşık 5 mg/dL azalma olduğu gözlenmiştir. Önerilen yaşam tarzı değişiklikleri deyince, fiziksel aktivite programı ve kalorisi azaltılmış, sağlıklı öğün planlaması akla gelir. Beslenmede rafine karbonhidratların ve şekerli gıdaların tüketimi en aza indirilerek, alkol tüketimi yasaklanmalı, trans yağ tüketimi önlenmeli ve lif tüketimi artırılmalıdır (124).

Obezitenin HT gelişimine sebep olması gibi kilo vermenin de kan basıncını düşürücü etkisi mevcuttur. Bir meta analizde diyet uygulamaları ile diyastolik kan basıncında ortalama 3 mmHg, sistolik kan basıncında ise 6 mmHg düşüş olduğu rapor edilmiştir. Kilo kaybının uzun süre devam ettirilebilmesi de çok önemlidir ve HT gelişimini önemli miktarda azalttığı tespit edilmiştir. Framingham çalışmasında 8 yıl süreyle kilo kaybını sürdürebilmiş 50-65 yaşlarında 605 fazla kilolu ve 30-50 yaşlarında 623 fazla kilolu incelendiğinde en az 7 kg'lık kilo kaybının, alt sınırı 140/90 mmHg olarak tanımlanan HT gelişme oranlarını, bu gruplarda sırasıyla %26 ve %22 düşürdüğü tespit edilmiştir (6).

Obez hastaların değerlendirilmesinde mutlaka KB ölçümü yapılmalıdır. Obezlerde sistemik vasküler direnç ve kardiyak output artışı söz konusudur. Bu artışta IR ve hiperinsülineminin, renin-anjiotensin-aldosteron aktivitesindeki artışın, obeziteye eşlik eden uyku apne sendromunun, leptin-melanokortin yolağının önemli rolleri olduğu bilinmektedir. İnsülin normalde vazodilatör etkiye sahipken, IR

olduğunda sempatik sistem aktivasyonunda artışa, endotel disfonksiyonuna, böbreklerden su ve tuz reabsorpsiyonuna ve damarlarda müsküler hipertrofiye sebep olarak HT gelişimine katkıda bulunmaktadır (6).

Obezlerdeki plazma lipoprotein değerleri elbette değişken olmakla birlikte genellikle LDL-K, TG ve total kolesterol yüksek, HDL-K ise düşüktür. Obezitedeki hipertrigliseridemi sıklığı, insülin direncine bağlı karaciğerdeki TG yapımında ve yüksek karbonhidrat tüketimine bağlı hepatik VLDL yapımında artış olması ve trigliseridden zengin lipoproteinlerin lipolizinde problem nedeniyle artmaktadır. Yüksek alkol alımı da bu artışa katkıda bulunan faktörlerden bir diğeridir (6). Bu nedenle alkol alımını başka bir çok sebeplere ilave olarak, bu nedenden de kesinlikle yasaklamak gerekiyor.

Yaşlanma ile beyaz yağ dokusu artar, kahverengi yağ dokusu ve kas dokusu azalır. Yaşlılarda besin alımının değişmesi, fiziksel aktivitenin azalması, hormonal değişiklikler, oksidatif stres ve düzenleyici mekanizmaların da bozulması ile sarkopenik obezite husule gelir (125). Gelişmiş ülkelerde yaşlılara yönelik yapılan, bu konudaki rehabilite edici çalışmaların, bir an evvel hayata geçirilmesi gerekmektedir.

Bazı çalışmalar obez olguların bir bölümünde IR de dahil olmak üzere herhangi bir kardiyometabolik bozukluk (dislipidemi, HT, glikoz intoleransı vs) izlenmediğini iddia etmiş, bu olguları "metabolik olarak sağlıklı obez" tabiriyle tanımlamış ve bu olgularda obeziteye bağlı mortalite artışının olmadığını göstermişlerdir (6). Bu tanımlamaya birkaç sebepten ötürü karşı çıkılmıştır. Söz konusu çalışmalarda ya metabolik hastalıkları belirleme yöntemleri yetersiz veya uygun değildir ya da mortalite oranlarını değerlendiren takip süreleri nispeten kısadır. Dolayısıyla, laboratuvar yöntemleri ile metabolik bir anormallik saptanamayan obez olguların da tıpkı metabolik sorunu olanlar gibi ciddi bir şekilde izlenmesi ve tedavisi gerekir (6).

Her toplumun belirleyici değerlerinin, yaşam şekillerine ve kökenlerine göre değişiklik gösterebildiği unutulmamalıdır. Obezite değerlendirilirken VKİ dışında farklı ölçüm çeşitleri, farklı çalışmalarda kullanılmış ve obezite değerlendirilmesinde, aralarındaki ilişki ortaya konmaya çalışılmıştır. Örneğin 2017 yılında Endonezya'da gerçekleştirilen bir çalışmada VKİ, bel çevresi ve bel/boy oranı arasında vücut yağ oranını en iyi predikte eden antorpometrik parametrelerin bel/boy oranı ve bel çevresi

olduğu belirlenmiştir. Bel/boy oranının ≥0,5 olması, santral obezite göstergesi olarak kabul edilmiştir (126). Başka bir çalışmada ise bel/boy oranının ve bel çevresinin, kardiyovasküler riski, VKİ ve bel/kalça oranından daha iyi belirleyebileceği tespit edilmiştir. Deri kalınlığı, boyun ve özellikle el bileği çevresi ölçümleri ile obezite derecesinin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (127). Çin'de 2017 yılında, 1943 yetişkin ile yapılan bir çalışmada, boyun çevresinin visseral yağ miktarını ve metabolik bozuklukları, bel çevresi ile aynı derecede tanımlayabileceği gösterilmiştir (6). Fakat tüm bu ölçümlerde, araştırmacılar arasında farklılıklar görülebilmekte ve belirli bir standardizasyonu sağlamak da güç olmaktadır. Ülkemizin değerleri de belli olmuşken, Sağlık Bakanlığı'mızın obezite ile mücadelesi artan dozda devam etmelidir.

Hipertansiyon şiddeti ve sıklığı, artan VKİ ile ilişkilidir. Obezite, HT gelişimine katkıda bulunan sistemik vasküler dirençte ve kan volümünde artışlarla birliktedir. On kg'lık bir ağırlık artışının diyastolik kan basıncında 2 mmHg, sistolik kan basıncında ise 3 mmHg artışa yol açtığı, bu durumun da inme riskini %24, koroner arter hastalığı riskini ise %12 arttırdığı bildirilmiştir (128). Genç erişkinlerimizden başlamak üzere obezite ile mücadele ve tansiyon takipleri, asla vazgeçemeyeceğimiz rutinlerimizden olmalıdır.

Dislipidemi, obezite ile birlikte en sık görülen metabolik bozukluklardan birisidir ve prevalansı, vücut kitle indeksi (VKİ) ile doğru orantılı olarak artar. Öte yandan dislipidemisi olanların %36'sı obez, %38'i fazla kilolu, %26'sı normal kiloludur. Bu sebeple, 16 yaşından büyük, obez/fazla kilolu olan veya progresif kilo artışı görülen herkesin dislipidemi açısından taranması önerilmektedir (6).

Tip 2 diyabetin obezite ile pek yakın bir ilişkisi vardır ve yapılan çalışmalar Tip 2 diyabet olgularının %80'inden fazlasında, etiyolojide obezitenin rol aldığını bildirmiştir. Obez olgularda kilo vermenin ise diyabet riskini azalttığı bilinen bir gerçektir. Obezitede henüz karbonhidrat metabolizması bozulmadan yıllar önce hiperinsülinemi ve IR gelişir. Bunu takiben karbonhidrat metabolizması daha fazla bozulur ve bu istenmeyen süreç prediyabet ve diyabet yönünde ilerler. Bu sebepten, obez olguların diyabet gelişimi açısından yıllık olarak tetkik edilmesi önerilir (6).

Obezitede IR ile başlayan metabolik disfonksiyon, MetS ve prediyabete doğru ilerler. Ardından kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 diabet gelişebilir. Bu sebepten

ötürü obez olguların, bu hastalıklar açısından düzenli olarak taranması ve mutlak takibi önemlidir. Taramalardan amaç, komplikasyon gelişmesini engelleyecek önlemler almak ve diyabete ilerlemeyi durdurmaktır (6).

Obez kişilerde kardiyometabolik risk faktörleri ile vücut kitle indeksi, bel/kalça oranı, BÇ, bel çevresinin boya oranı (BBO) gibi ölçümler arasındaki farklar, pek çok meta-analizle değerlendirilmiştir. Buna göre obezite sınıflamasında kullanılan VKİ ile mukayese edildiğinde, abdominal obezite ölçütlerinden BBO ve BÇ, kardiyometabolik risk artışı ile daha kuvvetli bağlantı göstermiştir. Bu nedenle obezitenin tanı ve sınıflamasında VKİ yaygın olarak kullanılıyorsa da olguların risk değerlendirilmesinde VKİ yanında BBO ve BÇ kullanılması da tavsiye edilmektedir. Çalışmamızda doğal olarak hem BÇ hem de BKİ kullanılmıştır, zira ilki MetS kriterlerinden, diğeri de obezite sınıflaması için gereklidir.

Bağırsak geçirgenliğinin bozulması, serumdaki zonulin seviyelerini tayin ederek, intestinal permeabilite için "altın standart" olarak kabul edilen ve zonulin ile güçlü bir şekilde korele olduğu bilinen laktuloz-mannitol testine gerek kalmadan belirlenebilecektir. Yakın gelecekte kronik ve otoimmun hastalıklarda, bağırsak hücreleri arasındaki TJ'ın devamınını sağlayan zonulin'in, laktuloz-mannitol testi gibi intestinal permeabilite artışını gösteren çok önemli bir biyobelirteç olacağı görüşündeyiz. Ancak, zonulinin rutin laboratuvar uygulamalarına girebilmesi için serum zonulin düzeylerinin, feçeste de bakılabildiği kapsamlı klinik ve deneysel araştırmalara ihtiyaç var gözüküyor.

Çalışmamızda zonulin düzeyleri açısından, metabolik sendrom olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ama obezitenin bu açıdan başlı başına etkinliği gösterildi. Neticede metabolik sendromun en önemli bir bileşeni olan obeziteden bahsediyoruz. Aslında bağırsak duvarı geçirgenliğinin metabolik sendrom gelişiminde rol oynadığını gösteren kanıtlar artmaktadır. Zonulin proteininin kendini yenileme özelliğinden, sabah saatlerinde aldığımız kanda bu kolerasyonu gösterememiş olabiliriz. Son yılların en çok araştırılan konularından olan bağırsak geçirgenliği mevzularının, daha çok çalışmaya ihtiyacı var gözüküyor.

Genetik eğilimi olan kişiler metabolik sendrom gelişimine daha fazla yatkındır. Eğer kişinin ailesinde kilo fazlalığı, tansiyon yüksekliği, kan yağlarında dengesizlik

gibi sorunlar var ve buna çevresel faktörler de eklenmişse metabolik sendrom gelişimi kaçınılmazdır. Metabolik sendromda beslenme tedavisinin amacı; insülin direncini düzeltmek ve insülin direncine bağlı bozuklukları önlemektir. Total yağ, kalorinin %25-35 oranında tutulmalı, bunun da büyük kısmı ise zeytinyağı olarak tercih edilmelidir. Soya, ayçiçeği ve mısırözü yağı daha az oranda tüketilmelidir. Omega-3 yağ asitlerinden zengin beslenmeli, yani deniz ürünleri, fındık, ceviz, badem, keten tohumu yağı tercihen tüketilmelidir. Karbonhidrat tüketimi toplam kalorinin %45-55'i olmalı ve daha çok tam tahıllar, meyve ve sebzeler, kuru baklagiller, tahıllı ve yulaf içeren kahvaltılıklar tercih edilmelidir. Kalorinin kalan kısmı proteinden alınmalıdır ve tercihen derisiz tavuk veya hindi, yağsız et ve yağsız veya düşük yağlı süt ürünleri daha sağlıklı seçeneklerdir.

Düzenli egzersiz; insülin direncini düzelterek glikoz, lipid ve kan basıncı kontrolünü sağlar ve kalp-damar fonksiyonlarını düzeltir. Metabolik sendromda uygulanması gereken egzersiz modelleri yaşa, cinsiyete, vücut ağırlığına ve hastalıklara göre olmalıdır. Metabolik sendromlu bireylerde ağırlıklı olarak aerobik egzersizler tercih edilir. Aerobik egzersiz örnekleri arasında; hızlı tempolu yürüyüş, düşük tempolu koşu, bisiklete binme, ip atlama, merdiven inip çıkma, yüzme sayılabilir.

Zonulin düzeylerini yükselten en önemli iki faktör: Gluten-buğday rüşeymi aglütinini ve bakteri duvarı molekülleridir. Gluten molekülleri sindirim enzimlerine dirençlidir.

Normal koşullar altında bakteriler ve bağırsak hücreleri arasında müsin tabakası bulunur; bakteriler, hücrelere ve sıkı bağlantılara temas edemez. İnce bağırsaklarda olması gerekenden fazla bakteri olursa (SIBO) veya disbiyozis sonucu müsin tabakası incelirse, bakteriler sıkı bağlantılar ile temas edip zonulin düzeylerinde artışa neden olabilirler.

Gün içinde fazla sodyum, karbonhidrat, süt ürünleri, protein ve kalori alan hastaların zonulin düzeyleri, almayanlardan yüksektir.

Zonulin düzeyi yüksek olan hastaların bağırsaklarında patojen bakteriler artmış, kısa zincirli yağ asidi (KZYA) müsin üreten bakterilerin sayısı azalmıştır. Bu

bakteri dengesizliğine üstte belirtildiği gibi fazla karbonhidrat ve protein alımı da neden olabilir. Batı tipi beslenmenin lif ve polifenol içeriğinin eksik olması da süreci şiddetlendirmektedir. Yine işlenmiş gıdalar ile alınan mikrobiyal transglutaminaz ve emülgatörler de uzun vadede bağırsak bakterilerinin dengesini bozmakta ve geçirgenlik artışına katkıda bulunmaktadır.

Zonulin düzeylerini düşürmek, artmış bağırsak geçirgenliği azaltmak için:

1. Buğday ve tahıl tüketmeyin,
2. Rafine karbonhidrat, un, şeker tüketmeyin,
3. Yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketmeyin, fruktoz tüketiminizi kısıtlayın,
4. İşlenmiş, katkı maddeli gıda tüketmeyin; özellikle mikrobiyal transglutaminaz [şarküteri ve işlenmiş et (salam, sucuk, sosis, jambon, pastırma, hamburger, tavuk nugget, balık nugget, fileto, döner), kazein içeren ürünler, krema, peynir, işlenmiş deniz ürünleri (surimi), paketlenmiş unlu mamuller, glutensiz (gluten-free) ürünler ve protein tozları] ve/veya emülgatör (krema, dondurma, hazır puding, mayonez, tereyağı, işlenmiş kaymak, margarin, mısır gevrekleri, karamel, hazır et ürünleri, salata sosları) içeriyorsa,
5. Doymuş yağ tüketiminizi minimuma indirin,
6. Günlük aldığınız kaloriyi düşürün,
7. Aralıklı beslenin, ara sıra, en az 16 saat aç kalın,
8. Öğünleriniz içindeki süt, süt ürünü ve protein miktarını düşürün,
9. Melatoninden zengin beslenin: Zeytinyağı, zeytin, çilek, vişne, nar, brokoli, salatalık,
10. Çinkodan zengin besinler tüketin: Tohumlar, kuruyemişler, baklagiller ve yeşil fasulye. Baklagilleri çimlendirin veya fermente edin,
11. Glutaminden zengin besinler tüketin: Etler, sakatat, kemik suyu, işkembe, yumurta, lahana, mercimek, bezelye,

12. Kilo verin,
13. Her öğün lifli besin tüketmeye çalışın, sebze tüketiminizi artırın, bitkisel beslenmeye ağırlık verin,
14. Yediğiniz tuz miktarını azaltın,
15. Tip II diyabetiniz varsa, şeker düzeylerinize daha çok dikkat edin,
16. Histamin intoleransınız varsa listelere dikkat edin, histamin düzeylerini artırmayacak şekilde beslenin,
17. Histamin intoleransınız varsa kemik suyunuzu organik tavuk kemiğinden yapın,
18. Histamin intoleransınız yoksa probiyotik içeriği yüksek besinler tüketin, histamin intoleransınız varsa hekiminiz ile görüşerek probiyotik takviye alın (mümkünse laktobasil içermeyen)
19. Kahve tüketimini azaltın,
20. Alkol tüketmeyin,
21. Sigara içmeyin,
22. D vitamini düzeylerinizi kontrol ettirin, düzeyleriniz düşükse doktorunuzun önerisi ile takviye alın,
23. Doktorunuzun önerisi dışında ağrı kesici veya romatizma ilaçlarını fazla veya sık kullanmayın,
24. Proton pompası inhibitörü kullanıyorsanız, doktorunuza danışarak değiştirilmesini veya doz azaltılmasını isteyin,
25. Hareketsiz kalmayın, ama aşırı egzersiz yapmaktan da kaçının.

Obezitenin önlenmesi için hayatın tüm aşamalarını kapsayacak, ucuz ve uygulaması kolay yeni programların geliştirilmesi ve bunlara hemen başlanması elzem gözüküyor.

# KAYNAKLAR


1. Şendur MAN, Güven GS. Metabolik Sendroma Güncel Bakış. İç Hastalıkları Dergisi 2011; 18: 125-131.

2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.

3. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. Diabetes Care 2005; 28: 2745–9.

4. Cameron AJ, Shaw JE & Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2004; 33(2): 351- 75.

5. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: 1999, p. 22-6.

6. TEMD Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. Obezite, Lipid Metabolizması, HT Çalışma Grubu. Ankara: 2019, s. 31-5.

7. Kacıroğlu B, Mutlu HH. Cardiovascular Risks According to Metabolic Phenotypes of Patients Admitted to an Obesity Outpatient Clinic doi: 10.21673/anadoluklin.7743519.

8. Kuyumcu G. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 1. ve 6. Sınıf Öğrencilerinde Vücut Kitle İndeksi ve Bazı İlişkili Etmenler. Ankara Üniv. Halk Sağlığı Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi.(Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aysun İdil), 2007; 55-8.

9. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in US populations. Endocrinology and metabolism clinics of North America 2004; 33(2): 333-50.

10. Panidis D, Tziomalos K, Misichronis G, Papadakis E, Betsas G, Katsikis I. and Macut D. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. Human Reproduction, 2012; 27(2): 541-549.

11. Altintas KZ, Dilbaz B, Cirik DA, Ozelci R, Zengin T, Erginay ON and Dilbaz S. The incidence of metabolic syndrome in adolescents with different phenotypes of PCOS. Ginekologia Polska, 2017; 88(6): 289-295.

12. Balkan F. Aksaray Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği. Review. Ankara Medical Journal 2013; 13(2): 85-90.

13. Ergin Ç, Ufuk Yurdalan S, Demirbüken İ, Zengin Z. Fatigue and Physical Activity Levels of Smoking and Non-smoking Healthy Sedentary Individuals 2016. doi: 10.5152/clinexphealthsci. 36.

14. İşlegen Ç. Fiziksel Aktivite ve KKH Risk Faktörleri 2007; 42(4): 22-6.

15. Anerson JM, Van Itallie CM. Tight junctions an the molecular basis for regulation of paracellular permeability 1995; 43-8.

16. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. Physiological reviews, 2011; 91: 151-175.

17. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, 2005; 2: 416.

18. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. Journal of cell science. 2000 Dec;113 Pt 24:4435-40. PubMed PMID: 11082037. Epub 2000/11/18.

19. Vanuytsel T,Vermeire S, Cleynen I. The role of haptoglobin and its related protein, zonulin, in inflammatory bowel disease. Tissue Barriers. 2013; 1: e27321

20. Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ. How to best define the metabolic syndrome. Magliano Ann Med 2006; 38: 34–41.

21. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106(3): 143-241.

22. Kurtoglu S, Akin L, Kendirci M, Hatipoglu N, Elmali F, Mazicioglu M. The absence of insulin resistance in metabolic syndrome definition leads to underdiagnosing of metabolic risk in obese patients. Eur JPediatr 2012; 171: 1331-1337.

23. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(6): 2601-7.

24. Onat A, Uyarel H, Türkmen S, Hergenç G, Uzunlar B, Sarı İ, Yazıcı M. Menopozal Türk Kadınlarında Serum Testosteron Düzeyleri ve Koroner Risk. Türk Kardiyol. Dern. Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2004; 32: 137-144.

25. Şendur MAN, Güven GS. Metabolik Sendroma Güncel Bakış, İç Hastalıkları Dergisi 2011; 18: 12-14.

26. Oğuz A, Altuntaş Y, Karsidağ K, Güleç S, Temizhan A, Akalın AA. The prevalence of metabolic syndrome in Turkey. Obesity Reviews 2010; 11: 486.

27. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal Ö. Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2001; 29: 274-285.

28. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: Sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 8-15.

29. Üçler R. Metabolik Sendrom Derleme. TAD 2014; 12(3):153-157.

30. Bayram F, Gundogan K, Ozturk A, Yazıcı C. Prevalance of metabolic syndrome in the world and Turkey. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2006; 2(3): 18-24.

31. Earl S, Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the international diabetes federation among adults in the US. Diabetes Care 2005; 28: 2745-9.

32. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005 Oct 25; 112(17): 2735-52. PubMed PMID: 16157765. Epub 2005/09/15.

33. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. JAMA 2002; 287: 356-9.

34. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. Circulation 2002; 106(3): 14-24.

35. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği BAYT, Metabolik Sendrom Klavuzu, Ankara 2009, s.44-8.

36. Gören N. MetS'lu hastalarda adiponektin düzeyleri ve MetS bileşenleri arasındaki ilişki. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, (Tez Danışmanı: Doç. Dr. Betül Çiçek) Kasım 2010; 66-8.

37. Shulman Gl. Cellular mechanisms of insülin resistance. J Clin Invest 2000; 106: 171-6.

38. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, imparied fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Ann NY Acad Sci 2002; 967: 363-78.

39. Marks V. The metabolic syndrome. Nurs Stand 2003; 17: 37-44.

40. Gören B, Fen T. Metabolik Sendrom, Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008; 28: 686-696.

41. Bohlooly YM, Olsson B, Bruder CE, Lindén D, Sjögren K, Bjursell M. Growth hormone overexpression in the central nervous system results in hyperphagia-induced obesity associated with insulin resistance and dyslipidemia. Diabetes 2005; 54:51-62.

42. Vaccaro O, Masulli M, Cuomo V, Rivellese AA, Uusitupa M, Vessby B. Comparative evaluation of simple indices of insulin resistance. Metabolism 2004; 53: 1522-6.

43. Puljak L, Pagliassotti MJ, Wei Y, Qadri I, Parameswara V, Esser V. Inhibition of cellular responses to insulin in a rat liver cell line. A role for PKC in insulin resistance. J Physiol 2005; 563(Pt 2): 471-82.

44. Reid MA, Lautt WW. Pattern of insulin delivery affects hepatic insulin sensitizing substance (HISS) action and insulin resistance. Can J Physiol Pharmacol 2004; 82: 1068-74.

45. Solymoss BC, Bourassa MG, Lespérance J, Levesque S, Marcil M, Varga S, Campeau L. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary arter disease. Coron Artery Dis 2003; 14: 207-12.

46. Canseco-Avila LM, Jerjes-Sanchez C, Ortiz Lopez R, Rojas-Martinez A, Guzman Ramirez D. Fibrinogen. Cardiovascular risk factor or marker? Arch Cardiol Mex 2006; 76: 158-72.

47. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. Diabetes Care 1992; 15: 815-9.

48. Roman SH, Harris MI. Management of diabetes mellitus from a public health perspective. Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26: 443-74.

49. Ersoy A. İnsülin Kullanan Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Diyabet Eğitimi ve Metabolik Kontrol. Uludağ Üniv Tıp Fak Derg 2006; 32(2): 43-47.

50. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM & Larsen PR. Adrenal cortex. Williams Textbook of Endocrinology. 9th Edition. WB Saunders Co. Philadephia, USA 1998, p. 246-8.

51. International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation. Diabetes Atlas. 2nd Edition, Brussels, 2004; p. 468-0.

52. Dinççağ N. Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum, İç Hastalıkları Dergisi 2011; 18: 181-222.

53. Eray E, Balcı MK. Tip 2 Diyabet Tedavisi. İç Hastalıkları Dergisi 2005; 12(2): 18-22.

54. Butler R, Mac Donald T, Struthers AD. The clinical implications of diabetic heart disease Eur Heart J 1998; 19: 1617-27.

55. Satman I, Yilmaz T, Sengul A. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25: 1551-6.

56. Dursunoğlu D, Evrengül H, Kaftan A, Kılıç M, Sermez Y. Koroner Ateroskleroz ve Diyabet. Türkiye Klinikleri J Cardiol 2004; 17(1): 55-60.

57. Özyardımcı Ersoy C, Ersoy A. Dislipidemide Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları, derleme. Uludağ Üniv Tıp Fak Derg 2013; 2: 66-8.

58. Çetinkalp Ş. Trigliserid Nedir? Normal Fizyolojideki Yeri Nedir? Turk Kardiyol Dern Ars 2017; 1: 45. Suppl 1: 1–63 doi: 10.5543/tkda.2017.77459.

59. Hergüner G, Erenoğlu N, Yücel AS, Son O. Sağlıklı Yaşıyorum Çünkü Doğru Besleniyorum. Güven Plus Grup AŞ Yayınları, 48, Ankara, 2021, s. 42-4.

60. Karaçil MŞ, Şanlıer N. Obezojenik çevre ve sağlık üzerine etkileri. 2014;3(2): 786–803.

61. Mermer M, Acar Tek N. Adipose Tissue and It' s Effects on Energy Metabolism. Sdü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2017; 8(3): 42-6.

62. Çatak J, Yıldırım Servi E, Memiş N. European Journal of Science and Technology December 2021; 31(1): p. 275-291.

63. Erkul C. Relationship Between Gut Microbiota and Obesity. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2020; 5(1): 35-39.

64. Kuzu F. The Role of Intestinal Microbiota in Obesity, Inculin resistance and Diabetes. Journal of BSHR 2017;1: 68-80.

65. Arpacı P. Sağlık Hizmetleri Meslek YO Öğrencilerinde MetS Risk Faktörlerinden Obezite ve HT Sıklığının Değerlendirilmesi. Sakarya University Journal of Holistic Health 2022; 5(1): 29-38.

66. Başar E. The Obesity Frequency in 1114 Years School Age Children. Sağlık Akademisi Kastamonu, 2019; 4(1): 53-56.

67. Bedel A, Tuhan H, İsmailoğlu E. Comparison of The Clinical and Laboratory Characteristics of Obese and Non-Obese Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. Akd Tıp D 2022; 8(1): 75-81.

68. Fırat S, Fisunoğlu M. A Review on Inocytol and Lipoic Acid Reinforcement from Current Therapeutic Agents in Polycistic Over Syndrome. Akd Tıp D 2021; (7)2: 184-196.

69. Kalan I, Yeşil Y. Obezite ile ilgili Kronik Hastalıklar. Türk Eczacılar birliği Yayını/Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi Mayıs 2010; 23-24: 78-81.

70. Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Grubu Çalışma Sonuçları. Int J Endocrinol. 2015; 9(2): 104-112.

71. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predispodition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. Am J Clin Nutr 1956; 4: 20-34.

72. Ito H, Nakasuga K, Ohshima A, Maruyama T, Kaji Y, Harada M. Detection of cardiovascular risk factors by indices of obesity obtained from anthropometry and dualenergy X-ray absorptiometry in Japanese individuals. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27: 232.

73. Onat A. Türkiye'de Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi, Türk Kardiyoloji Dergisi, 2003; 31(5): 279-289.

74. Solymoss BC, Bourassa MG, Lespérance J, Levesque S, Marcil M, Varga S, Campeau L. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary arter disease. Coron Artery Dis 2003; 14: 207-12.

75. Arıcı M, Altun B, Yunus E, Derici Ü, Nergizoğlu G, Turgan Ç, Sindel Ş, Erbay B, Karatan O, Hasanoğlu E, Çağlar Ş. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği. 2005; 23(10): 1817-23.

76. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wuhl E, Zanchetti A. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2009; 27: 1719–1742.

77. Danon Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, Chiolero A, Paccaud F, Pecoud A, Hayoz D, Mooser V, Waeber G, Vollenweider P. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the Co Laus study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009; 16: 66–72.

78. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Zito F, Krogh V, Siani A, Arnout J, Cappuccio FP, Miller MA, van Dongen M, de Lorgeril M, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction: the impact of migration as a model of gene-environment interaction project. J Hypertens 2008; 26: 2303–2311.

79. Onat A, Keleş İ, Aksu H. Türk erişkinlerinde toplam ve kardiyak ölümlerin prevalansı: TEKHARF Calışmasının 8 yıllık takip verileri. Türk Kardiyol Dern Arfl 1999; 27: 8-14.

80. Gürel FS, İnan G. Çocukluk Çağı Obezitesi Tanı Yöntemi, Prevalansı ve Etiyolojisi ADÜ Tıp Fak Derg 2001; 2(3): 39-46.

81. Gillum RF, Sempos CT. Ethnic variation in validity of classification of overweight and obesity using self reported weight and height in American

women and men: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Nutr J 2005; 6: 27.

82. Droyvold WB, Midthjell K, Nilsen TI, Holmen J. Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. Int J Obes, 2005; 29: 650-5.

83. Dyer AR, Elliott P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. J Hum Hypertens 1989; 3: 299-308.

84. Altun B, Arıcı M, Nergizoğlu G. Prevalance, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey the Patent study. Klinik Gelişim 2005; 18(2): 4-7.

85. Öngen Z. Çözümü Zor Bir Toplumsal Sorun: Hipertansiyon, Klinik Gelişim 2005; 18(2): 14-7.

86. Ural D, Kılıçkap M, Göksülük H. Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. Turk Kardiyol Dern Ars 2018; 46(7): 577-590 doi: 10.5543/tkda.2018.62200.

87. Johansson MEV, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC. Proc. Natl. Acad. 2008; 105: 15064–15069. doi: 10.1073/pnas.0803124105.

88. Farquhar MG, Palade GE. Çeşitli Epitellerde Bağlantı Kompleksleri. J. Cell Biol. 1963; 17: 375–412. doi: 10.1083/jcb.17.2.375.

89. Srinivasan B, Kolli AR, Esch MB, Abaci HE, Shuler ML, Hickman JJ. TEER In Vitro Bariyer Model Sistemleri için Ölçüm Teknikleri. J. Lab. Oto. 2015; 20: 107–126. doi: 10.1177/2211068214561025.

90. Schoultz I, Keita AV. Bağırsak Geçirgenliğinin Değerlendirilmesi için Güncel Teknikler. 2020; 9: 1909. doi: 10.3390/hücreler9081909.

91. Camilleri M, Vella A. Sızdıran bağırsak için ne yapılmalı? 2021; 1: 88-0. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325428.

92. Meddings JB, Gibbons I. Sıçanlardaki gastrointestinal geçirgenlikte, bağırsak bölgelerine özgü değişikliklerin ayırt edilmesi. Gastroenteroloji. 1998; 114: 83-92. doi: 10.1016/S0016-5085(98)70636-5.

93. Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D. Bağırsak geçirgenliği: Genel bir bakış. Gastroenteroloji. 1995; 108: 1566–1581. doi: 10.1016/0016-5085(95)90708-4.

94. Niewold TA, Meinen M, van der Meulen J. Domuzlarda bağırsak iskemisinin ardından, plazma bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein (I-FABP) konsantrasyonları artar. 2004; 77: 89-91. doi: 10.1016/j.rvsc.2004.02.006.

95. Kanda T, Nakatomi Y, Ishikawa H, Hitomi M, Matsubara Y, Ono T, Muto T. Bağırsak iskemisinin hassas bir belirteci olarak bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein. 1992; 37: 1362-1367. doi: 10.1007/BF01296004.

96. Gollin G, Marks C, Marks WH. Serum ve idrardaki bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein, ince bağırsakta erken iskemik hasarı yansıtır. 1993; 113: 545–551.

97. Kanda T, Fujii H, Tani T, Murakami H, Suda T, Sakai Y, Ono T, Hatakeyama K. Bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein, insanlarda mezenterik enfarktüs için yararlı bir teşhis belirtecidir. Gastroenteroloji. 1996; 110: 339–343. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8566578.

98. Fasano A. Bağırsak Geçirgenliği ve Zonulin Tarafından Düzenlenmesi: Tanısal ve Terapötik Etkiler. Klinik. Gastroenterol. Hepatol. 2012; 10: 1096–1100. doi: 10.1016/j.cgh.2012.08.012.

99. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE, Seibold F. Fekal kalprotektin, CRP, lökositler, Crohn hastalığı için Basit Endoskopik Skor (SES-CD) ile daha yakından ilişkilidir. Gastroenterol. 2010; 105: 162–169. doi: 10.1038/ayg.2009.545.

100. Konikoff MR, Denson LA. İnflamatuar bağırsak hastalığında, bağırsak iltihabının bir biyolojik belirteci olarak fekal kalprotektinin rolü. 2006; 12: 524–534. doi: 10.1097/00054725-2006606000-00013.

101. Maurice J, Lett AM, Skinner C, Lim A, Richardson M, Thomas AP, Summers PA, Vyas K, Tadbier AW, Vilar R. Bağırsak fonksiyonunun invaziv olmayan bir şekilde izlenmesi için bir araç olarak transkutanöz floresan spektroskopisi: İlk klinik deneyimler. 2020; 10: 16169. doi: 10.1038/s41598-020-73149-2.

102. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, Shea-Donohue T, Netzel-Arnett S. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 16799–16804.

103. Cacına C, Yaylım İ. Mide CA ve Epidermal Büyüme Faktör Sinyal İletim Yolağı DETAED 5/4/10/37-41.

104. El Asmar R. Host-dependent activation of the zonulin system is involved in the impairment of the gut barrier function following bacterial colonization. Gastroenterology, 2002; 123(5): 1607-1615.

105. Fasano A. Pathological and therapeutical implications of macromolecule passage through the tight junction. Tight Junctions, 2001; 2: 697-722.

106. Wang W. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. Journal of cell science, 2000; 113(24): 4435-4440.

107. Clemente M. New insights on celiac disease pathogenesis: gliadin induced zonulin release, actin polymeration, and early increased gut permeaility. Gut, 2003; 52: 218- 22.

108. Carratù R. Altered intestinal permeability to mannitol in diabetes mellitus type I. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 1999; 28(3): 264-269.

109. De Kort S, Keszthelyi D and Masclee A. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? Obesity Reviews, 2011; 12(6): 449-458.

110. Mkumbuzi L, Mfengu MM, Engwa GA, Sewani-Rusike CR. İnsülin Direnci, Genç Yetişkinlerde Obezitenin Doğrudan Etkisi Olmadan Bağırsak Geçirgenliği ile İlişkilidir. 2020; 13: 2997–3008. doi: 10.2147/DMSO.S256864.

111. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernandez-Real JM. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. Plo S one. 2012; 7(5): e37160. PubMed PMID: 22629362. Pubmed Central PMCID: PMC3356365. Epub 2012/05/26.

112. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. Tissue Barriers. 2016; 4: e1251384.

113. Pekacar T. Metabolik Sendromun Belirginleştiği Vücut Kitle İndeksi Sınırı Nedir. Ankara 2009; 2: 24-8.

114. Kim JH, Heo JS, Baek KS, Kim SY, Kim KE, Sheen YH. 2018 Haz; 481: 218-224. doi: 10.1016/j.cca.2018.03.005.

115. Ata E, Düzenli T. Platelet Distribution Width As A Novel Inflammatory Marker For Fibromyalgia Bozok Med J 2019; 9(4): 73-7.

116. Aykota MR. Evaluation of metabolic and inflammatory markers in patients undergoing obesity surgery. Pam Med J 2020; 13: 645-649.

117. Mokkala K, Pellonpera O, Roytio H, Pussinen P, Ronnemaa T, Laitinen K. Increased intestinal permeability, measured by serum zonulin, is associated with metabolic risk markers in overweight pregnant women. Metabolism: clinical and experimental. 2017 Apr; 69: 43-50. PubMed PMID: 28285651. Epub 2017/03/14.

118. Cetin, Z, Kosem A, Can B, Baser O, Catak M, Turhan T & Berker D. Serum zonulin level is not elevated in patients with polycystic ovary syndrome without metabolic syndrome. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2019; 300(6): 1785-1790.

119. Zak-Golab A, Koçelak P, Aptekorz M, Zientara M. 2013; 4: 22-24. doi: 10.1155/2013/674106. Epub 2013, 18 Temmuz.

120. Watt T, Berti I, Sapone A, Gerarduzzi T, Zielke R, Fasano A. 2005 Şubat 22; 102(8): 2916-21. doi: 10.1073/pnas.0500178102. Epub 2005, 14 Şubat.

121. Zhang D, Zhang L, Yue F, Zheng Y, Russell R. Serum zonulin is elevated in women with polycystic ovary syndrome and correlates with insulin resistance and severity of anovulation. Eur J Endocrinol 2015; 172: 29–36

122. Jayashree B, Bibin YS, Prabhu D, Shanthirani CS, Gokulakrishnan K, Lakshmi BS. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. Mol Cell Biochem 2014; 388: 203−10.

123. Teixeira TF, Souza NC, Chiarello PG, Franceschini SC, Bressan J, Ferreira CL. Intestinal permeability parameters in obese patients are correlated with metabolic syndrome risk factors. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2012 Oct; 31(5): 735-40. PubMed PMID: 22444236. Epub 2012/03/27.

124. Tayar M. Gıda Güvenliği. 978-605-89021-4-5I

125. Çolak B, Çiftçi S. Yaşlılarda Sarkopenik Obezite ve Güncel Beslenme Önerileri. Dergipark 2021; 3(3): 208-221.

126. Yeşil E, Özdemir M, Arıtıcı Çolak G. ACU Sağlık Bil Derg 2019; 10(2): 241-246.

127. Yosmaoğlu HB, Baltacı G, Derman O. Fizyoter Rehabil. Effectiveness of body fat measurement methods in obese adolescents 2010; 21(3): 125-131.

128. Yavuz DR, Tontuş HÖ. A systematic approach to the cardiovascular risk factors as the cause of incremental mortality and morbidity. doi: 10.5835/jecm. omu.30.s1.007.

# EKLER

## Ek-1. Etik Kurul Kararı

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 72867572.050.01.04- 199237
Konu : Etik Kurul Kararı

03 -12- 2019

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fevziye Burcu ŞİRİN
Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Sorumlu araştırmacı olduğunuz "Nondiyabetik metabolik sendrom hastalarında intestinal permeabilite belirteçlerinin düzeyleri ve metabolik parametrelerle ilişkileri" isimli çalışmanızın kurulumuz tarafından uygun görüldüğüne ilişkin 27/11/2019 tarih ve 257 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı yazımız ekinde gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mekin SEZIK
Başkan

Eki : 1 Adet Etik Kurulu Kararı (2 Sayfa)

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|---|---|
| Araştırmanın Açık Adı<br>Araştırmanın Protokol Kodu | Nondiyabetik metabolik sendrom hastalarında intestinal permeabilite belirteçlerinin düzeyleri ve metabolik parametrelerle ilişkileri. (27.11.2019 tarih ve 257 sayılı karar) |

| | | |
|---|---|---|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi<br>Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı (2012 KAEK 38) |
| | AÇIK ADRESİ | S.D.Ü. Doğu Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı Binası – ISPARTA |
| | TELEFON | 246.2113704 |
| | FAKS | 246.2371165 |
| | E-POSTA | tipetik@sdu.edu.tr |
| BAŞVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Dr. Öğr. Üyesi Fevziye Burcu ŞİRİN |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Tıbbi Biyokimya |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi<br>Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı |
| | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI | |
| | DESTEKLEYİCİ | TÜBİTAK veya Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi |
| | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ ÜNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) | Dr. Öğr. Üyesi Fevziye Burcu ŞİRİN |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ | FAZ 1 : ☐ FAZ 2 : ☐ FAZ 3 : ☐ FAZ 4 : ☐<br>Gözlemsel ilaç çalışması ☐<br>Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐<br>İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐<br>İlaç dışı klinik araştırma ☐<br>Diğer ise belirtiniz : **Kesitsel** |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐ |

| | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili |
|---|---|---|---|---|
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | | | Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | 03.09.2019 | 01.001 | Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | OLGU RAPOR FORMU | | | Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐ |

| | Belge Adı | | Açıklama |
|---|---|---|---|
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | SİGORTA | ☐ | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | ☒ | TÜBİTAK veya Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi |
| | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | ☐ | |
| | İLAN | ☐ | |
| | YILLIK BİLDİRİM | ☐ | |
| | SONUÇ RAPORU | ☐ | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | ☐ | |
| | DİĞER | ☒ | - Anabilim Dalı Akademik Kurul Kararı |

Prof. Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|---|---|
| Araştırmanın Açık Adı<br>Araştırmanın Protokol Kodu | Nondiyabetik metabolik sendrom hastalarında intestinal permeabilite belirteçlerinin düzeyleri ve metabolik parametrelerle ilişkileri |

**KARAR BİLGİLERİ**

**Karar No: 257** | **Tarih: 27.11.2019**

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

**SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

| | |
|---|---|
| **ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI** | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| **BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:** | Prof. Dr. Mekin SEZİK |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile ilişkisi | | Katılım * | | İmza |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof. Dr. Mekin SEZİK | Kadın Hast. ve Doğum | SDÜ Tıp Fakültesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Prof. Dr. Mustafa TÜZ | Kulak Burun Boğaz Hast. | SDÜ Tıp Fakültesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Prof. Dr. Buket ARIDOĞAN | Tıbbi Mikrobiyoloji | SDÜ Tıp Fakültesi | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Prof. Dr. Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU | Halk Sağlığı | SDÜ Tıp Fakültesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Prof. Dr. Mehmet Fahrettin ÖNDER | Hukuk | SDÜ Hukuk Fakültesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Doç. Dr. Derya YILDIRIM | Ağız Diş ve Çene Radyoloji | SDÜ Diş Hek. Fak. | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Doç. Dr. Halil AŞCI | Farmakoloji | SDÜ Tıp Fakültesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Dr. Öğretim Üyesi Derya CEYHAN | Pedodonti | SDÜ Diş Hek. Fak. | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Doç. Dr. Abdullah Meriç ÜNAL | Ortopedi ve Travmatoloji | SDÜ Tıp Fakültesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☐ | H ☒ | GÖREVLİ |
| Dr. Öğretim Üyesi Mehtap SAVRAN | Farmakoloji | SDÜ Tıp Fakültesi | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Dr. Öğretim Üyesi Giray KOLCU | Aile Hekimliği | SDÜ Tıp Fakültesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Uzman Dr. Nejat EKİNCİ | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | Özel Isparta Hastanesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☐ | H ☒ | GÖREVLİ |
| Uzman Dr. Bora BÜYÜKVANLI | Anesteziyoloji Reanimasyon | Meddem Hastanesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☐ | H ☒ | GÖREVLİ |
| Öğr. Gör. Dr. Mehmet Erhan ŞAHİN | Biyomedikal ve Cihaz Teknoloji | ISUBÜ Teknik Bil. M.Y.O. | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Osman PARÇAOĞLU | Sivil Üye | Esnaf | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |

* : Toplantıda Bulunma

# ÖZGEÇMİŞ

**Kişisel Bilgiler**

Adı ve Soyadı : Tahir Çatalbaş

**Eğitim Durumu**

Lisans Öğrenimi : Ankara Ün. Tıp Fakültesi

**Yabancı Dil(ler) ve Düzeyi**

İngilizce : Orta

**İş Deneyimi**

1. Ana-Çocuk Sağlığı Merkezi Hekimliği
2. Sağlık Eğitim Merkezi Hekimliği
3. İl Sağlık Müdür Yardımcılığı
4. Sağlık Ocağı Hekimliği
5. Özel Tıp Merkezi Hekimliği
6. Özel Pol. Hekimliği
7. Acil Hekimliği (halen devam ediyor)
8. İş Yeri Hekimliği (halen devam ediyor)
9. Aile Hekimliği (halen devam ediyor)

**Bilimsel Yayınlar ve Çalışmalar**

1. Helal gıda belgelendirmesinde biyokimya laboratuvarının rolü. Year 2017, Volume 1, Issue 1, 28 - 32, 23.04.2017 Hasan Basri Savaş, Tahir Çatalbaş, Fatih Gültekin https://doi.org/10.30565/medalanya.257522

2. Genetiği Değiştirilmiş Gıdalar ve İnsan Sağlığına Etkileri. Year 2017, Volume 1, Issue 3, 165 - 170, 15.12.2017 Tahir Çatalbaş, Hasan Basri Savaş, Fatih Gültekin https://doi.org/10.30565/medalanya.288741

3. The Effects of 2 45 GHz Electromagnetic Radiation on the Rat Liver Tissue Role of Melatonin Acta Physiologika Meeting Abstract PC102 2016 Sep 218 64 64 Special Issue SI Supplement 709 Özet Yayın Gümral N, Aslankoç R, Kumbul Doğuç D, Çatalbaş T. 42nd National Physiology Congress, Türkiye, 5 - 08 Eylül 2016, cilt.218, ss.64