



CEM BAŞARAN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2018

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**“KORONER ARTER HASTALIĞI BULUNAN OBEZ
HASTALARDA ADİPOR1, ADİPOR2 VE ADİPOQ GENETİK
VARYASYONLARIN ETKİSİNİN İNCELENMESİ”**

(DOKTORA)

CEM BAŞARAN

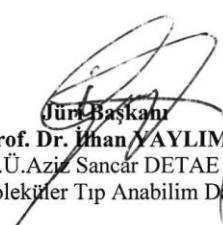
**DANIŞMAN
Ş. ÜMİT ZEYBEK**

**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER TIP PROGRAMI**

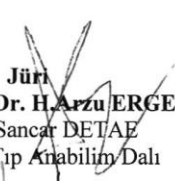
İSTANBUL-2018

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İ.Ü.Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Programında Doktora öğrencisi . Cem BAŞARAN tarafından Prof. Dr. Ş. Ümit ZEYBEK'in danışmanlığında hazırlanan **“Koroner Arter Hastalığı Bulunan Obez Hastalarda AdipoR1, AdipoR2 ve AdipoQ Genetik Varyasyonlarının Etkisinin İncelenmesi”** başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 31 /01/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.


Jüri Başkanı
Prof. Dr. İnan YAYLIM
İ.Ü.Aziz Sancar DETAE
Moleküler Tıp Anabilim Dalı


Jüri-Danışman
Prof. Dr. S. Ümit ZEYBEK
İ.Ü.Aziz Sancar DETAE
Moleküler Tıp Anabilim Dalı


Jüri
Prof. Dr. H. Arzu ERGEN
İ.Ü.Aziz Sancar DETAE
Moleküler Tıp Anabilim Dalı


Jüri
Prof. Dr. Uzay GÖRMÜŞ
Biruni Ün. Tıp Fak
Tıbbi Biyokimya A.D


Jüri
Yard. Doç. Dr. Müjdat AYTEKİN
Haliç Üniv. Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya A.D

BEYAN

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 çalışmayla 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.

CEM BAŞARAN



İTHAF

Tezimi hazırlarken maddi ve manevi desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem, kız kardeşim ve bugünlere gelmemde çok emeği geçmiş olan babama, ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince danışmanlığımı üstlenen, her zaman pozitif ve güler yüzlü olan ve yardımlarını eksik etmeyen çok saygıdeğer hocam İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Moleküler Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ş. Ümit Zeybek'e,

Doktora eğitimim süresince deneysel çalışmalarımı yapabilmem için gerekli olan tüm laboratuvar olanakları ve değerli destekleri için, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İlhan Yaylım'a,

Tezim için gerekli hasta örneklerinin sağlanmasındaki katkılarından dolayı Bahçelievler Medicana Hastanesi, Kardiyovasküler Cerrahi Bölümünden, Prof. Dr. Serdar Akgün ve Uzm. Dr. Osman Fazlıoğullarına,

Ders dönemi ve Tez çalışma süresince verdikleri zaman ve değerli bilgileri için başta Prof. Dr. Bedia Çakmakoglu, Prof. Dr. Arzu Ergen, olmak üzere tüm Moleküler Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına,

Bana daima ileri bakmayı ve her zaman için yapılacak bir şeyler daha olduğunu öğreten Prof. Dr. Sinan Arsan'a,

Hiçbir zaman desteğini ve sevgisini benden esirgemeyen çok sevgili aileme,

Her zaman birbirimize yardımcı olduğumuz çok sevgili grup arkadaşım Faruk Çelik'e sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: **18707**

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN.....	İİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	XII
ABSTRACT.....	XIII
3.1 SEÇİLEN ÖRNEKLERİN TANIMI.....	33
3.1.1 Çalışmaya Alınma Ölçütleri	33
3.1.2 Çalışmaya Alınmama Ölçütleri.....	34
3.2 KULLANILAN KİMYASAL MADDELER	34
3.3 KULLANILAN GEREÇLER	35
3.4 ÇÖZELTİLER	36
3.4.1 DNA İZOLASYONUNDA KULLANILAN ÇÖZELTİLER	36
3.4.1.1 Eritrosit Parçalama Tamponu (Lysis Buffer)	36
3.4.1.2 0.5 M Disodyumetilendiaminteraasetat (EDTA) (pH 8.0)	36
3.4.1.3 4 M Sodyum Klorür (NaCl)	36
3.4.1.4 Lökositleri Parçalama Tamponu (White Blood Cell Buffer-WBL) ...	36
3.4.1.5 1 M Tris Tamponu (Stok)	37
3.4.1.6 9.5 M Amonyum Asetat.....	37
3.4.1.7 %10'luk Sodyum Dodesil Sülfat (SDS).....	37
3.4.1.8 Proteinaz K (20 mg/ml)	37
3.4.2 AGARoz JEL ELEKTROFOREZİ'NDE KULLANILAN ÇÖZELTİLER	37
3.4.2.1 Etidyum Bromür (10 mg/ml)	37
3.4.2.2 Agaroz Jel Yükleme Tamponu (5x)	37
3.4.2.3 50x Tris - Asetik asit - Etilen Diamin Tetra Asetat (TAE) Tamponu	37

3.4.2.4	5X Tris-Borik Asit-Etilen Diamin Tetra Asetat (TBE) Tamponu	38
3.5	KULLANILAN YÖNTEMLER	38
3.5.1	PERİFERİK KANDAN DNA İZOLASYONU	38
3.5.2	Elde Edilen DNA'nın Konsantrasyon ve Kalitesinin Tayini	38
3.6	PZR Yöntemi İle Gen Bölgelerinin Çoğaltılması ve RFLP Yöntemi İle Polimorfizmlerin Analizi	40



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Total vücut yağ oranının fiziksel özellikler ve çeşitli yöntemler ile yapılan varsayımlar.....	9
Tablo 2-2: Dünya Sağlık Örgütünün VKİ'yi kullanarak aşırı kiloyu ve obeziteyi tanımladığı sınıflandırma.....	10
Tablo 2-3: ATP III ve TKD 2002 kılavuzu KAH major risk faktörleri	17
Tablo 2-4: Düşük plazma adiponektin seviyeleri (Hipoadiponektinemi) ile koroner arter hastalığı ve Tip II diyabet ilişkisi	28



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Obeziteye Sebep Olabilen Faktörler.	1
Şekil 2-2: Dünya sağlık örgütü verilerine göre 2005 yılı itibarı ile obezite oranları.....	8
Şekil 2-3: Vücut Kitle İndeksi grafiği.	10
Şekil 2-4: Amerikada hiç sigara içmemiş beyaz erkekler(solda) ile kadınlarda(sağda) BMI ile artan rölatif ölüm riski.....	13
Şekil 2-5: Koroner Arter Hastalığı.....	15
Şekil 2-6: Okside LDL.....	18
Şekil 2-7: Adiponektinin yapısı ve etkileri	24
Şekil 2-8: Adiponektin reseptör yapısı	25
Şekil 2-9: Aterosklerozun Adiponektin tarafından supresyonu.....	30
Şekil 2-10: Adiponektinin anti aterojenik ve antiinflamatuvar etkisi.....	32

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

kDA: Kilo Dalton

AMP: Adenozin Monofosfat

ADIPOQ: Adiponektin Q

ADIPOR1: Adiponektin reseptör 1

ADIPOR2: Adiponektin reseptör 2

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

HIV: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü

PYY: Peptid YY

DEXA(DXA): Çift Enerji X-ray Absorbsiometre

BIA: Biyoelektrik Empedans Analizi

NAA: Nötron Aktivasyon Analizi

TBK: Total Vücut Potasyumu

DM: Diyabetes Mellitus

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

CRP: C Reaktif Protein

Lp-PLA2: Lipoprotein ilişkili Fosfolipaz A2

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

NO: Nitrik Oksit

GLUT: Glikoz Transporter

IL: İnterlökin

EKG: Elektrokardiyogram

EKO: Ekokardiyografi

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

GPCRs: G Protein Çifti Reseptör

MAPK: Mitojen aktive Protein Kinaz

KAH: Koroner Arter Hastalığı

TNF: Tümör Nekroz Faktör

VACM: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

PKA: Protein Kinaz A

ICAM: İntraselüler Hücre Adezyon Molekülü

NF: Nükleer Faktör

SR-As: A sınıfı Çöpçü Reseptörler

TIMP: Metalloproteaz Doku İnhibitörü

VSMC: Vasküler Düz Kas Hücresi

PDGF-BB: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü BB

ERK: Ekstraselüler Sinyalile Düzenlenen Kinaz



ÖZET

BAŞARAN, C. (2018). Koroner Arter Hastalığı Bulunan Obez Hastalarda AdipoR1, AdipoR2 ve AdipoQ genetik varyasyonların etkisinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Obezite, son yıllarda dünya çapında en büyük sağlık problemlerinden biri haline gelmiştir ve insidansı gittikçe artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalara erişkinlerin %33'ünün, çocuk ve gençlerin ise %20-27'sinin obez olduğunu göstermektedir. Türkiye'deki prevalansı %22,3 olarak bulunmuştur. Oran kadınlarda %29,9, erkeklerde ise %12,9 olarak gösterilmiştir. Obezitenin risk faktörleri arasında alkol, fiziksel aktivitede azalma, doğum sayısı, yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, sigarayı bırakma bulunmaktadır.

Aterosklerotik kalp hastalığı, koroner kalp hastalığı ya da iskemik kalp hastalığı olarak ta bilinen koroner arter hastalığı kalp hastalığının en sık görülen şeklidir. Hastalığın temel sebebi kalbi besleyen damarların iç duvarında plakların oluşması ve oluşan bu plaklar sayesinde damar lümeninin daralarak kalbe giden kan miktarının azalmasıdır. Ateroskleroz, Amerika ve Avrupa'da ölüm sebepleri arasında ilk başlarda yer almaktadır. Risk faktörleri arasında plazma kolesterol düzeylerinde artış, hipertansiyon, diyabet, obezite, insülin direnci, hiperinsulinemi, sigara kullanımı, hiperfibrinojenemi, yaş, erkek cinsiyeti yer almaktadır.

Adiponektin, gen transkript-1 (apM1) gen bölgesinde kodlanan, 244 aminoasit içeren, bir glikoproteindir. Beyaz yağ dokusu, özellikle de visceral yağ dokusundan salgılanır. Plazmada kollajen I, III, V 'e bağlanır. Adiponektin glikoz regülasyonu ve yağ asidi katabolizması gibi birçok metabolik süreci düzenleyen protein yapıda bir hormondur.

Çalışmamızda ADIPOQ geninin ikinci ekzonundaki T-G polimorfizmi; ADIPOR1 geninin birinci intronundaki 106. pozisyonundaki A-G polimorfizmi ve ADIPOR2 geninin ikinci intronundaki 219. pozisyonundaki A-T polimorfizmi ile obez-aterosklerozlu hastalar arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Koroner Arter Hastalığı (KAH), Obezite, Adiponektin, AdipoQ, AdipoR1, AdipoR2

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: **18707**

ABSTRACT

BAŞARAN, C. (2018). Research of the AdipoQ, AdipoR1 and AdipoR2 genetic variation effects at the obese coronary artery disease patients. Istanbul University Institute of Health Sciences, Molecular Medicine Department, PhD thesis. Istanbul.

In recent years, obesity has become one of the world's most important public health problem and its incidence is increasing. Studies made by the developed countries shows that, 33% of adults and 20-27% of childrens are obese. The prevalence was found to be 22,3% in Turkey. The rate is 29,9% for women and 12,9% for men. The most common risk factors for obesity is alcohol, decreased physical activity, number of births, age, gender, dietary habits and stop smoking.

Coronary artery disease (CAD) also known as atherosclerotic heart disease, coronary heart disease, or ischemic heart disease (IHD), is the most common type of heart disease. The disease is caused by plaque building up along the inner walls of the arteries of the heart, which narrows the arteries and reduces blood flow to the heart. Atherosclerosis is one of the most common cause of death in America and Europe. Most common risk factors are, increased plasma cholesterol levels, hypertension, diabetes, obesity, insulin resistance, hyperinsulinemia, smoking, age and male gender.

Adiponectin is a glycoprotein which is containing 244 amino acids and encoded in gene transcript 1 (apM1). Adiponectin is secreted from adipose tissue and especially from the visceral fat tissue. Combine with collagen I, III and V in the plasma. Adiponectin is a protein hormone that modulates a number of metabolic processes, including glucose regulation and fatty acid catabolism.

In our study, we aim to examine the relationship between the atherosclerotic obese patients and the TG polymorphism in the second exon of the AdipoQ gene, AG polymorphism at position 106 of the first intron of AdipoR1 gene, AT polymorphism in the position of 219 of the second intron of AdipoR2 gene.

Keywords: Coronary Artery Disease (CAD), Obesity, Adiponectin, AdipoQ, AdipoR1, AdipoR2

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University.
Project No: **18707**

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite (Vücut Kitle İndeksi 30 – 40 kg/m² arası) , son yıllarda dünya çapında en büyük sağlık problemlerinden biri haline gelmiştir ve insidansı gittikçe artmaktadır^[1]. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalara erişkinlerin %33'ünün, çocuk ve gençlerin ise %20-27'sinin obez olduğunu göstermektedir^[2]. Yüksek tansiyon, kalp hastalıkları, diyabet, yüksek kolesterol, eklem hastalıkları, solunum rahatsızlığı, safra kesesi rahatsızlıkları gibi pek çok hastalık obezite ile ilişkilendirilmektedir^[3]. Obezitenin Türkiye'deki prevalansı %22,3 olarak bulunmuştur. Bu oran kadınlarda %29,9, erkeklerde ise %12,9 olarak gösterilmiştir^[4]. Obezitenin risk faktörleri arasında alkol, fiziksel aktivitede azalma, doğum sayısı, yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, sigarayı bırakma, vs. bulunmaktadır. Bununla beraber obeziteye neden olduğu düşünülen 200'den fazla aday gen vardır.

Erişkinlerin Amerika ve Avrupa'da ölüm sebepleri arasında ilk başlarda yer almaktadır ^[5]. Ateroskleroz yirmi yıl öncesine kadar dejeneratif bir olay olarak bilinirken, son yıllarda multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir ^[6]. Aterosklerotik lezyonlar arter duvarındaki endotelium ve düz kas hücrelerinde meydana gelen değişikliklere karşı İnflamatuvar cevabın artışından meydana gelmektedir. Bu oluşumda çok sayıda büyüme faktörü, sitokinler ve vazoregülatör moleküller yer almaktadır^[6]. Aterosklerozun oluşumda yer alan risk faktörleri arasında plazma kolesterol düzeylerinde artış, hipertansiyon, diyabet, obezite, insülin direnci, hiperinsulinemi, sigara kullanımı, hiperfibrinojenemi, yaş, erkek cinsiyeti yer almaktadır ^[5].

Adipoz dokunun, gıda alımı, lipid ve karbonhidrat metabolizması ve diğer başka süreçlerle ilişkili olan çeşitli faktörler salgılayan önemli bir endokrin organ olduğu son yıllarda düşünülmektedir^[7]. Adipositokin adı verilen çeşitli biyoaktif moleküller adipoz dokuda üretilmektedir. Adiponektin, beyaz adipoz dokudan sentezlenen ve adipositokin ailesine ait olan bir proteindir ^[8]. Adiponektin 247 aminoasitten oluşan ve 30 kDA büyüklüğünde bir peptiddir. Adiponektin gibi hormonlar ile obezite ve insülin direnci arasında bağlantı olabileceği gösterilmiştir ^[9,10]. Ayrıca adiponektinin adipoz dokudan sentezlenen ve insülin sentezi ile ilişkili olan faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Adiponektinin dolaşım sistemindeki seviyesinin obez ve tip 2 diyabetli hastalarda

azaldığı tespit edilmiştir ^[11,12]. Bununla beraber adiponektin obezite bağlantılı kardiyovasküler bozukluklarda (insülin direnci, ateroskleroz) anahtar rol oynayan bir adipositokindir ^[13].

Adiponektin ADIPOQ (APM1) adlı gen tarafından kodlanmaktadır^[14]. ADIPOQ geni kromozomun 3q27 bölgesinde bulunmaktadır ve 3 ekzondan oluşmaktadır ^[15]. Adiponektin seviyeleri ve fenotipinin metabolik sendrom ile tip 2 diyabet arasındaki korelasyonlarda rol oynayan çeşitli polimorfik markerler saptanmıştır. ADIPOQ geninin 2. ekzonunun +45 pozisyonundaki Timin-Guanin değişimi de bunlardan biridir ^[16]. Adiponektinin AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere iki tane reseptör formu bulunmaktadır. AdipoR1 çoğunlukla iskelet kasında olmak üzere (yüksek affinite gösterir) her zaman eksprese edilir. Oysa AdipoR2 çoğunlukla karaciğerde eksprese edilir ve orta seviyede affinite gösterir ^[17]. Adiponektin reseptörlerinin ekspresyonu pankreatik β hücrelerinde, iskelet kasında, karaciğerde, adipoz dokuda olmaktadır^[18]. Bununla beraber adiponektin reseptörlerinin AMP kinaz ve PPAR- α ligand aktiviteleri ile ilişkili olduğu, bunun da yağ asidi oksidasyonunu ve glikoz transportunu arttırdığı gözlenmiştir^[19]. AdipoR1 geni kromozomun 8 ekzon içeren 1p36.13-q41 bölgesinde yer alırken, AdipoR2 kromozomun yine 8 ekzon içeren 12p13.31 bölgesinde bulunmaktadır.

Hem obezite de, hem de aterosklerozda adipoz doku etkili olduğundan ve adipoz dokuda adiponektin etkin görevler aldığı için, çalışmamızda ADIPOQ geninin ikinci ekzonundaki T-G polimorfizmi; ADIPOR1 geninin birinci intronundaki 106. Pozisyonundaki A-G polimorfizmi ve ADIPOR2 geninin ikinci intronundaki 219. Pozisyonundaki A-T polimorfizmi ile obez-aterosklerozlu hastalar arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlıyoruz.

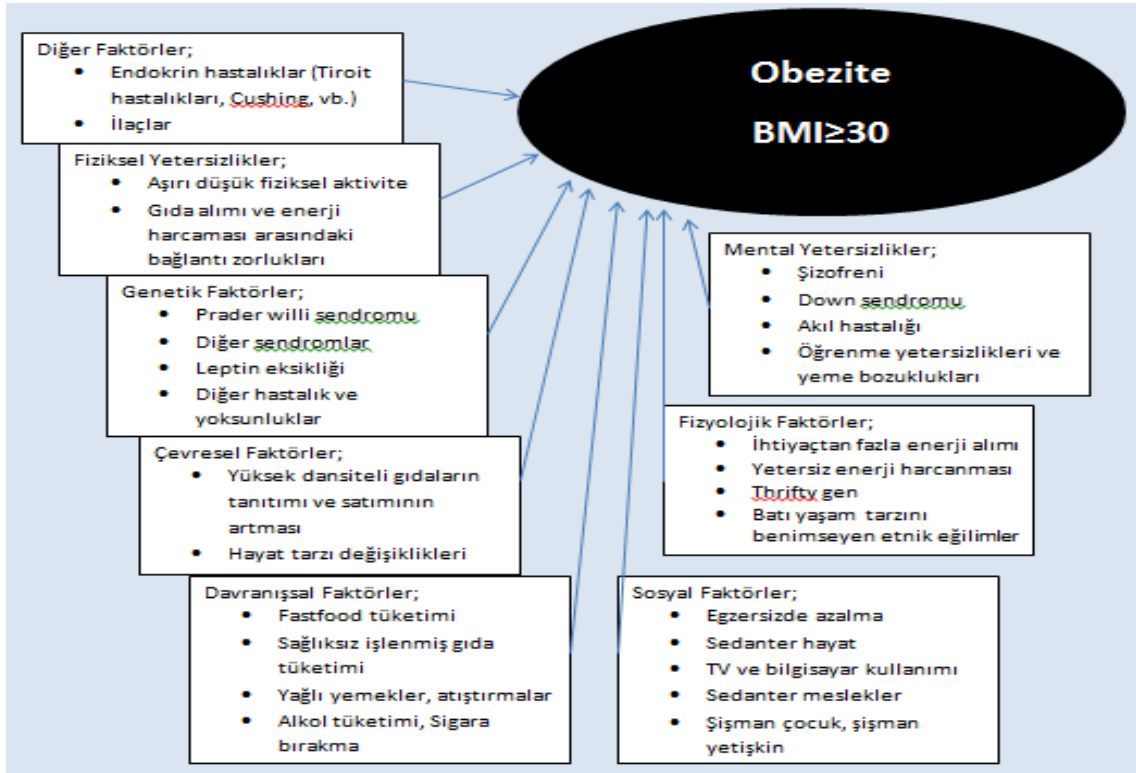
2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

Sağlık problemlerinin artması veya beklenen yaşam ömrünü kısaltması da dahil olmak üzere bir çok probleme sebep olabilen vücutta aşırı derecede yağ birikmesi ile karakterize tıbbi bir durumdur. Tıbbi olarak obezite boy ve kilo üzerinden yapılan bir hesaplama ile bulunan Vücut Kitle İndeksi(VKİ)ne göre sınıflandırılır. Hesaplama kişinin kilo cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyunun metre karesine bölünmesi ile yapılır. Bu hesaplama sonucunda VKİ 25-30kg/m² arasında olanlara aşırı kilolu (preobez), 35 yaş ve üzeri olup VKİ 30 kg/m² üzerinde olanlara ise obez denir.^[20] Ama genel bir tanımlama yapmak gerekirse, obezite ve aşırı kilo sağlık için gereken kilonun üzerinde olma durumudur. Obezite aşırı miktarda vücut yağının bulunması olarak ta tanımlanabilen kronik bir durumdur. Ama şu da unutulmamadır ki enerji depolanması, ısı ayarlanması ve diğer fonksiyonlar için belli bir miktar yağ vücudumuz için gereklidir.

Obezite sadece kozmetik bir problem değildir aynı zamanda birçok tıbbi soruna yol açabilen kronik tıbbi bir hastalıktır. Tedavisi son derece zor olup yüksek tekrarlama oranına sahiptir. Ciddi kilo kaybı olan insanların neredeyse %95'i 5 yıl içinde verdikleri kiloları geri alır.^[26]

Obezite özellikle kalp hastalıkları, tip II diyabet, uyku apnesi, bir takım kanserler ve osteoartrit gibi birçok hastalığa yol açar.^[21] Obezite genellikle aşırı enerji içeren gıdaların alınması, fiziksel aktivite kısıtlılığı ve genetik yatkınlığın kombinasyonu ile ortaya çıkmasının yanı sıra kimi zaman genler, endokrin bozukluklar ilaçlar veya psikiyatrik hastalıklara sekonder olarak ta ortaya çıkabilir.(Şekil 2-1) Obez insanların bir kısmının az yemelerine rağmen yavaş metabolizma hızı nedeni ile kilo alması görüşü son derece kısıtlıdır. Obez insanların artmış vücut kitlelerinin ihtiyaçlarını karşılamak için zayıf benzerlerine göre daha fazla enerji harcarlar.^[22,23]



Şekil 2-1: Obeziteye Sebep Olabilen Faktörler.

Obezite tedavisinin dayanakları diyet ve fiziksel egzersizdir. Diyetin kalitesi, yağ ve şekeri fazla olan yüksek enerji içerikli besinlerin azaltılması ve lifli gıdaların artırılması ile iyileştirilebilir. Uygun diyetin yanı sıra anti-obezite ilaçları iştahı azaltmak veya yağ emilimini sınırlandırmak için kullanılabilir. Unutulmamalıdır ki obezite tedavisi kısa süren bir rahatsızlık değil aksine hayat boyu süren ve temeli de yaşam ve beslenme tarzının değiştirilmesine dayanan bir süreçtir. Eğer diyet, egzersiz ve ilaç kullanımı yeterli kilo kaybını elde etmede etkisiz ise bu durumda cerrahi tedaviler düşünülebilir. Buradaki temel hedef mide hacminin azaltılmasıdır. Yıllar içinde gelişen bir çok metod gelişse de hali hazırda en çok kullanılan yöntemler gastrik balon uygulaması veya cerrahi olarak mide volümünü azaltmak yada bağırsak uzunluğunu azaltmaktır. Bu operasyonlardaki temel amaç ise erken doyum ve yemeklerdeki besinin emilimini azaltılmasıdır.^[24,25]

Unutulmaması gereken önemli bir noktada obezite de temel hedef illa ideal kiloya ulaşmak değil, sağlıklı kiloya ulaşip bu kiloda kalabilmektir. Başlangıçta var olan

kilonun %10 kadar azaltılabilmesi özellikle kan basıncının azaltılması ile diyabet ve kalp hastalığı risklerinin azaltılması anlamına gelmektedir. [26]

Obezite ile savaşta en önemli etkenlerden biriside bu mücadeleyi ekip olarak yapabilmektir. Bu ekipte en başta hasta olmak üzere, hastanın hekimi, diyetisyen, psikolog ve egzersiz eğitmenleri bulunmalıdır.

Obezite tüm dünyada yetişkinlerde ve çocuklarda git gide görülme sıklığı artan önlenebilir ölüm sebeplerinin başında gelmektedir. Amerika da yetişkinlerin üçte ikisinden fazlası aşırı kilolu yada obez ve neredeyse üçte biri obezdir. Son yıllarda özellikle fast food alışkanlığının artması ile çocuklarda obezite görülme sıklığı %20 civarında artmıştır. Sadece Amerika’da değil tüm dünyada obezite hızla artan bir sorun olarak görülmektedir. 1990ların başı ile sonu arasında obezite insidansı neredeyse iki kat artmıştır. Otoriteler obezitenin 21.yüzyılın en ciddi sağlık problemlerinden biri olduğuna değinmektedirler. [27]

Obezite batı dünyasının tarihinde bir dönem zenginlik ve bereket sembolü olarak algılanmaktaydı, hatta günümüzde bile bir takım bölgelerde hala böyle düşünceler hakim olabilmekte.

Obezite kelimesi Latince “şişman, yağ veya tumbul” anlamına gelen Obesitas tan gelmektedir. Sözlüklere ilk olarak 1611 yılında girmiştir. [28,29]

Orta çağlarda ve Rönesans döneminde obezite sağlığın bir işareti ve elit tabaka arasında sık rastlanılan bir durum olarak görülürdü. [30]

Obezitenin bir sağlık problemi olduğunu ilk olarak Yunanlılar kabul etmişlerdir. [31] Hipokrat “Şişmanlık sadece kendisi bir hastalık değil, diğerlerinin de habercisidir” demiştir. [21] Hintli cerrah Sushruta obeziteyi diyabet ve kalp hastalıkları ile ilişkilendirmiştir. [32] Obezitenin tedavisi ve yan etkilerini azaltacak yöntem olarak fiziksel aktivitenin artırılmasını önermiştir. [32]

Sanayi devriminin gerçekleşmesi ile beraber ulusların askeri ve ekonomik güçlerinin askerlerin ve işçilerin vücut yapısına ve kuvvetine dayandığı fark edilmiştir. [33] Sanayileşmiş toplumların gelişmesinde şu an düşük vücut ağırlığından kabul edilen seviyeden yine şimdi normal olarak kabul edilen VKİ’ e dönüşmesinin büyük önemi vardır. [33] Böylece 19. Yüzyıl boyunca boy ve kilo artış göstermiştir. 20 yüzyılda boy genetik potansiyel doğrultusunda sınırına ulaşmıştır ancak kilo artışı devam etmiştir ve obezite ile sonuçlanmıştır. [33] 1950lerde gelişmiş dünyada refahın artması ile çocuk

ölümleri azalmıştır ancak kilo arttıkça böbrek ve kalp hastalıkları daha sık görülmeye başlanmıştır.^[33,34] Bu dönemde sigorta şirketleri kilo ile beklenen yaşam sürecinin ilişkisini fark edip obezlerdeki prim miktarını arttırmıştır.^[21]

Tarih boyunca birçok kültür tarafından obezite karakter kusuru olarak görüldü. Yunan komedisinde obez veya şişman karakter obur veya alay figürü olarak görüldü. Hristiyanlık döneminde gıda tembellik ve şehvet günahları için bir kapı olarak görülüyordu.^[35] Modern batı kültüründe, fazla kilo genelde çekicilikten uzak olarak görülüyor ve obezite çeşitli negatif basmakalıp durumlar ile ilişkilendiriliyor. Obezite bir kez daha ayrımcılık için nedendir.^[36]

Batı toplumundaki toplumsal algılamalar ideal kiloyu sağlıklı vücut ağırlığından ayırmaktadır ki her ikisi de yirminci yüzyılın başından itibaren değişmiştir. 1920lerden sonra ideal olarak değerlendirilen kilo daha azalmıştır. Bu durum 1922-1999 yılları arasında Amerika güzellik yarışmasını kazananların ortalama boylarında %2lik bir artışın yanı sıra yaklaşık %12'lik bir kilo azalması gerçekliği ile gösterilmiştir.^[37] Diğer taraftan insanların sağlıklı vücut ağırlığı aksi yönde değişmiştir. Britanya'da kendilerini obez olarak gören insanların sayısı 2007 yılında 1999 a göre çok daha yüksekti.^[38] Bu değişiklikler yağlanma oranının artmasına bağlı olarak ekstra vücut yağı artışı normal olarak kabul edilmesine dayandırılıyor.^[38]

Afrika'nın birçok bölgesinde obezite refah ve sağlıklı olma durumu olarak görülmekte. Bu durum özellikle HIV salgını başladıktan sonra yaygınlaşmıştır.^[21]

Belli bir yere kadar Obezite aşırı enerjili gıdaların alımı ve fiziksel aktivite eksikliği birleşimi ile açıklanabilir.^[39] Kısıtlı bir miktar vaka primer olarak genetik nedenlere, tıbbi sebepler veya psikiyatrik hastalıklara bağlıdır.^[40]

2006 yılında yapılan bir review da Obezitenin artmasına sebep olabilecek diğer 10 etkeni tanımlamışlardır. 1- Yetersiz uyku 2- endokrin sebepler 3- ortam sıcaklığındaki düşük değişkenlik 4- sigara içiminin azalması, çünkü sigara iştahı baskılar. 5- kilo almaya sebep olabilen ilaçların kullanımının artması 6- ağır olma eğiliminde olan etnik grup ve yaş gruplarının oransal olarak artması 7- ileri yaşta gebelik 8- jenerasyondan gelen epigenetik risk faktörleri 9- yüksek BMI için doğal seleksiyon 10- Obezite risk faktörlerine konsantrasyon artmasına sebep olan assortative çiftleşme^[41]. Bu mekanizmaların Obezite prevalansını arttırdığı yönünde değerli kanıtlar

olmakla birlikte bu kanıtlar hala tam olarak kanıtlanmamıştır ve yazarlar bunların diğer sebeplere nazaran daha az etken olduğunu da belirtmektedirler.

2.1.1. Patofizyoloji

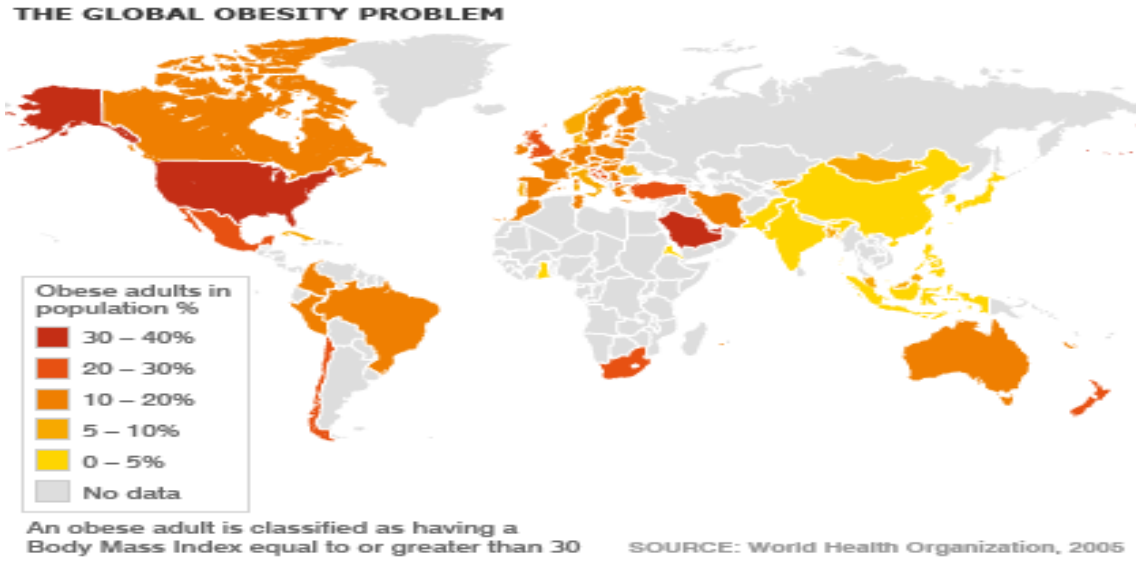
Flier obezitenin gelişmesi ve devam etmesi ile ilgili birçok patofizyolojik mekanizmayı özetlemiştir^[42]. 1994 yılında Leptin bulunana dek bu tarz bir araştırmaya neredeyse yaklaşılmamıştı bile. Bu buluştan sonra iştah ve gıda alımının ayarlanması, adipoz dokunun depolama özelliği ve insülin rezistansı gibi birçok konunun diğer hormonal mekanizmalar ile açıklanması söz konusu olabilecek. Leptinin keşfinden sonra ghrelin, insülin, orexin, PYY 3-36, kolesistokinin, adiponektin ve bunlar gibi birçok mediatör üzerinde çalışılmaya başlandı. Adiponektinler adipoz dokudan salgılanan ve Obezite bağımlı birçok hastalıkta rolü olduğu düşünülen mediatörlerdir^[43].

2.1.2. Halk Sağlığı

Dünya sağlık örgütünün obezitenin beslenme yetersizliği ve enfeksiyöz hastalıklar gibi genel sağlığı ciddi derecede etkileyen faktörler arasında yer alacağı konusunda endişeleri söz konusudur^[44]. Obezite sıklığı, maliyeti ve sağlık üzerine etkilerinden dolayı bir halk sağlığı ve politikası problemidir^[45]. Halk sağlığı toplumdaki obezite sıklığının artışının sebeplerini bulup çözmek için çaba sarf etmektedir. Çözümler enerji alımının azaltılması ve fiziksel aktivitenin artırılması yönünde.

2.1.3. Epidemiyoloji

20. yüzyıldan önce obezite nadir görülürdü^[31], 1997 yılında DSÖ obeziteyi resmen global epidemi olarak kabul etmiştir^[33]. 2005 yılı itibarı ile dünya sağlık örgütü yaklaşık 400 milyon yetişkinin obez olduğunu ve bunların çoğunun da kadın olduğunu hesaplamıştır^[46]. (Şekil 2-2) Obezite oranları 50-60 yaşlarına kadar artış göstermekte^[47] Obezite hem gelişmiş ülkelerin hem de gelişmekte olan ülkelerin problemi haline gelmiştir^[48]. Bu artış özellikle kentsel yerleşim alanlarında yüksektir^[46]



Şekil 2-2: Dünya sağlık örgütü verilerine göre 2005 yılı itibarı ile obezite oranları

Obezite kendisine sanat alanında da yer bulmuş bir görsellik unsuru olarak ta kullanılmıştır. İnsan vücudunun ilk heykelsi temsilleri 20000-25000 yıl önceleri obez kadınları resmetmekteydi. Bazıları Venüs Heykeltiklerinin doğurganlığı temsil ettiğini düşünürken bir kısım da “Şişmanlığı” temsil ettiğini düşünüyorlar^[35].

VIII Henry ve Alessandro del Borro da görülebileceği gibi Rönesans sırasında üst tabakadaki bir kısım insanlar geniş cüsseleri ile hava yapmaktaydı^[35]. Rubens resimlerinde, Rubensik teriminin türediği, tüm vücut kadınları resmetmiştir. Bu kadınlar doğurganlık ile ilişkili olan “kum saati” ile resmedilmiştir^[49]. 19. Yüzyılda batı dünyasında obezite ile ilgili görüş değişmiştir. Obezitenin sağlık ve refah olarak görüldüğü yüzyıllar sonrasında incelik arzu edilen standart olarak görülmeye başlandı^[35].

Sağlık üzerine olan etkilerinin yanı sıra obezite istihdam problemleri ve artan işletme maliyetleri gibi birçok soruna yol açmaktadır^[50,51]. Bu etkiler toplumun tüm tabakalarını olduğu gibi şirketleri ve devletleri de etkilemektedir.

2.1.4. Sınıflandırma

Bir kişinin vücut yağ oranını ölçmenin birçok yolu bulunmakta. Bunlar, Su altı ölçüm, BOD POD denen oda, DEXA(çift enerji X-ray absorbsiometre), deri pergelleri, BIA(Biyoelektrik empedans analizi), boy kilo tabloları ve VKI(Vücut kitle endeksi)’dir.

(Tablo 2-1). Eğer ekstra özellik aranmıyorsa en çok tercih edilen yöntemler boy kilo tabloları ve VKİ dir. Çünkü bu ölçümler için ilave cihaz veya yetişmiş personele ihtiyaç yoktur. Kilo boy tabloları ile ilgili en büyük sıkıntı ise birden fazla tablonun bulunması ve her hekimin tercihinin farklı olabilmesidir, yani bir standardizasyon sorunu söz konusudur. Bu sebeple ekstra maliyet gerektirmeyen, yetişmiş personele ihtiyaç duymayan ve anında sonuç alınabilen VKİ ölçümü hali hazırda birçok doktorun ve araştırmacının tercih ettiği yöntemdir^[52].

Teknik	Ölçülen Özellik	Uygulanabilirlik Ölçütü
Sualtı Ölçümü (Hidrostatik Ölçüm)	Toplam vücut doku yoğunluğu	Yağın kütle yoğunluğu (0.9g/cm^3) yağ olmayandan (1.1 g/cm^3) düşüktür
Nötron aktivasyon analizi (NAA)	Vücuttaki toplam nötron miktarı	Yağ nötron içermez
Total Vücut Potasyumu (TBK)	Vücuttaki toplam radyoaktif K miktarı	Yağda potasyum bulunmaz
Biyoimpedance analizi (BIA)	Sağ el ve sol ayak arasındaki elektriksel empedans	Temel olarak yağ iletken değildir
Deri kıvrımı	Belirli bölgedeki subkutan yağ doku kalınlığı	Subkutan yağ doku miktarı ile total vücut yağı arasında korelasyon vardır
Çift enerji X-ray absorpsiometre(DXA)	X-ray ışınındaki iki enerjinin göreceli azalması	Yağsız bölgede bulunan yüksek atomik numaralı elementlerin ışın geçirime oranı farklıdır.

Tablo 2-1: Total vücut yağ oranının fiziksel özellikler ve çeşitli yöntemler ile yapılan varsayımlar^[53].

Vücut Kitle İndeksi, vücut yağ oranı ve toplam vücut yağı ile yakın ilişki göstermektedir. Ancak yağ oranı ile ilgili net bir oran verememektedir. Bu sebeple tıpkı kilo boy tablolarında olduğu gibi vücut geliştirenlerde, atletlerde ve hamile kadınlarda doğru bir ölçüm metodu değildir. Buna rağmen 18-65 yaş arası yetişkinlerde vücut yağını tahmin edebilen kullanışlı bir ölçüm yöntemidir.

Çocuklarda sağlıklı kilo cinsiyet ve yaş ile birlikte değişkenlik gösterir. Çocuklarda ve erişkinlerde kesin bir rakam olarak tanımlanmaz. Obezite 95 persentilden

büyük BMI gibi tarihsel bir grup ile ilişkilidir^[54]. Bu persentillerin alındığı referans veriler 1963-1994 yılları arasına dayanmaktadır ve bu nedenle kilodaki yeni artışlardan etkilenmemektedir^[55].

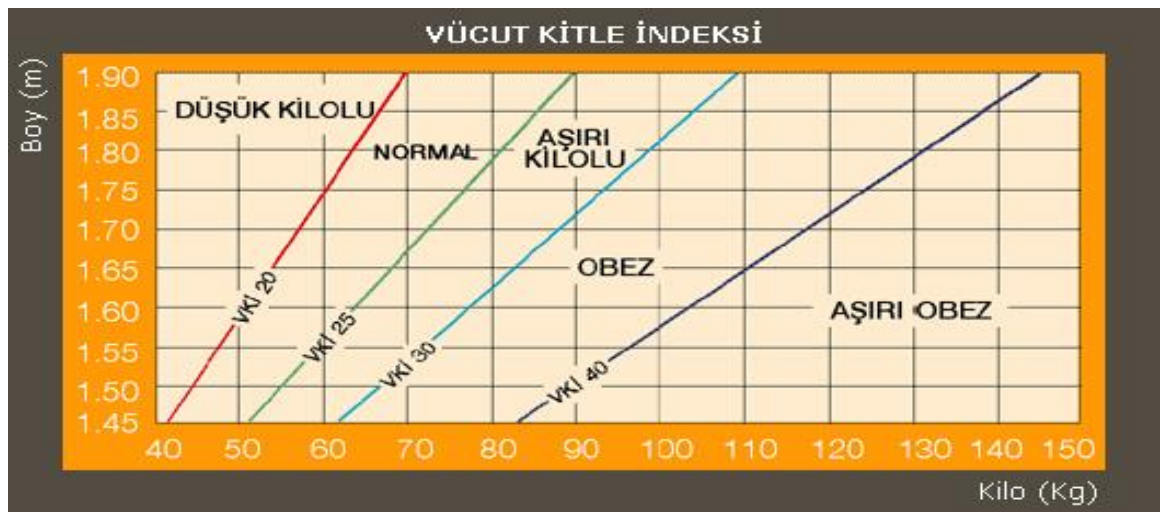
<i>VKI</i>	<i>Sınıflandırma</i>
< 19.9	Zayıf
19.9 – 24.9	Normal
25 – 29.9	Kilolu (Preobez)
30 – 34.9	Sınıf I Obez
35 – 39.9	Sınıf II Obez
>39.9	Sınıf III Obez

Tablo 2-2:*Dünya Sağlık Örgütü'nün VKİ'yi kullanarak aşırı kiloyu ve obeziteyi tanımladığı sınıflandırma

Vücut Kitle Indexi kişinin kilosunun boyunun karesine bölünmesi ile hesaplanır.

$$VKİ = \text{Kilogram} / \text{Metre}^2$$

Önemli olan “sağlıklı kilonun” ne olduğunun anlaşılmasıdır. Başka tanımlamalar olsa da sağlıklı kilo 20 yaş ve üzeri tüm popülasyon için VKİ'nin 19-25 arasında olması olarak tanımlanır. (Tablo 2-2) Genel olarak ta obezite VKİ'nin 30 ve üzerinde olması olarak tanımlanır. (Şekil 2-3)



Şekil 2-3: Vücut Kitle İndeksi grafiği

Asya toplumlarında Kafkaslara göre düşük VKİ de daha fazla sağlık sorunları gelişmiştir. Bazı uluslar obeziteyi kendi ülkeleri için tekrar tanımlamışlardır; Japonlar obeziteyi $VKI > 25^{[56]}$, Çinliler ise $VKI > 28^{[57]}$ olarak tanımlamışlardır.

2.1.5. Sağlık Üzerine Etkileri

Obezite sadece kozmetik bir sorun olmayıp kişinin sağlığı üzerine direk olumsuz etkileri bulunan bir durumdur. Amerika’da her yıl yaklaşık 300000 ölüm doğrudan obezite ile ilişkilendirilmektedir ve bunların %80 den fazlasının VKİ 30’un üzerindedir. VKİ 40’ın üzerinde olan hastaların beklenen yaşam süreleri erkeklerde yaklaşık 20 yıl, kadınlarda ise yaklaşık 5 yıl azalmaktadır. Beklenen ömrü azaltmasının yanı sıra birçok kronik hastalığın gelişme riskini arttırmaktadır. Bunların en başında, insülin direnci, tip 2 diyabet, hipertansiyon, yüksek kolesterol, inme, kalp krizi, kalp yetmezliği, kanser, safra kesesi taşı, gut ya da gut artriti, osteoartrit ve uyku apnesi^[58].

Peki, obeziteye sebep olan şey nedir? Temel sebep, kalori alımı ile enerji tüketimi arasındaki dengenin bozulmasıdır. Yani kişi yaktığından daha fazla kalori alırsa kişi kilo alır, aldığı kaloriden fazlasını yakarsa kişi kilo kaybeder. Bu sebeple temel sorun aşırı yeme ve fiziksel aktivite azlığıdır^[59]. Ancak elbette ki tek sebep bu değildir. Bunların temelinde de genetik faktörler, metabolizma, çevre, davranışlar ve kültür gibi faktörler yatmaktadır. Bu faktörleri biraz açmak gerekirse;

Genetik, Kişinin ebeveynlerinden bir ya da ikisi obez ise kişide obezite gelişme ihtimali söz konusudur. Genetik ayrıca yağ ayarlamasında sorumlu hormonları da etkiler^[59]. Mesela obezitenin genetik sebeplerinden birisi leptin eksikliğidir. Leptin plasenta ve yağ hücrelerinde sentezlenen bir hormondur. Bu hormon vücut yağ depoları dolu olduğu zaman beyne daha az yemesi için sinyal taşıyarak kiloyu kontrol altında tutar. Eğer herhangi bir sebepten vücut yeterli leptin üretemezse beyne az yemesi için sinyal gitmez ve obezite oluşur. Etnik kimliğin de kilo alımı üzerine etkisi vardır. Bunun sebebi genetik te olabilir, çevre ve kültür farklılıkları da olabilir. Benzer şekilde yine genetik ile alakalı olabilecek çocukluk kilosuz fazla olanların yetişkin hayatta da diğer yetişkinlere göre daha kilolu olacağı bilinmekte. Yine bunda genetik faktörler rol alabileceği gibi, beslenme alışkanlıkları ve çevrenin etkisi de olabilir^[52].

Aşırı yeme ve yeme sıklığının azalması özellikle alınan ürünlerde yağ oranı yüksek ise kilo alımı söz konusu olur. Fast food, kızartmalar, şekerli gıdalar gibi yağ

veya şeker oranı yüksek olan gıdaların enerji yoğunluğu fazladır. Aşırı yemenin aksine sık yemek yiyenlerin seyrek yemek yiyenlere nazaran kilosunu normal seviyelerde tutma oranı daha yüksek. Bilim adamları ufak öğünler ile günde 4-5 kez yemek yiyenlerin seyrek yemek yiyenlere oranla kolesterol seviyelerinin daha düşük olduğu ve kan şeker seviyelerinin daha stabil olduğunu tespit etmişlerdir^[52].

Düşük metabolizma hızı, Kas dokuları diğer dokulara oranla daha fazla kalori harcarlar. Erkeklerde kadınlara oranla daha fazla kas olduğundan erkeklerin metabolizma hızı kadınlara göre daha yüksektir, bu sebeple erkekler daha hızlı kilo verirler. Aynı şekilde yaş ile birlikte kas kaybı arttığından yaş ilerledikçe metabolizma hızımız azalır ve bu yüzden yaş ile birlikte dikkat edilmediği takdirde kilo alımı artar^[52].

Fiziksel in aktivite, sedanter kişiler aktif kişilere göre daha az kalori yakarlar ve fiziksel in aktivite her iki cinsten de ciddi manada kilo alımı ile ilişkilidir^[52].

İlaçlar, özellikle antidepresan ilaçlar, antikonvulzan ilaçlar, çoğu kortikosteroidler hatta bazı hipertansiyon ilaçları kilo alımına sebep olabilir. Bunların her birinin etki mekanizması birbirinden farklıdır. Bir kısmı iştah arttırırken bir kısmı kalori yakımını azaltarak etki ederler. İlaçlar olduğu kadar bir takım hastalıkların da obezite üzerine etkileri vardır. Mesela hipotiroidizm ve insülin direnci gibi^[52].

Psikolojik faktörler, Herkeste olmasa da bazı insanlarda duyguların yeme alışkanlığı üzerine ciddi etkisi vardır. Sıkıntı, stres, üzüntü gibi durumlarda birçok kişi de aşırı yeme durumu ortaya çıkabilmekte^[52].

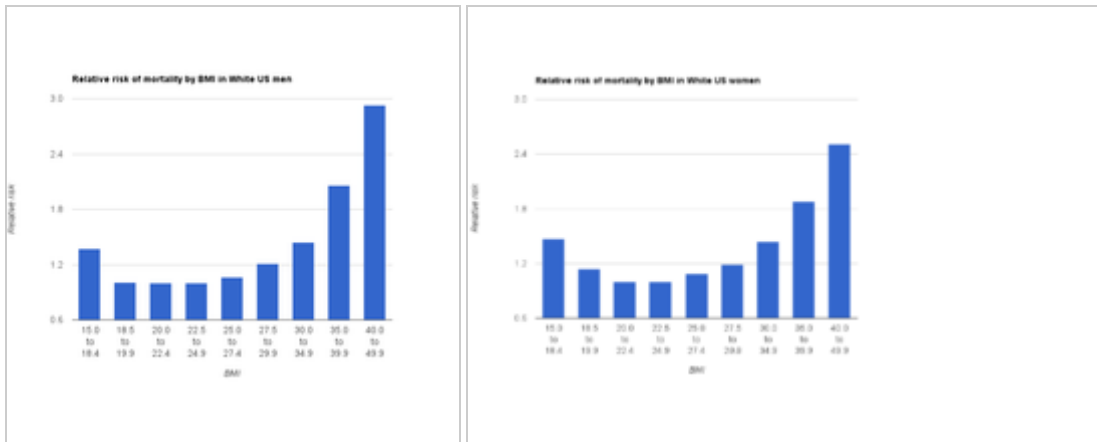
Peki, önemli olan sadece kişinin ne kadar kilolu olduğu mu, yoksa bu fazla kiloya sebep olan yağın lokalizasyonları da önem arz ediyor mu? Elbette önemli. Yapısal olarak erkekler ve kadınlar arasında da yağ dağılımı farklılıklar göstermekte. Genel olarak kadınlarda yağ birikimi kalça ve basen bölgelerinde toplanır ki bu yerleşimden dolayı “armut” şekli denilmektedir. Erkeklerde ise daha ziyade göbek çevresinde bir toplanma gözlenir ve bu da “elma” şekli olarak adlandırılmaktadır. Elma şeklinde kilo alımı olanlarda obeziteye bağlı gelişen hastalıklar çok daha sık görülmektedir. Bu sebeple obezite tedavisinde sadece VKİ değil aynı zamanda bel kalça oranı da son derece önemlidir. Bu oranı hesaplama belin en ince noktası ile kalçanın en geniş olduğu noktalar arası oranlar alınır^[52].

Obezite mental ve fiziksel birçok durumun riskini artırır. Bu komorbiditeler genellikle, DM tip 2, hipertansiyon hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi^[60] gibi tıbbi hastalıkların birleşiminden oluşan metabolik sendrom^[21] içinde gösterilir.

Komplikasyonlar direk Obezite kaynaklı da olabilir yada indirekt olarak fakir diyet yada sedanter yaşama ile aynı sebepleri taşıyan mekanizmalar kaynaklı olabilir. Obezite ve spesifik durumlar arasındaki bağlantının gücü değişkendir. En güçlü bağlantılardan biri Tip 2 DM iledir. Vücut yağı fazlası erkeklerde %64 kadınlarda % 77 diabetes ile ilişkilidir^[61].

Sağlık sonuçları iki geniş kategoriye ayrılır; yağ kütlelerinin artışına bağlı olanlar (osteoartrit ve obstrüktif uyku apnesi gibi) ve yağ hücresi artışına bağlı olanlar (diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer gibi)^[21,62]. Vücut yağ artışı vücudun insüline verdiği yanıtı değiştirir, insülin rezistansına sebep olur. Ayrıca artmış yağ proinflatuvar^[63,64] ve protrombotik^[62,65] bir durum yaratır.

Obezite tüm dünyada önlenebilir ölüm sebeplerinin başında gelmektedir. Geniş ölçekli yapılan Amerikan ve Avrupa çalışmalarında sigara içmeyen insanlarda en düşük ölüm riski VKİ 20 – 25 kg/m² ^[66,67] sigara içenlerde ise 24-27 kg/m² olarak bulunmuştur^[68,69]. 16 yıllık bir zaman dilimi sonucunda BMI'si 32'nin üzerinde olan kadınlarda ölüm riskinin ikiye katlandığı tespit edilmiştir^[70]. (Şekil 2-4) Ortalama olarak Obezite beklenen ömrü 6-7 yıl kadar azaltmakta^[21]. 30-35 arasındaki Obezite beklenen yaşam süresini yaklaşık 2-4 yıl kısaltırken^[67], BMI>40 olan ciddi obezite de bu süre 10 yıla kadar çıkmakta.^[67]



Şekil 2-4: Amerika'da hiç sigara içmemiş beyaz erkekler(solda) ile kadınlarda(sağda) BMI ile artan rölatif ölüm riski^[66]

2.1.6. Yaşam Paradoxu

Her ne kadar obezitenin genel toplum sağlığı üzerine etkileri negatif olsa da, bir takım alt gruplarda artmış BMI sağlık sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir, bu fenomen Obezite yaşam paradoxu olarak bilinir^[71]. Bu paradox ilk olarak 1999 yılında hemodiyalize giren obez hastalarda tanımlanmıştır^[71] ve daha sonraları bu durum kalp yetmezliğinde ve periferik arter hastalığında da bulunmuştur^[72].

BMI 30-34.9 arasında olan kalp yetmezliği bulunan hastaların mortalitesi normal kilolulara göre daha düşüktür. Bu durum insanların hasta oldukça kilo verdiği duruma atfedilmiştir^[73]. Benzer bulgular diğer başka kalp hastalıklarında da tespit edilmiştir. Sınıf I obez kalp hastaları normal kilolu kalp hastalarına göre daha fazla kalp problemi yaşamazlar. Ayrıca CABG sonrası mortalite oranları da obezlerde daha fazladır diye bir şey söz konusu değildir^[74]. Yapılan bir çalışma kalp problemi yaşayan obez hastaların tedavisinin daha agresif bir şekilde yapıldığından ötürü bu insanların tedaviye yanıtının daha iyi olabileceği bulunmuştur^[75].

2.1.7. Obeziteye Yaklaşım

Obeziteye yaklaşımda öncelikle bilinmesi gereken iki şey var, birincisi obeziteye yol açan sebepler nelerdir? İkincisi obezitenin sonuçları nelerdir. Bu iki sorunun cevabı bilinmedikçe bu kronik sorunun çözümüne ulaşamaz.

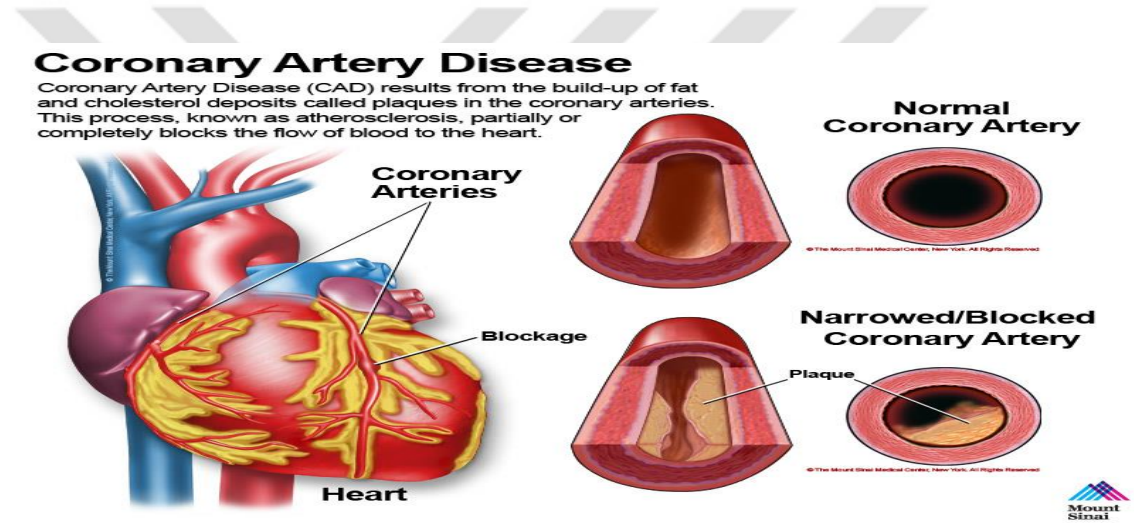
Unutulmamalıdır ki obezite tedavisi kısa sürede yapılamaz, bu hayat boyu sürecek bir süreçtir. Bu uzun sürecin ilk adımı ise başlangıç kilosunun %5-10'unun kaybedilip sürece aynı şekilde devam etmektir. Ki bu %5-10'luk kilo kaybı kan basıncını düşürecek, kan kolesterol seviyesini azaltacak, tip 2 diyabet gelişim riskini azaltacak, inme riskini azaltacak, kalp hastalığından dolayı oluşan komplikasyonları azaltacak ve toplamda mortaliteyi azaltacak. Önemli olan "ideal kilo" ya ulaşmak değil, "sağlıklı kilo" ya ulaşmak olmalı.

Bu bağlamda obezite ile savaşta yapılması gerekenler fiziksel aktivitelerin artırılması, diyet programına başlanması, gerekli ise ilaç tedavisinin başlanması eğer bunlar yeterli olmazsa cerrahi tedavi düşünülmeli.

2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI

Aterosklerotik kalp hastalığı^[76], koroner kalp hastalığı^[77] yada iskemik kalp hastalığı^[78] olarak ta bilinen koroner arter hastalığı kalp hastalığının en sık görülen şekli olup, kalp krizinin sebebidir^[79]. Hastalığın temel sebebi kalbi besleyen damarların iç duvarında plakların oluşması ve oluşan bu plaklar sayesinde damar lümeninin daralarak kalbe giden kan miktarının azalmasıdır.

Aterosklerotik kalp hastalığı 2012 yılı itibarı ile dünyada ölümlerin en sık sebebi^[80] olup, hastane yatışlarının da en önemli sebebidir^[81]. (Şekil 2-5)



Şekil 2-5: Koroner Arter Hastalığı

Hastalığın semptom ve işaretleri genelde hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar. Hastaların çoğunda koroner arter hastalığı yıllarca her hangi bir semptom vermez. Ta ki genelde hastalığın ilk semptomu olan ani kalp krizi ortaya çıkana kadar. Stabil iskemik kalp hastalığının en önemli semptomu angina denenen efor ile ortaya çıkan karakteristik göğüs ağrısıdır ve bu ağrı kişinin efor kapasitesini ciddi manada azaltır. Stabil olmayan iskemik kalp hastalığı kendisini istirahatte ortaya çıkan göğüs ağrısı ya da çok hızlı bir şekilde kötüleşen angina ile gösterir^[82].

Damar lümenindeki daralma yaş, sigara kullanımı, yüksek kolesterol seviyeleri, diyabet hastalığı, yüksek kan basıncı ile artar ve erkeklerde kadınlara göre görülme sıklığı daha fazladır^[83]. Aynı zamanda akrabalarında da koroner arter hastalığı bulunanlarda bu hastalığa yakalanma riski daha fazladır.

Stabil olmayan iskemik kalp hastalığının bir başka sebebi de koroner vazospazmdir^[84] bu durumda genelde prizmetal angina olarak adlandırılır^[85].

Koroner arter hastalığının tanısı elektrokardiyogram, kanda bakılan kalp markerları, efor testi veya koroner anjiyografi ile konulur. Semptom, riskler ve damarlarda oluşmuş hastalığın durumuna göre tedavi seçeneği belirlenir. Bu tedavi modaliteleri, medikal takip, anjiyoplasti veya koroner arter bypass cerrahisi olabilir.

2.2.1. Belirti ve Semptomlar

Özellikle fiziksel aktivite veya ağır yemek yeme sonrası ortaya çıkan angina, koroner arter hastalığının en önemli belirtilerinden biridir. Bunun dışında çarpıntı ve soğuk terleme şeklinde belirtileri de olabilir. Bu semptomları istirahat halinde gelmesi, sıklığının ve karakterinin artması durumun stabil olmayan angina ile ilerlemiş olduğunun göstergesidir. Bu ağrı zaman zaman özellikle sol kol olmak üzere kollara, sırtta ve çeneye doğru yayılım gösterebilir. Bu noktada unutulmaması gereken Unstabil anginanın kalp krizine ilerleyebileceğidir. Genel kanı olarak ta 20 dakikadan uzun süren ağrılar miyokard enfarktüsü için karakteristiktir.

2.2.2. Risk faktörleri

Koroner arter hastalığının iyi tanımlanmış çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. En yaygın risk faktörleri sigara kullanımı, aile öyküsü, hipertansiyon, obezite, diyabet, yüksek oranda alkol tüketimi, sedanter yaşam, stres ve hiperlipidemidir^[86]. (Tablo 2-3) Vakaların yaklaşık %54'ü sigara kullanımı, %20 si obezite ile ilişkilendirilmiş olup egzersiz yapmayanların oranı %7-12 civarı bulunmuştur^[87,88].

İş stresinin risk faktörleri üzerine etkisinin oranı yaklaşık %3 ile düşük tespit edilmiştir^[87]. İş stresi olmayan kadınlarda damar çaplarında artış tespit edilmiş olup bununda ateroskleroz gelişimini azalttığı görülmüştür^[89]. Bunun tam aksine iş stresi yoğun olan kadınlarda damar çaplarının azaldığı ve bunun da hastalığın seyrini önemli oranda arttırdığı görülmüş^[89]. Bununla birlikte tip a kişilik yapısında olanlarda ateroskleroz gelişme riski yüksek oranda bulunmuştur^[90].

Risk faktörleri genelde iki sınıf altında incelenmektedir, değiştirilemez (yaş erkekte 60'ın üstünde kadında 65'in üstünde olması^[92], cinsiyet, aile hikayesi gibi)

faktörler ve değiştirilebilir (sigara içimi, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi ve özelliklede serum LDL konsantrasyonları^[91] obezite gibi) faktörler.

ATP III ve TKD 2002 kılavuzu KAH majör risk faktörleri	
Pozitif risk faktörleri	Negatif risk faktörü
- Yaş - Erkek ≥ 45 y - Kadın ≥ 55 y* - Ailede KKH: Birinci derece akrabalarda miyokard infarktüsü veya ani kalp ölümü - Erkek < 55 y - Kadın < 65 y - Hiperkolesterolemi: - Total kolesterol ≥ 200 mg/dl - LDL kolesterol ≥ 130 mg/dl - Sigara - Hipertansiyon: KB $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı - Düşük HDL kolesterol: < 35 mg/dl $\rightarrow$ < 40 mg/dl - Diyabetes mellitus $\rightarrow$ KAH eşdeğeri	HDL kolesterol: ≥ 60 mg/dl
*Veya erken menopoz; KAH: Koroner arter hastalığı; KKH: Koroner kalp hastalığı; KB: Kan basıncı.	

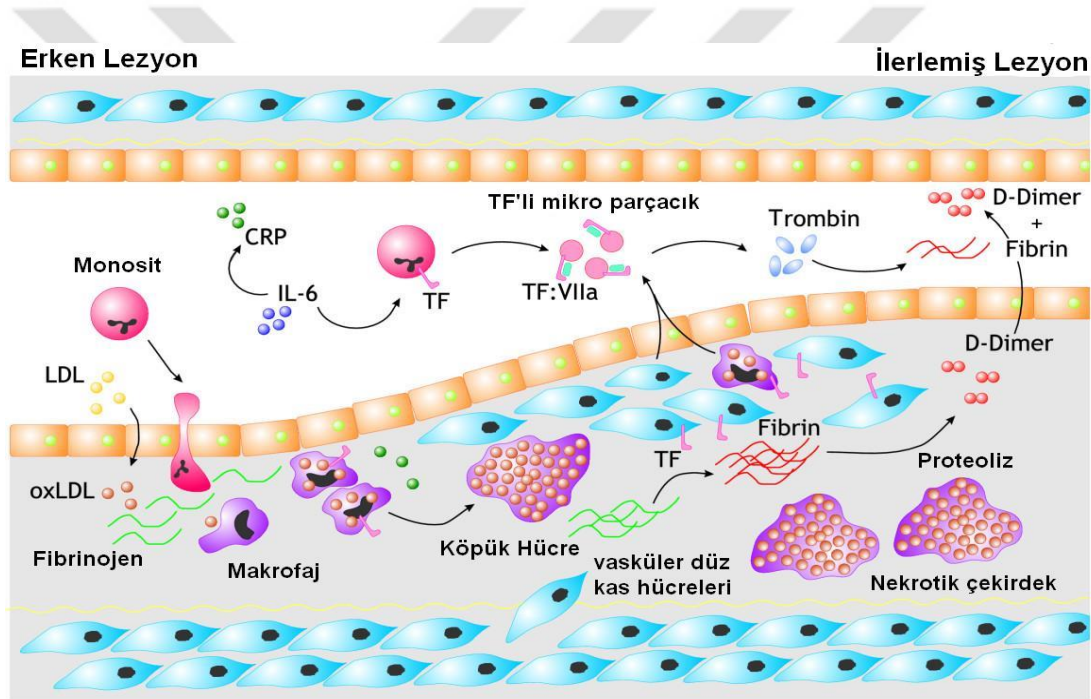
Tablo 2-3: ATP III ve TKD 2002 kılavuzu KAH majör risk faktörleri

2.2.3. Patogeneze

Tipik olarak koroner arter hastalığı kalp kasını besleyen damarlarda ateroskleroz gelişmesi sonucu oluşur. Ateroskleroz ile atar damarın iç tabakasında kalsiyum, yağ ve anormal İnflamatuvar hücreler içeren plak oluşturmak üzere sertleşme, katılaşma ve şişme meydana gelir.

Ateroskleroz genellikle herhangi bir klinik semptom vermeden yıllar önce başlamış multifaktöriyel bir hastalık olup, hiperlipoproteinemi, yüksek kolesterolli diyet, sigara ve diyabet gibi bir çok risk faktörüne bağlı olarak gelişebilir^[93]. Benzer patogeneze mekanizmalara bağlı olarak oluşmalar da klinik olarak ortaya çıkışları plağın bulunduğu bölgeye göre değişmektedir. Klinik hadiseler, iskemik kalp hastalığı(koroner damarlarda), tıkalıcı tipte arter hastalığı(periferik damarlarda), inme(serebral damarlarda), böbrek yetmezliği(renal arterlerde) ve aort anevrizması gibi tüm arterleri ilgilendiren sonuçlar olarak ortaya çıkabilir^[94].

Aterosklerozun ilk basamağı, damar duvarında LDL-C'nin oksidasyonu ve birikimine sebep olan endotelial hasar ve disfonksiyondur. Kandaki monositler subendotelial intima tabakasına geçip makrofajlara dönüşürler ki bunlar da aterosklerotik plağın lipid çekirdeğini oluşturmak üzere lipid biriktirirler. Trombotik ve İnflamatuvar süreçler aterosklerotik lezyon oluşumunun merkezinde yer alırlar^[95]. İnflamatuvar medyatörler ve sitokinlerin üretimi, plağın büyümesini ve fibröz kepin oluşmasını sağlayan, hücre göçünü ve damarın intima tabakasındaki düz kas hücrelerinin çoğalmasını stimüle edip, elastin ve kollajen gibi ekstraselüler matriks moleküllerinin birikmesini sağlarlar ve lümen daralmış olur.



Şekil 2-6: LDL'nin damar intimasında oksitlenmesi sonucu (okside LDL) oluşur ve bu da aterom oluşumunun ilk adımıdır. Endotel hücreler okside LDL tarafından uyarılır ve kandaki monositler bu Alana göç edip damar duvarına girer. Avcı reseptörler tarafından kümelenmiş okside LDL'ler hücre içine alınır ve monositler makrofajlara dönüşerek köpük hücreler oluşur. Bu adımdan sonar damar düz kas hücreleri uyarılır ve bunların çoğalmasına neden olur. Daha sonar düz kas hücreleri ve makrofajların yüzeyinde doku faktörü belirir ve birikmiş fibrin 'in fibrinojene dönüşmesine neden olur.

Sonuçta fibröz kep zayıflar ve yırtılır ve bunun sonucu olarak ta altta yatan trombojenik dokular açığa çıkmış olur. Plak yırtılması daha fazla trombüs oluşumuna sebep olup daha fazla inflamatuvar mediatör salınmasını sağlar ve bu süreç sonunda da aterosklerotik lezyonun daha da ilerlemesini sağlayabilir ve nihayetinde de ilerleyen damar lümen daralması oluşur. (ŞEKİL 2-6) Bu plak rüptürünün en dramatik sonucu ise miyokard enfarktüsü, iskemik inme veya periferik dokularda kritik iskemiye sebep olan arteriyel tıkanmadır^[132,95]

İnflamatuvar süreç aterosklerozun, plak rüptürünün akut iskemik olaylara sebep olması dahil, tüm aşamalarında merkezi bir rol oynar^[95] ki bunun da en büyük kanıtı bir inflamatuvar marker olan C-reaktif protein ile kardiyovasküler olay gelişimi arasındaki önemli ilişkidir^[96]. Ancak CRP inflamasyonun spesifik olmayan bir markeridir ve bu sebeple aterosklerozun patogenezinde doğrudan rolü olup olmadığını tartışma konusu olmaya devam etmektedir^[97].

Endotel disfonksiyonu, endotel kan ve diğer dokular arasında yer alan biyolojik bir arabirimdir. Kesintisiz bir yapısı olan tek katmanlı endotel potansiyel trombojenik olan subendotelyal doku ile kan arasında trombositlere dirençli bir katman oluşturmaktadır. Aynı zamanda endotel dolaşım sisteminde büyüme, hemostaz ve inflamasyonu da ayarlar. Endotelyal vasodilatatör disfonksiyon aterosklerozun ilk basamağı olup prensip olarak endotel kaynaklı nitrik oksit kaybı ile oluşur^[98].

Endotel disfonksiyonu hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımını da içeren birçok risk faktörü ile ilişkilidir. Özellikle endotel disfonksiyonu okside LDL tarafından indüklenmektedir ve bir bakıma son ortak yol olarak kabul edilebilir^[99]. Bu durum diyet veya statin tedavisi ile hiperlipidemiye düzeltmek şartı ile veya yüksek doz vitamin C gibi anti oksidanlar^[100,101] ile iyileştirilebilir ki bu da anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri^[102] ile nitrik oksidin biyo-uygunluğunu artırır^[213,103]

Enflamasyon, aterosklerotik lezyonlardaki enflamasyonun rolü yapılan ilk histolojik çalışmalardan itibaren belirtilmektedir ve aterosklerozun patogenezinin anlamada enflamasyon merkezi rol oynamaktadır^[130,212]. Okside LDL tarafından modifiye edilmiş makrofajlar tarafından çok çeşitli inflamatuvar madde, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanır^[105,106] Bunların da en başında serum CRP, Lp-PLA2, sitokinler, lökosit aktivasyonu ve toll-like reseptörler gelmektedir.

Dislipidemi, Ateroskleroz gelişiminde lipid anormalliklerinin son derece kritik rolü vardır^[106,107,108]. Özellikle yüksek LDL kolesterol seviyeleri^[107,108] ile düşük HDL kolesterol seviyeleri ateroskleroz için önemli risk faktörleridir. LDL aterosklerotik plakta köpük hücre içinde birikir^[109]. LDL'nin makrofaj içine alınması başlangıçta LDL kaynaklı endotel hasarının önüne geçilebilmesi için oluşan bir cevaptır ancak köpük hücrelerdeki kolesterol birikimi bir süre sonra hücresel proteaz, inflamatuvar sitokin ve protrombotik moleküllerin salınmasına sebep olan mitokondri hasarına, apoptoza ve nekroza sebep olmakta^[110]. Bunun dışında okside LDL endotel hücre hasarına yol açar^[111] ve makrofajlardan sitokin ve benzeri moleküllerin salımına yol açıp trombosit agregasyonuna sebep olur. LDL'nin aksine HDL ters kolesterol transportu, endotel fonksiyonunun korunması ve trombositlere karşı koruyucu etkisi olan antiaterojenik özellikleri vardır.

Hipertansiyon, hipertansiyon özellikle koroner ve serebral dolaşımındaki aterosklerozun majör risk faktörlerindendir^[112,113]. Atar damar duvar gerilimini arttırıp onarım sürecini bozup anevrizma oluşumuna sebep olur^[208].

Sigara, sigara içimi endotel disfonksiyonundan akut klinik olaylara kadar aterosklerozun tüm fazlarını etkileyen majör risk faktörlerinden biridir^[112,113]. Sigara dumanına maruz kalma nitrik oksit üzerinden endotel bağımlı dilatasyonunu bozar. Aynı zamanda sigara içimi hem erkek hem de kadınlarda CRP, IL6 ve TNF alfa gibi çeşitli inflamasyon markerlarının artışı ile alakalıdır^[114,115]. Ayrıca sigara içimi trombosit kaynaklı NO uygunluğunu azaltıp, eksojen NO'ye karşı trombosit hassasiyetini azaltır^[116,117], fibrinojen seviyelerini arttırır^[118,119], ve fibrinolizi azaltır^[120]. Sigara içimi LDL'nin oksidatif modifikasyonunu arttırır^[121] ve LDL oksidasyonuna karşı koruyan paraoksanaz enziminin plazma aktivasyonunu azaltır^[122].

Diyabet, diyabet ilişkili dislipidemisinin aterojenik etkilerinin yanı sıra yüksek insülin seviyelerinin atar damar hastalıklarının gelişiminde önemli rol oynadığına dair birçok klinik ve deneysel çalışma vardır^[123,124]. Makrofajların IR substrat 1(IR1) ve glikoz transporter tip 4(GLUT4) hariç çok fazla insülin sinyalizasyon molekülünü eksprese ettikleri bilinir^[125,126]. Ateroskleroz ve tip 2 diyabet benzer patolojik mekanizmaları paylaşırlar. Her ikisinde de MCP-1 ve IL6 gibi sitokinlerin artışı söz konusudur^[127].

2.2.4. Tanı

Semptomu olan hastalarda stres ekokardiyografi tıkalıcı tipte koroner arter hastalığı tanısı için kullanılabilir^[128]. Semptomu olmayan yada koroner arter hastalığı açısından düşük risk grubunda bulunanlara ekokardiyografi yapmaya gerek yoktur^[128]. Koroner arter hastalığı invaziv girişim yada stres testleri yapılmadan tanı koyulması son derece zor bir hastalıktır.

Koroner arter hastalığı şüphesi bulunan hastalara yapılabilecek testler; elektrokardiyogram (EKG), stres test – egzersiz EKG, miyokard sintigrafisi, ekokardiyografi (EKO), koroner anjiyografi, intravasküler ultrason, manyetik rezonans görüntüleme (MRI)'dir. Bunlar içinde de her halükarda ilk yapılacak olan test, hem hızlı hem de girişim gerektirmemesi nedeni ile, EKG'dir.

2.2.5. Risk değerlendirme

Koroner arter hastalığını değerlendirmede farklı değişkenler kullanan birçok risk değerlendirme sistemi bulunmaktadır. Bunlardan en önemlilerinden biri Framingham Kalp Çalışmasında kullanılmış olan Framingham Skorlama sistemidir. Skor belirlemede temel olarak, yaş, cinsiyet, diyabet varlığı, total kolesterol seviyeleri, HDL kolesterol seviyeleri, tütün kullanımı ve sistolik kan basıncı düzeylerini kullanan bir sistemdir^[129]

2.2.6. Korunma

Koroner arter hastalığından korunmanın temelinde, egzersiz, obezite ile savaş, tansiyon kontrolü, sağlıklı diyet, kolesterol seviyelerinin düşürülmesi ve sigaranın bırakılması yer almaktadır. Korunmada ilaçlarda ancak egzersiz kadar etkilidir^[104]

Korunmada temel olan şey yaşam tarzının değiştirilmesi ya da düzenlenmesidir. Korunmadan kasıt ise sadece hastalığın başlamadan durdurulması değil, var olan hastalığın daha da ilerlemesinin engellenmesi de kapsamaktadır. Şöyle ki koroner arter hastalığı bulunan kişilerde düzenli aerobik mortalite riskini azaltmaktadır^[131].

2.2.7. Diyet

Düzenli egzersiz ve sıkı bir diyet programı ile koroner arter hastalığının kısmen de olsa geri dönülebilir olduğu belirtilmiştir^[209]. Yüksek lifli diyet te riski

düşürmektedir^[133]. Vejeteryanların kalp hastalığında hayatlarını kaybetme riski %24 daha düşüktür^[134].

Trans yağ tüketiminin aterosklerozun öncüsü olan endotel disfonksiyonuna sebep olduğu gösterilmiştir^[135]. Trans yağ asitlerinin tüketimi koroner arter hastalığı riskini artırdığı tespit edilmiştir^[136].

Omega 3 yağ asidi takviyelerinin kardiyovasküler hastalığı önlemede yararlı bir role sahip olduğu gösterilememiştir^[137,138].

Vitamin K2 alımının koroner arter hastalığı kaynaklı ölüm riskini azaltabileceği gösterilmiştir^[139].

2.2.8. Tedavi

Koroner arter hastalığı için temelde üç tedavi seçeneği bulunmaktadır^[140]. Vakanın durumuna göre bu seçeneklerden sadece biri seçilebileceği gibi üç seçenek birden tek hastada kullanılabilir. Bunlar, ilaç tedavisi, anjiyoplasti – stent ve koroner arter bypass ameliyatıdır.

2.2.9. Epidemiyoloji

2010 yılı itibarı ile koroner arter hastalığı dünya çapında yaklaşık 7 milyon insanın ölümü ile sonuçlanan en önemli ölüm sebebidir^[210]. Tüm yaşları etkileyebilen bir hastalık olmasına rağmen, her dekatta yaklaşık üç kat artan, yaşla birlikte giderek artan bir seyir gösterir^[80]. Erkekler kadınlardan daha çok etkilenirler^[80].

Koroner arter hastalığı Amerika Birleşik Devletlerinde, her yıl 600000 kişinin ölümü ile sonuçlanan, kadın ve erkeklerdeki en önemli ölüm sebebidir^[141]. Mevcut gidişata göre Amerika'daki 40 yaş altı sağlıklı erkeklerin yarısında ve 45 yaş altı sağlıklı kadınların üçte birinde gelecekte koroner arter hastalığı gelişecektir.^[142] Amerika'da 20 yaş üstü kadın ve erkeklerin en sık sebebidir^[211].

2.3. ADİPONEKTİN

Adiponektin, gen transkript-1 (apM1) gen bölgesinde kodlanan, 244 aminoasit içeren, kollajen VIII, X, ve C1q ile karakteristik yapısal benzerlik gösteren bir glikoproteindir. Adiponektin, beyaz yağ dokusu, özellikle de visceral yağ dokusundan

salgılanan, 30 kDA ağırlığında sitokin yapısında GBP-28, AdipoQ ve Acrp30 olarak ta bilinen bir proteindir. Dört bölgeden oluşmaktadır. İlk bölümü hormonu hedef alıp sekresyonun hücre dışına olmasını sağlayan kısa sinyal dizisidir. İkinci bölge türler arası değişkenlik gösteren kısa bölümdür. Üçüncü bölge kollajen proteinlerine benzerlik gösteren 65 amino asitlik bölgedir. Dördüncü ve son bölge ise globuler etki alanıdır. ^[143]

Plazmada 2-25 ug/ml konsantrasyonunda bulunan adiponektin, salgılandıktan sonra, plazmada kollajen I, III, V 'e bağlanır, fakat II ve IV 'e bağlanmaz. Adiponektin insülin duyarlılığını artırır, lipid profilini düzeltir, anti-İnflamatuvar, anti-aterosklerotik ve anti-apoptotik etkiler gösterebilmektedir.

2.3.1. Fonksiyonu

Adiponektin glikoz regülasyonu ve yağ asidi katabolizması gibi birçok metabolik süreci düzenleyen protein yapıda bir hormondur^[144]. Adiponektin özellikle yağ dokudan ve gebelikte plasentadan^[145] kan dolaşımına salgılanan plasmada diğer birçok hormona oranla fazla bulunan bir hormondur. Hormonun seviyeleri erişkinde vücut yağ oranı ile ters orantılı^[146] olmakla birlikte bu ilişki infantlarda ve çocuklarda net değildir.

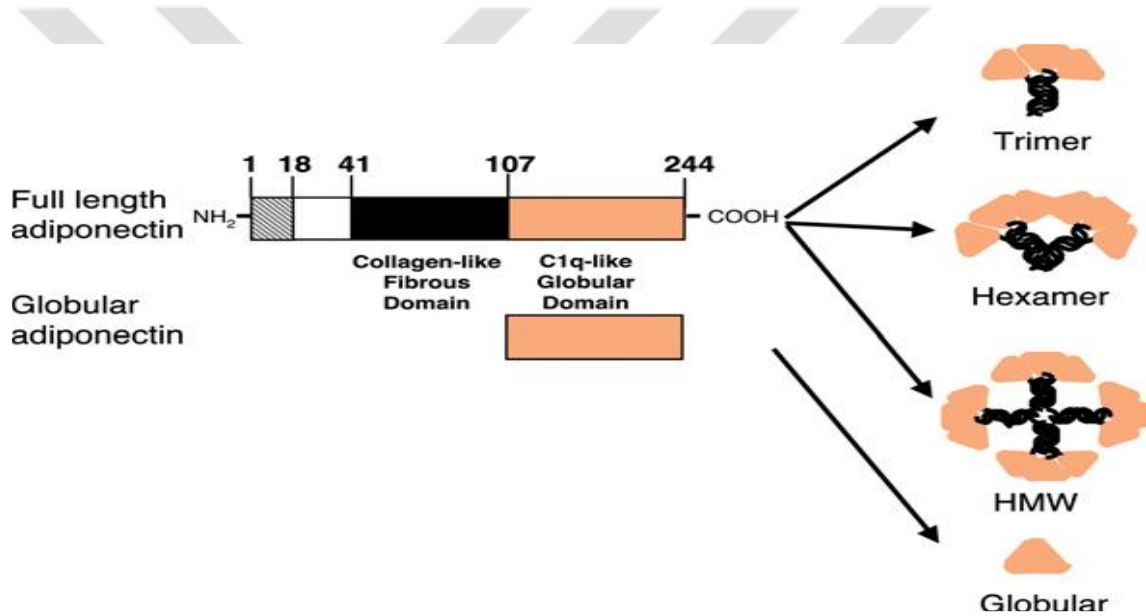
Yüksek adiponektin seviyesi bulunan transgenik fareler bozulmuş adiposit farklılaşması gösterirler ve protein eşlenememesi ile ilişkili olarak yüksek enerji harcaması gösterirler.^[147]

Hormon tip 2 diyabet^[146], obezite, ateroskleroz^[144], alkolik olmayan karaciğer hastalığına sebep olabilen metabolik düzenlemelerin bastırılmasında rol oynar ve metabolik sendromun bağımsız bir risk faktörüdür^[148]. Leptin ile kombinasyon halindeki adiponektinin farelerde insülin rezistansını tamamen tersine çevirdiği gösterilmiştir.^[149]

Adiponektin aynı zamanda anti-hipertrofik etki gösterip iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruma sağlar^[150,151]

Adiponektin kan dolaşımına salınır ve buradaki oranı da tüm plazma proteinlerinin yaklaşık 0.01% kadarıdır(5-10 µg/mL). Plazma konsantrasyonları kadınlarda erkeklere oranla daha fazladır. Diyabetik olmayanlara kıyasla diyabetik kişilerde adiponektin seviyeleri azalmış durumdadır. Kilo kaybı dolaşımda bulunan miktarı ciddi oranda arttırmaktadır^[152].

Adiponektin otomatik olarak kendini daha büyük yapılar ile ilişkilendirir. İlk olarak üç adiponektin molekülü homotrimer oluşturmak üzere birbirine bağlanır. Bu trimerler birbirleri ile etkileşime devam ederek heksamer veya dodecamer oluştururlar. Plazma konsantrasyon seviyeleri gibi, yüksek mertebeli yapıların nisbi seviyelerinde de cinsel dimorfik olup, kadınlarda yüksek molekül ağırlıklı formlarının oranları yüksektir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, yüksek molekül ağırlıklı formlar biyolojik aktivite açısından glikoz hemostazı ile en alakalı formlardır.^[153] Yüksek molekül ağırlıklı adiponektinin benzer büyüklükteki total adiponektine göre diyabet açısından daha düşük bir risk oluşturduğu bulunmuştur.^[154]



Şekil 2-7. Adiponektinin yapısı ve etkileri

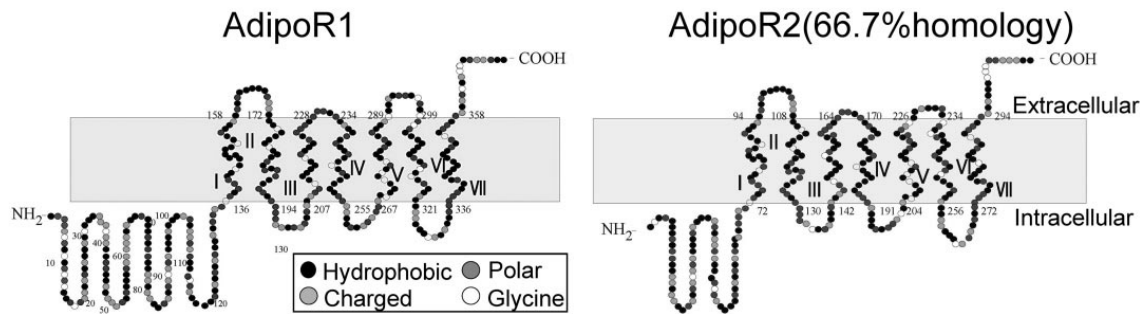
Tam uzunluktaki bir adiponektin, N-terminalinde kollajen benzeri fibröz domain ve C-termininde C1q-benzeri küresel bir domain içeren 244 amino asitten oluşmaktadır. Plazmada, tam uzunlukta adiponektin kollajen domain ile birleşir ve trimerler ve heksamerler gibi multimer kompleksler ve yüksek moleküler kitle formları oluşturur. Ayrıca globuler domainden oluşan adiponektinin küçük bir formu da plazmada çok az miktarda bulunmaktadır.^[166] (Şekil 2-7)

Adiponektin kilo azaltma etkilerinin bir kısmını beyin üzerinden gösterir. Bu etki Leptin mekanizmasına benzerdir^[155], ama iki hormon birbirlerini tamamlayıcı nitelikte etki gösterip aditif etkileri olur.

2.3.2. Reseptörler

Adiponektin bir takım reseptörlere bağlanır. Şimdiye kadar G protein reseptörlerine homolog iki reseptör ile cadhedrin ailesine benzer bir reseptör olmak üzere üç reseptörü tanımlanmıştır.^[156,157] Bunlar adiponektin reseptör 1 (ADİPO R1), adiponektin reseptör 2 (ADİPOR2) ve T-cadhedrin(T-Cad).

AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri yedi transmembran domaine sahipler ancak diğer G-protein çifti reseptörlerinden (GPCRs) yapısal ve fonksiyonel olarak farklıdır. AdipoR1 ve AdipoR2 de N terminal uç integral ve C terminal uç ise eksternaldir ki bu da bildirilen diğer tüm G protein çifti reseptörlerinin topolojisinin tersidir. (ŞEKİL 2-8)^[158]. AdipoR1 globuler adiponektin için yüksek affinite gösterip iskelet kasından yüksek miktarda sekrete edilmektedir. AdipoR2 ise ağırlıklı olarak karaciğerde üretilir ve bu reseptörün hem globuler adiponektine hem de tam uzunluktaki adiponektine karşı orta seviyeli affinitesi vardır.



Şekil 2-8: Adiponektin reseptörlerinin çeşitli dokulardaki ekspresyonu ile öngörülen yapısı. AdipoR1 özellikle iskelet kasında olmak üzere bir çok yerde eksprese edilirken, AdipoR2 özellikle fare karaciğerinden eksprese edilir.

Her iki reseptörde AMPK, PPAR α ve p38 MAPK (Mitojen aktive protein kinaz) gibi sinyal moleküllerini in vitro olarak aktive eder.^[159] Başka bir çalışma tip II diyabet aile hikayesi olsun yada olmasın diyabetik olmayan Meksiko-Amerikanlarda her iki reseptöründe ekspresyonunun insülin sensitivitesi ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir^[160].

Rosiglitazon ile uzun süreli tedavi gören tip II diyabetik hastalarda AdipoR1 ekspresyonunun adipoz dokuda upregüle olduğu ancak iskelet kasında ise down regüle olduğu görülmüştür^[161]. Diğer taraftan diyabetik olmayan ancak insülin direnci bulunanlara verilen 3 haftalık pioglitazon tedavisinin adipoz dokudaki AdipoR1 ve AdipoR2 ekspresyonunu değiştirmedeği görülmüştür^[162]. Bu iki çalışma arasındaki uyumsuzluk çalışılan popülasyon özelliklerine ya da tedavi süresine bağlı olabilir.

T-cadherin adiponektinin hekzamerik ya da yüksek molekül ağırlıklı formlarının reseptörü gibi çalışır^[163]. Çünkü T-cadherin glikozilfosfatidilinositol ile bağlanmış ekstraselüler bir proteindir ve tanımlanmamış sinyal reseptörleri için ko-reseptör olarak davranabilir.^[163]

Bunların vücutta farklı doku spesifikleri vardır ve çeşitli formlardaki adiponektinlere karşı farklı affiniteleri bulunmaktadır. Reseptörler önemli bir metabolik oran kontrol noktası olan hedef AMP kinazı etkiler. Sentezlenen reseptörler insülin seviyeleri ile ilişkilidir, diyabetik fare modellerinde özellikle iskelet kası ve adipoz dokuda miktarı azalır.^[164,165]

Her ne kadar reseptör mekanizmaları ve sinyal yolları tam olarak anlaşılmamış olsa da yeni adiponektin reseptör agonistleri veya PPAR α/γ agonistleri adiponektin seviyelerini veya doku hassasiyetlerini arttırabilir. Sonuç olarak reseptörler ile alakalı olarak diyebiliriz ki adiponektinin yapısına bağlı olarak hücre içi sinyal yollarında farklı tiplerdeki adiponektin reseptörleri rol oynaya bilir^[166].

2.3.3. Keşfi

İnsan homologunun en fazla transkript edildiği alan adipoz dokudur. Ancak adipoz dokudan sentezlenmesine rağmen beklenenin aksine adiponektin obezite de azalmış olarak tespit edilir^{[144][146][155]}. Bu ters regülasyonun sebebi hala tam olarak açıklanabilmiş değildir. Obezite ve tip II diyabetin genetik etkinliğini etkilediği düşünülen kromozom 3q27 bölgesinde lokalizedir. Adiponektinin farklı formlarının farelerde insülin kontrolünü, kan şekeri ve trigliserit seviyelerini iyileştirdiği görülmüştür.

Bu genin varyantları tip II diyabete yakınlık açısından araştırılmıştır.
[155][167][168][169][170][171]

2.3.4. Metabolik Etkileri

Adiponektin glukoneogeneziste azalır, glikoz uptakeinde artar^{[144][155][169]}, lipid katabolizmasında β -oksidasyonda^[155] ve trigliserit temizlenmesinde^[155] rol alır. Endotel disfonksiyonundan korunmada, insülin duyarlılığında, kilo kaybında, enerji metabolizmasının kontrolünde^[169] ve protein ayrışmasının upregülasyonunda etkileri vardır. ^[147]

Düşük seviyedeki adiponektinin(Hipoadiponektinemi) ise metabolik sendrom^[148] ve diyabetes mellitus^{[155][167][168][170][171]} gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür.

Adiponektinin ilk klinik çalışmasında obez bireylerde plazma düzeyleri ölçüldü. Bu ölçümler sonucunda ciddi manada adipoz dokudan salınıyor olmasına rağmen, şaşırtıcı biçimde obez bireylerde obez olmayanlara göre önemli miktarda düşük seviyelerde tespit edildi^[166,172]. Arita ve arkadaşları hem erkeklerde hem de kadınlarda adiponektinin plazma konsantrasyonları ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında negatif bir korelasyon olduğunu buldular^[172] Diğer kemirgen ve resus maymunları ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde ettiler^[173,174]. Bunun da ötesinde insanlarda her iki cinsiyette de plazma adiponektin konsantrasyonları visceral yağ alanları ile negatif korelasyondadır^[175] bu negatif korelasyon subkutan yağdokusundan ziyade visceral yağ doku ile alakalıdır^[176,177]

Yaş ve VKİ açısından düzeltilmiş kontrol grubuna nazaran koroner arter hastalığı (KAH) bulunan hastalarda plazma adiponektin seviyesi önemli ölçüde daha az bulunmuştur^[178]. Yapılan başka bir çalışmada VKİ ve kardiyovasküler risk açısından diğer faktörler eşitlendiğinde koroner arter hastalığı ve tip II diyabeti olan erkek hastalarda sadece diyabeti bulunan hastalara oranla adiponektin seviyelerinin çok daha düşük olduğu tespit edilmiştir. ^[179]

Yapılan prospektif çalışmalarda plazma adiponektin seviyeleri ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi gözler önüne sermektedir. (Tablo 2-4) Böbrek yetmezliği bulunan hastalar ile yapılan prospektif bir çalışmada gösterilmiştir ki yeni bir kardiyovasküler olay geçiren hastaların plazma adiponektin seviyeleri geçirmeyenlerin aksine daha düşüktür. ^[180] Plazma adiponektin seviyelerindeki her 1 $\mu\text{g/ml}$ 'lik artış risk %3 azalmakta^[180]. 6 yıl sürdürülen bir başka çalışmada yüksek adiponektin konsantrasyonları sağlıklı erkeklerde kalp krizi riski ile ilgili olarak düşük

risk göstermiştir.^[181] Bununda ötesinde yapılan diğer bir prospektif çalışma yüksek adiponektin seviyelerinin diyabeti bulunan erkek hastalarda dahi koroner arter hastalığı riskini azalttığı gösterilmiştir.^[182]

Hastalık	Çalışılan Popülasyon	İlişki Varlığı
Koroner Arter Hastalığı	Böbrek Yetmezlikli Hastalar	Var ^[32]
	Amerikalı Erkekler	Var* ^[33]
	Diyabetik Erkekler	Var* ^[34]
	Amerikan Yerlileri	Yok ^[41]
	İngiliz Kadınları	Yok ^[42]
	Pima Yerlileri	Var ^[43]
Tip II Diyabet	Japonlar	Var ^[44]
	Asya Yerlileri	Var ^[45]
	Yaşlı Koreliler	Var ^[47]

Tablo 2-4: Düşük plazma adiponektin seviyeleri (Hipoadiponektinemi) ile koroner arter hastalığı ve Tip II diyabet ilişkisi^[166]

*Kısmen HDL kolesterol değişimine bağlı.

Hipoadiponektinemi KAH ve hipertansiyon gibi obezite ile ilişkili komplikasyonlar için risk faktörüdür^[183,184,185,186]. Hipoadiponektinemi ayrıca insülin direncine^[187], bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyona, bozulmuş iskemi sebebi ile indüklenmiş neovaskülarizasyona^[188], tuzun indüklediği hipertansiyona^[189] ve diyastolik kalp yetmezliğine katkıda bulunur^[190]. Böylece adiponektin, muhtemelen anti-inflamatuvar etkisi ile, obezite ile ilişkili metabolik ve vasküler hastalıklara karşı koruyucu etkide rol oynar ve miyokard enflamasyonunu baskılayıcı ve apoptoz yeteneği ile kalbi iskemi-reperfüzyon hasarına karşı korur^[191]. Benzer şekilde adiponektin eksikliği de ventriküler hipertrofiyi ve sistolik kalp yetmezliğini artırır, deneysel aort daraltılması sonucu mortaliteyi artırır^[151,192]. Hipoadiponektinemi hipertansiyonun ilerlemesini de sağlar^[184], ancak bu mekanizmanın nasıl işlediği kesin değildir.

Diğer bir vaka kontrol çalışması akut koroner sendromlu ve akut miyokard enfarktüsli hastalarda adiponektin seviyelerini değerlendirdi.^[193,194] Çalışma başında kontrol grubunda akut miyokard enfarktüsli hastalara göre daha yüksek seviyede adiponektin konsantrasyonları bulunmuştur.^[193] Akut koroner sendromlu hastaların plazma adiponektin seviyeleri hem stabil angina pectorisi bulunan hastalara göre hem de kontrol grubuna göre daha düşüktü^[194]. Multiple regresyon analizi göstermiştir ki düşük adiponektin seviyeleri, sigara içimi ve açlık glikoz konsantrasyonlarının akut koroner sendromu insidansı ile bağımsız olarak alakalıdır.^[194]

C-reaktif protein(CRP) gibi akut faz reaktanları sistemik enflamasyonun güçlü göstergeleri ve koroner arter hastalığının bağımsız risk faktörleridir.^[195] Erkeklerde plazma adiponektin ve CRP seviyeleri arasında ciddi bir ters korelasyon bulunmaktadır^[196]. Başka bir çalışmada da kadınlarda CRP yükselmesi ile plazma adiponektin seviyelerinin azalması arasındaki ilişki gösterilmiştir^[197]. CRP seviyeleri vücut ağırlığı ve vücut yağ oranı ile korelasyon göstermektedir^[198]. Başka bir çalışma azalmış plazma adiponektin seviyelerinin akut miyokard enfarktüsünün erken evrelerindeki plazma CRP konsantrasyonları ile korelasyon içinde olduğunu göstermiştir^[193].

Bu tarz klinik çalışmalar, adiponektinin aterosklerotik hastalık gelişimi üzerinde anti-inflamatuvar ve anahtar düzenleyici rol oynadığını göstermektedir. Diğer taraftan iki ayrı çalışmada ise plazma adiponektin seviyeleri ile koroner arter hastalığı riski açısından ilişki bulunamamıştır^[199,200]. Bu tutarsızlıkların sebebi çalışılmış ve karşılaştırılmış olan popülasyonların özelliklerine bağlı olabilir.

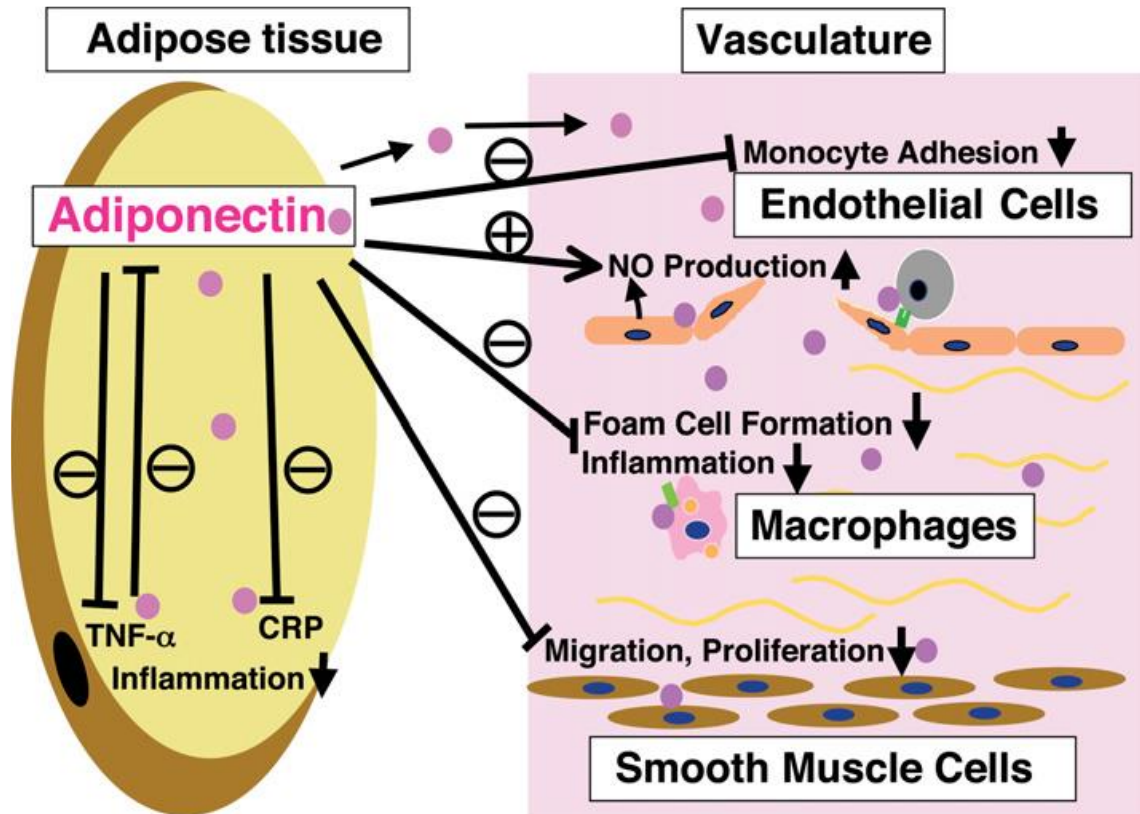
2.4. ADİPONEKTİN ve ATEROSKLEROZ

Adiponektinin yapısının kollajen VIII ve X gibi fibriler kollajen ailesine benzemesi dolayısı ile adiponektinin arterlerdeki diğer matriks komponentler ile etkileşime geçebileceğini göstermektedir. Katı faz bağlama deneylerinde adiponektin özellikle kollajen I, III ve V'e bağlanmaktadır^[201]. Nitekim sıçanlar ile yapılan immünohistokimyasal analizlerde, balon ile hasarlandırılmış damar duvarının sub endotelial tabakasında hızla adiponektin birikimi gözlemlendi^[201]. İnsanlarda adiponektin hasarlanmış aorta da birikir ancak, endotel hücre tabakası bozulmamış aterosklerotik

Lipid yüklü köpük hücrelerin birikimi ile devamındaki makrofaj ilişkili inflamasyon plak formasyonunu belirler ve aterosklerotik lezyonun stabilliğini etkiler. Çöpçü reseptör protein ailesi modifiye LDL'leri alarak lipid birikimi ile makrofaj köpük hücre formasyonuna katkıda bulunur. İnsan monosit hücrelerinden türetilen makrofaj kültürlerinde, adiponektin makrofaj SR-As (A sınıfı çöpçü reseptörler) ekspresyonunu baskılayarak intraselüler kolesterol ester içeriğini azaltır^[202]. İlaveten insan makrofajlarının adiponektin ile tedavi edilmesi fagositik aktiviteyi ve LPS(lipopolisakkarit) ile indüklenmiş TNF- α üretimini inhibe eder^[205]. Ayrıca Adiponektin IL-10 (interlökin 10) salgılanmasını ve sonrasında da TIMP-1 (metalloproteinaz doku inhibitör-1) üretimini arttırarak plak stabilizasyonunu arttırabilir^[206].

Büyüme faktörleri tarafından indüklenmiş VSMC (vasküler düz kas hücresi) de aterogeneze katkıda bulunabilir. VSMC kültürlerinde adiponektin PDGF-BB (Trombositten türemiş büyüme faktör-BB)'ye doğrudan bağlanarak VSMC proliferasyonunu ve migrasyonu baskılar ve genellikle VSMClerdeki büyüme hormonu tarafından uyarılmış ERK'ı(ekstraselüler sinyal ile düzenlenen kinaz) inhibe eder^[207]. Elde edilen bu in vitro veriler adiponektinin bir anti-inflamatuvar ve anti-proliferatif ajan gibi aterosklerozun ilerlemesini düzenlediğini göstermektedir.

Adipoz dokuda adiponektin TNF- α ve CRP üretimini baskılar, buna karşılık ta TNF- α adiponektin üretimini durdurur. Damar sisteminde adiponektin monositin EC lere adezyonunu, makrofajların köpük hücre formasyonunu ve VSMC migrasyonu ile proliferasyonunu engeller. Endotel hücrede adiponektin NO (Nitrik oksit) üretimini arttırıp vazodilatasyonu ve anjiogenezi düzenler^[166]. (Şekil 2-10).



Şekil 2-10: Adiponektinin anti aterojenik ve anti-inflamatuvar etkisi

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 SEÇİLEN ÖRNEKLERİN TANIMI

Istanbul Özel Bahçelievler Medicana Hastanesine ayaktan veya yatarak başvuran koroner arter hastalığı bulunan obez tanılı 71 hasta ve 51 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Hastaların klinik parametrelerine göre değerlendirilmeleri, kan örneklerinin sağlandığı klinik tarafından yapılmıştır.

Örneklemimizi oluşturan bireylerden kan örnekleri toplanırken konu hakkında aydınlatılarak çalışma öncesi yazılı onamları alındı. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Diğer klinik parametrelere ait ayrımlar yukarıda belirtilen klinik tarafından yapılmış olup, kan örnekleri bu birim tarafından sınıflandırılarak İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı'na gönderilmiştir.

Çalışmaya alınan hasta grubuna tanı amaçlı SCID-I ölçeğinden başka tarafımızdan yapılandırılmış Sosyo-Demografik Bilgi formu, Pozitif ve Negatif Sendrom ölçeği, Calgary Depresyon ölçeği ve SF-36 Yaşam Kalite ölçeği verilmiştir. Sağlıklı kontrol grubuna da hazırlanmış sosyo-demografik Bilgi formu ve tanı amaçlı SCID-NP ölçeği verilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunun organik veya ruhsal bir patolojisi bulunmamaktadır.

ADIPOQ, ADIPOR1 ve ADIPOR2 gen polimorfizmleri için, bireylerden DNA izolasyonu için 7-8 ml venöz kan 1 ml % 2'lik etilendimetiltetraasetik asit (EDTA) içeren, 15 ml'lik santrifüj tüplerine konulmuştur. DNA'lar, en geç bir gün içerisinde çalışılmak suretiyle elde edilmiş ve analiz edilmeye kadar + 4 °C'de saklanmıştır. 71 Obez Koroner Arter hastası ve 51 sağlıklı kontrolde AdipoQ, Adipo R1 ve Adipo R2 genine ait polimorfizm analizleri yapmak için Polimeraz Zincirleme Reaksiyonu (PZR), Restriksiyon Fragmanı Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) ve agaroz jel elektroforezi teknikleri kullanılmıştır.

3.1.1 Çalışmaya Alınma Ölçütleri

1. 18-65 yaş arası kadın ve erkek hastalar
2. KAH Tanısı konulmuş obez hastalar
3. En az ilkokul mezunu olmak

3.1.2 Çalışmaya Alınmama Ölçütleri

1. Morbid Obez Hastalar
2. Zeka Geriliği
3. Psikoaktif madde ve/veya alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığı olanlar
4. Serebral Damar Hastalığı Olanlar

3.2 KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

- Na₂EDTA (Sigma E-5134)
- Tris-Hidroklorid (Sigma T-7149)
- Tris Base (Sigma T-6066)
- Sodyum sitrat (Sigma S-4641)
- Borik Asit (Carlo Erba 302177)
- Ethidium Bromide (Sigma E-1510)
- Etanol (Riedel-de Haen 32221)
- Amonyum asetat (Sigma A-8920)
- Amonyum klorür (Sigma A-5666)
- Asetik asit (Merck K-04134156)
- Hidrojen peroksit (%35 Merck K-22035097)
- Potasyum bikarbonat (Merck K-126223552)
- Sodyumbisülfid (Sigma S-9631)
- Sodyum doedasil (lauryl) sulfat (Sigma L-5750)
- Sodyum hidroksit (Merck C754962)
- Potasyumdihidrojenfosfat (Merck A-741071)
- Sodyum klorür (Carlo Erba 368257)
- Brom fenol mavisi (Sigma B-6896)
- Xylene cyanol (Sigma X-4126)

- Agaroza (LE Prone Basica 051342 PR)
- Taq DNA Polimeraz (Fermentas EP 0402)
- Proteinaz K (Fermentas E00491)
- Gene Ruler 100bp DNA Ladder (Fermentas SM0371)
- 2 mM dNTPmix (Fermentas R0242)
- 10X PCR Buffer with (NH₄)₂SO₄ (Fermentas #B33)
- Bidistile Su (Sigma W-3500)
- 25 mM MgCl₂ (Fermentas R0971)
- Primerler (MBI Fermentas)

3.3 KULLANILAN GEREÇLER

Elektroforez için güç kaynağı (E-C apparatus Corporation, E-C4000P)

Hassas terazi (Mettler)

Jel görüntüleme sistemi (Kodak EL LOGIC 100 görüntüleme sistemi)

Mikrodalga fırın (Philco)

Mikrosantrifüj (TDX)

Isıtıcı manyetik karıştırıcı (Elektromag)

Thermal Cycler cihazı (MJ Research Techne)

pH metre (Hanna)

Pipet takımı (Eppendorf)

Falkon santrifüj (Hereaus)

Spektrofotometre (Shimadzu UV- 1208)

Su banyosu (Elektromag)

Vorteks (Nuve mix)

Elektroforez Sistemi (LKB 2013 miniphor electrophoresis, LKB 2012 maxiphor electrophoresis)

Nanodrop (ND-1000 spectrophotometer)

Buzdolabı (-20) (Regal)

Buzdolabı (+4)(Arçelik)

Santrifüj (Nüve Mf 048)

Elisa plate okuyucu

3.4 ÇÖZELTİLER

3.4.1 DNA İZOLASYONUNDA KULLANILAN ÇÖZELTİLER

3.4.1.1 Eritrosit Parçalama Tamponu (Lysis Buffer)

8.74 gram Amonyum klorür, 1 gram Potasyum bikarbonat, 200 µl 0.5 M Etilen diaminetetraasetat (EDTA)'ın tartımları yapılarak erlen içine alındı. 900 mililitre distile su eklendi ve çözeltinin pH'sı 1N NaOH ile 7.4'e ayarlandı. Daha sonra balon joje içine alınarak 1 litreye tamamlandı. Çözelti ısıya dayanıklı cam siselere aktararak 120°C'de 15 dakika otoklavlandı ve +4°C'de saklandı.

3.4.1.2 0.5 M Disodyumetilendiaminteraasetat (EDTA) (pH 8.0)

186.1 gram Etilendiamintetraasetat (EDTA) tartılarak beher içine alındı ve 800 ml distile su eklendi. Manyetik karıştırıcı yardımıyla çözündürüldü ve pH'sı NaOH çözeltisi ile 8.0'e ayarlanarak distile su ile 1 litreye tamamlandı. 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

3.4.1.3 4 M Sodyum Klorür (NaCl)

233.6 gram NaCl tartılarak erlene alındı. Üzerine 800 mililitre distile su ilave edildi ve manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözündürüldü. Balon jojeye aktararak 1 litreye tamamlandı. 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

3.4.1.4 Lökositleri Parçalama Tamponu (White Blood Cell Buffer-WBL)

25 mililitre 4 M NaCl ve 50 mililitre 0.5 M Etilendiaminasetat (EDTA) cam şişeye konularak 1 litreye tamamlandı. 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi. Oda ısısında saklandı.

3.4.1.5 1 M Tris Tamponu (Stok)

121.1 gram Tris baz tartılarak bir behere alındı. Üzerine 42 µl hidroklorik asit (HCl) ile yaklaşık 800 mililitre distile su eklenerek manyetik karıştırıcı yardımıyla çözündürüldü. Daha sonra balon jojeye aktarıldı ve 1 litreye tamamlandı. 120°C’de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

3.4.1.6 9.5 M Amonyum Asetat

73.22 gram amonyum asetat tartılarak beher içine alındı. Üzerine 80 mililitre distile su eklenerek manyetik karıştırıcıda çözündürüldü. Balon jojeye aktarıldı ve distile su ile 100 mililitreye tamamlandı. 0.22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edildi ve +4°C’de saklandı.

3.4.1.7 %10’luk Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)

10 gram Sodyum dodesil sülfat tartıldı. Beher içine alınarak üzerine 80 mililitre distile su eklendi. Manyetik karıştırıcı yardımı ile çözündürüldü ve pH’sı 7.2’ye ayarlandı. 0.22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edildi ve oda ısısında saklandı.

3.4.1.8 Proteinaz K (20 mg/ml)

20 miligram Proteinaz K tartılarak steril bir tüp içinde steril distile su ile 1 mililitreye tamamlandı. -20 °C’de saklandı.

3.4.2 AGARUZ JEL ELEKTROFOREZİ’NDE KULLANILAN ÇÖZELTİLER

3.4.2.1 Etidyum Bromür (10 mg/ml)

10 gram etidyum bromür tartılarak steril ddH₂O ile 10ml’ye tamamlanır.

3.4.2.2 Agaroz Jel Yükleme Tamponu (5x)

20 gram Ficoll 400, 1gram SDS, 1,2ml 0,5 molarlık etilen diamin tetra asetat, 1ml 1molarlık Tris (pH 8.0), 200 mg Bromo fenol mavisi, 200 mg Ksilen siyanol tartılarak steril ddH₂O ile 100ml’ye tamamlanır. Oda ısısında saklanır.

3.4.2.3 50x Tris - Asetik asit - Etilen Diamin Tetra Asetat (TAE) Tamponu

242 gram tris baz tartılarak bir behere alınır. Üzerine 57,1ml Glasiyal asetik asit ve 100ml 0,5 molarlık etilen diamin tetra asetat ve 800ml ddH₂O ilave edilerek manyetik karıştırıcıda çözündürülür. Balon jojeye aktararak 1 litreye tamamlanır.

Hazırlanan çözelti 120 °C’de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edilir ve oda ısısında saklanır.

3.4.2.4 5X Tris-Borik Asit-Etilen Diamin Tetra Asetat (TBE) Tamponu

54 gram tris baz ve 27,5 gram borik asit tartılarak bir behere alınır. Üzerine 20ml 0.5 molarlık etilen diamin tetra asetat ve 800ml ddH₂O ilave edilerek manyetik karıştırıcıda çözündürülür. Balon jojeye aktararak 1 litreye tamamlanır. Hazırlanan çözelti 120 °C’de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edilir ve oda ısısında saklanır.

3.5 KULLANILAN YÖNTEMLER

3.5.1 PERİFERİK KANDAN DNA İZOLASYONU

EDTA’lı tüplerle alınan 10ml.lik kan örnekleri çalışma için falkon tüplerine aktarılır. Üzerilerine 1:3 oranında lysis eklenerek +4C’de 15dk. bekletilir. Daha sonra 1500rpm’de 10dk. santrifüj edilir ve süpernatant kısımları atılarak pelletler tamamen süspansiyon durumuna getirilir ve üzerlerine tekrar 15-20ml. lysis eklenir. Örnekler +4C’de 15dk. bekledikten sonra 10dk.1500rpm’de santrifüj edilir. Süpernatant kısımları atılır ve süspanse olan pellet üzerine 500 l %10’luk SDS, 75l proteinaz K (20mg/ml) ve 9,4 ml lökosit parçalama çözeltisi eklenerek 56C’de su banyosunda bir gece inkübe edilir. İnkübasyondan sonra her 1ml örnek başına 0,37ml olacak şekilde 9,5M’lık amonyum asetat çözeltisi eklendikten sonra karıştırılır ve 3000rpm’de 25dk. santrifüj edilerek proteinler çöktürülür. Santrifüj sonrası süpernatant kısmı temiz bir falkona aktarılır ve üzerine 1:2 oranında %99’luk absolü alkol eklenir ve DNA’nın presipitasyonu sağlanır. Yoğunlaşan DNA’nın alkol yüzeyine çıkması beklenir ve DNA mikropipet ucuyla alınır. DNA %70’lik alkolde yıkanır ve korunmak üzere Tris-EDTA çözeltisinde çözündürülerek +4C’de saklanır.

3.5.2 Elde Edilen DNA’nın Konsantrasyon ve Kalitesinin Tayini

Elde edilen DNA örneklerinde konsantrasyon ve miktar tayini yapmadan önce her örnekten 20µl alınarak üzeri 380µl 0,5X TE tamponu ile tamamlandı ve bu şekilde 1/20 dilüsyonu sağlandı. Bu dilüsyon örneklerinin daha sonra spektrofotometrede 260 nm ve 280 nm dalga boylarında OD ölçümleri yapıldı.

Spektrofotometrede 260 nm ve 280 nm dalga boylarında yapılan ölçümlerle DNA’nın saflığı ve konsantrasyonu belirlendi. OD₂₆₀ / OD₂₈₀ oranı 1,7-1,8 olan

DNA'lar temiz olarak kabul edildi. DNA'nın 50µg/ml çift iplikçikli içeriğinin 260 nm dalga boyunda bir optik densite (OD) verdiği kabul edilmektedir. 260 nm'deki ölçüm değeri aşağıdaki formüle uygulanarak DNA konsantrasyonu hesaplandı.

DNA Konsantrasyonu (ng/µl): Sulandırma katsayısı (100) x A₂₆₀ x 50

DNA örneklerinin saflığı OD₂₆₀/OD₂₈₀ oranı kullanılarak belirlendi. Yeterince iyi saflıkta kabul edilen DNA'nın OD₂₆₀/ OD₂₈₀ değeri yaklaşık 1,8'dir. Ortamda fenol veya protein mevcutsa bu oran 1,8'den küçük olacaktır. OD₂₆₀/OD₂₈₀ değeri 2'den büyükse ortamda RNA bulunduğu anlamına gelir.



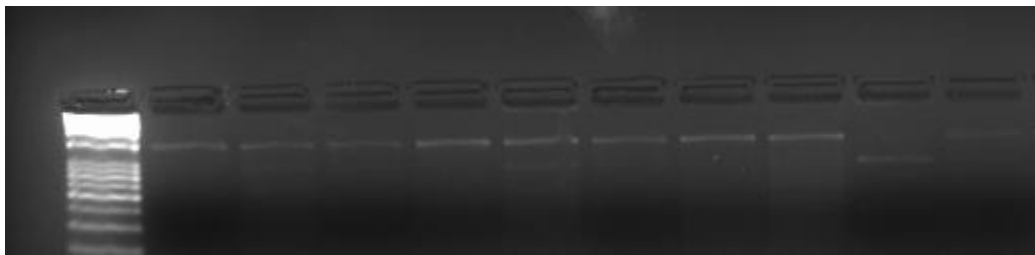
3.6 PZR Yöntemi İle Gen Bölgelerinin Çoğaltılması ve RFLP Yöntemi İle Polimorfizmlerin Analizi

ADIPOQ

Forward: AGACTCTGCTGGATGGACGGAGTCC

Reverse: CCCCAAATCACTTCAGGTTGCTTATGG

PCR PROTOLÜ	PCR ŞARTLARI
18.3µl dH ₂ O	
1 µl dNTP (10mM)	95 °C 5 dk
2.5 µl Buffer	94 °C 45 sn
0.2 µl Taq Polymerase,	63 °C 45 sn
0.5 µl Forward Primer	72 °C 45 sn
0.5 µl Reverse Primer	72 °C 5 dk
2 µl DNA	4 °C ∞
Total volüme: 25 µl	35 TEKRAR
OPTİMİZE ÇALIŞMA	
Kesim Enzimi: SmaI Buffer: Tango	Kesim Protokolü
37 °C 1 saat + 65 °C 20 dk (heat inactivation)	4.5 µl dH ₂ O
5 µl PCR ürünü + 5 µl Kesim mix	0.5 µl Tango Buffer
	0.2 µl SmaI Enzim



Bantlar	Baz Değişimleri
Allel G: 318-148	Wild: TT
Allel T: 466	Heterozigot: TG
	Mutant: GG

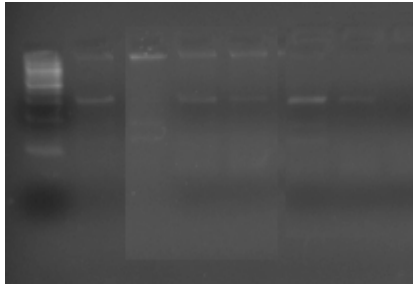
ADIPO R1

Forward: TTTGTGGGAAGACTCTGGCTGGT

Reverse: TTAGTGAGGTTCTGGGTAAAGGTTGACATT

PCR PROTOKOLÜ	PCR ŞARTLARI
18.3µl dH ₂ O	95 °C 5 dk
1 µl dNTP (10mM)	94 °C 45 sn
2.5 µl Buffer	58 °C 45 sn
0.2 µl Taq Polymerase	72 °C 45 sn
0.5 µl Forward Primer	72 °C 5 dk
0.5 µl Reverse Primer	4 °C ∞
2 µl DNA	35 TEKRAR
Total volüme: 25 µl	

Kesim Enzimi: MslI Buffer: Cut Smart	Kesim Protokolü
37 °C 15 dk + 80 °C 20 dk (heat inactivation)	4.5 µl dH ₂ O
5 µl PCR ürünü + 5 µl Kesim mix	0.5 µl Cut Smart Buffer
	0.2 µl MslI Enzim



Bantlar	Baz Değişimleri
Allel A: 175 - 125	Wild: GG
Allel G: 300	Heterozigot: GA
	Mutant: AA

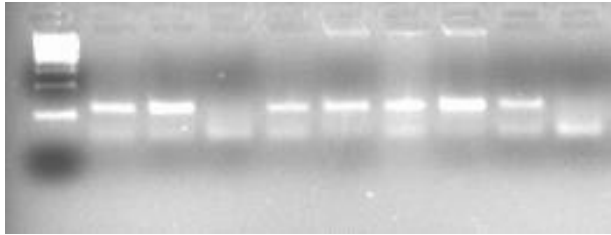
ADIPOR R2

Forward: GCATCTGTTCTATCTTCCCATCATAAA

Reverse: GACCCCCACTTTTTTTTCCCCATA

PCR PROTOKOLÜ	PCR ŞARTLARI
18.3µl dH ₂ O	95 °C 5 dk
1 µl dNTP (10mM)	94 °C 45 sn
2.5 µl Buffer	65 °C 45 sn
0.2 µl Taq Polymerase	72 °C 45 sn
0.5 µl Forward Primer	72 °C 5 dk
0.5 µl Reverse Primer	4 °C ∞
2 µl DNA	35 TEKRAR
Total volüme: 25 µl	

Kesim Enzimi: Fok 1 Buffer: Buffer IV	Kesim Protokolü
37 °C 1 saat + 65 °C 20 dk (heat inactivation)	4.5 µl dH ₂ O
5 µl PCR ürünü + 5 µl Kesim mix	0.5 µl Buffer IV
	0.2 µl Fok 1 Enzim



Bantlar	Baz Değişimleri
Allel T: 80 - 37	Wild: AA
Allel A: 117	Heterozigot: AT
	Mutant: TT

4. BULGULAR

4.1 Homozigot mutasyon genotip olarak “GG” alınmıştır.

(GG modeli)	p	OR	% 95 GA
ADIPO Q	0,153	4,975	0,551-44,889
VKİ	<0,001	1,568	1,297-1,895
LDL	0,019	1,023	1,004-1,044
HDL	0,021	0,931	1,011-1,141
TG	0,533	0,999	0,994-1,003

Yapılan Binary Logistic Regresyon analizi sonucunda, ADIPO Q genindeki homozigot mutasyon genotipinin (GG) risk faktörleri ile beraber değerlendirildiğinde hastalıkta tek başına risk faktörü olmadığı görülmüştür. (p=0,153)

Ancak, AdipoQ GG homozigot genotipi varlığında değerlendirilen risk faktörlerinden VKİ, LDL, HDL'nin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bununla beraber homozigot GG genotipi varlığında TG'nin tek başına istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Lower ve Upper değerlerine bakıldığında, anlamlı olan HDL'nin aynı zamandan hastalığa karşı koruyucu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda elde edilen bu bulgular, literatürlerle de korele bir biçimde gittiğini göstermektedir. Özellikle klasik kardiyovasküler risk oluşumu içinden bağımsız olarak ADIPOQ gen polimorfizminin metabolik hastalıklarda etki ettiği görülmüş.

4.2 Homozigot mutasyon genotip olarak “TT” alınmıştır.

(TT modeli)	p	OR	% 95 GA
ADIPO Q	0,312	0,521	0,147-1,844
VKİ	<0,001	1,557	1,295-1,874
LDL	0,020	1,023	1,004-1,043
HDL	0,037	0,941	1,004-1,112
TG	0,571	0,999	0,995-1,003

Yapılan Binary Logistic Regresyon analizi sonucunda, ADIPO Q genindeki homozigot mutasyon genotipinin (TT) risk faktörleri ile beraber değerlendirildiğinde hastalıkta tek başına risk faktörü olmadığı görülmüştür. (p=0,312)

Ancak, AdipoQ TT homozigot genotipi varlığında değerlendirilen risk faktörlerinden VKİ, LDL, HDL’nin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bununla beraber homozigot TT genotipi varlığında TG’nin tek başına istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Lower ve Upper değerlerine bakıldığında, anlamlı olan HDL’nin aynı zamandan hastalığa karşı koruyucu olduğu görülmektedir.

4.3 Homozigot genotip olarak “AA” alınmıştır.

(AA modeli)	p	OR	% 95 GA
ADIPO R1	0,238	0,475	0,138-1,635
VKİ	<0,001	1,568	1,295-1,898
LDL	0,018	1,023	1,004-1,043
HDL	0,037	0,939	1,004-1,129
TG	0,476	0,998	0,994-1,003

Yapılan Binary Logistic Regresyon analizi sonucunda, ADIPO R1 genindeki homozigot mutasyon genotipinin (AA) risk faktörleri ile beraber değerlendirildiğinde hastalıkta tek başına risk faktörü olmadığı görülmüştür. (p=0, 238)

Ancak, AdipoR1 AA homozigot genotipi varlığında değerlendirilen risk faktörlerinden VKİ, LDL, HDL'nin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bununla beraber homozigot AA genotipi varlığında TG'nin tek başına istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Lower ve Upper değerlerine bakıldığında, anlamlı olan HDL'nin aynı zamandan hastalığa karşı koruyucu olduğu görülmektedir.

4.4 Homozigot genotip olarak “GG” alınmıştır.

(GG modeli)	p	OR	% 95 GA
ADIPO R1	0,863	0,880	0,206-3,755
VKİ	<0,001	1,540	1,282-1,849
LDL	0,21	1,022	1,003-1,041
HDL	0,42	0,943	1,002-1,123
TG	0,508	0,999	0,994-1,003

Yapılan Binary Logistic Regresyon analizi sonucunda, ADIPO R1 genindeki homozigot mutasyon genotipinin (GG) risk faktörleri ile beraber değerlendirildiğinde hastalıkta tek başına risk faktörü olmadığı görülmüştür. (p=0, 863)

Ancak, AdipoR1 GG homozigot genotipi varlığında değerlendirilen risk faktörlerinden VKİ, LDL, HDL'nin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bununla beraber homozigot GG genotipi varlığında TG'nin tek başına istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Lower ve Upper değerlerine bakıldığında, anlamlı olan HDL'nin aynı zamandan hastalığa karşı koruyucu olduğu görülmektedir

4.5 Homozigot genotip olarak “AA” alınmıştır.

(AA modeli)	p	OR	% 95 GA
ADIPO R2	0,073	0,286	0,73-1,123
VKİ	<0,001	1,522	1,267-1,829
LDL	0,027	1,022	1,003-1,042
HDL	0,045	0,940	1,001-1,131
TG	0,738	0,999	0,994-1,004

Yapılan Binary Logistic Regresyon analizi sonucunda, ADIPO R2 genindeki homozigot mutasyon genotipinin (AA) risk faktörleri ile beraber değerlendirildiğinde hastalıkta tek başına risk faktörü olmadığı görülmüştür. (p=0, 073)

Ancak, AdipoR2 (AA) homozigot genotipi varlığında değerlendirilen risk faktörlerinden VKİ, LDL, HDL’nin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bununla beraber homozigot AA genotipi varlığında TG’nin tek başına istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Lower ve Upper değerlerine bakıldığında, anlamlı olan HDL’nin aynı zamandan hastalığa karşı koruyucu olduğu görülmektedir.

4.6 Homozigot genotip olarak “TT” alınmıştır.

(TT modeli)	p	OR	% 95 GA
ADIPO R2	0,611	1,494	0,318-7,011
VKİ	<0,001	1,536	1,281-1,841
LDL	0,021	1,023	1,003-1,043
HDL	0,042	0,939	1,002-1,131
TG	0,468	0,998	0,994-1,003

Yapılan Binary Logistic Regresyon analizi sonucunda, ADIPO R2 genindeki homozigot mutasyon genotipinin (TT) risk faktörleri ile beraber değerlendirildiğinde hastalıkta tek başına risk faktörü olmadığı görülmüştür. (p=0, 611)

Ancak, AdipoR2 (TT) homozigot genotipi varlığında değerlendirilen risk faktörlerinden VKİ, LDL, HDL'nin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bununla beraber homozigot TT genotipi varlığında TG'nin tek başına istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Lower ve Upper değerlerine bakıldığında, anlamlı olan HDL'nin aynı zamandan hastalığa karşı koruyucu olduğu görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda elde edilen ADIPOQ gen polimorfizm bulguları, literatürlerle de korele bir biçimde gittiğini göstermektedir. Özellikle klasik kardiyovasküler risk oluşumu içinden bağımsız olarak ADIPOQ gen polimorfizminin metabolik hastalıklarda etki ettiği görülmüş^[233].

Naser M. Ve arkadaşlarının Suud popülasyonunda tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada adiponektin gen mutasyonunun kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasında önemli bir etken olduğu gösterilmiştir. Çalıştıkları gen de özellikle ADIPOQ olduğu göz önünde bulundurulursa tezimizde yaptığımız çalışmada koruyucu özelliği olan ADIPOQ GG mutantının Suud popülasyonunda CAD oluşumunda etkili olduğu görülmektedir^[234].

Kaklamani VG. ve arkadaşlarının yürüttükleri çalışmada adiponektinin çeşitli SNP bölgelerindeki mutasyonların kolorektal kanser gelişimi ile ilişkisi araştırmıştır. Oluşturdukları farklı çalışma gruplarında ADIPOR1 genindeki mutasyonun kolorektal kanser gelişiminde herhangi bir etkinliğinin olmadığı görülmüştür. Dolayısıyla tetikleyici bir etkinliği yoktur. Bizim çalışmamızda ise ADIPOR1 geni mutasyonunun koroner arter hastalığının gelişimine bir etkisinin olmadığı tam aksine HDL ile birlikte hastalığa karşı koruyucu rolünün bulunduğu saptanmıştır^[235].

Halvatsiotis I. ve arkadaşlarının yaptıkları adiponektin ve koroner arter hastalığı arasındaki çalışmada elde edilen sonuçlara göre ADIPOR2 geni polimorfizminin koroner arter hastalığı gelişiminde önemli etkisi olduğu gösterilmiş, bu bizim çalışmamızda bulduğumuz sağlıklı bireylerde koruyuculuk teşkil ettiği hipotezimizi destekler niteliktedir^[236].

Vaxillaire M. ve arkadaşlarının Fransız popülasyonu üzerinde yaptıkları adiponektin ve metabolik hastalık arası ilişkinin incelendiği araştırmada ADIPOR2 geni polimorfizminin orta düzeyde etkisi olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ADIPOR2 geni polimorfizminin mutasyon oranının düşük olması dolayısıyla yabancı tip

gen oranının yüksek olması hastalığa karşı koruyucu olduğu hipotezimizi desteklemektedir^[237].

Adiponektin 1995 yılında Scherer ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup farklılaşmış 3T3-L1 adiposit murinleri tarafından eksprese edildiği tespit edilmiştir. 1996 yılında da Hue ve arkadaşları tarafından klonlanıp AdipoQ olarak adlandırılmıştır. 244 amino asitlik polipeptid zincirinden oluşan adiponektin geni 3q27 kromozomunda yer almaktadır^[214]

Fasshauer ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışmaya göre beyaz adipoz dokudan eksprese edilen adiponektin geni obezite ile ciddi miktarda azalmaktadır.

Arita ve arkadaşları 1999 yılında Japon erkek ve kadınlarında yaptıkları çalışmada VKİ ile plazma adiponektin seviyeleri arasında ters korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Erkeklerle kıyaslandığında kadınlardaki adiponektin seviyesini anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır.

Weyer ve arkadaşlarının Kafkas ve Kızılderililer üzerinde yaptıkları 2001 yılındaki çalışma VKİ ile plazma adiponektin seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir.

Hotta ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları çalışmada obez bireylerde adiponektin seviyelerinin düşüklüğünün yanı sıra kilo vermenin adiponektin konsantrasyonunu arttırdığını tespit etmişlerdir.

Delportae ve arkadaşları (2002) vücut yağ oranı aşırı düşük anoreksiya nevrozalı kişilerde adiponektin seviyelerinin ciddi biçimde arttığını tespit etmişlerdir.

Her ne kadar adiponektin adipoz dokudan salgılansa hem kadınlarda hem de erkeklerde da VKİ ile adiponektinin plazma konsantrasyonları arasında negatif korelasyon bulunmaktadır. ($r=-0.71$, $P<0.0001$; and $r=-0.51$, $P<0.0001$)^[215].

KAH olan erkek ve kadın hastalarda yaş ve BMI ayarlanmış kontrol grubuna göre ciddi manada düşük adiponektin seviyeleri bulunmaktadır. (erkek; 3.4 ± 1.8 / 7.4 ± 3.5 $\mu\text{g/ml}$; $P < 0.01$) ve (kadın; 4.3 ± 1.5 / 9.3 ± 6.8 $\mu\text{g/ml}$; $P < 0.05$) [216].

6 yıl süren prospektif bir çalışmada sağlıklı erkeklerde yüksek plazma adiponektin seviyesi daha düşük bir MI riski ile ilişkili olarak bulundu (göreceli risk, 0.39; 95% CI, 0.23–0.64) [217].

Bir diğer prospektif çalışma göstermiştir ki diyabetik erkeklerde artmış adiponektin seviyeleri KAH riski düşüşü ile ilişkilidir. (göreceli risk, 0.71; 95% CI, 0.53–0.95) [218]

Bir Vaka kontrol çalışmasında AMI ve AKS'lu hastalarda plazma adiponektin seviyeleri değerlendirilmiştir. AMI olan hastalarda kontrol grubuna oranla daha düşük adiponektin seviyeleri tespit edilmiştir. (10.9 ± 5.5 $\mu\text{g/ml}$ ile karşılaştırıldığında göreceli risk 8.1 ± 4.8 ; $P < 0.05$) [219]

Bir diğer vaka kontrol çalışmasında AKS hastalarda ki adiponektin plazma seviyesi hem kontrol grubuna göre hem SAP bulunan hasta grubuna göre de daha düşük seviyede tespit edilmiştir. (ACS, 6.5 ± 3.0 $\mu\text{g/ml}$; SAP, 11.3 ± 5.9 $\mu\text{g/ml}$; kontrol 12.8 ± 4.3 $\mu\text{g/ml}$; $P < 0.01$) [220].

Normal kişilerde total plazma adiponektin seviyesi 3-30 $\mu\text{g/ml}$ arasında değişmektedir [221,223]. Obezlerde adiponektin seviyesi obez olmayanlara oranla ciddi manada azalmış olup VKI ile plazma adiponektin seviyeleri arasında ciddi bir negatif korelasyon bulunmaktadır [221,222]. Bu azalmanın sebebi henüz kesin net olmasa da transkripsiyonel bir baskılanma veya inflamatuvar sitokinler tarafından azaltılmış salınım olabilir [223,224].

Yapılan 3 prospektif çalışmada plazma adiponektin konsantrasyonu ile koroner arter hastalığı riski açısından ciddi bir korelasyon gösterilememiştir. Bunlardan Güçlü Kalp Çalışmasında plazma adiponektin seviyeleri koroner arter hastalığı insidansı ile

korelasyon halinde değildi ^[225], İngiliz Kadın Kalp Sağlığı Çalışmasında adiponektin seviyesi ile adipozite arasında ciddi bir ilişki tespit edilmiş olsa da adiponektin seviyeleri koroner arter hastalığı için belirleyici değildir^[226]. Koroner Arter hastalığı bulunan İngiliz Erkeklerde yapılan geniş bir çalışmada ise adiponektin seviyeleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki düşük düzeyde saptanmıştır^[227].

Koji Ohashi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada adiponektin geninin I164T mutasyonunun koroner arter hastalığı görülme riskini arttırdığı bildirilmektedir. Hipoadiponektinemisinin genetik alt yapısının aydınlatılması metabolik sendrom ve koroner arter hastalığının riskini değerlendirmede yardımcı olabilmektedir^[228].

Nakamura ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada adiponektinin plazma konsantrasyonu ile VKİ arasında negatif korelasyon bulunduğunu ifade etmektedir. ($r=-0,18$, $p<0,01$). Yine aynı çalışmada KAH bulunan hastalarda plazma glikoz konsantrasyonları ile plazma adiponektin konsantrasyonları negatif korelasyon göstermekle birlikte ($r = -0.21$, $p< 0.05$) KAH bulunan diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar arasında ciddi bir fark olmadığı söylenmektedir ($p=0,17$). Yine bu çalışmada ilginç olarak KAH bulunan erkek ve kadınlar arasındaki plazma adiponektin konsantrasyonları açısından ciddi bir fark bulunduğu bildirilmektedir ($6.5(3.2) \mu\text{g/ml}$ v $12.3 (5.5) \mu\text{g/ml}$, $p < 0.01$)^[229].

Nakamura ve arkadaşlarının çalışması adiponektinin ateroskleroz ile ilişkili önemli bir molekül olduğunu, adiponektinin plazma konsantrasyonunun ölçülmesinin KAH riskini değerlendirmek adına önemli bir destekleyici olabildiği belirtilmektedir. Adiponektinin plazma konsantrasyonları KAH hatta AKS gelişimi üzerinde bile etkili olabileceğini göstermektedir^[229].

Masahiro Kumada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KAH bulunanlarda plazma adiponektin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı seviyede düşük olduğu bildirilmektedir ($P<0,0001$). Hipoadiponektinemi ($<4.0 \mu\text{g/mL}$), KAH'nın diğer iyi bilinen risk faktörleri göz önüne alındığında erkeklerde bağımsız olarak KAH ile ilişkili olarak değerlendirilebilir. Adipoziteye özgü plazma proteini olan adipokinin

ateroskleroz ile bağlantılı önemli bir molekül olduğu ve plazma adiponektin seviyelerinin ölçülmesi KAH riskini değerlendirmede yardımcı olabileceği ifade edilmektedir^[230].

Haludzik ve arkadaşları yaptıkları araştırmada düşen adiponektin seviyeleri hastada obezite, insülin direnci ve ateroskleroz oluşumunda etkili olduğunu gözlemlemiştir. Adiponektinin kendisinin potansiyel bir tedavi yöntemi olabileceği vurgusunda bulunmuştur^[231].

Vasseur ve arkadaşları yaptıkları araştırmada ADIPOQ allelerinin insülin direnci, diyabet ve viseral yağ doku oluşumu dolayısıyla obeziteyle önemli oranda ilişkili olduğu bildirilmiştir. Klinik olarak yapılan yorumda ise ADIPOQ geni serum adiponektin seviyelerini ve insülin duyarlılığını etkilediğini, bazı obez kişilerde adiponektin seviyelerini totalde %40 oranında düşürdüğü belirtilmektedir, aşırı obez kişilerde ise ters korelasyon olarak kişiye koruma sağlamaktadır^[232].

Vankova D. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde çalışmış oldukları SNP genotipleri ile obezite arasında direkt bir ilişki tespit edilememiştir. Onlar da bunun bir sebebinin örneklem boyutlarının yeterli boyutta olmaması olabileceği şeklinde yorum yapmışlardır^[238].

Sarah S. Cohen ve arkadaşları da yapmış oldukları çalışmada BMI ile SNPs nin dört genotipinde anlamlı bir ilişki gözlemlememiştir^[239].

Bizim çalışmamız da yapmış olduğumuz Adiponektin genlerinin hastalığın gelişimi ile ilgili tek başına etkinliğinin olmadığını tespit ettik. Ancak klinik parametreler ve risk faktörlerini göz önünde bulundurduğumuz takdirde uluslararası çalışmalara paralel olarak araştırmamızda özellikle adiponektin gen polimorfizmlerinin varlığında VKİ ve LDL'nin hastalık gelişimi üzerine etkilerinin olduğu tespit edilmiştir.

Benzer şekilde genlerimizdeki polimorfizm sonuçlarını HDL ile birlikte değerlendirdiğimizde koroner arter hastalığı üzerinde koruyucu etkileri bulunduğu görülmüştür.

Çalışmaya metabolik sendrom grupları dahil edilerek ve vaka sayısı arttırılarak genişletilirse elde edilecek sonuçların anlamlılığı yükselebilecektir.

Benzer şekilde VKİ de sınıflandırmalara ayrılarak daha ayrıntılı bilgiler elde edilebilir.

Yapmış olduğumuz çalışmadaki koroner arter hastalığı bulunmayan kontrol grubumuzdaki belli bir grupta genlerimizdeki mutasyonlar saptanmıştır. Bu grup uzun süreli takip edildiği takdirde söz konusu kişilerde koroner arter hastalığı gelişip gelişmemesi ile ilişkili ek verilere ulaşılabilir.

Yine mevcut çalışmamızda genetik varyasyonlarını incelediğimiz hastaların ve kontrol grubunun serum adiponektin düzeyleri araştırılarak çalışma genişletilebilir ve daha ayrıntılı bilgiler elde edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Shin Jh, Kim Jh, Lee Wy, Shim Jy. "The Expression Of Adiponektin Receptors And The Effects Of Diponectin And Leptin On Airway Smooth Muscle Cells." *Yonsei Med J*. 2008 Oct 31;49(5):804-10.
2. Bringham Cl, Muller Jl, Palupu A, Spinelli Jj, Anis Aa, 1999 "The Cost Of Obesity İn Canada." *Canadian Medical Association Journal*. 160:483-488
3. Kopelman Pg., 2000. "Obesity As A Medical Problem." *Nature* 6;404(6778):635-643
4. Coşkun H., 2002. "Türkiye'deki Obezite Sıklığı(Prevelansı)"
5. Farmer J.A., Gotto A.: "Risk Factor For Coronary Artery Disease." In: Braunwald Heart Disease A Textbook Of Cardiovascular Medicine. 4th Ed An Hbj International Edition, Volume 1, Chapter 37, 1125-55, 1992.
6. Ross R.: "The Pathogenesis Of Atherosclerosis." In : Braunwald Heart Disease A Textbook Of Cardiovascular Medicine. 4th Edition An Hbj International Edition, Volume 1, Chapter 36, 1106-24, 1992.
7. Havel Pj: "Control Of Energy Homeostasis And İnsulin Action By Adipocyte Hormones: Leptin, Acylation Stimulating Protein, And Adiponektin." *Curr Opin Lipidol* 13: 51-59, 2002
8. Clasen R, Schupp M, Foryst-Ludwig A, Sprang C, Clemenz M, Krikov M, Thöne-Reineke C, Unger T, Kintscher U. "Ppargamma-Activating Angiotensin Type-1 Receptor Blockers Induce Adiponektin." *Hypertension*. 2005 Jul;46(1):137-43. Epub 2005 Jun 6.
9. Haluzík M, Pařízková J, Haluzík MM: "Adiponektin And Its Role İn The Obesity-Induced İnsulin Resistance And Related Complications." *Physiol Res* 53: 123-129, 2004b.
10. Stepan Cm, Bailey St, Bhat S, Brown Ej, Banerjee Rr, Wright Cm, Patel Hr, Ahima Rs, Lazar Ma: "The Hormone Resistin Links Obesity To Diabetes." *Nature* 409: 307-312, 2001.
11. Hotta K, Funahashi T, Aritay, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y: "Plasma Concentrations Of A Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, İn Type 2 Diabetic Patients". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 1595-1599, 2000.
12. Aritay, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: "Paradoxical Decrease Of An Adipose-Specific Protein, Adiponectin, İn Obesity." *Biochem Biophys Res Commun* 257: 79-83, 1999.
13. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. "Adiponectin: A Key Adipocytokine İn Metabolic Syndrome." *Clin Sci (Lond)*. 2006;110: 267-278.
14. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsu- Zawa Y, Matsubara K. Cdna "Cloning And Expression Of A Novel Adipose Specific Collagen-Like Factor, Apm1

- (Adipose Most Abundant Gene Transcript 1).” *Biochem Biophys Res Commun* 1996. 221:286-289.
15. Hu E, Liang P, Spiegelman Bm. “Adipoq Is A Novel Adipose Specific Gene Dysregulated In Obesity”. *J Biol Chem* 1996. 271:10697-10703.
 16. Vasseur F, Meyre D, Froguel P. “Adiponectin, Type 2 Diabetic And The Metabolic Syndrome: Lessons From Human Genetic Studies.” *Expert Rev Mol Med* 2006. 8:1-12.
 17. Kadowaki T, Yamauchi T. “Adiponectin And Adiponectin Receptors.” *Endocr Rev* 2005. 26:439-451.
 18. Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M. “Expression Of Adiponectin Receptors In Pancreatic Cells.” *Biochem Biophys Res Commun* 2003. 312:1118-1122.
 19. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsunoda N, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, And Kadowaki T. “Cloning Of Adiponectin Receptors That Mediate Antidiabetic Metabolic Effects.” *Nature* 423: 762–769, 2003.
 20. WHO 2000 P.9
 21. Haslam DW, James WP (2005). "Obesity". *Lancet* 366 (9492): 1197–209. Doi:10.1016/S0140-6736(05)67483-1. PMID 16198769.
 22. Kushner, Robert (2007). “Treatment Of The Obese Patient (Contemporary Endocrinology).” Totowa, NJ: Humana Press. P. 158. ISBN 1-59745-400-1. Retrieved April 5, 2009.
 23. Adams JP, Murphy PG (July 2000). "Obesity In Anaesthesia And Intensive Care". *Br J Anaesth* 85 (1): 91–108. Doi:10.1093/Bja/85.1.91. PMID 10927998.
 24. NICE 2006 P.10–11
 25. Imaz I, Martínez-Cervell C, García-Alvarez EE, Sendra-Gutiérrez JM, González-Enríquez J (July 2008). "Safety And Effectiveness Of The Intra-gastric Balloon For Obesity. A Meta-Analysis". *Obes Surg* 18 (7): 841–6. Doi:10.1007/S11695-007-9331-8. PMID 18459025.
 26. “Therapeutic Effect Of Herbal Medicines On Obesity: Herbal Pancreatic Lipase Inhibitors” Sukhdev Singh, Rini Jarial And *Shamsher Singh Kanwar Department Of Biotechnology, Himachal Pradesh University, Summer Hill, Shimla-171 005, India.
 27. Barness LA, Opitz JM, Gilbert-Barness E (December 2007). "Obesity: Genetic, Molecular, And Environmental Aspects". *American Journal Of Medical Genetics* 143A(24): 3016–34. Doi:10.1002/Ajmg.A.32035. PMID 18000969.
 28. Wolfe SM (21 August 2013). "When EMA And FDA Decisions Conflict: Differences In Patients Or In Regulation?". *BMJ (Clinical Research Ed.)* 347: F5140. Doi:10.1136/Bmj.F5140. PMID 23970394.
 29. Bays HE (March 2011). "Lorcaserin: Drug Profile And Illustrative Model Of The Regulatory Challenges Of Weight-Loss Drug Development". *Expert Review Of Cardiovascular Therapy* 9 (3): 265–77. Doi:10.1586/Erc.10.22. PMID 21438803.

30. Bays HE, Gadde KM (December 2011). "Phentermine/Topiramate For Weight Reduction And Treatment Of Adverse Metabolic Consequences In Obesity". *Drugs Today* 47 (12): 903–14. Doi:10.1358/Dot.2011.47.12.1718738. PMID 22348915.
31. Wing RR, Phelan S (1 July 2005). "Science-Based Solutions To Obesity: What Are The Roles Of Academia, Government, Industry, And Health Care" Proceedings Of A Symposium, Boston, Massachusetts, USA, 10–11 March 2004 And Anaheim, California, USA, 2 October 2004". *Am. J. Clin. Nutr.* 82 (1 Suppl): 207S–273S. PMID 16002825.
32. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ (15 April 2009). "Surgery For Obesity". In Colquitt, Jill L. *Cochrane Database Of Systematic Reviews (Online)* (2): CD003641. Doi:10.1002/14651858. CD003641. Pub3. PMID 19370590.
33. National Control For Health Statistics. "Nutrition For Everyone". Centers For Disease Control And Prevention. Retrieved 2008-07-09.
34. "Global Prevalence Of Adult Obesity" (PDF). International Obesity Taskforce. Retrieved January 29, 2008.
35. Woodhouse R (2008). "Obesity In Art: A Brief Overview". *Front Horm Res. Frontiers Of Hormone Research* 36: 271–86. Doi:10.1159/000115370. ISBN 978-3-8055-8429-6. PMID 18230908.
36. Haslam D (March 2007). "Obesity: A Medical History". *Obes Rev.* 8 Suppl 1: 31–6. Doi:10.1111/J.1467-789X.2007.00314.X. PMID 17316298.
37. "Obesity And Overweight". World Health Organization. Retrieved April 8, 2009.
38. Seidell 2005 P.5
39. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F (2006). "Association Of Bodyweight With Total Mortality And With Cardiovascular Events In Coronary Artery Disease: A Systematic Review Of Cohort Studies". *Lancet* 368 (9536): 666–78. Doi:10.1016/S0140-6736(06)69251-9. PMID 16920472.
40. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, Mcalister FA (July 2008). "Body Mass Index And Mortality In Heart Failure: A Meta-Analysis". *Am. Heart J.* 156 (1): 13–22. Doi:10.1016/J.Ahj.2008.02.014. PMID 18585492.
41. Bleich S, Cutler D, Murray C, Adams A (2008). "Why Is The Developed World Obese?". *Annu Rev Public Health* 29: 273–95. Doi:10.1146/Annurev. Pubhealth. 29.020907.090954. PMID 18173389.
42. "Obesity And Overweight". World Health Organization. Retrieved February 22, 2009.
43. "Basal BMI In Pregnancy And Obstetric Outcome" By Dr. Soly Thomas (Sr. Anitta)
44. Dibaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE (April 2008). "Gut Microbiota And Its Possible Relationship With Obesity". *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic* 83 (4): 460–9. Doi:10.4065/83.4.460. PMID 18380992.
45. Falagas ME, Kompoti M (July 2006). "Obesity And Infection". *Lancet Infect Dis* 6 (7): 438–46. Doi:10.1016/S1473-3099(06)70523-0. PMID 16790384.

46. Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW, Kunz R, Mol BW, Coomarasamy A, Khan KS (16 May 2012). "Effects Of Interventions In Pregnancy On Maternal Weight And Obstetric Outcomes: Meta-Analysis Of Randomised Evidence". *BMJ (Clinical Research Ed.)* 344: E2088.Doi:10.1136/Bmj.E2088. PMC 3355191. PMID 22596383.
47. Yanovski SZ, Yanovski JA (Jan 1, 2014). "Long-Term Drug Treatment For Obesity: A Systematic And Clinical Review.". *JAMA : The Journal Of The American Medical Association* 311 (1): 74–86. Doi:10.1001/Jama.2013.281361. PMID 24231879.
48. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, Vanitallie TB (October 1999). "Annual Deaths Attributable To Obesity In The United States". *JAMA* 282 (16): 1530–8.Doi:10.1001/Jama.282.16.1530. PMID 10546692.
49. Howard NJ, Taylor AW, Gill TK, Chittleborough CR (2008). "Severe Obesity: Investigating The Socio-Demographics Within The Extremes Of Body Mass Index". *Obesity Research & Clinical Practice* 2 (1): I–II. Doi:10.1016/J.Orcp.2008.01.001.PMID 24351678.
50. Tjepkema M (2005-07-06). "Measured Obesity–Adult Obesity In Canada: Measured Height And Weight". *Nutrition: Findings From The Canadian Community Health Survey*. Ottawa, Ontario: Statistics Canada.
51. "Online Etymology Dictionary: Obesity". Douglas Harper. Retrieved December 31, 2008.
52. Walailak University Healh Science Newsletter, Volume 2, Issue 3 June 2007, ISSN 1905-867
53. "Body Composition By Dual-Energy X-Ray Absorptiometry" A Review Of The Technology R. H. Nord And R. K. Payne Norland Corporation, Fort Atkinson, Wisconsin, USA
54. NHLBI P.Xiv
55. Gray DS, Fujioka K (1991). "Use Of Relative Weight And Body Mass Index For The Determination Of Adiposity". *J Clin Epidemiol* 44 (6): 545–50. Doi:10.1016/0895-4356(91)90218-X. PMID 2037859.
56. Flegal KM, Ogden CL, Wei R, Kuczmarski RL, Johnson CL (June 2001). "Prevalence Of Overweight In US Children: Comparison Of US Growth Charts From The Centers For Disease Control And Prevention With Other Reference Values For Body Mass Index". *Am. J. Clin. Nutr.* 73 (6): 1086–93. PMID 11382664.
57. "BMI Classification". World Health Organization. Retrieved 15 February 2014.
58. "Is Central Obesity A Predictor Of Lifestyle Diseases- A Cross Sectional Study In Adult" Punjabis Pooja Goyal 1, RK Sachar 2, RK Soni3
59. "Siddha Herbs In The Management For Obesity" Dr. C.Savariraj Sahayam, M.D.(Siddha), Centre For Advanced Research In Indian Systems Of Medicine, SASTRA Univesity, Thanjavur.613 401
60. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, Van Der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjønneland A, Et Al. (November 2008). "General

- And Abdominal Adiposity And Risk Of Death In Europe". *N. Engl. J. Med.* 359 (20): 2105–20. Doi:10.1056/Nejmoa0801891. PMID 19005195.
61. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE (1995). "Body Weight And Mortality Among Women". *N. Engl. J. Med.* 333 (11): 677–85. Doi:10.1056/NEJM199509143331101. PMID 7637744.
 62. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, Micic D, Maislos M, Roman G, Schutz Y, Toplak H, Zahorska-Markiewicz B (April 2008). "Management Of Obesity In Adults: European Clinical Practice Guidelines". *The European Journal Of Obesity* 1 (2): 106–16. Doi:10.1159/000126822. PMID 20054170.
 63. Fried M, Hainer V, Basdevant A, Buchwald H, Deitel M, Finer N, Greve JW, Horber F, Mathus-Vliegen E, Scopinaro N, Steffen R, Tsigos C, Weiner R, Widhalm K (April 2007). "Inter-Disciplinary European Guidelines On Surgery Of Severe Obesity". *Int J Obes (Lond)* 31 (4): 569–77. Doi:10.1038/Sj.ijo.0803560. PMID 17325689.
 64. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L (January 2003). "Obesity In Adulthood And Its Consequences For Life Expectancy: A Life-Table Analysis". *Annals Of Internal Medicine* 138 (1): 24–32. Doi:10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00008. PMID 12513041.
 65. Grundy SM (2004). "Obesity, Metabolic Syndrome, And Cardiovascular Disease". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89 (6): 2595–600. Doi:10.1210/Jc.2004-0372. PMID 15181029.
 66. 1 (Lb/Sq In) Is More Precisely 703.06957964 (Kg/M2).
 67. Bei-Fan Z (December 2002). "Predictive Values Of Body Mass Index And Waist Circumference For Risk Factors Of Certain Related Diseases In Chinese Adults: Study On Optimal Cut-Off Points Of Body Mass Index And Waist Circumference In Chinese Adults". *Asia Pac J Clin Nutr.* 11 Suppl 8: S685–93. Doi:10.1046/J.1440-6047.11.S8.9.X. PMID 12534691.
 68. Poulain M, Doucet M, Major GC, Drapeau V, Sériès F, Boulet LP, Tremblay A, Maltais F (April 2006). "The Effect Of Obesity On Chronic Respiratory Diseases: Pathophysiology And Therapeutic Strategies". *CMAJ* 174 (9): 1293–9. Doi:10.1503/Cmaj.051299. PMC 1435949. PMID 16636330.
 69. Berrington De Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, Macinnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ (2010). "Body-Mass Index And Mortality Among 1.46 Million White Adults". *The New England Journal Of Medicine* 363 (23): 2211–9. Doi:10.1056/Nejmoa1000367. PMC 3066051. PMID 21121834.
 70. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL (March 2004). "Actual Causes Of Death In The United States, 2000" (PDF). *JAMA* 291 (10): 1238–45. Doi:10.1001/Jama.291.10.1238. PMID 15010446.

71. Hunskaar S (2008). "A Systematic Review Of Overweight And Obesity As Risk Factors And Targets For Clinical Intervention For Urinary Incontinence In Women". *Neurourol. Urodyn.* 27 (8): 749–57. Doi:10.1002/Nau.20635. PMID 18951445.
72. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyrén O (2006). "Obesity And Risk For Chronic Renal Failure". *J. Am. Soc. Nephrol.* 17 (6): 1695 –702. Doi:10.1681/ASN.2005060638. PMID 16641153.
73. Makhsida N, Shah J, Yan G, Fisch H, Shabsigh R (September 2005). "Hypogonadism And Metabolic Syndrome: Implications For Testosterone Therapy". *J. Urol.* 174 (3): 827–34. Doi:10.1097/01.Ju.0000169490.78443.59. PMID 16093964.
74. U.S. Preventive Services Task Force (June 2003). "Behavioral Counseling In Primary Care To Promote A Healthy Diet: Recommendations And Rationale". *Am Fam Physician* 67 (12): 2573–6. PMID 12825847.
75. Habbu A, Lakkis NM, Dokainish H (October 2006). "The Obesity Paradox: Fact Or Fiction?". *Am. J. Cardiol.* 98 (7): 944–8. Doi:10.1016/J.Amjcard.2006.04.039. PMID 16996880.
76. "Coronary Heart Disease - Causes, Symptoms, Prevention". Southern Cross Healthcare Group. Retrieved 15 September 2013.
77. "Coronary Heart Disease". ADAM. Retrieved 15 September 2013.
78. Bhatia, Sujata K. (2010). "Biomaterials For Clinical Applications" (Online-Ausg. Ed.). New York: Springer. P. 23. ISBN 9781441969200.
79. "Heart Attack/Coronary Artery Disease". Mount Sinai Hospital, New York.
80. Finegold JA, Asaria P, Francis DP (4 December 2012). "Mortality From Ischaemic Heart Disease By Country, Region, And Age: Statistics From World Health Organisation And United Nations". *International Journal Of Cardiology* 168(2): 934–45. Doi:10.1016/J.ijcard.2012.10.046. PMID 23218570.
81. World Health Organization Department Of Health Statistics And Informatics In The Information, Evidence And Research Cluster (2004). *The Global Burden Of Disease 2004 Update*. Geneva: WHO. ISBN 92-4-156371-0.
82. "Umbilical Cord Stem Cell": An Overview authors: Ruhil, S.; Kumar, V.; Rathee, P.
83. "In Vitro Dissolution Study To Determine Drug – Drug Interaction Of Atorvastatin Calcium" islam, Md. Nazmul
84. Williams MJ, Restieaux NJ, Low CJ (February 1998). "Myocardial Infarction In Young People With Normal Coronary Arteries". *Heart* 79 (2): 191–4. Doi:10.1136/Hrt.79.2.191. PMC 1728590. PMID 9538315.
85. Rezkalla SH, Kloner RA (October 2007). "Cocaine-Induced Acute Myocardial Infarction". *Clin Med Res* 5 (3): 172–6. Doi:10.3121/Cmr.2007.759. PMC 2111405. PMID 18056026.
86. "Causes". Coronary Artery Disease. Mayo Foundation For Medical Education And Research. 29 June 2012. DS00064.
87. Kivimäki M, Nyberg ST, Batty GD, Fransson EI, Heikkilä K, Alfredsson L, Björner JB, Borritz M, Burr H, Casini A, Clays E, De Bacquer D, Dragano N, Ferrie JE, Geuskens

- GA, Goldberg M, Hamer M, Hoofman WE, Houtman IL, Joensuu M, Jokela M, Kittel F, Knutsson A, Koskenvuo M, Koskinen A, Kouvonen A, Kumari M, Madsen IE, Marmot MG, Nielsen ML, Nordin M, Oksanen T, Pentti J, Rugulies R, Salo P, Siegrist J, Singh-Manoux A, Suominen SB, Väänänen A, Vahtera J, Virtanen M, Westerholm PJ, Westerlund H, Zins M, Steptoe A, Theorell T (October 2012). "Job Strain As A Risk Factor For Coronary Heart Disease: A Collaborative Meta-Analysis Of Individual Participant Data". *Lancet* 380 (9852): 1491–7. Doi:10.1016/S0140-6736(12)60994-5. PMC 3486012. PMID 22981903. Kivimäki M, Nyberg ST, Batty GD, Fransson EI, Heikkilä K, Alfredsson L, Björner JB, Borritz M, Burr H, Casini A, Clays E, De Bacquer D, Dragano N, Ferrie JE, Geuskens GA, Goldberg M, Hamer M, Hoofman WE, Houtman IL, Joensuu M, Jokela M, Kittel F, Knutsson A, Koskenvuo M,
88. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT (July 2012). "Effect Of Physical Inactivity On Major Non-Communicable Diseases Worldwide: An Analysis Of Burden Of Disease And Life Expectancy". *Lancet* 380(9838): 219–29. Doi:10.1016/S0140-6736(12)61031-9. PMC 3645500. PMID 22818936.
 89. Wang HX, Leineweber C, Kirkeeide R, Svane B, Schenck-Gustafsson K, Theorell T, Orth-Gomér K (March 2007). "Psychosocial Stress And Atherosclerosis: Family And Work Stress Accelerate Progression Of Coronary Disease In Women. The Stockholm Female Coronary Angiography Study". *J. Intern. Med.* 261 (3): 245–54. Doi:10.1111/J.1365-2796.2006.01759.X. PMID 17305647.
 90. McCann S.J.H. (November 2001). "The Precocity-Longevity Hypothesis: Earlier Peaks In Career Achievement Predict Shorter Lives". *Pers Soc Psychol Bull* 27 (11): 1429–39. Doi:10.1177/01461672012711004. Rhodewalt; Smith (1991). "Current Issues In Type A Behaviour, Coronary Proneness, And Coronary Heart Disease". In Snyder, C.R.; Forsyth, D.R. *Handbook Of Social And Clinical Psychology: The Health Perspective*. New York: Pergamon. Pp. 197–220. ISBN 0080361285.
 91. Underwood And Cross, James, (2009). *General And Systematic Pathology*. London: Churchill Livingstone. P. 279.
 92. "Women And Heart Disease" *Health News*.
 93. NCEP. 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 Dec 17; 106 (25): 3143–421
 94. Saini HK, Xu YJ, Arneja AS, Et Al. "Pharmacological Basis Of Different Targets For The Treatment Of Atherosclerosis." *J Cell Mol Med* 2005 Oct–Dec; 9 (4): 818–39
 95. Croce K, Libby P. "Intertwining Of Thrombosis And Inflammation In Atherosclerosis." *Curr Opin Hematol* 2007 Jan; 14 (1): 55–61
 96. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Et Al. "C-Reactive Protein And Other Markers Of Inflammation In The Prediction Of Cardiovascular Disease In Women". *N Engl J Med* 2000; 342: 836–43

97. Tuzcu EM, Nicholls SJ. "Statins: Targeting Inflammation By Lowering Low-Density Lipoprotein." *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (20): 2010–2
98. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Et Al. "Persistent Impairment Of Endothelial Vasomotor Function Has A Negative Impact On Outcome In Patients With Coronary Artery Disease". *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:323.
99. Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, Et Al. "Endothelium-Dependent Coronary Vasomotion Relates To The Susceptibility Of LDL To Oxidation In Humans". *Circulation* 1996; 93:1647.
100. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, Et Al. "Ascorbic Acid Reverses Endothelial Vasomotor Dysfunction In Patients With Coronary Artery Disease." *Circulation* 1996; 93:1107.
101. Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA, Et Al. "Purple Grape Juice Improves Endothelial Function And Reduces The Susceptibility Of LDL Cholesterol To Oxidation In Patients With Coronary Artery Disease". *Circulation* 1999; 100:1050.
102. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, Et Al. "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition With Quinapril Improves Endothelial Vasomotor Dysfunction In Patients With Coronary Artery Disease." The TREND (Trial On Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94:258.
103. John S, Schlaich M, Langenfeld M, Et Al. "Increased Bioavailability Of Nitric Oxide After Lipid-Lowering Therapy In Hypercholesterolemic Patients." A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Circulation* 1998; 98:211.
104. Naci, H.; Ioannidis, J. P. A. (1 October 2013). "Comparative Effectiveness Of Exercise And Drug Interventions On Mortality Outcomes: Metaepidemiological Study". *BMJ* 347 (Oct01 1): F5577–F5577. Doi:10.1136/Bmj.F5577.
105. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Et Al. "Atherosclerosis: Basic Mechanisms. Oxidation, Inflammation, And Genetics". *Circulation* 1995; 91:2488.
106. Steinberg D, Witztum JL. "Oxidized Low-Density Lipoprotein And Atherosclerosis." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:2311.
107. Report Of The National Cholesterol Education Program Expert Panel On Detection, "Evaluation, And Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults". The Expert Panel. *Arch Intern Med* 1988; 148:36.
108. Summary Of The Second Report Of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel On "Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel II)". *JAMA* 1993; 269:3015.
109. Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E, Et Al. "Radiolabeled Native Low-Density Lipoprotein Injected Into Patients With Carotid Stenosis Accumulates In Macrophages Of Atherosclerotic Plaque : Effect Of Vitamin E Supplementation". *Circulation* 2000; 101:1249.
110. "Tabas I. Consequences Of Cellular Cholesterol Accumulation: Basic Concepts And Physiological Implications". *J Clin Invest* 2002; 110:905.

111. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. "Oxidized Lipoproteins Degrade The Endothelial Surface Layer: Implications For Platelet-Endothelial Cell Adhesion". *Circulation* 2000; 101:1500.
112. Dawber Tr, Meadors Gf, Moore Fe Jr. "Epidemiological Approaches To Heart Disease:" The Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 1951; 41:279.
113. Frohlich J, Al-Sarraf A. "Cardiovascular Risk And Atherosclerosis Prevention". *Cardiovasc Pathol* 2013; 22:16.
114. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Et Al. "Lifetime Smoking Exposure Affects The Association Of C-Reactive Protein With Cardiovascular Disease Risk Factors And Subclinical Disease In Healthy Elderly Subjects". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:2167.
115. Tappia PS, Troughton KL, Langley-Evans SC, Grimble RF. "Cigarette Smoking Influences Cytokine Production And Antioxidant Defences". *Clin Sci (Lond)* 1995; 88:485.
116. Ichiki K, Ikeda H, Haramaki N, Et Al. Long-Term Smoking Impairs Platelet-Derived Nitric Oxide Release. *Circulation* 1996; 94:3109.
117. Sawada M, Kishi Y, Numano F, Isobe M. "Smokers Lack Morning Increase In Platelet Sensitivity To Nitric Oxide". *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40:571.
118. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, "Cigarette Smoking, And Risk Of Cardiovascular Disease: Insights From The Framingham Study". *Am Heart J* 1987; 113:1006.
119. Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG, Et Al. "Hemostatic Factors As Predictors Of Ischemic Heart Disease And Stroke In The Edinburgh Artery Study". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3321.
120. Barua RS, Ambrose JA, Saha DC, Eales-Reynolds LJ. "Smoking Is Associated With Altered Endothelial-Derived Fibrinolytic And Antithrombotic Factors: An In Vitro Demonstration". *Circulation* 2002; 106:905.
121. Heitzer T, Ylä-Herttuala S, Luoma J, Et Al. "Cigarette Smoking Potentiates Endothelial Dysfunction Of Forearm Resistance Vessels In Patients With Hypercholesterolemia. Role Of Oxidized LDL". *Circulation* 1996; 93:1346.
122. Nishio E, Watanabe Y. "Cigarette Smoke Extract Inhibits Plasma Paraoxonase Activity By Modification Of The Enzyme's Free Thiols". *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236:289.
123. Pyörälä K. "Relationship Of Glucose Tolerance And Plasma Insulin To The Incidence Of Coronary Heart Disease: Results From Two Population Studies In Finland". *Diabetes Care* 1979; 2:131.
124. Rönnekaa T, Laakso M, Pyörälä K, Et Al. "High Fasting Plasma Insulin Is An Indicator Of Coronary Heart Disease In Non-Insulin-Dependent Diabetic Patients And Nondiabetic Subjects". *Arterioscler Thromb* 1991; 11:80.

125. Welham MJ, Bone H, Levings M, Et Al. "Insulin Receptor Substrate-2 Is The Major 170-Kda Protein Phosphorylated On Tyrosine In Response To Cytokines In Murine Lymphohemopoietic Cells". *J Biol Chem* 1997; 272:1377.
126. Malide D, Davies-Hill TM, Levine M, Simpson IA. "Distinct Localization Of GLUT-1, -3, And -5 In Human Monocyte-Derived Macrophages: Effects Of Cell Activation". *Am J Physiol* 1998; 274:E516.
127. Fernández-Real JM, Ricart W. "Insulin Resistance And Chronic Cardiovascular Inflammatory Syndrome". *Endocr Rev* 2003; 24:278.
128. American Society Of Echocardiography."Five Things Physicians And Patients Should Question". Choosing Wisely: An Initiative Of Theabim Foundation (American Society Of Echocardiography). Retrieved 27 February 2013,
129. Coronary Heart Disease (10-Year Risk)(Based On Wilson, D'Agostino, Levy Et Al. 'Prediction Of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories', *Circulation* 1998)
130. Paoletti R, Gotto AM Jr, Hajjar DP. "Inflammation In Atherosclerosis And Implications For Therapy" *Circulation* 2004; 109:III20.
131. Swardfager W, Herrmann N, Cornish S, Mazereeuw G, Marzolini S, Sham L, Lancôt KL (2012). "Exercise Intervention And Inflammatory Markers In Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis". *Am Heart J* 163 (4): 666–676.Doi:10.1016/J.Ahj.2011.12.017.PMID 22520533.
132. Kruth HS. "Lipoprotein Cholesterol And Atherosclerosis". *Curr Mol Med* 2001 Dec; 1 (6): 633–53
133. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Cade JE, Gale CP, Burley VJ (2013). "Dietary Fibre Intake And Risk Of Cardiovascular Disease: Systematic Review And Meta-Analysis". *BMJ* 347: F6879.Doi:10.1136/Bmj.F6879. PMC 3898422.PMID 24355537.
134. Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, Appleby PN, Beral V, Reeves G, Burr ML, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R, Kuzma JW, Mann J, Mcpherson K (1998). "Mortality In Vegetarians And Non-Vegetarians: A Collaborative Analysis Of 8300 Deaths Among 76,000 Men And Women In Five Prospective Studies". *Public Health Nutr* 1 (1): 33–41. Doi:10.1079/PHN19980006.PMID 10555529.
135. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB (2005). "Consumption Of Trans Fatty Acids Is Related To Plasma Biomarkers Of Inflammation And Endothelial Dysfunction". *J Nutr* 135 (3): 562–6.PMID 15735094.
136. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC (April 2006). "Trans Fatty Acids And Cardiovascular Disease". *N. Engl. J. Med.* 354(15): 1601–13. Doi:10.1056/Nejmra054035.PMID 16611951.
137. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS (September 2012). "Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation And Risk Of Major

- Cardiovascular Disease Events A Systematic Review And Meta-Analysis". JAMA308 (10):1024–1033.Doi:10.1001/2012.Jama.11374.PMID 22968891.
138. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG (2012-04-09). "Efficacy Of Omega-3 Fatty Acid Supplements (Eicosapentaenoic Acid And Docosahexaenoic Acid) In The Secondary Prevention Of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis Of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials". Archives Of Internal Medicine172 (9): 686–94.Doi:10.1001/Archinternmed.2012.262.PMID 22493407.
 139. Erkkilä AT, Booth SL (2008). "Vitamin K Intake And Atherosclerosis". Curr. Opin. Lipidol. 19 (1): 39–42. Doi:10.1097/MOL.0b013e3282f1c57f.PMID 18196985.
 140. Jameson JN, Kasper DL, Harrison TR, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL. (2005). Harrison's Principles Of Internal Medicine(16th Ed.). New York: Mcgraw-Hill Medical Publishing Division. ISBN 0-07-140235-7.OCLC 54501403.
 141. Kochanek KD, Xu JQ, Murphy SL, Miniño AM, Kung HC. Retrieved 25 March 2013.
 142. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Ho M, Howard V, Kissela B, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, Mcdermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell CJ, Roger V, Rumsfeld J, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Hong Y (February 2007). "Heart Disease And Stroke Statistics--2007 Update: A Report From The American Heart Association Statistics Committee And Stroke Statistics Subcommittee". Circulation 115 (5):E69–171.Doi:10.1161/Circulationaha.106.179918.PMID 17194875.
 143. Shapiro L, Scherer PE (March 1998). "The Crystal Structure Of A Complement-1q Family Protein Suggests An Evolutionary Link To Tumor Necrosis Factor". Curr. Biol. 8 (6): 335–8. DOI:10.1016/S0960-9822(98)70133-2. PMID 9512423.
 144. Díez JJ, Iglesias P (March 2003). "The Role Of The Novel Adipocyte-Derived Hormone Adiponectin In Human Disease". Eur. J. Endocrinol. 148 (3): 293–300. DOI:10.1530/Eje.0.1480293. PMID 12611609.
 145. Chen J, Et Al. (June 2006). "Secretion Of Adiponectin By Human Placenta: Differential Modulation Of Adiponectin “
 146. Ukkola O, Santaniemi M (November 2002). "Adiponectin: A Link Between Excess Adiposity And Associated Comorbidities?". J. Mol. Med. 80 (11): 696–702. DOI:10.1007/S00109-002-0378-7. PMID 12436346.
 147. Bauche IB, El Mkadem SA, Pottier AM, Senou M, Many MC, Rezsóhazy R, Penicaud L, Maeda N, Funahashi T, Brichard SM (April 2007). "Overexpression Of Adiponectin Targeted To Adipose Tissue In Transgenic Mice: Impaired Adipocyte Differentiation". Endocrinology 148 (4): 1539–49. DOI:10.1210/En.2006-0838. PMID 17204560.
 148. Renaldi O, Pramono B, Sinorita H, Purnomo LB, Asdie RH, Asdie AH (January 2009). "Hypoadiponectinemia: A Risk Factor For Metabolic Syndrome". Acta Med Indones 41 (1): 20–4. PMID 19258676.

149. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T (August 2001). "The Fat-Derived Hormone Adiponectin Reverses Insulin Resistance Associated With Both Lipoatrophy And Obesity". *Nat. Med.* 7 (8): 941–6. DOI:10.1038/90984. PMID 11479627.
150. R. Shibata, Y. Izumiya, K. Sato Et Al., "Adiponectin Protects Against The Development Of Systolic Dysfunction Following Myocardial Infarction," *Journal Of Molecular And Cellular Cardiology*, Vol. 42, No. 6, Pp. 5–1074, 2007
151. R. Shibata, N. Ouchi, M. Ito Et Al., "Adiponectin-Mediated Modulation Of Hypertrophic Signals In The Heart," *Nature Medicine*, Vol. 10, No. 12, Pp. 1384–1389, 2004.
152. Coppola A, Marfella R, Coppola L, Tagliamonte E, Fontana D, Liguori E, Cirillo T, Cafiero M, Natale S, Astarita C (March 2008). "Effect Of Weight Loss On Coronary Circulation And Adiponectin Levels In Obese Women". *Int. J. Cardiol.* 134 (3): 414–6. DOI:10.1016/J.ijcard.2007.12.087. PMID 18378021.
153. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR "Adiponectin In Health And Disease". *Diabetes Obes Metab* 2007;9:282–289
154. Zhu N, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Hoogeveen RC, Pereira M, Duncan BB, Schmidt MI (November 2010). "High-Molecular-Weight Adiponectin And The Risk Of Type 2 Diabetes In The ARIC Study". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95 (11): 5097–104. DOI:10.1210/Jc.2010-0716. PMC 2968724. PMID 20719834.
155. Nedvídková J, Smitka K, Kopský V, Hainer V (2005). "Adiponectin, An Adipocyte-Derived Protein". *Physiol Res* 54 (2): 133–40. PMID 15544426.
156. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T (June 2003). "Cloning Of Adiponectin Receptors That Mediate Antidiabetic Metabolic Effects". *Nature* 423 (6941): 762–9. DOI:10.1038/Nature01705. PMID 12802337.
157. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF (2004). "T-Cadherin Is A Receptor For Hexameric And High-Molecular-Weight Forms Of Acrp30/Adiponectin". *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (28): 10308–13. DOI:10.1073/Pnas.0403382101. PMC 478568. PMID 15210937.
158. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara, K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T 2003 "Cloning Of Adiponectin Receptors That Mediate Antidiabetic Metabolic Effects". *Nature* [Erratum (2004) 431:1123] 423:762–769

159. Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y. Et Al. (2003) "Cloning Of Adiponectin Receptors That Mediate Antidiabetic Metabolic" Effects. *Nature (London)* 423, 762–769
160. Civitarese, A. E., Jenkinson, C. P., Richardson, D. Et Al. (2004) "Adiponectin Receptors Gene Expression And Insulin Sensitivity In Non-Diabetic Mexican Americans With Or Without A Family History Of Type 2 Diabetes". *Diabetologia* 47, 816–820
161. Tan, G. D., Debard, C., Funahashi, T., Et Al. (2005) "Changes In Adiponectin Receptor Expression In Muscle And Adipose Tissue Of Type 2 Diabetic Patients During Rosiglitazone Therapy". *Diabetologia* 48, 1585–1589
162. Hammarstedt, A., Sopasakis, V. R., Gogg, S., Jansson, P. A. And Smith, U. (2005) "Improved Insulin Sensitivity And Adipose Tissue Dysregulation After Short-Term Treatment With Pioglitazone In Non-Diabetic, Insulin-Resistant Subjects". *Diabetologia* 48, 96–104
163. Hug, C., Wang, J., Ahmad, N. S., Bogan, J. S., Tsao, T. S. And Lodish, H. F. (2004) "T-Cadherin Is A Receptor For Hexameric And High-Molecular-Weight Forms Of Acrp30/Adiponectin". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 10308–10313
164. Fang X, Sweeney G (November 2006). "Mechanisms Regulating Energy Metabolism By Adiponectin In Obesity And Diabetes". *Biochem. Soc. Trans.* 34 (Pt 5): 798–801. DOI:10.1042/BST0340798. PMID 17052201.
165. Bonnard C, Durand A, Vidal H, Rieusset J (February 2008). "Changes In Adiponectin, Its Receptors And AMPK Activity In Tissues Of Diet-Induced Diabetic Mice". *Diabetes Metab.* 34 (1): 52–61. DOI:10.1016/J. Diabet. 2007.09.006. PMID 18222103.
166. "Adiponectin A Key Adipocytokine In Metabolic Syndrome"
167. Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT (June 2007). "Adiponectin And The Metabolic Syndrome: Mechanisms Mediating Risk For Metabolic And Cardiovascular Disease". *Curr. Opin. Lipidol.* 18 (3): 263–70. DOI:10.1097/MOL.0b013e32814a645f. PMID 17495599.
168. Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T (April 2005). "Adiponectin: An Adipokine Linking Adipocytes And Type 2 Diabetes In Humans". *Curr. Diab. Rep.* 5 (2): 136–40. DOI:10.1007/S11892-005-0041-0. PMID 15794918.V
169. Vasseur F, Leprêtre F, Lacquemant C, Froguel P (April 2003). "The Genetics Of Adiponectin". *Curr. Diab. Rep.* 3 (2): 151–8. DOI:10.1007/S11892-003-0039-4. PMID 12728641.
170. Hug C, Lodish HF (April 2005). "The Role Of The Adipocyte Hormone Adiponectin In Cardiovascular Disease". *Curr Opin Pharmacol* 5 (2): 129–34. DOI:10.1016/J. Coph. 2005.01.001. PMID 15780820.
171. Vasseur F, Meyre D, Froguel P (2006). "Adiponectin, Type 2 Diabetes And The Metabolic Syndrome: Lessons From Human Genetic Studies". *Expert Rev Mol Med* 8 (27): 1–12. DOI:10.1017/S1462399406000147. PMID 17112391.

172. Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N. Et Al. (1999) "Paradoxical Decrease Of An Adipose-Specific Protein, Adiponectin, In Obesity." *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257, 79–83
173. Hu, E., Liang, P. And Spiegelman, B. M. (1996) "Adipoq Is A Novel Adipose-Specific Gene Dysregulated In Obesity". *J. Biol. Chem.* 271, 10697–10703
174. Hotta, K., Funahashi, T., Bodkin, N. L. Et Al. (2001) "Circulating Concentrations Of The Adipocyte Protein Adiponectin Are Decreased In Parallel With Reduced Insulin Sensitivity During The Progression To Type 2 Diabetes In Rhesus Monkeys". *Diabetes* 50, 1126–1133
175. Ryo, M., Nakamura, T., Kihara, S. Et Al. (2004) "Adiponectin As A Biomarker Of The Metabolic Syndrome". *Circ. J.* 68, 975–981
176. Cnop, M., Havel, P. J., Utzschneider, K. M. Et Al. (2003) "Relationship Of Adiponectin To Body Fat Distribution, Insulin Sensitivity And Plasma Lipoproteins: Evidence For Independent Roles Of Age And Sex". *Diabetologia* 46, 459–469
177. Yatagai, T., Nishida, Y., Nagasaka, S. Et Al. (2003) "Relationship Between Exercise Training-Induced Increase In Insulin Sensitivity And Adiponectinemia In Healthy Men". *Endocr. J.* 50, 233–238
178. Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y. Et Al. (1999) "Novel Modulator For Endothelial Adhesion Molecules: Adipocyte-Derived Plasma Protein Adiponectin". *Circulation* 100, 2473–2476
179. Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y. Et Al. (2000) "Plasma Concentrations Of A Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, In Type 2 Diabetic Patients". *Arteriosclerz, Thromb., Vasc. Biol.* 20, 1595–1599
180. Zoccali, C., Mallamaci, F., Tripepi, G. Et Al. (2002) "Adiponectin, Metabolic Risk Factors, And Cardiovascular Events Among Patients With End-Stage Renal Disease". *J. Am. Soc. Nephrol.* 13, 134–141
181. Pischon, T., Girman, C. J., Hotamisligil, G. S., Rifai, N., Hu, F. B. And Rimm, E. B. (2004) "Plasma Adiponectin Levels And Risk Of Myocardial Infarction In Men". *JAMA, J. Am. Med. Assoc.* 291, 1730–1737
182. Schulze, M. B., Shai, I., Rimm, E. B., Li, T., Rifai, N. Andhu, F. B. (2005) "Adiponectin And Future Coronary Heart Disease Events Among Men With Type 2 Diabetes". *Diabetes* 54, 534–539
183. K. Hotta, T. Funahashi, Y. Arita Et Al., "Plasma Concentrations Of A Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, In Type 2 Diabetic Patients," *Arteriosclerosis, Thrombosis And Vascular Biology*, Vol. 20, No. 6, Pp. 1595–1599, 2000.
184. Y. Iwashima, T. Katsuya, K. Ishikawa Et Al., "Hypoadiponectinemia Is An Independent Risk Factor For Hypertension," *Hypertension*, Vol. 43, No. 6, Pp. 1318–1323, 2004.
185. M. Kumada, S. Kihara, S. Sumitsuji Et Al., "Association Of Hypoadiponectinemia With Coronary Artery Disease In Men," *Arteriosclerosis, Thrombosis And Vascular Biology*, Vol. 23, No.1, Pp. 85–89, 2003.

186. N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita Et Al., “Novel Modulator For Endothelial Adhesion Molecules: Adipocyte-Derived Plasma Protein Adiponectin,” *Circulation*, Vol. 100, No. 25, Pp. 2473–2476, 1999.
187. N. Maeda, I. Shimomura, K. Kishida Et Al., “Diet-Induced Insulin Resistance In Mice Lacking Adiponectin/ACRP30,” *Nature Medicine*, Vol. 8, No. 7, Pp. 731–737, 2002.
188. R. Shibata, N. Ouchi, S. Kihara, K. Sato, T. Funahashi, And K. Walsh, “Adiponectin Stimulates Angiogenesis In Response To Tissue Ischemia Through Stimulation Of AMP-Activated Protein Kinase Signaling,” *Journal Of Biological Chemistry*, Vol. 279, No. 27, Pp. 28670–28674, 2004.
189. K. Ohashi, S. Kihara, N. Ouchi Et Al., “Adiponectin Replenishment Ameliorates Obesity-Related Hypertension,” *Hypertension*, Vol. 47, No. 6, Pp. 1108–1116, 2006.
190. F. Sam, T. A. Duhaney, K. Sato Et Al., “Adiponectin Deficiency, Diastolic Dysfunction, And Diastolic Heart Failure,” *Endocrinology*, Vol. 151, No. 1, Pp. 322–331, 2010.
191. R. Shibata, K. Sato, D. R. Pimentel Et Al., “Adiponectin Protects Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury Through AMPK- And COX-2-Dependent Mechanisms,” *Nature Medicine*, Vol. 11, No. 10, Pp. 1096–1103, 2005.
192. Y. Liao, S. Takashima, N. Maeda Et Al., “Exacerbation Of Heart Failure In Adiponectin-Deficient Mice Due To Impaired Regulation Of AMPK And Glucose Metabolism,”
193. Kojima, S., Funahashi, T., Sakamoto, T. Et Al. (2003) “The Variation Of Plasma Concentrations Of A Novel, Adipocyte Derived Protein, Adiponectin, In Patients With Acute Myocardial Infarction”. *Heart* 89, 667
194. Nakamura, Y., Shimada, K., Fukuda, D. Et Al. (2004) “Implications Of Plasma Concentrations Of Adiponectin In Patients With Coronary Artery Disease”. *Heart* 90, 528–533
195. Libby, P. And Ridker, P. M. (1999) Novel “Inflammatory Markers Of Coronary Risk: Theory Versus Practice”. *Circulation* 100, 1148–1150
196. Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T. Et Al. (2003) “Reciprocal Association Of C-Reactive Protein With Adiponectin In Blood Stream And Adipose Tissue”. *Circulation* 107, 671–674
197. Matsubara, M., Namioka, K. And Katayose, S. (2003) “Decreased Plasma Adiponectin Concentrations In Women With Low-Grade C-Reactive Protein Elevation”. *Eur. J. Endocrinol.* 148, 657–662
198. Tchernof, A., Nolan, A., Sites, C. K., Ades, P. A. And Poehlman, E. T. (2002) Weight Loss Reduces “C-Reactive Protein Levels In Obese Postmenopausal Women”. *Circulation* 105, 564–569
199. Lindsay, R. S., Resnick, H. E., Zhu, J. Et Al. (2005) “Adiponectin And Coronary Heart Disease: The Strong Heart Study”. *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* 25, E15–E16

200. Lawlor, D. A., Smith, G. D., Ebrahim, S., Thompson, C. And Sattar, N. (2005) "Plasma Adiponectin Levels Are Associated With Insulin Resistance But Do Not Predict Future Risk Of Coronary Heart Disease In Women". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 5677–5683
201. Okamoto, Y., Arita, Y., Nishida, M. Et Al. (2000) "An Adipocyte-Derived Plasma Protein, Adiponectin, Adheres To Injured Vascular Walls". *Horm. Metab. Res.* 32, 47–50
202. Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y. Et Al. (2001) "Adipocyte-Derived Plasma Protein, Adiponectin, Suppresses Lipid Accumulation And Class A Scavenger Receptor Expression In Human Monocyte-Derived Macrophages". *Circulation* 103, 1057–1063
203. Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y. Et Al. (2000) "Adiponectin, An Adipocyte-Derived Plasma Protein, Inhibits Endothelial NF-Kb Signaling Through A Camp-Dependent Pathway". *Circulation* 102, 1296–1301
204. "Adiponectin And Adiponectin Receptors". Takashi Kadowaki And Toshimasa Yamauchi. *Endocr. Rev.* 2005 26: 439-451, Doi: 10.1210/Er.2005-0005
205. Yokota, T., Oritani, K., Takahashi, I. Et Al. (2000) "Adiponectin, A New Member Of The Family Of Soluble Defense Collagens, Negatively Regulates The Growth Of Myelomonocytic Progenitors And The Functions Of Macrophages". *Blood* 96, 1723–1732
206. Kumada, M., Kihara, S., Ouchi, N. Et Al. (2004) "Adiponectin Specifically Increased Tissue Inhibitor Of Metalloproteinase-1 Through Interleukin-10 Expression In Human Macrophages". *Circulation* 109, 2046–2049
207. Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N. Et Al. (2002) "Adipocyte-Derived Plasma Protein Adiponectin Acts As A Platelet-Derived Growth Factor-BB-Binding Protein And Regulates Growth Factor-Induced Common Postreceptor Signal In Vascular Smooth Muscle Cell". *Circulation* 105, 2893–2898
208. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. "Progress And Challenges In Translating The Biology Of Atherosclerosis". *Nature* 2011; 473:317
209. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McInanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ, Gould KL (1990). "Can Lifestyle Changes Reverse Coronary Heart Disease? The Lifestyle Heart Trial". *Lancet* 336 (8708): 129–33. Doi:10.1016/0140-6736(90)91656-U.PMID 1973470.
210. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Et Al. (15 December 2012). "Global And Regional Mortality From 235 Causes Of Death For 20 Age Groups In 1990 And 2010: A Systematic Analysis For The Global Burden Of Disease Study 2010". *Lancet* 380 (9859): 2095–128. Doi:10.1016/S0140-6736(12)61728-0.PMID 23245604.
211. American Heart Association:"Heart Disease And Stroke Statistics-2007 Update". AHA, Dallas, Texas, 2007
212. Weber C, Noels H. "Atherosclerosis: Current Pathogenesis And Therapeutic Options". *Nat Med* 2011; 17:1410.

213. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC, Heistad DD. "Restoration Of Endothelium-Dependent Relaxation By Dietary Treatment Of Atherosclerosis". *J Clin Invest* 1987; 80:1808.
214. M. Haluzik, J. Parizkova, M.M. Haluzik "Adiponectin and Its Role in the Obesity-Induced Insulin Resistance and Related Complications"
215. Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N. et al. (1999) "Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity." *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257, 79–83
216. Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y. et al. (1999) "Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin." *Circulation* 100, 2473–2476
217. Pischon, T., Girman, C. J., Hotamisligil, G. S., Rifai, N., Hu, F. B. and Rimm, E. B. (2004) "Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men." *JAMA, J. Am. Med. Assoc.* 291, 1730–1737
218. Schulze, M. B., Shai, I., Rimm, E. B., Li, T., Rifai, N. and Hu, F. B. (2005) "Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes." *Diabetes* 54, 534–539
219. Kojima, S., Funahashi, T., Sakamoto, T. et al. (2003) The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 89, 667
220. Nakamura, Y., Shimada, K., Fukuda, D. et al. (2004) Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart* 90, 528–533
221. Arita Y., Kihara S., Ouchi N., Takahashi M., Maeda K., Miyagawa J., et al. (1999) "Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity." *Biochem Biophys Res Commun* 257:79–83.
222. Cnop M., Havel P.J., Utzschneider K.M., Carr D.B., Sinha M.K., Boyko E.J., et al. (2003) "Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex." *Diabetologia* 46:459–469
223. Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Matsuzawa Y., Walsh K. (2003) "Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease." *Curr Opin Lipidol* 14:561–566.
224. Fasshauer M., Kralisch S., Klier M., Lossner U., Bluher M., Klein J., et al. (2003) "Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes." *Biochem Biophys Res Commun* 301:1045–1050.
225. Lindsay R.S., Resnick H.E., Zhu J., Tun M.L., Howard B.V., Zhang Y., et al. (2005) "Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:e15–e16.
226. Lawlor D.A., Davey Smith G., Ebrahim S., Thompson C., Sattar N. (2005) "Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not

- predict future risk of coronary heart disease in women.” *J Clin Endocrinol Metab* 90:5677–5683.
227. Sattar N., Wannamethee G., Sarwar N., Tchemova J., Cherry L., Wallace A.M. et al. “Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis.” *Circulation* in press.
 228. Koji Ohashi, MD; Noriyuki Ouchi, MD, PhD; Shinji Kihara, MD, PhD; Tohru Funahashi, MD, PhD; Tadashi Nakamura, MD, PhD; Satoru Sumitsuji, MD; Toshiharu Kawamoto, MD, PhD; Satoru Matsumoto, MD; Hiroyuki Nagaretani, MD; Masahiro Kumada, MD; Yoshihisa Okamoto, MD; Hitoshi Nishizawa, MD, PhD; Ken Kishida, MD, PhD; Norikazu Maeda, MD; Hisatoyo Hiraoka, MD, PhD; Yoshio Iwashima, MD; Kazuhiko Ishikawa, MD, PhD; Mitsuru Ohishi, MD, PhD; Tomohiro Katsuya, MD, PhD; Hiromi Rakugi, MD, PhD; Toshio Ogihara, MD, PhD; Yuji Matsuzawa, MD, PhD “Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease”
 229. Y Nakamura, K Shimada, D Fukuda, Y Shimada, S Ehara, M Hirose, T Kataoka, K Kamimori, S Shimodozono, Y Kobayashi, M Yoshiyama, K Takeuchi, J Yoshikawa “Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease”
 230. Masahiro Kumada, Shinji Kihara, Satoru Sumitsuji, Toshiharu Kawamoto, Satoru Matsumoto, Noriyuki Ouchi, Yukio Arita, Yoshihisa Okamoto, Ichiro Shimomura, Hisatoyo Hiraoka, Tadashi Nakamura, Tohru Funahashi, Yuji Matsuzawa, for the Osaka CAD Study Group “Association of Hypoadiponectinemia With Coronary Artery Disease in Men”
 231. Haluzík M, Parízková J, Haluzík MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res*. 2004;53(2):123-9.
 232. Vasseur F, Meyre D, Froguel P. Adiponectin, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: lessons from human genetic studies. *Expert Rev Mol Med*. 200 Nov20;8(27):1-12
 233. Lacquemant C, Froguel P, Lobbens S, Izzo P, Dina C, Ruiz J. The adiponectin gene SNP+45 is associated with coronary artery disease in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2004 Jul;21(7):776-81.
 234. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Hussain T. Adiponectin gene variants and the risk of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Mol Biol Rep*. 2011 Aug;38(6):3703-8.
 235. Kaklamani VG, Wisinski KB, Sadim M, Gulden C, Do A, Offit K, Baron JA, Ahsan H, Mantzoros C, Pasche B. Variants of the adiponectin (ADIPOQ) and adiponectin receptor 1 (ADIPOR1) genes and colorectal cancer risk. *JAMA*. 2008 Oct 1;300(13):1523-31. doi: 10.1001/jama.300.13.1523.
 236. Halvatsiotis I, Tsiotra PC, Ikonomidis I, Kollias A, Mitrou P, Maratou E, Boutati E, Lekakis J, Dimitriadis G, Economopoulos T, Kremastinos DT, Raptis SA. Genetic variation in the adiponectin receptor 2 (ADIPOR2) gene is associated with coronary

artery disease and increased ADIPOR2 expression in peripheral monocytes. *Cardiovasc Diabetol*. 2010 Feb 23;9:10. doi: 10.1186/1475-2840-9-10.

237. Vaxillaire M, Dechaume A, Vasseur-Delannoy V, Lahmidi S, Vatin V, Leprêtre F, Boutin P, Hercberg S, Charpentier G, Dina C, Froguel P. Genetic analysis of ADIPOR1 and ADIPOR2 candidate polymorphisms for type 2 diabetes in the Caucasian population. *Diabetes*. 2006 Mar;55(3):856-61.
238. The FTO rs9939609, ADIPOQ rs1501299, rs822391, and ADIPOR2 rs16928662 Polymorphisms Relationship to Obesity and Metabolic Syndrome in Bulgarian Sample D. Vankova, M. Radanova, Y. Kiselova-Kaneva, V. Madjova & D. Ivanova (ISSN: 1310-2818 (Print) 1314-3530 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/tbeq20>)
239. *ADIPOQ*, *ADIPOR1*, and *ADIPOR2* Polymorphisms in Relation to Serum Adiponectin Levels and BMI in Black and White Women. Sarah S. Cohen, Marilie D. Gammon, Kari E. North, Robert C. Millikan, Ethan M. Lange, Scott M. Williams, Wei Zheng, Qiuyin Cai, Jirong Long, Jeffrey R. Smith, Lisa B. Signorello, William J. Blot, Charles E. Matthews dahlman

ETİK KURUL ONAY



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 759

Tarih : 13/04/2011

Konu : Doç.Dr. Ş.Ümit ZEYBEK hk,

Sayın Doç.Dr. Ş.Ümit ZEYBEK
Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü
Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi
İlgi :28.03.2011 tarihli 249 sayılı yazınız

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve doktora öğrencisi Cem BAŞARAN'ın yürüteceği 2011/657-516 dosya numaralı " Koroner Arter Hastalığı Bulunan Obez Hastalarda AdipoR1, AdipoR2 ve AdipoQ genetik varyasyonların etkisinin incelenmesi " başlıklı tez çalışması kurulumuzun 01.04.2011 tarihli 06 sayılı toplantısında etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.
Bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

İSTANBUL KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	Istanbul Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Hulusi Behçet Kütüphanesi Kat 3 Çapa Fatih/İstanbul 34380
TELEFON	0 212 414 20 00 – 313 46
FAKS	0 212 414 21 53
E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	" Koroner Arter Hastalığı Bulunan Obez Hastalarda AdipoR1, AdipoR2 ve AdipoQ genetik varyasyonların etkisinin incelenmesi "				
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU	-				
	EUDRACT NUMARASI	-				
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Ş.Ümit ZEYBEK				
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Moleküler Tıp Anabilim Dalı				
	KOORDİNATORUN UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ş.Ümit ZEYBEK				
	KOORDİNATORUN UZMANLIK ALANI	Moleküler Tıp Anabilim Dalı				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	İ.Ü.DeneySEL Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı				
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	İ.Ü.DeneySEL Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı ÇAPA-İST.				
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu				
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi				
	DESTEKLEYİCİNİN YAŞAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi				
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☒				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TURU	FAZ 1				
		FAZ 2				
FAZ 3						
FAZ 4						
BE/BY						
DİĞER		Diğer ise belirtiniz:				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İLACI DIŞI ARAŞTIRMA (X)	Belirtiniz:				
	TEK MERKEZ (X)	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLARARASI		

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	23.03.2011	1	Türkçe	İngilizce	Diğer
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	23.03.2011	1	Türkçe	İngilizce	Diğer
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	X	
	SIGORTA		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ		
	İLÂN		
	YILLIK BİLDİRİM		
	SONUÇ RAPORU		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ		
	DİĞER		Üst Yazı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD, Taahhütname

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 06	Tarih: 01.04.2011
	Doç. Dr. S.Ümit ZEYBEK'in ve doktora Öğrencisi Cem BAŞARAN'ın koordinatörlüğü ve sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen tez başvuru dosyası ve araştırma ile ilgili belgeler gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Istanbul Üniversitesi İnsan Denekler Üzerinde Yürütülecek Bilimsel Araştırmalar ve Etik Değerlendirme Kurulları Yönergesi, 10 Aralık 2010 tarihli, T.C. Sağlık Bakanlığı İyi Klinik Uygulamaları Klavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI:	Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Ginsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	Istanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E X K	E H X	E X H	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	Istanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E K X	E H X	E X H	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	Istanbul Tıp Fakültesi	E X K	E H X	E H X	T Katılmadı.
Prof. Dr. Rukiye EKER OMERİOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Istanbul Tıp Fakültesi	E K X	E H X	E X H	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	Istanbul Tıp Fakültesi	E X K	E H X	E X H	
Prof. Dr. Pınar SAİP	Onkoloji	I.U. Onkoloji Enstitüsü	E K X	E H X	E X H	
Uzm. Dr. Ahmet Rıza URAS	Biyokimya	Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hast. Biyokimya	E X K	E H X	E X H	
Doç. Dr. H. Hanzade DOĞAN	Deontoloji	I.U. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E K X	E H X	E H X	T Katılmadı.
Prof. Dr. Ayşen BULUT	Halk Sağlığı	Emekli	E K X	E H X	E H X	T Katılmadı.
Doç. Dr. Tufan TUKEK	İç Hastalıkları	Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hast. İç Hast. 1. Dahiliye Kliniği	E X K	E H X	E X H	
Prof. Dr. Ünal KUZGUN	Ortopedi	Sisli Etfal E. ve Arş. Hst.	E X K	E H X	E H X	T Katılmadı.
Prof. Dr. Ahmet O. ARAMAN	Eczacılık	I.U. Eczacılık Fakültesi	E X K	E H X	E H X	T Katılmadı.
Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK	Hukukçu	Istanbul Üniversitesi	E K X	E H X	E X H	
Prof. Dr. Demir TIRYAKI	Biyofizik	Emekli	E X K	E H X	E X H	
M. Kerim AKMAN	İİBF İktisat bölümü	Özel (Ekonomist)	E X K	E H X	E X H	

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma