



T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İNSÜLİN DİRENCİNİN LENFOSİT MORFOLOJİSİ
ÜZERİNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

SEDA TURAN

DANIŞMAN

Doç. Dr. Nazlı Ece Ordueri

Nisan, 2022



**T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**İNSÜLİN DİRENCİNİN LENFOSİT MORFOLOJİSİ
ÜZERİNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ**

SEDA TURAN

DANIŞMANLAR

Doç. Dr. Nazlı Ece Ordueri

Dr. Öğr. Üyesi Betül Borkü Uysal

Nisan, 2022

ONAY SAYFASI



BEYAN

Bu tezin bana ait olduğunu, tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, içinde yer alan bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, kullanmış olduğum bütün bilgilere kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin yürütülmesi ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



SEDA TURAN

TEŞEKKÜR

Çalışmam süresince bilgi, tecrübe ve güler yüzü ile bana yol gösteren tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Nazlı Ece Ordueri'ne, çok değerli Dr. Öğretim Üyesi Betül BörkÜ Uysal'a, katkılarından dolayı kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet Yusuf Çelik, Doç. Dr. Meltem Soylu ve Prof. Dr. Fatma Çelik'e çok teşekkür ederim. Eğitim hayatım boyunca hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan çok kıymetli babam Celal Turan, annem Sultan Turan ve kardeşim Ahmet Samet Turan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SEDA TURAN

İÇİNDEKİLER LİSTESİ

BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER LİSTESİ	v
SİMGE/SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİL VE RESİMLER LİSTESİ.....	xi
TÜRKÇE ÖZET VE ANAHTAR KELİMEler.....	xiv
İNGİLİZCE ÖZET VE ANAHTAR KELİMEler.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İnsülin Direnci, Obezite ve İnflamasyon Arasındaki İlişki	4
2.2. İnsülin Direnci ve Klinik Önemi.....	7
2.2.1. İnsülin Direnci ile Lenfositin Sayısal ve Morfolojik İlişkisi.....	8
2.3. İmmün Sistem Çalışma Mekanizması.....	8
2.3.1. Kalıtsal İmmün Sistem (Non-Spesifik).....	9
2.3.2. Edinsel İmmün Sistem (Spesifik).....	9
2.4. Beslenme ve İmmün Sistem Çalışma Prensipleri.....	10
2.5. İnsülin Direnci ve İmmün Sistem Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	11
2.6. Kan ve Kanın Yapısı.....	12
2.6.1. Kan Hücreleri	13
2.6.1.1. Alyuvarlar (Kırmızı Kan Hücreleri, Eritrositler, RBC)	14
2.6.1.2. Trombositler (Kan Pulcukları, Kan Plateletleri).....	14

2.6.1.3. Akyuvarlar (Beyaz Kan Hücreleri, Lökositler, WBC).....	14
2.6.1.3.1. Lökositlerin Sınıflandırılması	17
2.6.1.3.2. Lenfosit Hücresi ve İmmün Sistem.....	22
2.6.1.3.3. Lökosit Sayısına Bağlı Laboratuvar Bulguları.....	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi.....	26
3.2. Araştırmanın Yeri ve Tarihi.....	26
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	26
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	26
3.5. Araştırmanın Etik Yönü.....	27
3.6. Araştırmanın Planı.....	27
3.7. Veri Toplama Araçları.....	27
3.8. Veri Toplama Yöntemi.....	28
3.8.1. Kan Yayma ve Görüntüleme.....	28
3.8.2. Lenfosit Morfolojik Analiz.....	30
3.8.3. Antropometrik Ölçümler.....	30
3.8.4. Biyokimyasal Analizler.....	31
3.9. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR	34
4.1. Lenfosit Morfolojik Değerlendirmeler.....	56
5. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER	60
5.1. Tartışma.....	60

5.1.1. Katılımcıların Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	60
5.1.2. Katılımcıların Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	63
5.2. Sonuç.....	64
5.3. Öneriler.....	65
6. KAYNAKLAR.....	66
7. EKLER.....	76
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	76
Ek 2. Kurum İzin Yazısı.....	78
Ek 3. Gönüllü Olur Formu.....	79
8. ÖZGEÇMİŞ	83
9.İNTİHAL RAPORU	84

SİMGE/SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ

AKT	Protein Kinaz B
ALL	Akut Lenfositik Lösemi
BKİ	Beden kütle indeksi
CRP	C-Reaktif Protein
DASH	Hipertansiyonu Önlemek İçin Diyet Yaklaşımları
Hb	Hemoglobin
HbA1c	Glikoze Hemoglobin
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
INSR	İnsülin Reseptörü
IRS	İnsülin Reseptörü Substratı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MCH	Ortalama Korpusküler Hemoglobin
MCHC	Ortalama Korpusküler Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
MetS	Metabolik Sendrom
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi
mTOR	Rapamisinin Mekanik Hedefi
Na	Sodyum
NaCl	Sodyum Klorür
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
PCOS	Polikistik Over Sendromu

PCT	Prokalsitonin
PDW	Platelet Dağılımı Genişliği
PLT	Platelet
RBC	Kırmızı Kan Hücresi
RDW-CV	Eritrosit Dağılım Genişliği - Varyasyon Katsayısı
RDW-SD	Eritrosit Dağılım Genişliği - Standart Sapma
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SD	Standart Sapma
TNF-α	Tümör nekrozis faktör-alfa
TÜBER	Türkiye Beslenme Rehberi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
$\bar{x}$	Ortalama
χ^2	Ki – Kare Test

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hemogram Testinde Seçilen Bazı Parametrelerin Referans Aralığı.....	29
Tablo 2. Biyokimya Testinde Seçilen Bazı Parametrelerin Referans Aralığı	31
Tablo 3. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Bireylerin Yaş ve Antropometrik Ölçümlere Göre Karşılaştırılması.....	35
Tablo 4. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Bireylerin BKİ Değerlerinin Sınıflandırılması.....	36
Tablo 5. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Kadın Bireylerin Bel Çevresi Ölçümüne Göre Sınıflandırılması.....	37
Tablo 6. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Erkek Bireylerin Bel Çevresi Ölçümüne Göre Sınıflandırılması.....	38
Tablo 7. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Bireylerin Biyokimyasal Bulgularının Karşılaştırılması.....	39
Tablo 8. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Kadınlarda Lipit Düzeylerinin Sınıflandırılması.....	40
Tablo 9. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Erkeklerde Lipit Düzeylerinin Sınıflandırılması.....	41
Tablo 10. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Bireylerde Beyaz Kan Hücrelerinin Karşılaştırılması.....	42
Tablo 11. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Bireylerde Seçilen Bazı Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	44
Tablo 12. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Bireylerin Lenfosit Sayısının ve Lenfosit Morfoloji Analiz Ortalamasının Karşılaştırılması.....	46

ŞEKİL VE RESİMLER LİSTESİ

Şekil 1. Leptin Hormonu, Obezite ve İnsülin Direnci İlişkisi.....	6
Resim 1. Hematopoetik Kök Hücreden Farklı Kan Hücrelerinin Oluşumu.....	13
Şekil 2. Lökositlerin Sınıflandırılması.....	16
Resim 2. Farklı Periferik Yayma İşlemleri.....	18
Resim 3. Preparatlarda Yayma Görüntüleri.....	19
Resim 4. Işık Mikroskobu Altında Fotoğraflanan Lenfosit Hücresi.....	19
Resim 5. Işık Mikroskobu Altında Fotoğraflanan Nötrofil Hücresi.....	20
Resim 6. Işık Mikroskobu Altında Fotoğraflanan Monosit Hücresi.....	20
Resim 7. Işık Mikroskobu Altında Fotoğraflanan Eozinofil Hücresi.....	21
Resim 8. Işık Mikroskobu Altında Fotoğraflanan Bazofil Hücresi.....	21
Resim 9. Periferik Yaymada Küçük Tip Lenfosit Görünümü.....	23
Resim 10. Periferik Yaymada Orta Tip Lenfosit Görünümü.....	23
Resim 11. Periferik Yaymada Büyük Tip Lenfosit Görünümü.....	24
Şekil 3. Çalışmanın Akış Şeması.....	32
Şekil 4. İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan her iki grupta Lenfosit değişkenine ilişkin ortalama değer ve ortalama değerlerin %95 güven aralığı değerleri.....	47
Şekil 5. İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan her iki grupta Nötrofil değişkenine ilişkin ortalama değer ve ortalama değerlerin %95 güven aralığı değerleri.....	48

Şekil 6. İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan her iki grupta Lökosit değişkenine ilişkin ortalama değer ve ortalama değerlerin %95 güven aralığı değerleri.....	49
Şekil 7. İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan her iki grupta Monosit değişkenine ilişkin ortalama değer ve ortalama değerlerin %95 güven aralığı değerleri.....	50
Şekil 8. İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan her iki grupta Eozinofil değişkenine ilişkin ortalama değer ve ortalama değerlerin %95 güven aralığı değerleri.....	51
Şekil 9. İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan her iki grupta Bazofil değişkenine ilişkin ortalama değer ve ortalama değerlerin %95 güven aralığı değerleri.....	52
Şekil 10. İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan her iki grupta Eritrosit değişkenine ilişkin ortalama değer ve ortalama değerlerin %95 güven aralığı değerleri.....	53
Şekil 11. İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan her iki grupta Trombosit değişkenine ilişkin ortalama değer ve ortalama değerlerin %95 güven aralığı değerleri.....	54
Şekil 12. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Her İki Grupta PCT Değişkenine İlişkin Ortalama Değer ve Ortalama Değerlerin %95 Güven Aralığı Değerleri.....	55
Şekil 13. Periferik Yaymada Lenfosit Tespiti.....	56
Şekil 14. Periferik Yaymada Kontrol(K) Grubuna Ait Lenfosit Çap Ölçümü.....	56
Şekil 15. Periferik Yaymada Kontrol(K) Grubuna Ait Lenfosit Çap Ölçümü.....	57
Şekil 16. Periferik Yaymada İR Grubuna Ait Lenfosit Çap Ölçümü.....	57
Şekil 17. Periferik Yaymada İR Grubuna Ait Lenfosit Çap Ölçümü.....	58
Şekil 18. Periferik Yaymada İR Grubuna Ait Lenfosit Çap Ölçümü.....	58

Şekil 19. Periferik Yaymada İR Grubuna Ait Lenfosit Çap Ölçümü.....59

Şekil 20. Periferik Yaymada İR Grubuna Ait Lenfosit Çap Ölçümü.....59



TÜRKÇE ÖZET VE ANAHTAR KELİMELELER

Turan, S, (2022). İnsülin Direncinin Lenfosit Morfolojisi Üzerinden Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

Lenfatik sistem; hücreler, dokular ve düzenleyici mekanizmalardan oluşan ve vücudun immün sistemini düzenleyen bir sistemdir. Lenfositler, vücutta immün cevap oluşturmada aktif rol oynayan ana bileşenlerdir. Lenfositler, aktif formlarına göre küçük, orta ve büyük olmak üzere üç grup olarak belirlenir. Lenfosit sayısındaki azalma vücudun enfeksiyonlara karşı direncinin düşük olması anlamına gelir. Lenfosit sayısı ve çapındaki artış ise hastalıklara karşı metabolizmanın immün sistemi uyarması ile gerçekleşir. İnflamasyon, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom bileşenleri ile ilişkilidir. Obezite ve diyabet prevalansının artışı ile paralel olarak metabolik sendromun prevalansı da gün geçtikçe artmaktadır. Metabolik sendromun gelişiminde majör patojenik role sahip olan insülin direnci, insüline duyarlı organlarda insülinin beklenen biyolojik etkisinden daha azını gösterme halidir. İnflamasyon durumunda metabolik sendromun artması insülin direnci oluşma riskini artırmakta ve lenfosit sayısında değişikliğe neden olmaktadır. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmanın amacı, insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan bireylerde lenfosit büyüklükleri arasındaki farklılıkların araştırılması olarak belirlenmiştir. Analizlerin gerçekleşmesi için bireylerden alınan kan örneklerinin biyokimyasal taramalarının karşılaştırılması ve istatistiksel verilerin kan yayma preparatlarında histolojik lenfosit morfolojik değerlendirmelerinin yapılması sağlanmıştır. Çalışmaya Biruni Üniversitesi endokrin kliniğine başvuran 20-70 yaş arasındaki yetişkin bireyler dahil edilmiştir. Belirlenen parametreler bağımsız iki grupta karşılaştırılarak tablo ve grafik şeklinde sunulmuştur. Tüm istatistiksel analizler R yazılımı / programlama (sürüm 3.6.2 (2019-12-12) - CRAN) kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak lenfosit sayısı, nötrofil, bazofil, eozinofil, insülin açlık, HDL-K, MCHC, RDW-SD parametrelerinde önemli bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Lenfosit morfoloji ortalamasında önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Tüm bu bilgiler doğrultusunda, lenfosit tiplendirilmesinin ileri çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lenfosit, insülin direnci, immün bozukluklar

İNGİLİZCE ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER

Turan, S, (2022). Evaluation Of Insulin Resistance By Lymphocyte Morphology. Master Thesis, Biruni University Graduate Education Institute, Istanbul.

Lymphatic system; It is a system composed of cells, tissues and regulatory mechanisms that regulates the body's immune system. Lymphocytes are the main components that play an active role in creating an immune response in the body. Lymphocytes are classified into three groups according to their active forms: small, medium and large. A decrease in the number of lymphocytes means that the body's resistance to infections is low. The increase in the number and diameter of lymphocytes occurs when the metabolism stimulates the immune system against diseases. Associated with metabolic syndrome components such as inflammation, impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and hypertension. In parallel with the increase in the prevalence of obesity and diabetes, the prevalence of metabolic syndrome is increasing day by day. Insulin resistance, which has a major pathogenic role in the development of the metabolic syndrome, is the state of showing less than the expected biological effect of insulin in insulin-sensitive organs. In the case of inflammation, the increase in metabolic syndrome increases the risk of insulin resistance and causes a change in lymphocyte count. In line with this information, the aim of the study was to investigate the differences between lymphocyte sizes in individuals with and without insulin resistance. In order to carry out the analysis, the comparison of the biochemical scans of the blood samples taken from the individuals and the histological lymphocyte morphological evaluations of the statistical data in the blood smear preparations were provided. Adult individuals between the ages of 20-70 who applied to the Biruni University endocrine clinic were included in the study. The determined parameters were compared in two independent groups and presented in the form of tables and graphics. All statistical analyzes were evaluated using R software / programming (version 3.6.2 (2019-12-12) - CRAN). As a result, a significant difference was found in lymphocyte count, neutrophil, basophil, eosinophil, insulin fasting, HDL-K, MCHC, RDW-SD parameters ($p<0,05$). There was no significant difference in the mean of lymphocyte morphology ($p>0,05$). In line with all this information, it is thought that lymphocyte typing will contribute to further studies.

Keywords: Lymphocyte, insulin resistance, immune disorders

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanlarda sağlık durumunun doğru teşhisi ve etkili tedavisi için temel tarama testlerinden, hemogram ve başka hematolojik değerlendirmelere spesifik yönlendirmeler yapmak amacıyla başvurulur. Kanı meydana getiren bileşenlere ait verilerden oluşan hematolojik tablo, vücudun işleyiş şekli ve sistemler ile ilgili önemli bilgiler ortaya koyabilmektedir. Tanı için anemiler, enfeksiyonlar, inflamasyon ve lösemiler hakkında spesifik ve nonspesifik değerler ortaya koymaktadır (Aslan, 2019). Bunun yanı sıra kan sayımı ve lenfosit sayı analizlerinin metabolik bozukluk ile ilişkisi günümüz çalışmalarında görülmektedir (Şimşek, 2009).

Metabolik bozukluklara yol açan obezite, insülin direnci ve leptin direncinin oluşmasında önemli bir etkiye sahiptir (Könner, 2012).

Obezite, adipoz dokunun artması ile ortaya çıkan ve önemli sağlık problemlerini oluşturan ciddi bir hastalıktır (Özbayer, 2018). Adiponektinin plazma seviyesindeki düşüş ve leptin seviyesinin plazmada artışı abdominal obezite ile ilişkilidir. Leptin/adiponektin oranındaki artış, artan bel çevresi ile pozitif ilişkiye sahiptir (Jaramillo, 2014).

Adipoz dokudaki artış inflamasyona neden olur (Özbayer, 2018). İnflamasyon varlığı, artan insülin direnci ile karakterizedir (Rodelo, 2017). Bu durum obezite ve insülin direnci arasındaki bağlantıyı sağlar (Chen, 2017).

Obez hastalarda inflamatuvar olayların insülin duyarlılığını azalttığı, obezite varlığında proinflamatuvar sitokin üretiminde artış olduğu ve insülin direncinin ortaya çıktığı bulunmuştur (Olefsky, 2010).

Vücut yabancı patojenler ile karşılaştığında immün yanıt oluşur ve bu kişiyi koruyan bir durumdur. İmmün sistem immünolojik bir hafızaya sahip olmayan doğal immünite ve belleği olan spesifik immünite olmak üzere ikiye ayrılır. Edinsel bağışıklık adı da verilen spesifik immünite sisteminde aktif görev alanlar lenfositler, antikorlar ve lenfokinlerdir (Şentürk, 2006).

İmmün yanıtta önemli görev alan lökositlerin kanda yüksek çıkması malign ve malign olmayan durumlar ile ilgilidir. Sigara, vücut ağırlığında artış, kronik inflamasyon gibi nedenlerde lökositoz durumunun oluşmasında önemli rol

oynamaktadır. Periferik kan yayması sonucunda lökositler ile ilgili birçok bilgi elde edilmektedir (Riley, 2015).

Mikroskopik görüntülerde lökositlerin otomatik ölçümü ve sınıflandırılması, hastalığın tanımlanması, ilerlemesi ve ilaç geliştirilmesi yönünden çok önemlidir (Saraswat, 2014).

Yapılan bir çalışmada insülin direnci olan obez bireyler ile insülin direnci olmayan obez bireyler arasında yapılan karşılaştırmada BKİ ve insülin direnci ile lökosit ve lenfosit sayıları arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Lenfositlerin ise artan insülin seviyeleri ile korele olduğu bulunmuştur (Ryder, 2014).

Farklı bir çalışmada da insülin uyarısı altında MetS hastalarında artmış bir lenfosit proliferatif yanıt gözlemlenmiştir (Pinzon, 2015).

Nötrofil-lenfosit sayısal oranı, trombosit-lenfosit sayısal oranı, ortalama trombosit hacmi, lenfosit ve eozinofil sayısı gibi proinflamatuvar belirteçler, çeşitli kanser türlerinde hastalığın ilerleme durumu ve sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir.

Pankreas kanserinde preoperatif lenfosit sayısının yüksek olmasının hastalık seyrini olumlu yönde etkilediği bulunmuştur (Çölkesen, 2015).

Lenfosit sayısı ile ilgili yapılan farklı bir çalışmada ise tümör çapı küçük olan bireylerdeki lenfosit sayısı tümör çapı büyük olan bireylere göre yüksek çıkmış ve istatistiksel açıdan önemli fark bulunmuştur.

Tümör çapında artış olan bireylerin nötrofil/lenfosit sayısal oranında da artış eğilimi gözlemlenmiştir (Arda, 2018).

Tüm bu araştırmalar doğrultusunda, insülin direncine bağlı inflamasyon oluşumunda lenfositlerin sayısal ve morfolojik değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Buna bağlı olarak tezin amacı insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan bireylerde lenfosit sayımı ve morfolojik analizlerinin gerçekleştirilmesi olarak belirlenmiştir. İnsülin direnci varlığının kandaki lenfosit sayısına ve morfolojisine etkisinin lenfosit aktivasyon mekanizması dahilinde, çap boyut değişimine yol açacağı hipotez olarak sunulmuştur.

Lenfosit morfolojik analizi üzerinden insülin direncinin immün sistem üzerindeki etkilerine yönelik hiçbir çalışma literatürde mevcut değildir.

Çalışmanın bu bakımdan hem ülkemiz literatürüne hem de dünya literatürüne insülin direnci ile oluşan inflamasyon sürecinde lenfosit sayımına ek olarak lenfosit morfolojisi üzerine etkisi olup olmadığının aydınlatılmasına katkı sağlaması planlanmaktadır. İleri çalışmalarda, lenfosit morfolojisinin, immünohistokimyasal parametreler ile desteklenmesi için alt yapı bu tez ile sunulmuştur.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsülin Direnci, Obezite ve İnflamasyon Arasındaki İlişki

Endokrin bir hormon olan insülin, hiperglisemi durumunda inflamatuvar hasarı takip etmede çok önemli bir yer tutar. İnflamasyon varlığında insülinin, immün sistem üzerindeki etkinliği büyüktür. Buradan insülin hormonunun enfeksiyon sırasında immünolojik durumları yönetebilmesi adına immün sistem tarafından tercih edilebileceği çıkarılmakta ve bu hormonu immün sistem düzenleyicisi olarak ifade etmektedir (Niekerk, 2020).

Vücut enerjisinin düzenlenmesinde etkili olan adipositler; tokluk hormonu olarak bilinen leptinin, anti diyabetik etki gösteren adiponektinin ve proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesi sağlar (Gökalp, 2005).

Adipoz dokuda sitokin üretiminde etkili olan unsurların hücre boyutlarında etkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu durumun diyabet ve obezite ilişkisini ortaya koyabileceği düşünülmüştür (Gökalp, 2005). Bununla birlikte yağ asidi oksidasyonu sadece anti-inflamatuvar cevabı desteklemekle kalmaz bunun yanında inflamatuvar aktivasyonu da gerçekleştirir (Bossche, 2017).

Son yıllarda adiponektin ve leptin belirteçleri vücut yağının kısmen veya tamamen yok olması ve insülin direnci durumunda tanının belirlenmesinde kullanılır. Leptin ve adinopektinin plazma seviyeleri hastalığın iyileşme durumunda önemli etkiye sahiptir (Natier, 2020). Leptin ve leptin - adiponektin sayısal oranı insülin direnci ile pozitif ilişkilidir (Brand, 2020). Leptin hormonu tokluk merkezi hipotalamusun ventro medial bölgesinde kontrol edilmektedir (Aksoy, 2011).

İnsülin hormonuna karşı insüline duyarlı organlarda oluşan biyolojik cevaplardaki bozulma insülin direncini ortaya çıkarır. İnsülin direnci oluşması riskine sahip kişilerin önceden belirlenmesi oluşabilecek sağlık problemlerinin önüne geçebilir (Çetintaş, 2021).

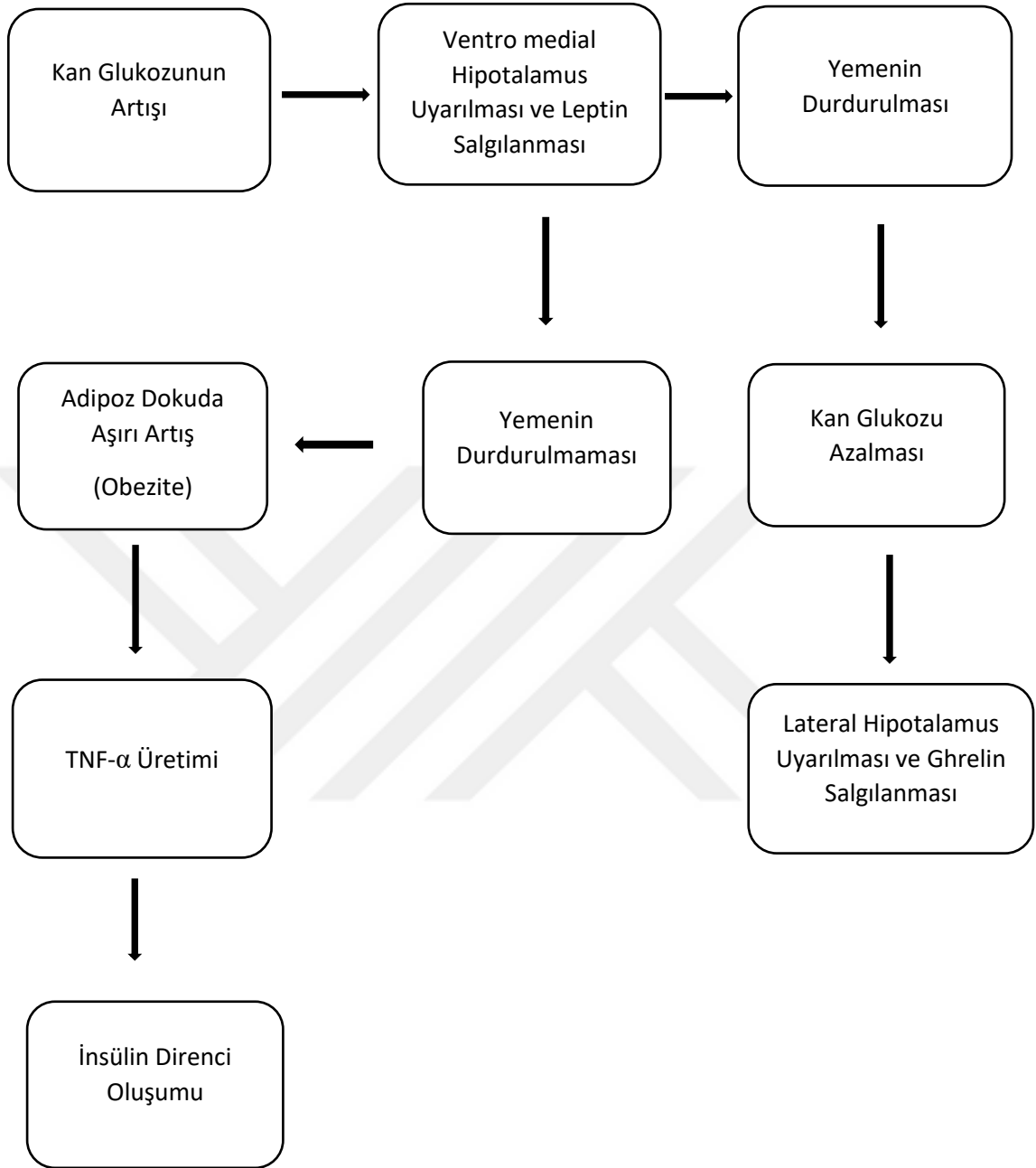
İnsülin direncinin oluşmasında etki eden iki faktör bulunmaktadır. Bunlar kalıtsal ve edinsel faktörlerdir. Fizyolojik, metabolik ve endokrin faktörler edinsel sınıfında etki eden faktörler arasında yer almaktadır (Sarıkaya, 2020) .

İnsülin direnci ve açlık glukozu, adiponektin düzeyi ile karşılaştırıldığında negatif korelasyon bulunmuştur. Bu sonuçlardan adiponektinin, insülin direnci ve diyabet açısından koruyucu bir etki gösterebileceği bulunmuştur (Gökalp, 2005).

İmmün sistem hücreleri birçok farklı metabolik ortamlarda fonksiyon sağlar (Angelin, 2017) .

Metabolik yollar birbirleri ile yakından bağlantılıdır ve son yıllarda yapılan çalışmalar, inflamatuvar makrofajların yanı sıra anti-inflamatuvar da glukoz metabolizmasına olan gerekliliği ortaya çıkarmaktadır (Bossche, 2017). Bununla ilgili olarak obez bireylerin metabolizması incelendiğinde adipoz dokulardan yüksek seviyede TNF- α üretimi söz konusudur.

TNF- α 'lar adiposit kökenli olup, aşırı üretiminde, insülin reseptörlerinde otofosforilasyonu azaltır ve tirozin kinaz enzim aktivitesinde problemlerin oluşmasına neden olur. İnsülinin postreseptör seviyesindeki bozuklukları, glikoz transferini azaltır ve insülin direncinin oluşmasına neden olur (Sarıkaya, 2020).



Şekil 1. Leptin Hormonu, Obezite ve İnsülin Direnci İlişkisi

(Aksoy, 2011)

Metabolik yolları hedeflemek, hastalık mekanizmalarını anlayabilmek adına yeni bir yaklaşımdır. Glikolizin inhibisyonu, inflamatuvar fonksiyonları doğrudan değiştirip düzenleyebilir (Carbonell, 2016).

İnflamatuvar araçlar çeşitli mekanizmalar aracılığı ile plazma insülin düzeyini etkiler ve bu durum insülinin bir enfeksiyon sırasında immünolojik işlemleri düzenlemede önemli göreve sahip olduğunu ortaya koyar (Niekerk, 2020).

Spesifik immün sistemde etkili olan faktörler arasında insülin, sitokinler, adipokinler gibi önemli sinyaller bulunmaktadır. Bu sinyaller, AKT kinazları ve mTOR'un hücre içi sinyalleşme adımlarını aktifleştirerek metabolik farklılıklar gösterir. İnsülin direnci durumunda, AKT sinyali etkilenir ve mTORC1'in sürekli aktivasyonu ve artan glikoliz ile sonuçlanır (Ieronymaki, 2019) .

Lenfosit aktivasyonu, metabolik talebi artırarak çap artışı, çoğalması ve değişmesi programını aktifleştirir. T hücreleri, bir immün tepki sırasında glukoz alımını ve glikolizi artırır (Frauwirth, 2002).

Makrofajlarda, glikoliz seviyesindeki artış inflamasyona verilen cevabı hızlı bir şekilde etkiler. İnsülin sinyalinin olmadığı, immün sistemin bir parçası olan makrofajlar, farklılaşmış metabolizma ve yabancı patojenlere karşı etkisi azalmış bir tablo oluştururlar (Ieronymaki, 2019).

2.2. İnsülin Direnci ve Klinik Önemi

İnsülin direnci, hücrelerin insüline vermesi gereken tepkiyi vermediği ve bu durumdan kaynaklı kandaki glukozu kullanamadığı riskli bir tablodur. İnsülin hormonu ayrıca periferik dokularda çeşitli yolları düzenlemede de görev almaktadır (Tan, 2015).

İnsülinin bir başka fonksiyonu da insülin reseptörü (INSR), insülin reseptörü substratı (IRS) proteinleri, fosfoinositol 3-kinaz (PI3K) ve protein kinazı içeren bir hücre içi sinyalleme kaskadının aktivasyonu yoluyla enerji ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli görev alan bir endokrin hormondur (Cignarelli, 2019).

İnsülin direnci: $HOMA-IR = \text{Açlık glukoz (mmol/l)} \times \text{açlık insülin} / 22,5$ olarak tanımlanmaktadır. $HOMA-IR > 2,5$ mg/dL insülin direncinin yükseldiği anlamına gelmektedir (Kılıç, 2014).

İnsülin direnci, metabolik sendromun ortaya çıkmasında sorumlu olan ana mekanizmadır. Dünya genelinde metabolik sendrom oranında büyük bir artış olmakta ve bu durum ciddi bir problem oluşturmaktadır (Guo, 2014).

Metabolik sendrom, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesini artırıcı yönde etkileyen bazı risk faktörlerinin bir arada bulunduğu tehlikeli bir durumdur (Hoffman, 2015).

2.2.1. İnsülin Direnci ile Lenfositin Sayısal ve Morfolojik İlişkisi

Tam kan sayımında immün yetersizlik durumu oluştuğunda ilk olarak mutlak lenfosit sayısına bakılır (Milioglou, 2019).

Lenfosit ile nötrofil sayısal oranı son yıllarda kullanılan ve vücutta tüm sistemi etkileyen inflamasyonun gösterilmesinde önemli bir orandır (Bilgili, 2020).

Nötrofil/Lenfosit sayısal oranı glukoz intoleransının belirlenmesinde önemli rol oynar (Efendioğlu, 2016).

İnsülin direncinin yol açtığı hastalıkların gösterilmesinde nötrofil-lenfosit sayısal oranı ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır (Bilgili, 2020) .

Aktive olan lenfositler etkili bir büyüme ve hızlı proliferasyona girerler. Bunu gerçekleştirebilmek adına bir glukoz metabolizması şekline sahip olmaları gerekir. Bu metabolizma şekli ise enerji üretmek için önemli miktarda glukoz kullanımına izin verir. Bunun yanında bu metabolizma, biyosentetik süreçlerde de etkinlik gösterir (Donnelly, 2015).

Bu süreçte lenfosit sayısal artışının yanı sıra lenfosit büyümesi ve çapındaki morfolojik değişikliklerin lenfosit aktivasyonu için anahtar rol oynadığı bilinmektedir (Saraswat, 2014).

2.3. İmmün Sistem Çalışma Mekanizması

İmmün sistem, canlı hücrelerde tehdit oluşturan hastalıklara karşı etkili yanıt oluşturan, patojenleri ve tümör hücrelerini tanımlayıp hepsini ortadan kaldıran işleyişlerin bütünüdür. Bu sistem, vücudun içindeki veya vücut ile temas içerisinde olan tüm yabancı maddeleri bulur ve bu yabancı maddeleri sağlıklı vücut hücrelerinden ayırır.

Bir diğerk önemli görevi ise hücrelerin kontrolsüz çoğalmasını belirleyip bu anormal duruma cevap vererek kanser hastalıklarının oluşmasına engel olmaktadır (Katılmış, 2012).

Canlı hücreleri ve organizmayı hedef alan virüslerin, enfeksiyonu meydana getirmek, sayılarını artırmak ve yayılmak için bir konakçıya gereksinimi vardır. Kendilerine uygun hedef organizmada virüsün sürekliliğinin oluşabilmesi adına yapılan bu mücadelede, virüse özgü replikasyon stratejileri ve konakçıya ait hücresel ve humoral bağışıklık sistemleri önemli görev almaktadır. Virüsler, immün sisteme ait doğal ve kazanılmış immün sistemin her ikisini birden hedef alarak enfekte hücrenin kontrolünden ve virüsün yıkımlanması mekanizmalarının etkisinden çıkmaya çalışmaktadırlar (Yanbakan, 2011).

Non-spesifik (Kalıtsal İmmün Sistem) ve Spesifik (Edinsel İmmün Sistem) adlı iki savunma sistemi bulunmaktadır.

2.3.1. Kalıtsal İmmün Sistem (Non-spesifik)

Herhangi bir patojenle ilk karşılaşmada önemli olan doğal immünite vücudun ilk koruyucu engellerini oluşturan bir hattır. Patojene karşı özel bir hafıza olmadan işlev görür. Ayrıca edinsel immün sistemin farklılaşmasında görev alır.

Spesifik olmayan bu immünite farklı mikroorganizma ile karşılaştığında kan hücreleri ile desteklenir (Pakbaş, 2008).

2.3.2. Edinsel İmmün Sistem (Spesifik)

Spesifik immün sistem ise kalıtsal immün sistemden sonra gelen vücudun ikinci koruyucu engellerini oluşturan bir sistemdir. Spesifik immün sistem insanın hayatı süresince tanımadığı mikroorganizmalara karşı farklılık geliştirir.

Başlıca özelliği antijene özgü olması ve belleğin bulunmasıdır. B ve T lenfositler edinsel bağışık yanıtın asıl aktörleridir. Spesifik immün sistemin uyarıldıktan sonra hareketlenmesi için belirli bir sürenin geçmesi gerekir. (Pakbaş, 2008).

2.4. Beslenme ve İmmün Sistem Çalışma Prensibi

İnsan ve toplumun sağlığının savunulmasında ve hastalıklarının iyileşme oranının yükselmesinde dengeli beslenmenin rolü büyüktür (Avcu, 2017).

Besin öğelerinin yeterli ve dengeli miktarlarda tüketilmesi immün cevabın etkinliği için çok büyük önem arz etmektedir.

İmmün sistemin genel faaliyetlerinin bir sonucu olarak ortaya çıkan yüksek miktarlardaki ROS, hücre membranına olumsuz açıdan etki ederek immün sistemi baskılayabilmektedir. Beslenmede vücudun ihtiyacı olan antioksidanlara yer vermek bu nedenle çok önemlidir.

Askorbik asit (Vitamin C) sitokin üretimi ve immünoglobulin sentezini artıran enfeksiyonlara karşı cevap oluşturarak T-lenfosit proliferasyonunu iyileştirerek immün sistemi uyarır.

E vitamininin immün sistem üzerinde düzenleyici etkileri yüksek oranda antioksidan aktivitesi ile ilişkilidir.

E vitamini protein kinaz C fosforilasyonuna müdahale ederek, NADPH oksidaz kurulumunu baskılayarak ve lipoksigenaz enzimlerinin post transkripsiyonel değişimi yoluyla ROS üretimini azaltabilmektedir.

A vitamini aktivitesine sahip moleküllerin immün sistem üzerine ciddi etkileri görülmektedir. Antioksidanların oksidatif strese karşı immün sistemi korumaları gerekmektedir. (Ergün, 2016).

A vitamini vücuttaki immün cevabı artırabilmesi yönü ile anti-inflamasyon vitamini olarak da bilinmektedir (Tamer, 2021).

Vücut fonksiyonunun düzenlenmesinde ve devamlılığın sağlanmasında etkili görev alan vitaminlerin birçoğu vücutta üretilmediğinden besinler ile tüketilmesi önemlidir (Yüce, 2015).

Antiinflamatuvar ve antibakteriyel etki gösteren probiyotikler, immün sistemi aktive etmek adına sinyal gönderirler.

Bakteriyel inflamasyona karşı bakırın immün sistem üzerinde etkili rol oynadığı gösterilmiştir. Lenfositler üzerinde önemli bir eser element olan çinko, yumurta, süt ve et gibi besinlerde bulunmaktadır.

Zerdeçal ise insülin direnci oluşumunu önleyen antiinflamatuvar sitokin oluşumu destekler. Nar, yeşil çay, yaban mersini insülin direnci, obezite ve inflamasyon tedavisinde tüketilmektedir (Tamer, 2021).

Yapılan bir çalışmada eşit şartlar altındaki iki gruptan birine Omega-3 yağ asidi verilmiş ve bu durumun bağışıklık fonksiyonunu iyileştirdiği, vücudun immün yanıtını artırdığı ve hastanede kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir (Ni, 2020).

2.5. İnsülin Direnci ve İmmün Sistem Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Beslenme, sağlığı korumak, geliştirmek ve yaşam kalitesini yükseltmek için ihtiyacımız olan besin öğelerinin vücuda alınarak kullanılmasıdır. Açlığı yatıştırmak ve doyma hissi oluşturmak için değildir. Beslenmede hedeflenen şey yaşa, cinsiyete, içinde bulunulan fizyolojik ve özel durumlara göre tüm besin maddelerinden yeterli miktarda tüketebilmektir. Bilinçli gıda tüketimi, hayatın tüm aşamasında sağlığın alt yapısını meydana getirir (Avcu, 2017).

Dünyada ve ülkemizde sürekli bir artış gösteren hipertansiyon, oluşturduğu komplikasyonlar sebebiyle ciddi bir risk oluşturması yönünden önemli bir sağlık problemidir. Hipertansiyonun tedavisindeki hedef, ölüm ve hastalık riskinin düşürülmesidir.

Bunun içinde yaşanan süreçte sağlıklı alışkanlıkların benimsenmesi gerekmektedir. Örnek olarak; beden kütle indeksi yüksek olan kişilerin sağlıklı ve bilinçli bir şekilde zayıflaması, potasyum ve kalsiyum minerallerince zengin beslenilmesi, alkol tüketiminin azaltılması, sodyum tüketiminin azaltılması ve hareketli yaşamdır. (Jover, 2017). Benimsenen bu sağlıklı alışkanlıklar ortaya çıkacak sağlık problemleri riskini düşürür (Aygün, 2015).

Hipertansiyon tedavisinde uygulanan beslenme, ilave şeker ve Na ihtiva eden yiyecekleri sınırlandırarak, mineral ve vitamin yönünden kaliteli gıdaların tüketimini esas almaktadır.

Bu diyetle önerilen sağlığa faydalı gıdaları dengeli bir şekilde tüketmek ve sürdürülebilirliği sağlamak ve zararlı gıdaların diyetten uzaklaştırılmasıdır.

Uygulanan bu beslenme başlangıçta hipertansiyonun tedavisine yönelik oluşturulmuştur. Daha sonradan diyabetli hastalarda insülin seviyesini, trigliserit ve kolesterolü, PCOS'lu olan kişilerde vücut ağırlığı denetimini, serum trigliserit seviyesi ve immün sistemi pozitif yöne çektiği ortaya çıkarılmıştır (Kaya, 2018).

Yüksek sodyum diyetinin proinflamatuvar etkilerinin, örneğin multipl skleroz (MS) ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD) gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğuna inanılmaktadır (Klenewietfeld, 2018).

Diğer bir taraftan Na tüketiminde oluşan diğer etkin yollar arasında insülin direnci de mevcuttur. Aşırı Na alımının insülin duyarlılığını azalttığı bildirilmiştir (Donovan, 1993).

Başka bir çalışma ile de tuz duyarlılığının hipertansiyondan ayrı olarak insülin direncine katkıda bulunduğunu ve dolayısıyla kalp-damar hastalığının gelişiminde ek bir risk faktörü olarak kabul edilmesi önerilmiştir.

İnsülin direnci ve vücut ağırlığındaki artış tuza duyarlılık oluşturarak sistolik hipertansiyonu ortaya çıkarır. Bu durum renin- anjiyotensin- aldosteron sistem aktivitesinde artışa sebep olarak Na ve su tutulumunu da artırır (D'Elia, 2018).

2.6. Kan ve Kanın Yapısı

Kan vücutta oksijeni, besin maddelerini, hormonları, vitaminleri ve antikorları dokulara taşıyan ve oluşan karbondioksit ve atık maddelerini vücuttan uzaklaştıran kırmızı renkli yaşamsal sıvıdır.

Erişkin bireyin vücudunda 5-6 litre kan mevcuttur bu da vücut ağırlığının yaklaşık %7-8' ini oluşturmaktadır (Türkoğlu, 2013).

Dolaşım sistemindeki kan akışı, kan damarının iki ucundaki basınç farkları tarafından yönlendirilir (Gabrys, 2006). Kanın %55' i plazma denilen sıvı kısımdan oluşmaktadır.

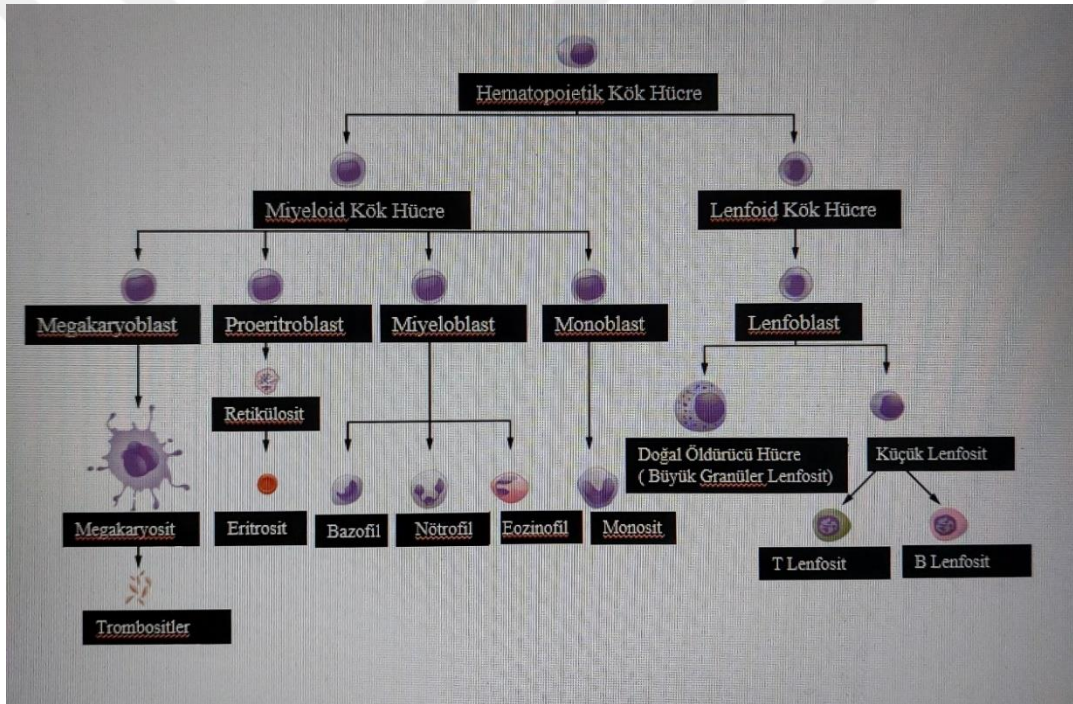
Kanda bulunan ve farklı görevlerde rol alan hücreler ise %45' lik kısmı oluşturmaktadır. Bu hücreler eritrosit adı verilen alyuvarlar, lökosit adı verilen akyuvarlar ve trombositler olmak üzere üç çeşitten oluşmaktadır.

Hücrelerin %99 'undan fazlası alyuvarlardan meydana gelmektedir. Kalan kısımları ise lökositler ve trombositlerden oluşur.

Akyuvarlar olarak bilinen lökositlerin bazofil, eozinofil, lenfosit, monosit ve nötrofil olmak üzere beş tipi mevcuttur (Türkoğlu, 2013).

2.6.1. Kan Hücreleri

Kan hücrelerinin hepsi yetişkin memelilerin kemik iliğinde az miktarda mevcut olan kendi kendine yenilenebilen hematopoetik kök hücrelerden temel alır ve bu hücrelerden kan hücresi üretimine hematopoez adı verilir (Kablan, 2020).



Resim 1. Hematopoetik Kök Hücreden Farklı Kan Hücrelerinin Oluşumu

(Kablan, 2020)

2.6.1.1. Alyuvarlar (Kırmızı Kan Hücreleri, Eritrositler, RBC)

Kırmızı kan hücreleri geniş bir yüzey alanına sahip oldukları için oksijen ve karbondioksit taşınmasında önemli rol almaktadır. Yapılarında hemoglobin denilen bir protein içerirler. Kana kırmızı rengi veren hücrelerdir. 1 m³ kanda kadınlarda ve erkeklerde ortalama 5 milyon alyuvar bulunmaktadır. (Sarıçam, 2016)

RBC, PLT ve lenfosit sayımlarının plazmada düşük çıkması mortalite için bağımsız risk faktörü oluşturur (Osuka, 2019).

2.6.1.2. Trombositler (Kan Pulcukları, Kan Plateletleri)

Trombositler, küçük, renkli olmayan, nükleus bulundurmeyen küçük çaplı hücrelerdir. Yuvarlak veya oval bikonveks diskler şeklindedir. 1 m³ 'te 200.000-300.000 civarında bulunur. Çap büyüklüğü ise 2-4 mikrometredir. Önemli nitelikleri; biçimsel değişme ve yapışkanlık göstermeleridir. Kandaki pıhtılaşmayı aktive edip, damarlardaki çatlakların iyileşmesini sağlar ve kanın damar dışına geçmesine izin vermezler. Trombositler damar yaralanmalarında, damarın iç yüzüne yapışarak yaralı bölgeyi tıkarlar (Sarıçam, 2016).

Kanın önemli bir bileşeni olan trombositler, hemostaz ve tromboza katkıda bulunur. Trombosit sayısı ayrıca kardiyometabolik hastalıklar, belirti göstermemiş inflamasyon ve oksidatif stres ile bağlantılıdır (SunLee, 2019).

Trombosit sayısının 450.000/mm³ üzerine çıkması trombositoz olarak adlandırılır. Ortaya çıkış sebepleri sekonder veya primer olarak sınıflandırılır. Çocukluk döneminde trombositozun en sık karşılaşılan sebebi sekonderdir ve buna sebep oluşturan hastalığın kontrol altına alınması ile trombositoz geriler (Evim, 2017).

2.6.1.3. Akyuvarlar (Beyaz Kan Hücreleri, Lökositler, WBC)

Lökositler, hastalık oluşturacak mikroorganizmalara karşı vücudu koruyucu özelliklere sahip olan hücrelerdir. 1 m³ kandaki sayıları 5.000-10.000 arasında değişebilir (Sarıçam, 2016).

Beyaz kan hücresi sayımı yüksekliği düşük dereceli inflamasyonu gösterir ve bu durum kardiyovasküler hastalık, diyabet ve metabolik sendrom için iyi bilinen bir risk faktörüdür (SunLee, 2019).

Lökositlerin kardiyovasküler morbidite, mortalite ve genel mortalite için önleyici olduğu gösterilmiştir (Roethig, 2010).

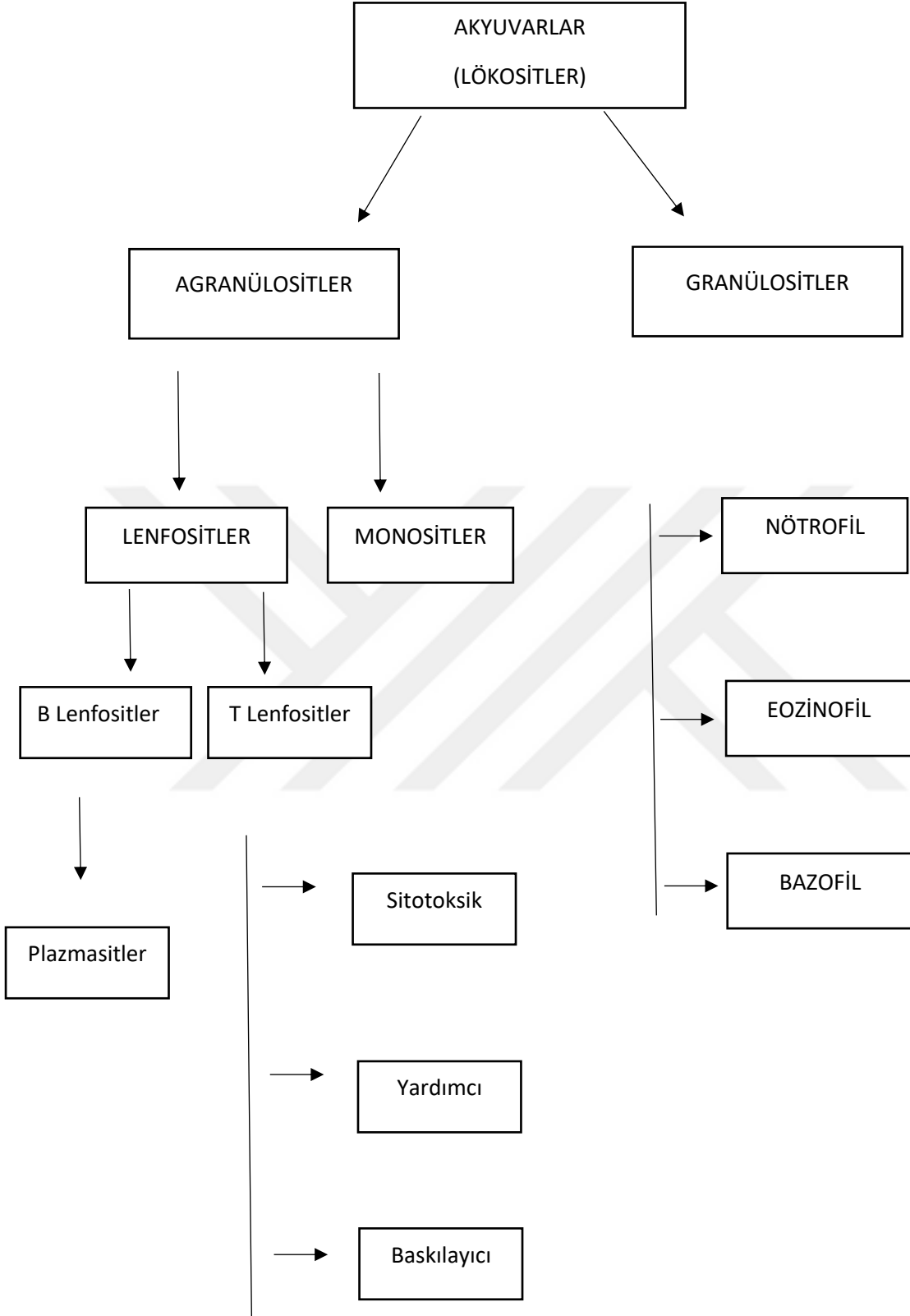
Hematopoietik hücrelerin anormal ve kontrolsüz bir şekilde artmasıyla lösemi ortaya çıkar.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), pediatrik hastalarda en sık görülen lösemi türüdür ve gelişmekte olan ülkelerde meydana gelen vakaların %75' ini oluşturur (Perez, 2019).

Lösemiye meydana getiren risk faktörleri arasında; iyonize radyasyon, kimyasal ajanlar, ilaçlar ve bazı genetik hastalıklar vardır.

Lösemi hastalığının tanısı, periferik kan yaymasında ortaya çıkan atipik hücreler lösemi için tanı olarak kabul edilir.

Hastaların kemik iliğinden alınan örneklerin morfolojik, immünolojik ve genetik analizlerin ışığında kesin olarak tanı konulur (Toret, 2020).



Şekil 2. Lökositlerin Sınıflandırılması

(Saraswat, 2014)

2.6.1.3.1. Lökositlerin Sınıflandırılması

İnflamasyon sürecinde aktif olarak görev yapan lökositler enfeksiyonlara karşı koruyucu kan hücreleridir. Bu hücreler beş ayrı kategori olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma boyuta, şekile, renklere ve sitoplazma nükleus oranlarına göre yapılır. Bunlar lenfosit, nötrofil, bazofil, monosit ve eozinofildir (Kuzucuoğlu, 2015).

Kanın yapısındaki lökosit hücreleri, lenfosit ve nötrofil hücrelerine kıyasla daha az gözlenmektedir. Lenfosit ve nötrofil hücrelerinin daha fazla olmasının sebebi nötrofil hücrelerinin mikroorganizmalara karşı savunmada etkili görev alması ve lenfosit hücrelerinin de immün sistemdeki görevlerine ek olarak virüslere karşı etkin savunma sağlamasıdır. Bu hücrelerin sayısındaki artış enfeksiyon durumunun göstergesidir. Fakat lenfosit hücre sayısında artış olurken diğer hücrelerde artışın gerçekleşmemesi lösemi hastalığının teşhisinde dikkat edilmesi gereken bir durumdur.

Lenfosit hücrelerinin sayısındaki azalış ise lökopeninin bir belirtisidir. Nötrofil hücreleri için de bu durum böyledir. Nötrofil hücrelerindeki artış bakteri dolayısıyla oluşan hastalığın teşhisi için önem taşımaktadır. Böyle durumlar laboratuvar alanındaki tahlil ve yayma işlemi ile ortaya çıkmaktadır.

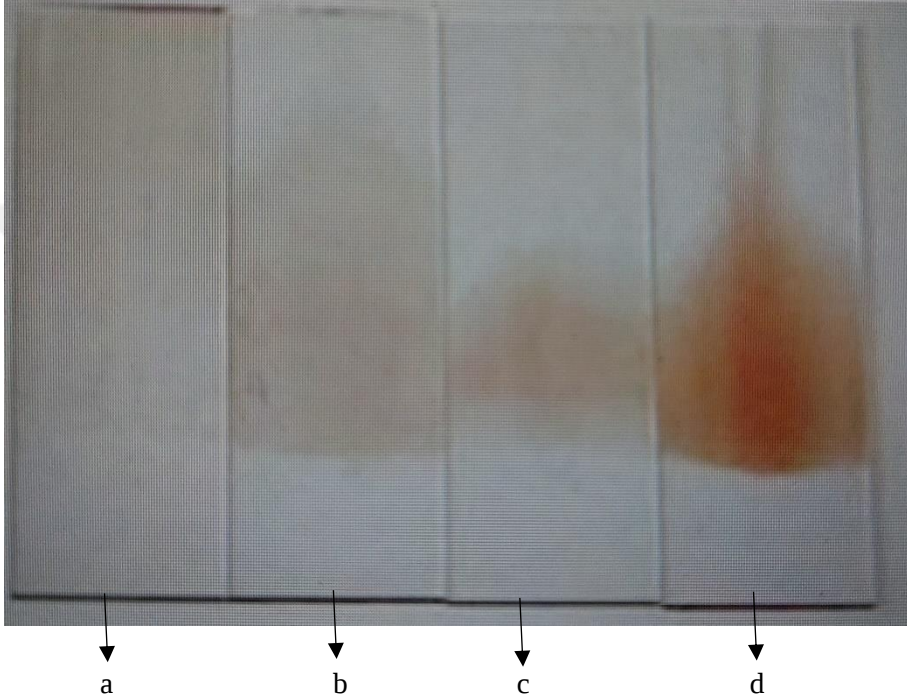
Hücre sayma ve tanıma için günümüzde farklı yöntemler bulunmaktadır. Bazı uygulamalarda kullanılan bu yöntemler sonucu kolay elde etmeyi sağlar (Kuzucuoğlu, 2015) .

Hücreleri ayırt etmede kullanılan boyama metoduna göre öncelikle periferik yayma hazırlanır ve havada kurutulur. Sonrasında May Grünwald ile boyama işlemi gerçekleştirilir ve 5 dakika bekletilir. Lamın kenarından pens ile tutarak preparat üzerindeki boya dökülür. 2 cc Giemsa solüsyonuna 8 cc distile su eklenerek preparatların üzeri bu karışımla kapatılır ve 20 dakika bekletildikten sonra hafif akan musluk suyu ile preparatlar yavaşça yıkanır ve kurumaya bırakılır (Piaton, 2015).

Bu hücreler tipik bir kan yayması ile mikroskop aracılığıyla incelenir. Gözlem bittiğinde analiz işlemi uygulanır. Analizin birinci aşamasında belirli bir alanda bulunan lökosit hücrelerinin sayımı yapılır. İkinci aşamada da eritrosit, lökosit ve trombosit hücrelerinin yapılarına bakılır.

Lökosit hücrelerinde farklılığın görülmesi birçok hastalığın teşhisinde önem arz etmektedir. Lenfosit hücrelerinin yapısının gözlemlenmesi özellikle lösemi teşhisinde çok ciddi önem taşımaktadır (Kuzucuoğlu, 2015).

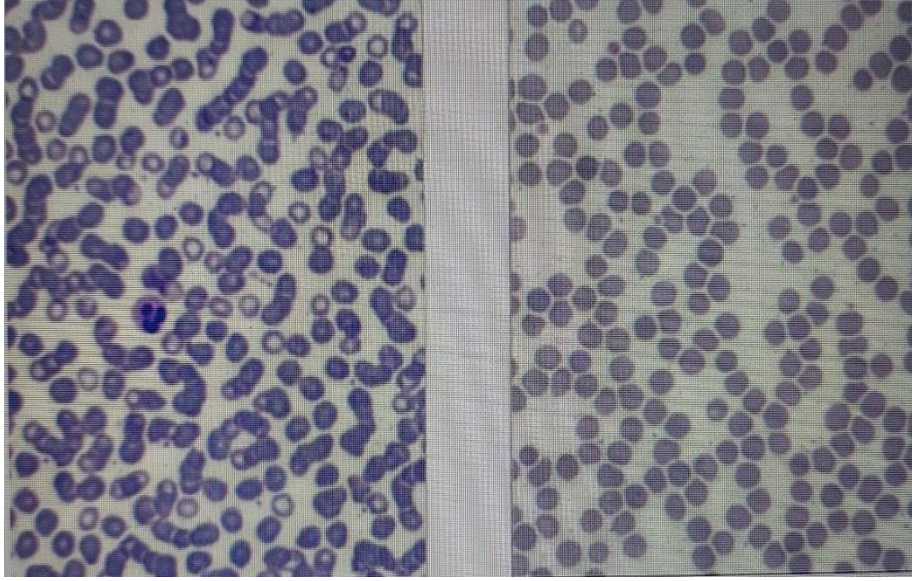
Lenfositlerin çapları 5-10 mikron büyüklüğündedir ve lökositlere göre küçük, alyuvarlara göre büyüktür (Türkoğlu, 2013).



Resim 2. Farklı Periferik Yayma İşlemleri

- a) Kan damlası az kullanılmış ve ince yayılmış olan şekil
- b) Çalışmaya uygun olan şekil
- c) Çok kısa bir alanda yayılmış ve kan damlası miktarı az olan şekil
- d) Çok fazla kan damlası kullanılmış ve kalın olarak boyanmış şekil

(Kasım, 2015)



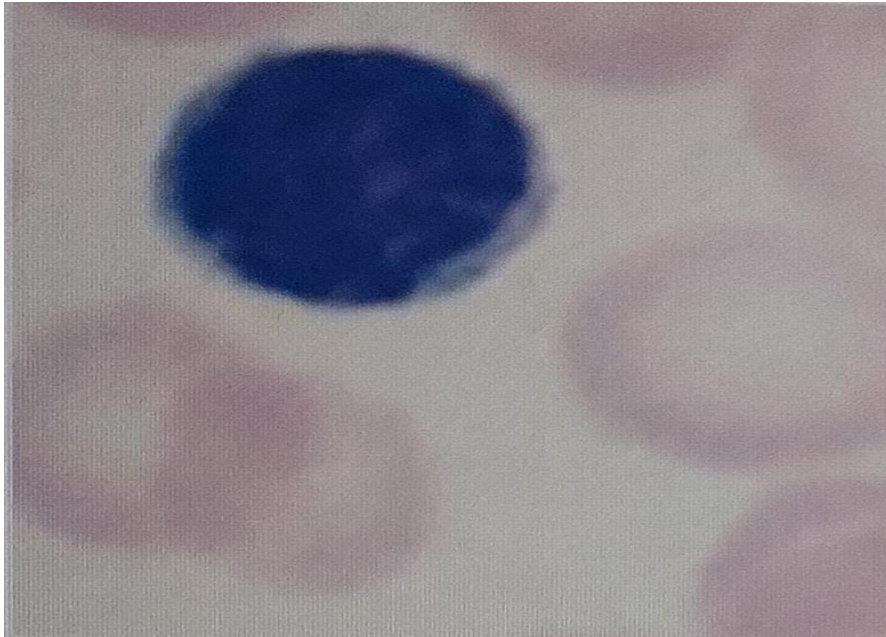
a

b

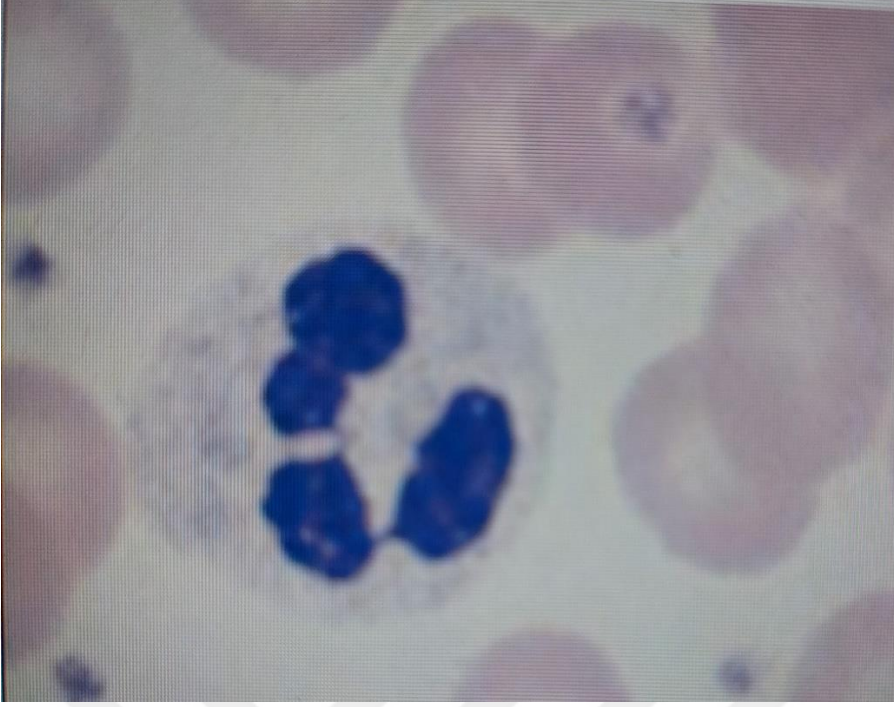
Resim 3. Preparatlarda Yayma Görüntüleri

- a) Yoğun kan damlası ile hazırlanan preparat
- b) Çalışmaya uygun hazırlanan preparat

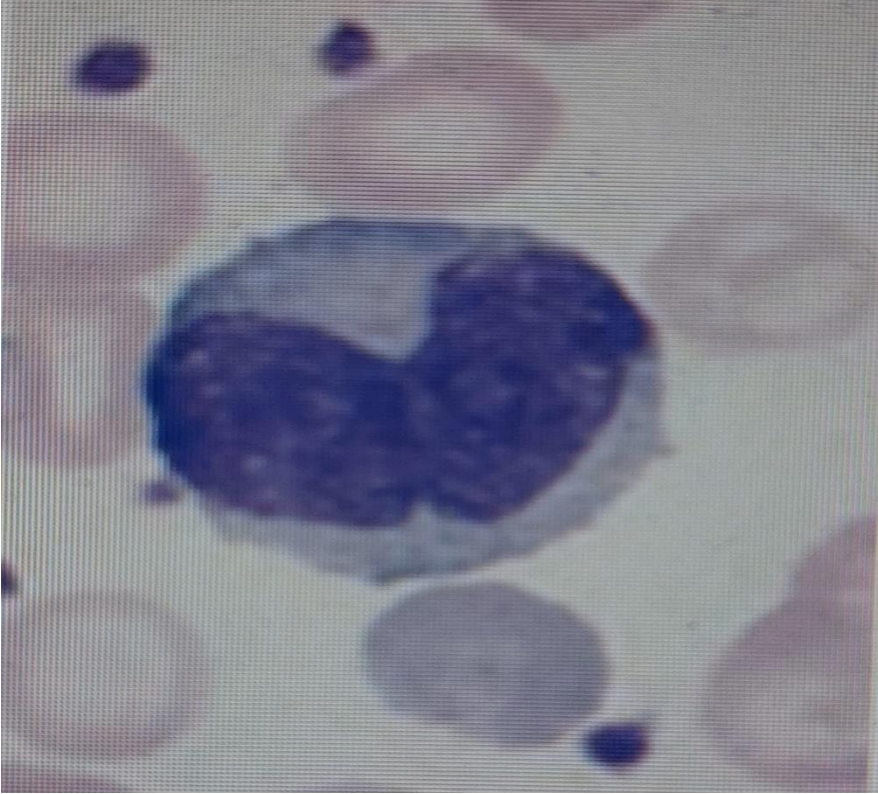
Aşağıdaki şekillerde Lökosit hücre türleri gösterilmiştir.



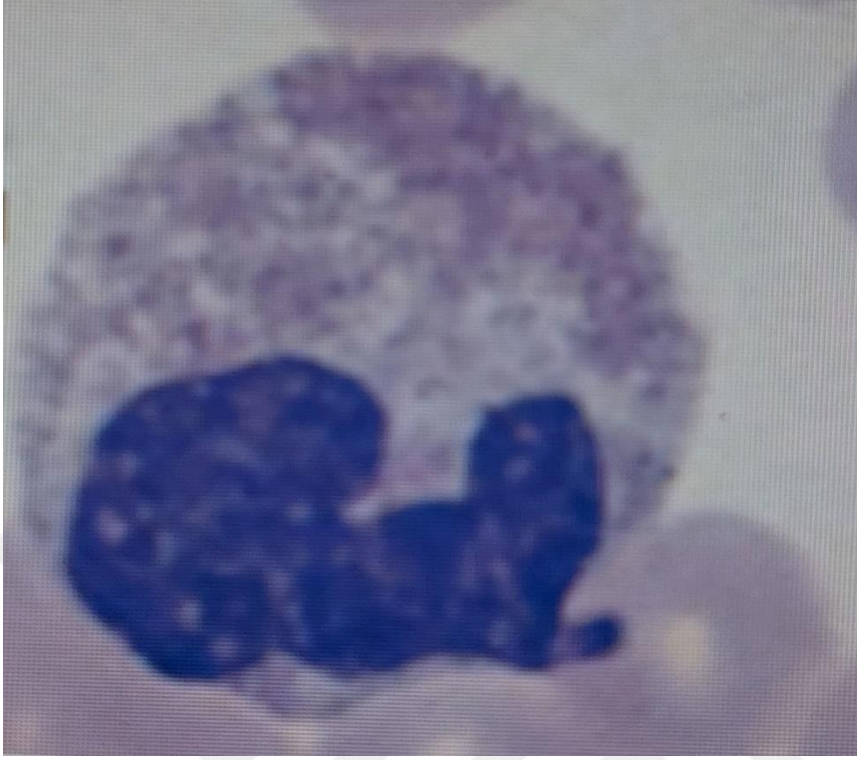
Resim 4. Işık Mikroskobu Altında Görüntülenen Lenfosit Hücresi



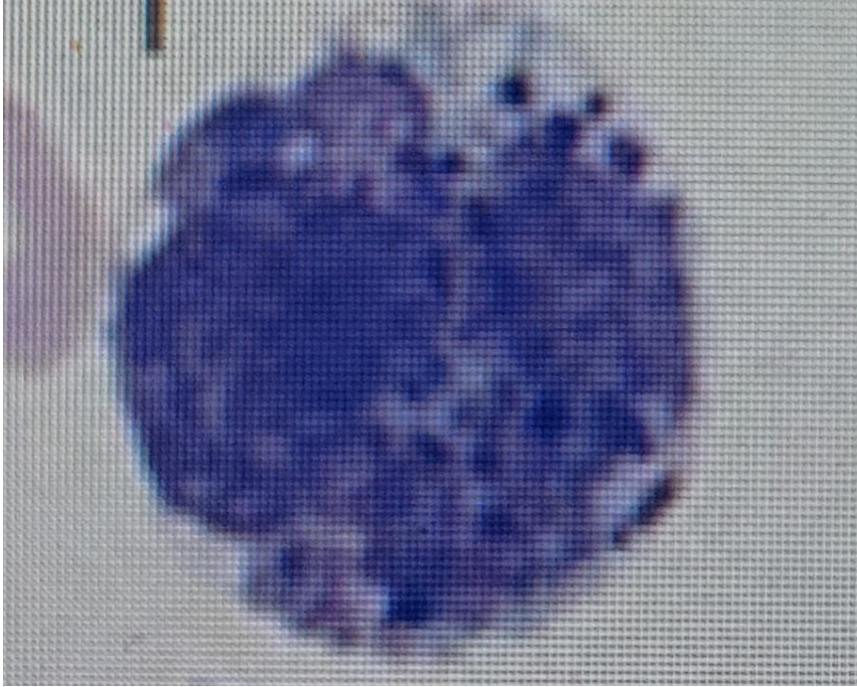
Resim 5. Işık Mikroskobu Altında Görüntülenen Nötrofil Hücresi



Resim 6. Işık Mikroskobu Altında Görüntülenen Monosit Hücresi



Resim 7. Işık Mikroskobu Altında Görüntülenen Eozinofil Hücresi



Resim 8. Işık Mikroskobu Altında Görüntülenen Bazofil Hücresi

(Kasım, 2015)

Kan yayma preparatlarının hazırlanması ve hazırlanan yaymaların kabul edilebilmesi için detaylı bir kontrol gerekir. Kabul edilebilir bir yayma daha sonra 10x büyütme kapasiteli büyüteç altında incelenir, preparatların doğru şekilde hazırlanmış olması tekrar incelenir. Mikroskopla incelenen, kan yaymasının bütün bölümü kenarlardan başlanarak ortalara doğru taranır. Büyütmedeki bulgular, periferik yaymanın 40× kapasiteli objektif altında daha yüksek büyütme ile detaylandırılmasını sağlar (Gulati, 2013) .

2.6.1.3.2. Lenfosit Hücresi ve İmmün Sistem

Lenfositlerin nükleusları, hücreye uyacak şekildedir ve bir taraflarında hafif birer çöküntü bulunabilir. Nükleus kromatinden zengindir. Boyama işlemi yapıldığında koyu mavi - mor renkte boyanır.

Lenfositler küçük, orta ve büyük olmak üzere 3'e ayrılır. Kanda bulunan lenfositlerin büyük çoğunluğunu küçük tip lenfositler oluştururlar. Küçük tip lenfositlerin %80 gibi büyük çoğunluğunu da T-Lenfositler oluşturur.

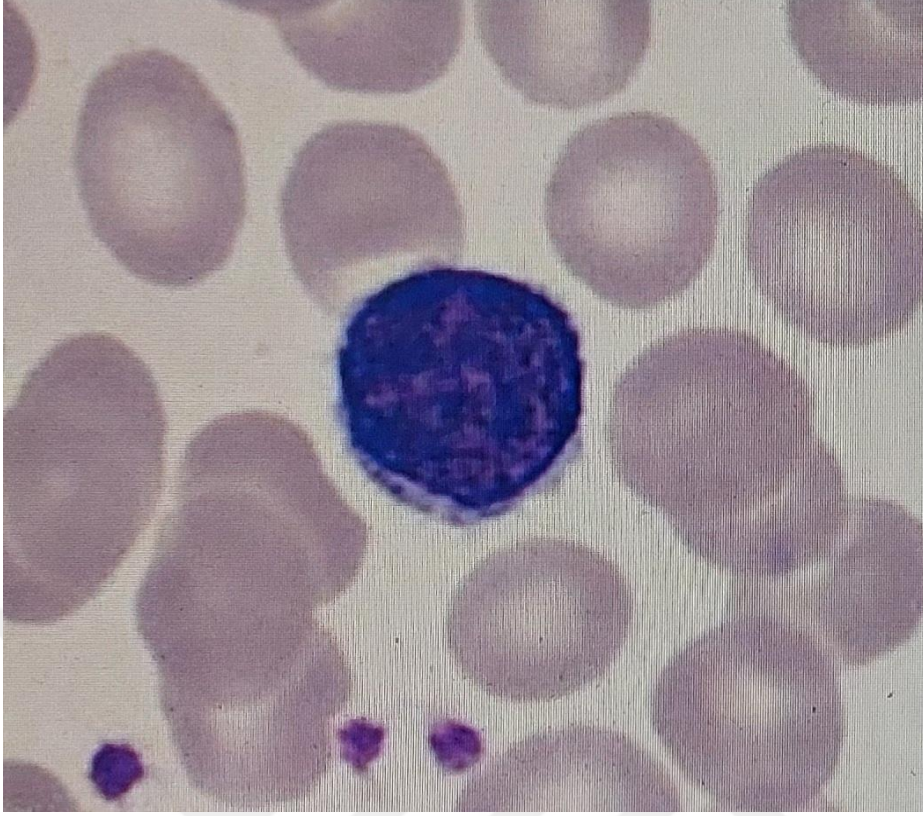
Küçük lenfositler 6-8 mikron, orta lenfositler ise 9-12 mikronluk çapa sahiptirler. Kanda daha iri olan büyük tip lenfositler 12-15 mikronluk çapa sahiptir. Büyük tip lenfositlere lenfoblast adı verilir.

Büyük tip lenfositlerde nükleus daha açık renkte boyanır. Küçük ve orta tiplerde tek olan nükleousu kromatin kamufle etmiştir. Büyük tiplerde ise görülebilen 2-3 adet nükleous vardır (Lynch, 1990).

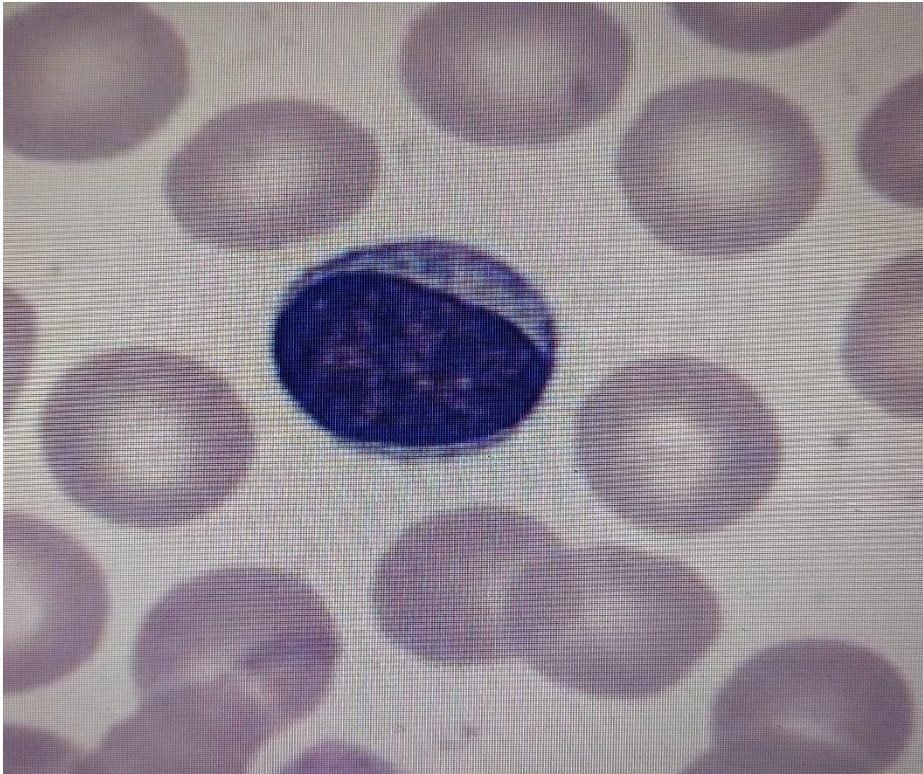
Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada L-karnitin, arı sütü ve nar çekirdeğinin periferik kan hücreleri üzerine histometrik ve fizyolojik etkileri araştırılmıştır.

Araştırma; kontrol grubu, L-karnitin alan grup, arı sütü alan grup ve nar çekirdeği alan grup olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna göre L-karnitin, arı sütü ve nar çekirdeği uygulanan gruplarda lökosit ve eritrosit sayısı ile hemoglobin ve hematokrit değerin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

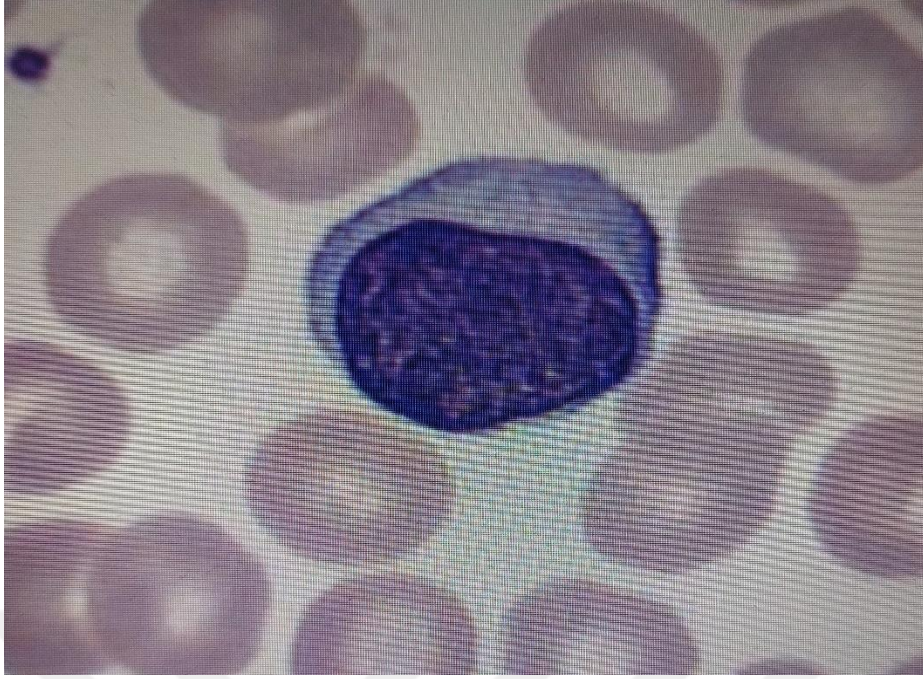
Histometrik ölçümler sonucunda lenfosit çaplarının kontrol grubuna göre deney gruplarında azaldığı, eritrosit çaplarının ise özellikle arı sütü ve nar çekirdeği alan gruplarda arttığı bulunmuştur (Şimşek, 2009).



Resim 9. Periferik Yaymada Küçük Tip Lenfosit Görünümü



Resim 10. Periferik Yaymada Orta Tip Lenfosit Görünümü



Resim 11. Periferik Yaymada Büyük Tip Lenfosit Görünümü

(Saruhan, 2014)

2.6.1.3.3. Lökosit Sayısına Bağlı Laboratuvar Bulguları

Tam kan sayımı sıklıkla kullanılan laboratuvar testlerinden birisidir. Lökosit sayısı, Hb, lenfosit sayısı ve lökositlerin tiplerinin dağılımı tam kan sayımında önemlidir (Kapucu, 2018).

Lökosit sayısının $4000/\mu\text{L}$ ' nin altında olması lökopeni olarak adlandırılır. Çocuklarda lökopeni birçok sebebe bağlı gelişebilmektedir. Çocukluk çağında geçici lökopeninin en sık nedeni enfeksiyon, ilaçlar, malnütrisyon ve B12 vitamin eksikliğidir (Çağlar, 2014).

Lökositoz, sıklıkla rölatif olarak benign durumlar sebebiyle ortaya çıkan en yaygın laboratuvar bulgusudur (Richards, 2014).

Lökositoz veya lökopeni olması akut bir bakteriyel enfeksiyonun göstergesi olabilmekteyken lenfositoz varlığı bize viral bir enfeksiyon için gösterge olabilmektedir. Enfeksiyonların tanısında antijen ve antikorların gösterilmesi de oldukça önemli bir tanı yöntemidir (Kapucu, 2018).

Nötrofil ve bazofil sayısındaki azalma immün sistemi baskılayıcı yönde etki göstermektedir (Tracy, 2022).

Nötrofil/lenfosit sayısal oranı yüksek olan bireylerde mortalite riski yüksek bulunmuştur (King, 2020) . Nötrofil sayısındaki artış hasta bireylerde hastalığın riskini artırmaktadır (Cruz, 2019).

Nötrofil/lenfosit oranı tümörlerin tanısında ve hastalığın hangi yönde ilerlediği konusunda biyobelirteç olarak kullanılmıştır (Dagmura, 2021).

Lenfosit/monosit sayısal oranı kanser hastalarında hastalığın seyri hakkında önemli bilgi veren etkili bir inflamatuvar belirteçtir (Facciorusso, 2016).

Trombosit/lenfosit sayısal oranının değerlendirilmesi kardiyovasküler hastalıklarda çok önemli rol oynar.

Yapılan bir çalışmada, trombosit/lenfosit değerinin abdominal aort anevrizması olan hastalarda yüksek olduğu ve bu orandaki aşırı artış ise abdominal aort anevrizmasının yanı sıra yüksek komplikasyon riski ile ilişkilidir (Lareyre, 2019).

Etiyolojisinde büyük oranda ateroskleroz olan koroner arter ektazi hastalığında monosit/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit sayısal oranına bakıldığında aralarında istatistiksel anlamda önemli bir fark olduğu, hastalığın şiddetiyle bu oranların uyumlu olduğu bulunmuştur (Özdemir, 2020).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi

Bu çalışmanın amacı, insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan bireylerde lenfosit büyüklükleri arasındaki farklılıkların araştırılması olup deneysel ve tanımlayıcı nitelikte bir hücre çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Tarihi

Araştırma, İstanbul ilinde hizmet veren Biruni Üniversite Hastanesi, Biyokimya ve Histoloji Laboratuvarlarında, 10.01.2020-10.04.2020 tarihleri arasında yürütülmüştür.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini; İstanbul ilinde, Biruni Üniversite Hastanesine başvuran yetişkinler oluşturmuştur.

Örneklemi ise, araştırma tarihleri süresinde Biruni Üniversitesi endokrinoloji kliniğine başvuran ve araştırmanın dahil edilme kriterlerine uyan hastalar oluşturmuştur. Örneklem hacmi, istatistik uzmanının görüşleri doğrultusunda yapılmıştır.

Bu kapsamda R programında, %80 oranı öngörülerek ve %90 power hesaplamasına göre örneklem 136 kişi olması gerektiği bulunmuştur.

3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Araştırmaya dâhil edilme kriterleri:

- Biruni Üniversitesi endokrin kliniğine başvuran 20-70 yaş arasındaki yetişkin bireyler

Araştırmadan dışlanma kriterleri:

- Hipertansiyon, böbrek ve kanser hastaları
- Antibiyotik kullanan

- Enfeksiyonu olan
- Vitamin vb. besin desteği kullanan
- Metformin türevi ilaç kullanan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

3.5. Araştırmanın Etik Yönü

Bu çalışmanın etik kurul izni, Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.01.2020 tarihinde ve 2019/36-03 numaralı karar ile onay alınmıştır (Ek 1). Aynı zamanda verilerin toplandığı Biruni Üniversitesi Hastanesinden gerekli olan yazılı izin belgesi alınmıştır (Ek 2).

Tüm katılımcılardan gönüllü onam formu alınmış ve çalışma Helsinki Bildirgesi'nin son versiyonuna uygun olarak yürütülmüştür (Ek 3).

3.6. Araştırmanın Planı

- Biruni Üniversite Hastanesi endokrinoloji polikliniğine başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun bireylerin antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğu (cm), bel çevresi (cm), BKİ (kg/m²)) hesaplanmış ve biyokimyasal analizleri(İnsülin açlık, glukoz açlık, HbA1c, CRP, trigliserit, HDL-K, LDL-K, PCT, lökosit, lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil, bazofil, nötrofil mutlak sayısı, lenfosit mutlak sayısı, monosit mutlak sayısı, eozinofil mutlak sayısı, bazofil mutlak sayısı, hematokrit, hemogloblin, eritrosit, MCV, MCH, MCHC, RDW-SD, RDW-CV, trombosit, MPV, PDW) hasta dosyalarından elde edilmiştir.
- Tüm katılımcıların hemogramları yapılmış, periferik yayma preparatları hazırlanmış ve ışık mikroskobu altında incelenmiştir.
- Hastalar HOMA-IR değeri <2,5 mg/ dL, insülin direnci olmayan; >2,5 mg/dL insülin direnci olan şeklinde iki gruba ayrılmıştır.
- Tüm elde edilen veriler bu sınıflandırmaya göre değerlendirilmiştir.

3.7. Veri Toplama Araçları

Araştırmayı gerçekleştirmek için kullanılan araçlar Biruni Üniversite Hastanesi Biyokimya Laboratuvarından temin edilmiştir. EDTALI kan tüpleri,

santrifüj cihazı, mikro pipet, ependorf, saf su, lam, lam saklama kabı, May-Grünwald ve Giemsa solüsyonu araştırmayı gerçekleştirmek için kullanılan araçlardır.

Biruni Üniversitesi Histoloji Laboratuvarında lenfosit sayımı için Nikon eclipse E200 Nikon ışık mikroskobu kullanılmıştır.

Lenfosit ölçümleri yapıldıktan sonra ise Nikon DS-Fi2 Nikon Digital sight DS-L3 ile fotoğraflama işlemi gerçekleştirilmiştir.

3.8. Veri Toplama Yöntemi

3.8.1. Kan Yayma ve Görüntüleme

Biruni Üniversitesi Hastanesi Dahiliye Polikliniğine başvuran hastaların kan alımı alanında yer alan hemşireler ile kan alımları EDTALI kan tüplerine alınarak gerçekleştirilmiştir.

Tüm katılımcıların biyokimyasal analizleri yapılmış ve incelenen bu parametreler ve alınan kan örnekleri ile periferik yayma hazırlanmıştır.

Preparat görüntüsünün analiz edilmesindeki ilk aşama, görüntünün bilgisayar ortamına aktarılması ile gerçekleşir. Bu aşamayı gerçekleştirmek için iki adımdan oluşan bir süreç gereklidir. Bu noktada ilk adımı preparatın hazırlanması süreci oluşturur. Preparat bir damla kanın ince cam üzerine yayılması ve May-Grunwald - Giemsa tarzı bir boya ile boyanması ile elde edilir. Bu süreçte fazla veya az boya kullanımı analiz açısından problemler oluşturur. Diğer taraftan ikinci adımı preparatın üzerindeki hücrelerin görüntüsünün bilgisayar ortamına aktarılması oluşturmaktadır. Bu adımda bir mikroskop, kamera ve USB aktarma noktası ile gerçekleştirilmiştir.

Hazırlanan periferik yaymalar May Grunwald-Giemsa yöntemiyle boyanmıştır. Boyama işlemi aşağıdaki sıralama ile gerçekleştirilmiştir.

- Kan yaymaları hazır edildi.
- Havada kurutma işlemi uygulandı.
- May Grünwald boyama işlemi gerçekleştirildi. 5 dk bekletildi. Lamın kenarından pens ile tutarak preparat üzerindeki boya döküldü.
- 2 cc Giemsa solüsyonuna 8 cc distile su ilave edildi ve lamlar bu karışımla kapatıldı ve 20 dakika bekletildi.

- Hazırlanan lamalar suyla yavaşça yıkanarak temizlendi ve kuruması için kaldırıldı.

Hemogram sonuçları aşağıdaki tabloya göre değerlendirilmiştir.

Tablo 1. Hemogram Testinde Seçilen Bazı Parametrelerin Referans Aralığı

Değişken	Birimi	Referans Aralığı
Lökosit	K/uL	4-10
Lenfosit	%	50-70
Nötrofil	%	20-45
Monosit	%	0-8
Eozinofil	%	0-4
Bazofil	%	0-1
Nötrofil Mutlak Sayısı	1000/uL	1,8-7,7
Lenfosit Mutlak Sayısı	1000/uL	1-7
Monosit Mutlak Sayısı	1000/uL	0,1-1
Eozinofil Mutlak Sayısı	1000/uL	0-0,4
Basofil Mutlak Sayısı	1000/uL	0-0,1

3.8.2. Lenfosit Morfolojik Analizi

Çalışmamızda 136 hastanın her birine altı adet periferik yayma yapılmıştır ve bir tanesi boyama işleminden geçirilmiştir. Periferik yayma ve boyama işlemi yapıldıktan sonra lamalar lenfosit sayımı için Nikon eclipse E200 Nikon ışık mikroskobu altında incelenmiştir.

Lenfosit tespiti ve ölçümü yapıldıktan sonra Nikon DS-Fi2 Nikon Digital sight DS-L3 ile fotoğraflama işlemi gerçekleştirilmiştir.

3.8.3. Antropometrik Ölçümler

Çalışmada yer alan kişiler; vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğu (cm), BKİ (kg/m²) ve bel çevresi (cm) gibi antropometrik ölçümler ile değerlendirilmiştir.

Beden kütle indeksi (BKİ) (kg/m²); vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesi ile hesaplanmaktadır [BKİ=Vücut ağırlığı (kg) / (Boy uzunluğu)² (m)²].

Türkiye Beslenme Rehberi'nde (TÜBER) yetişkinlerin BKİ sınıflamasında değerlendirilmesi; BKİ, <18.50 kg/ m² ise kişi zayıf, BKİ, 18.50-24.99 kg/ m² ise kişi normal, BKİ, ≥25.00 kg/ m² ise kişi hafif şişman (kilolu) ve BKİ, ≥30.00 kg/m² ise kişi şişman şeklinde yapılmıştır (TÜBER, 2016).

Yetişkinlerdeki bel çevresi sınıflaması değerlendirmesi; bel çevresi, kadınlarda <80 cm, erkeklerde <94 cm ise sağlık riski düşük, bel çevresi kadınlarda >80-88 cm, erkeklerde >94-102 cm ise sağlık riski yüksek ve bel çevresi kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm ise sağlık riski çok yüksek şeklinde yapılmıştır (TÜBER, 2016).

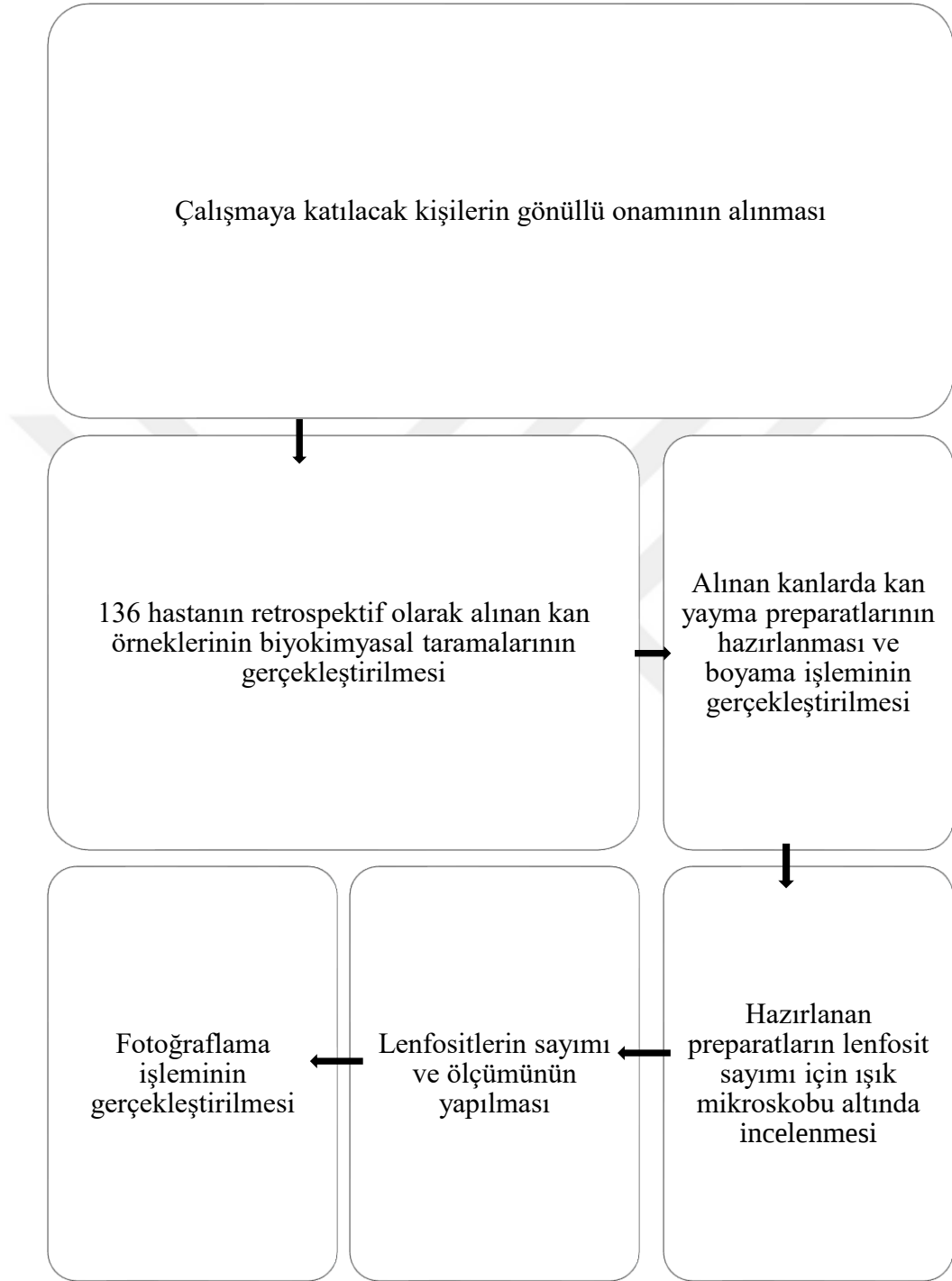
3.8.4. Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal sonuçlar aşağıdaki tabloya göre değerlendirilmiştir.

Tablo 2. Biyokimya Testinde Seçilen Bazı Parametrelerin Referans Aralığı

Değişken	Birimi	Referans Aralığı
İnsülin Açlık	(mikroIU/mL)	2,6-24,9
Glukoz Açlık	(mg/dL)	70-106
HbA1c	(%)	5-6
CRP	(mg/L)	0-5
Trigliserit	(mg/dL)	0-150
HDL-K	(mg/dl)	0-35
LDL-K	(mg/dl)	0-100
PCT	(%)	0,17-0,35
Hematokrit	(%)	39-51
Eritrosit	(M/uL)	4,6-6,1
MCV	(fL)	80-100
MCH	(pg)	27-34
MCHC	(g/dL)	32-36
RDW-SD	(fL)	30-150

Çalışmanın akış şeması Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Çalışmanın Akış Şeması

3.9. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma (SD) değerleri hesaplanmıştır. Verilerin normal dağılımı varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edilmiştir.

Araştırmaya katılan insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan bireylere göre belirlenen parametreler arasında fark olup olmadığı bağımsız iki grup için Student's t testi ile analiz edilmiştir. Verilerin analizini yaparken, tanımlayıcı istatistiksel yöntemler olarak; nitel parametrik değişkenlerde birim sayısı (n) ve yüzde oranı (%); nicel parametrik değişkenlerde aritmetik ortalama ($\bar{X}$) ve standart sapma (SD); nicel parametrik olmayan değişkenlerde ise ortanca (X_{ort}), alt değer ve üst değer kullanılmıştır.

Kategorik/nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında, verilerin uygunluğuna göre “Pearson Chi-square” (Ki-kare veya χ^2) veya “Fisher's Exact” testleri kullanılmıştır.

Hipotezler çift yönlü olup, tüm istatistiksel testlerde güven aralığı %95 kabul edilerek, $p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir ve tüm istatistiksel analizlerde R yazılımı / programlama (sürüm 3.6.2 (2019-12-12) - CRAN) kullanılmıştır (Çelik, 2015).

4. BULGULAR

Araştırmada toplanan malzeme ve gereçlerin ıfık mikroskobu altında incelenmesi ve lenfosit sayım ve lenfosit çap ölçümlerinin gerçekleştirilmesi ile elde edilen veriler ve kan örneklerinden biyokimyasal olarak elde edilen değerler, istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Araştırmada toplamda 136 kişi yer almıştır. Bunların 68'ini (%50) insülin direnci olan bireyler ve 68'ini (%50) insülin direnci olmayan bireyler oluşturmaktadır.

Araştırmaya katılan; insülin direnci olan bireyler 1 rakamı ile insülin direnci olmayan bireyler 2 rakamı ile belirtilerek sonuçlar aşağıdaki tablo ve grafiklerde gösterilmiştir.

Tablo 3' de insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan bireylerin yaş ve antropometrik ölçümlerine ait bulgular yer almaktadır. Gruplar arasında yaş değişkeni açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

İnsülin direnci olan katılımcıların BKİ değeri, $27,32\pm3,47$ kg/m² iken insülin direnci olmayan katılımcıların BKİ değeri, $28,28\pm3,54$ kg/m² bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0,05$).

İnsülin direnci olan katılımcıların bel çevresi değeri, $96,59\pm9,81$ cm iken insülin direnci olmayan katılımcıların bel çevresi değeri, $93,32\pm10,72$ cm bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 3. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Bireylerin Yaş ve Antropometrik Ölçümlere Göre Karşılaştırılması

n = 136

Değişken	İnsülin Direnci	$\bar{x}$	SD	t	p
Yaş (Yıl)	1	40,15	11,52	-0,06	0,95
	2	40,26	11,81	-0,06	0,95
Vücut Ağırlığı (kg)	1	78,74	10,59	-0,83	0,41
	2	80,32	11,98	-0,83	0,41
Boy Uzunluğu (cm)	1	169,81	7,63	1,23	0,22
	2	168,18	7,92	1,23	0,22
BKİ (kg/m ²)	1	27,32	3,47	-1,59	0,11
	2	28,28	3,54	-1,59	0,11
Bel Çevresi (cm)	1	96,59	9,81	1,87	0,06
	2	93,32	10,72	1,87	0,06

Student's t Test *p<0,05

n : Kişi Sayısı, $\bar{x}$: Ortalama, SD: Standart sapma t: Student's t Test Sonuç, p = önemlilik

1: İnsülin Direnci Olan Kişiler, 2: İnsülin Direnci Olmayan Kişiler, BKİ: Beden Kütle İndeksi

Tablo 4' de insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan bireylerin BKİ sınıflamasına ait bulgular yer almaktadır. Yapılan karşılaştırmada BKİ sınıflamasında önemli bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

BKİ değeri normal (18,5-24,9 kg/m²) aralıkta bulunan insülin direnci olan kadınların yüzdesi; %35,8, erkeklerin yüzdesi %7,6'dır. Normal aralıkta BKİ'ye sahip olup insülin direnci olmayan kadınların ve erkeklerin yüzdeleri ise sırasıyla %31,7 ve

%33,3'tür. Hafif şişman (25- 29,9 kg/m²) sınıfına giren ve insülin direnci olan kadın ve erkeklerin yüzdesi sırasıyla %40,4 ve %50'dir. İnsülin direnci olan kadınların %23,8'i obez (>30 kg/m²) sınıfında yer alırken erkeklerin %42,4'ü obez sınıfına girmiştir. Katılımcıların hiçbiri zayıf sınıfında değildir (<18,5 kg/m²).

Tablo 4. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Bireylerin BKİ Değerlerinin Sınıflandırılması

	Kadın (n=83)						Erkek (n=53)						n=136
	İnsülin direnci varlığı				İnsülin direnci varlığı								
	Var		Yok		Var		Yok						
	n	%	n	%	χ ²	p	n	%	n	%	χ ²	p	
Normal (18,5-24,9 kg/m ²)	15	35,8	13	31,7			2	7,6	9	33,3			
Hafif Şişman (25- 29,9 kg/ m ²)	17	40,4	19	46,5	26,95	0,11	13	50	11	40,8	24,87	0,09	
Obez (>30 kg/m ²)	10	23,8	9	21,8			11	42,4	7	25,9			
Toplam	42	100	41	100			26	100	27	100			

Ki – Kare Test *p<0,05

n=kişi sayısı, χ^2 =Ki – Kare Test Sonucu

Tablo 5'te insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan kadın bireylerin bel çevresi ölçümüne göre sınıflandırılması yer almaktadır.

İnsülin direnci olan ve olmayan kadınların bel çevresi sınıflandırmasında önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

İnsülin direnci olmayan ve bel çevresi değeri sağlık riskinin düşük olduğu aralıkta (<80 cm) olan kadınların yüzdesi %36,6'dır.

İnsülin direnci olan ve bel çevresi değeri sağlık riski yüksek aralıkta ($>80-88$ cm) olan kadınların yüzdesi %16,7'dir.

Bel çevresi değeri, sağlık riski çok yüksek aralıkta (>88 cm) olan ve insülin direnci olan ve olmayan kadınların yüzdesi sırasıyla %40,4 ve %29,3'tür.

Tablo 5. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Kadın Bireylerin Bel Çevresi Ölçümüne Göre Sınıflandırılması

	Kadın (n=83)					
	İnsülin direnci varlığı					
	Var		Yok		χ^2	p
	n	%	n	%		
Bel Çevresi <80 cm	18	42,9	15	36,6	22,84	0,07
Bel Çevresi >80-88 cm	7	16,7	14	34,1		
Bel Çevresi >88 cm	17	40,4	12	29,3		

Ki – Kare Test * $p<0,05$

n=kişi sayısı, χ^2 =Ki – Kare Test Sonucu

Tablo 6’da insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan erkek bireylerin bel çevresi ölçümüne göre sınıflandırılması yer almaktadır.

İnsülin direnci olan ve olmayan erkeklerin bel çevresi sınıflandırmasında önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Erkek Bireylerin Bel Çevresi Ölçümüne Göre Sınıflandırılması

	Erkek (n=53)						χ^2	p
	İnsülin direnci varlığı							
	Var		Yok					
	n	%	n	%				
Bel Çevresi <94 cm	7	26,9	6	22,2			23,42	0,09
Bel Çevresi >94-102	9	34,6	10	37,1				
Bel Çevresi >102 cm	10	38,5	11	40,7				

Ki – Kare Test * $p<0,05$

n=kişi sayısı, χ^2 =Ki – Kare Test Sonucu

Tablo 7’de insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan bireylerin biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması yer almaktadır. İki grup karşılaştırmasında insülin açlık ve HDL-K parametrelerinde istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Glukoz açlık, HbA1c, CRP, Trigliserit, LDL-K ve PCT

parametrelerinde iki grup arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 7. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Bireylerin Biyokimyasal Bulgularının Karşılaştırılması

n = 136					
Değişken	İnsülin Direnci	$\bar{x}$	SD	t	p
İnsülin Açlık (mikroIU/mL)	1	13,32	1,74	13,65	0,00
	2	8,29	2,52	13,65	0,00
Glukoz Açlık (mg/dL)	1	90,44	4,03	0,32	0,75
	2	90,18	5,46	0,32	0,75
HbA1c (%)	1	5,29	0,32	0,54	0,59
	2	5,26	0,39	0,54	0,59
CRP(mg/L)	1	1,25	0,64	-1,64	0,10
	2	1,56	1,45	-1,64	0,10
Trigliserit (mg/dL)	1	104,28	22,39	-0,50	0,62
	2	106,88	37,28	-0,50	0,62
HDL-K (mg/dl)	1	49,26	5,49	-4,09	0,00
	2	61,06	23,31	-4,09	0,00
LDL-K (mg/dl)	1	100,51	19,41	-0,98	0,33
	2	103,75	19,28	-0,98	0,33
PCT (%)	1	0,24	0,03	-0,20	0,84
	2	0,24	0,05	-0,20	0,84

Student's t Test * $p<0,05$

n : Kişi Sayısı, $\bar{x}$: Ortalama, SD: Standart sapma t: Student's t Test Sonuç, p = önemlilik

1: İnsülin Direnci Olan Kişiler, 2: İnsülin Direnci Olmayan Kişiler

Tablo 8’de insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan kadınların lipit düzeylerine göre sınıflandırılması yer almaktadır. Bu sınıflandırmanın iki grup arasındaki karşılaştırmasında önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 8. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Kadınlarda Lipit Düzeylerinin Sınıflandırılması

Kadın (n=83)						
İnsülin direnci varlığı						
	Var		Yok			
	n	%	n	%	χ^2	p
HDL-Kolestrol >40 mg/dL	13	30,9	28	68,3	0,160	0,09
HDL-Kolestrol <40mg/dL	29	69,1	13	31,7		
LDL-Kolestrol <130mg/dL	19	45,2	21	51,2	0,208	0,356
LDL-Kolestrol >130mg/dL	23	54,8	20	48,8		
Total Kolestrol <200mg/dL	17	40,4	22	53,6	0,312	0,715
Total Kolestrol >200mg/dL	25	59,6	19	46,3		

Ki – Kare Test * $p<0,05$

n= kişi sayısı, χ^2 = Ki – Kare Test Sonucu

Tablo 9’da insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan erkeklerin lipit düzeylerine göre sınıflandırılması yer almaktadır. Bu sınıflandırmanın iki grup arasındaki karşılaştırmasında önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 9. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Erkeklerde Lipit Düzeylerinin Sınıflandırılması

Erkek (n=53)						
	İnsülin direnci varlığı				χ^2	p
	Var		Yok			
	n	%	n	%		
HDL-Kolestrol >50mg/dL	9	34,6	19	70,3	0,152	0,08
HDL-Kolestrol <50mg/dL	17	65,4	8	29,7		
LDL-Kolestrol <130mg/dL	11	42,3	14	51,8	0,187	0,251
LDL-Kolestrol >130mg/dL	15	57,7	13	48,2		
Total Kolestrol <200mg/dL	10	38,5	17	62,9	0,153	0,326
Total Kolestrol >200mg/dL	16	61,5	10	37,1		

Ki – Kare Test * $p<0,05$

n=kişi sayısı, χ^2 =Ki – Kare Test Sonucu

İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan iki araştırma grubundaki beyaz kan hücrelerine yönelik yapılan karşılaştırmada ise yapılan istatistiksel analiz sonucuna göre lenfosit, nötrofil, eozinofil, bazofil, lenfosit mutlak sayısı, eozinofil mutlak sayılarında önemli fark bulunmuştur ($p<0,05$). Lökosit, monosit, nötrofil mutlak sayısı, monosit mutlak sayısı ve bazofil mutlak sayısı parametrelerinde ise iki grup arasındaki analiz sonucuna göre önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) ve değerler Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Bireylerde Beyaz Kan Hücrelerinin Karşılaştırılması

						n = 136
Değişken	İnsülin Direnci	$\bar{x}$	SD	t	p	
Lökosit (K/uL)	1	7,87	1,31	-1,61	0,11	
	2	8,60	3,56	-1,61	0,11	
Lenfosit (%)	1	32,04	6,55	3,58	0,00	
	2	27,92	6,95	3,58	0,00	
Nötrofil (%)	1	53,70	14,79	-4,37	0,00	
	2	62,73	8,74	-4,37	0,00	
Monosit (%)	1	7,68	6,90	-0,47	0,64	
	2	8,08	1,30	-0,47	0,64	
Eozinofil (%)	1	1,10	0,42	-2,74	0,01	
	2	1,46	0,98	-2,74	0,01	
Bazofil (%)	1	0,31	0,12	-3,93	0,00	
	2	0,41	0,18	-3,93	0,00	
Nötrofil Mutlak Sayısı (1000/uL)	1	4,59	0,78	-0,48	0,63	
	2	4,69	1,43	-0,48	0,63	

Student’s t Test * $p<0,05$ n : Kişi Sayısı, $\bar{x}$: Ortalama, SD: Standart sapma t: Student’s t Test Sonuç, p = önemlilik 1: İnsülin Direnci Olan Kişiler, 2: İnsülin Direnci Olmayan Kişiler

Tablo 10. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Bireylerde Beyaz Kan Hücrelerinin Karşılaştırılması (devamı)

						n = 136
Değişken	İnsülin Direnci	$\bar{x}$	SD	t	p	
Lenfosit Mutlak Sayısı (1000/uL)	1	2,59	0,71	4,93	0,00	
	2	2,10	0,41	4,93	0,00	
Monosit Mutlak Sayısı (1000/uL)	1	0,62	0,13	-1,91	0,06	
	2	0,70	0,29	-1,91	0,06	
Eozinofil Mutlak Sayısı (1000/uL)	1	0,05	0,02	-3,45	0,00	
	2	0,08	0,07	-3,45	0,00	
Basofil Mutlak Sayısı (1000/uL)	1	0,04	0,05	-0,94	0,35	
	2	5,21	0,47	-0,94	0,35	

Student's t Test *p<0,05

n : Kişi Sayısı, $\bar{x}$: Ortalama, SD: Standart sapma t: Student's t Test Sonuç, p = önemlilik
1: İnsülin Direnci Olan Kişiler, 2: İnsülin Direnci Olmayan Kişiler

Tablo 11'de insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan bireylerde seçilen bazı kan parametrelerinin karşılaştırılmasına yer verilmiştir. İki grup arasındaki karşılaştırmada hematokrit, hemoglobin, eritrosit, MCV, MCH, RDW-CV, trombosit, MPV ve PDW parametrelerinde yapılan analiz sonucuna göre önemli bir fark olmadığı saptanmıştır (p>0,05). MCHC ve RDW-SD parametrelerinde ise istatistiksel analiz sonucunda önemli bir fark bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 11. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Bireylerde Seçilen Bazı Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması

					n = 136
Değişken	İnsülin Direnci	$\bar{x}$	SD	t	p
Hematokrit(%)	1	47,58	44,17	0,93	0,35
	2	42,62	3,16	0,93	0,36
Hemoglobin(g/dL)	1	14,43	2,15	-1,30	0,20
	2	14,82	1,35	-1,30	0,20
Eritrosit(M/uL)	1	5,21	0,47	0,22	0,83
	2	5,19	0,57	0,22	0,83
MCV(fL)	1	85,96	10,67	-0,21	0,83
	2	86,25	4,42	-0,21	0,83
MCH(pg)	1	29,82	2,27	0,81	0,42
	2	29,39	3,80	0,81	0,42
MCHC(g/dL)	1	32,49	1,06	-4,77	0,00
	2	33,39	1,16	-4,77	0,00
RDW-SD(fL)	1	43,79	2,27	3,10	0,00
	2	41,74	5,00	3,10	0,00

Student's t Test *p<0,05

n : Kişi Sayısı, $\bar{x}$: Ortalama, SD: Standart sapma t: Student's t Test Sonuç, p = önemlilik

1: İnsülin Direnci Olan Kişiler, 2: İnsülin Direnci Olmayan Kişiler

Tablo 11. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Bireylerde Seçilen Bazı Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması (devamı)

						n = 136
Değişken	İnsülin Direnci	$\bar{x}$	SD	t	p	
RDW-CV(%)	1	13,12	1,09	-0,26	0,80	
	2	13,16	0,83	-0,26	0,80	
Trombosit(K/uL)	1	233,69	49,23	1,44	0,15	
	2	220,00	62,02	1,44	0,15	
MPV(fL)	1	9,29	0,51	-1,37	0,17	
	2	9,42	0,57	-1,37	0,17	
PDW(fl)	1	11,04	1,03	0,07	0,94	
	2	11,02	0,95	0,07	0,94	

Student's t Test *p<0,05

n : Kişi Sayısı, $\bar{x}$: Ortalama, SD: Standart sapma t: Student's t Test Sonuç, p = önemlilik

1: İnsülin Direnci Olan Kişiler, 2: İnsülin Direnci Olmayan Kişiler

Çalışmada elde edilen verilerden lenfosit sayısı ve lenfosit morfoloji analiz ortalaması parametrelerinde önemli bir fark olup olmadığı araştırılmış ve yapılan analiz sonucuna göre değerler Tablo 12'de gösterilmiştir. Bu değerlere göre lenfosit morfoloji analiz ortalamasında önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Lenfosit sayısına yönelik yapılan analiz sonucunda ise iki grup arasında önemli bir fark bulunmuştur ($p<0,05$).

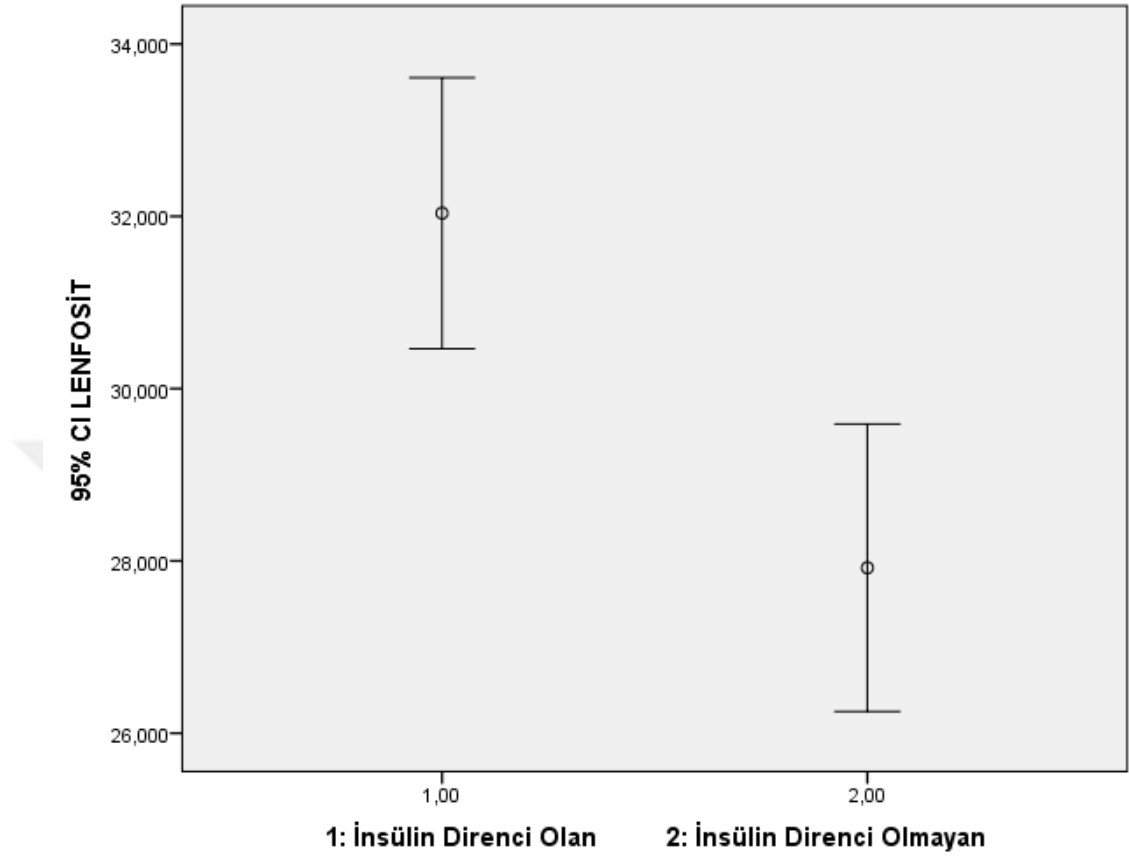
Tablo 12. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Bireylerin Lenfosit Sayısının ve Lenfosit Morfoloji Analiz Ortalamasının Karşılaştırılması

n = 136					
Değişken	İnsülin Direnci	$\bar{x}$	SD	t	p
Lenfosit Sayısı(adet)	1	34,49	7,12	5,49	0,00
	2	27,82	6,93	5,49	0,00
Lenfosit Morfoloji Analiz Ortalaması (um)	1	29,58	1,50	-0,40	0,69
	2	29,78	3,81	-0,40	0,69

Student's t Test *p<0,05

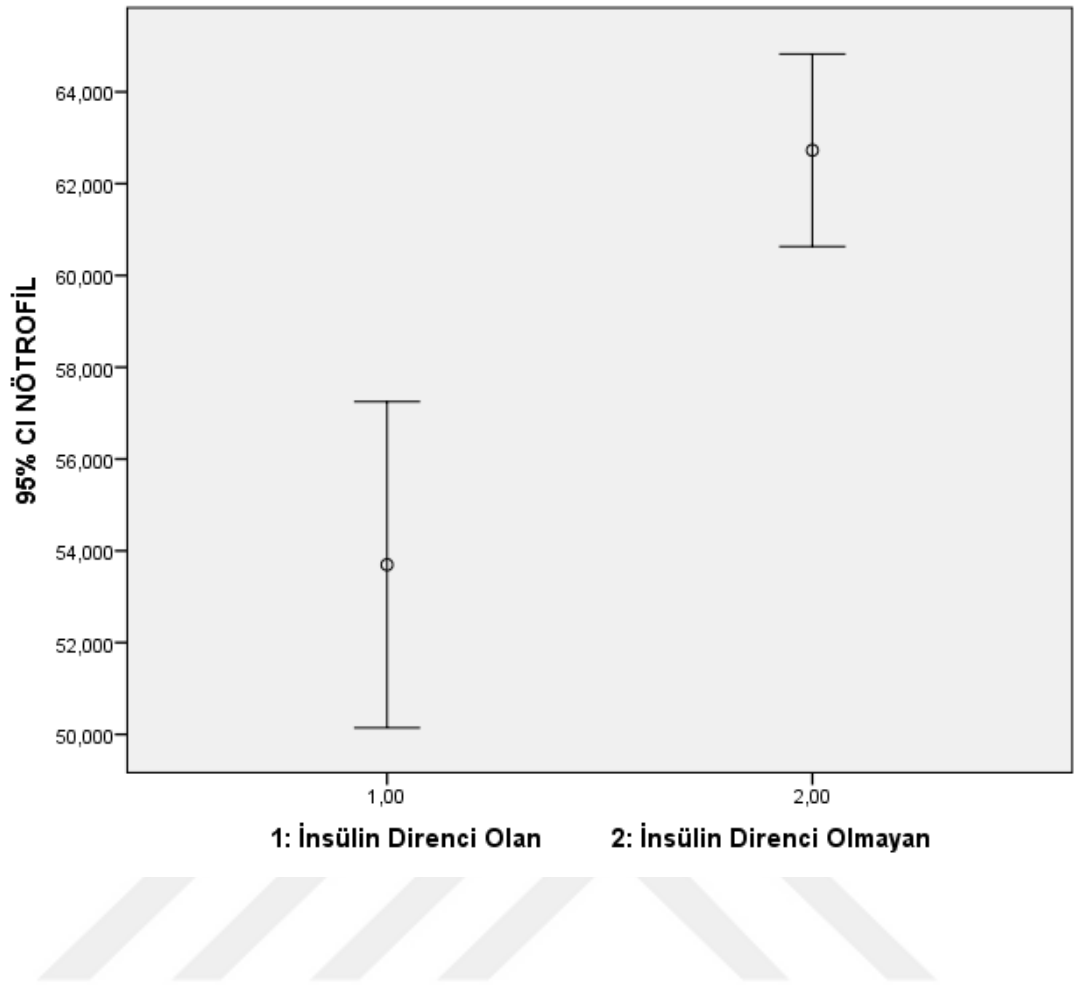
n : Kişi Sayısı, $\bar{x}$: Ortalama, SD: Standart sapma t: Student's t Test Sonuç, p = önemlilik

1: İnsülin Direnci Olan Kişiler, 2: İnsülin Direnci Olmayan Kişiler



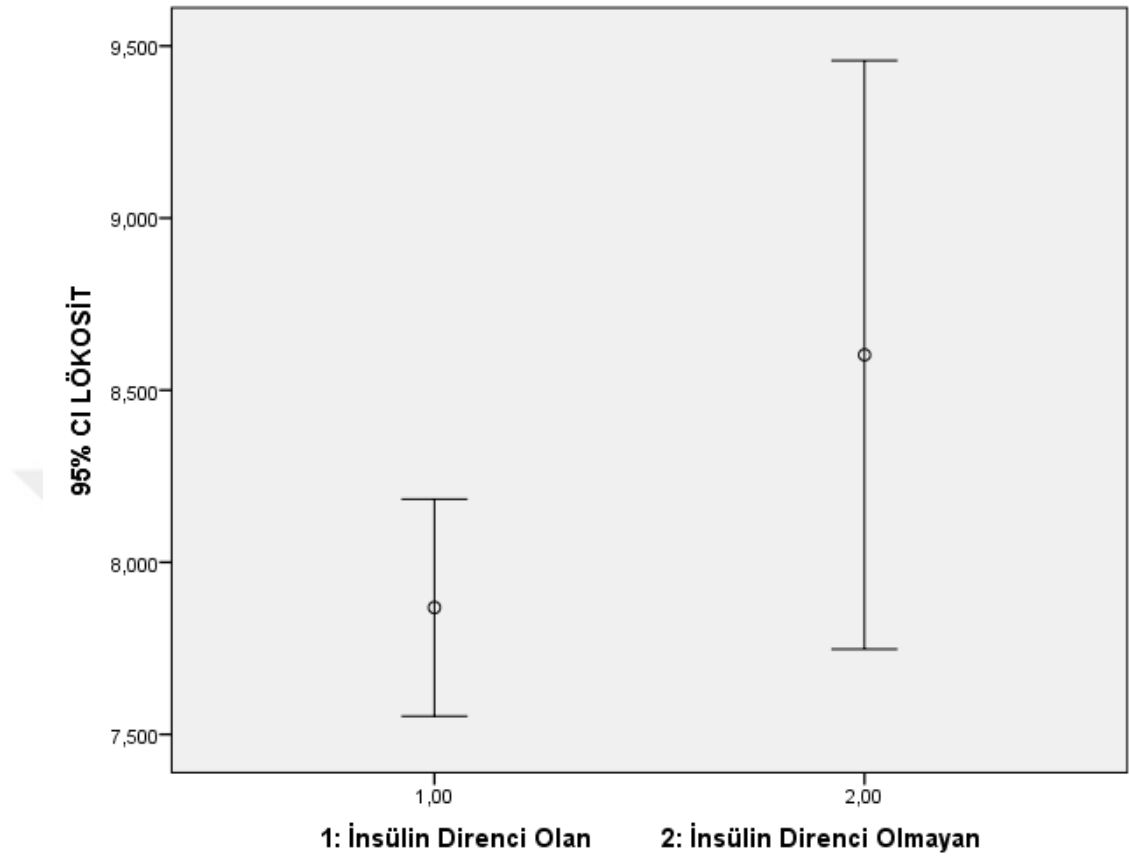
Şekil 4. İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan her iki grupta Lenfosit değişkenine ilişkin ortalama değer ve ortalama değerlerin %95 güven aralığı değerleri

Gruplar arasındaki karşılaştırma sonucu lenfosit bağımsız değişkeninde önemli bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$).



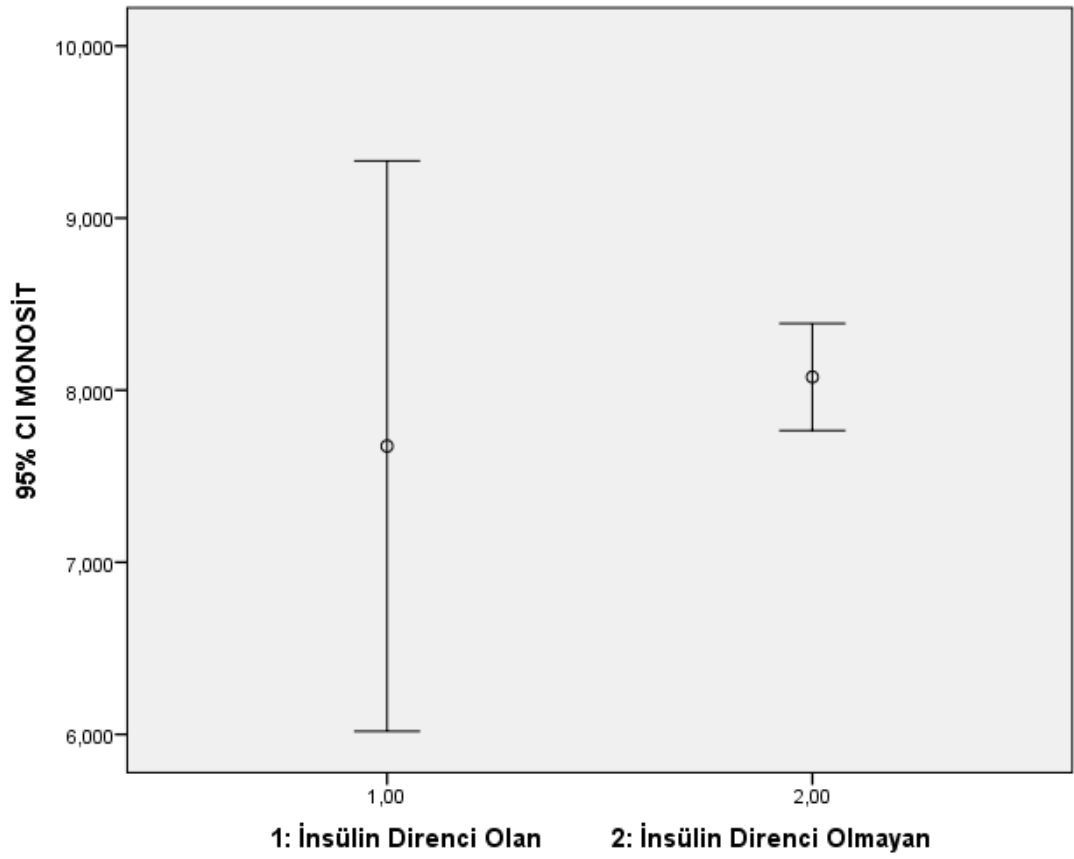
Şekil 5. İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan her iki grupta Nötrofil değişkenine ilişkin ortalama değer ve ortalama değerlerin %95 güven aralığı değerleri

Gruplar arasındaki karşılaştırma sonucu nötrofil parametresinde önemli bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$).



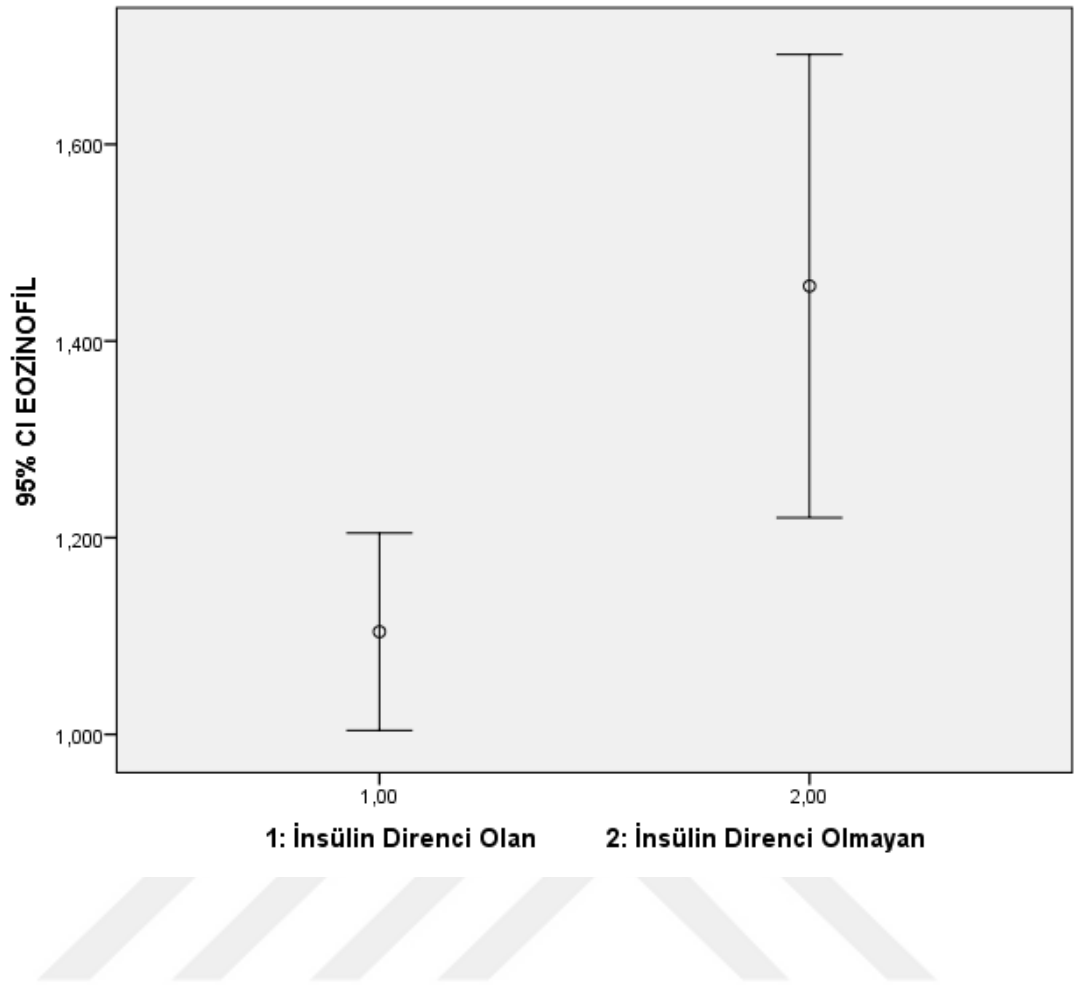
Şekil 6. İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan her iki grupta Lökosit değişkenine ilişkin ortalama değer ve ortalama değerlerin %95 güven aralığı değerleri

Gruplar arasındaki karşılaştırma sonucu lökosit parametresinde önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).



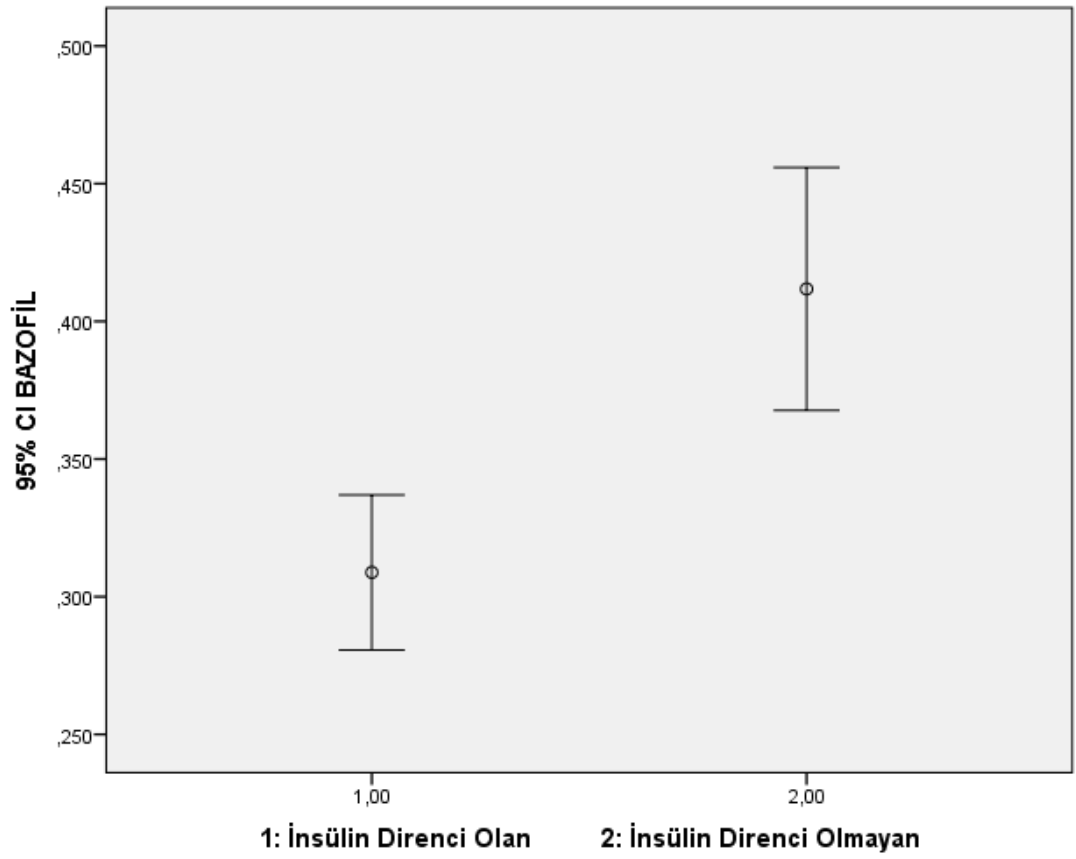
Şekil 7. İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan her iki grupta Monosit değişkenine ilişkin ortalama değer ve ortalama değerlerin %95 güven aralığı değerleri

Gruplar arasındaki karşılaştırma sonucu monosit parametresinde önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 8. İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan her iki grupta Eozinofil değişkenine ilişkin ortalama değer ve ortalama değerlerin %95 güven aralığı değerleri

Gruplar arasındaki karşılaştırma sonucu Eozinofil parametresinde önemli bir fark bulunmuştur ($p<0,05$).



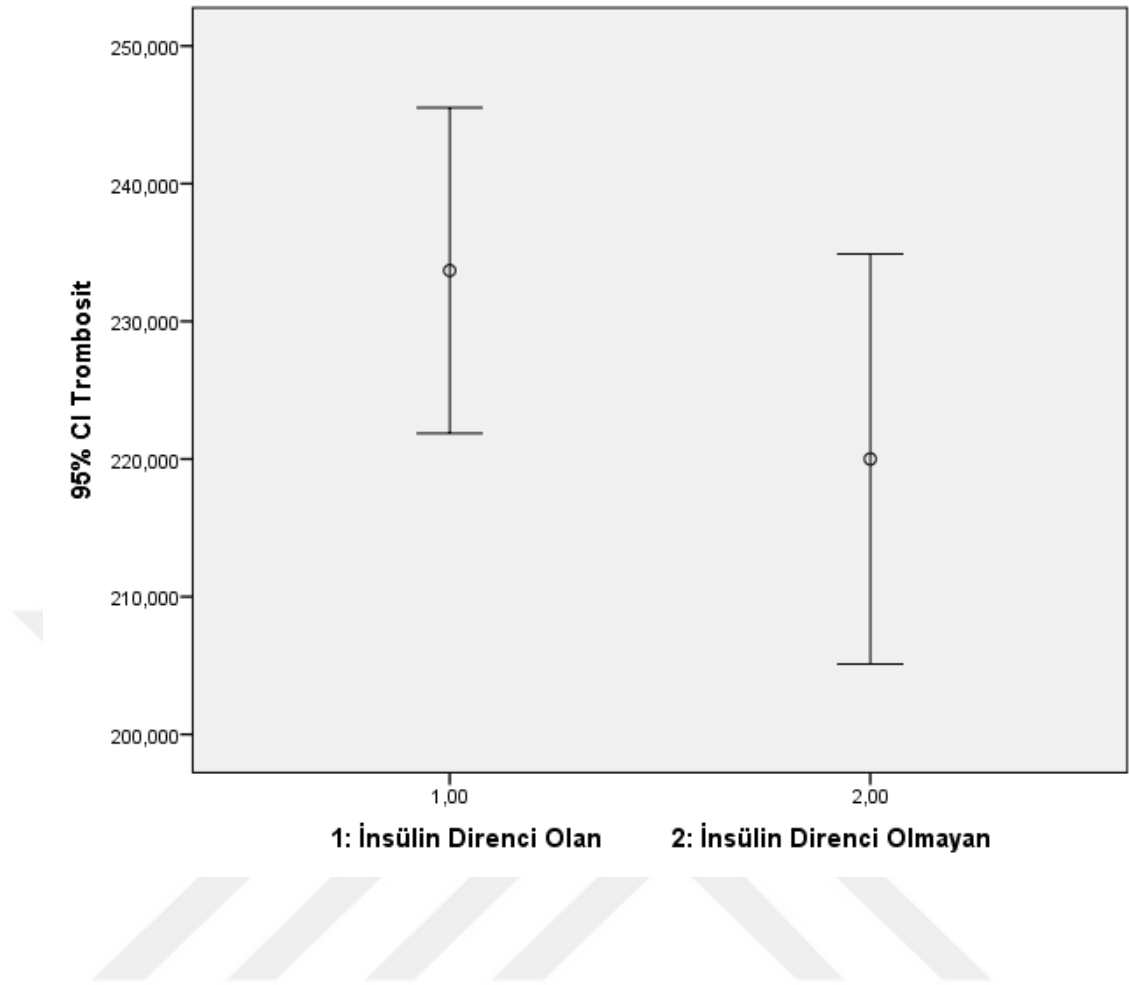
Şekil 9. İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan her iki grupta Bazofil değişkenine ilişkin ortalama değer ve ortalama değerlerin %95 güven aralığı değerleri

Gruplar arasındaki karşılaştırma sonucu Bazofil parametresinde önemli bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$).



Şekil 10. İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan her iki grupta Eritrosit değişkenine ilişkin ortalama değer ve ortalama değerlerin %95 güven aralığı değerleri

Gruplar arasındaki karşılaştırma sonucu Eritrosit parametresinde önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 11. İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan her iki grupta Trombosit değişkenine ilişkin ortalama değer ve ortalama değerlerin %95 güven aralığı değerleri

Gruplar arasındaki karşılaştırma sonucu Trombosit parametresinde önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

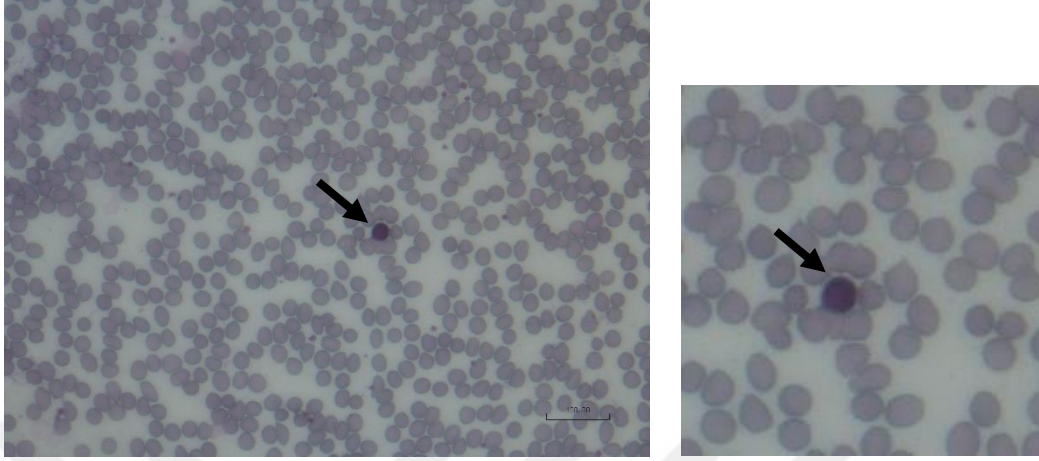


Şekil 12. İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan her iki grupta PCT değişkenine ilişkin ortalama değer ve ortalama değerlerin %95 güven aralığı değerleri

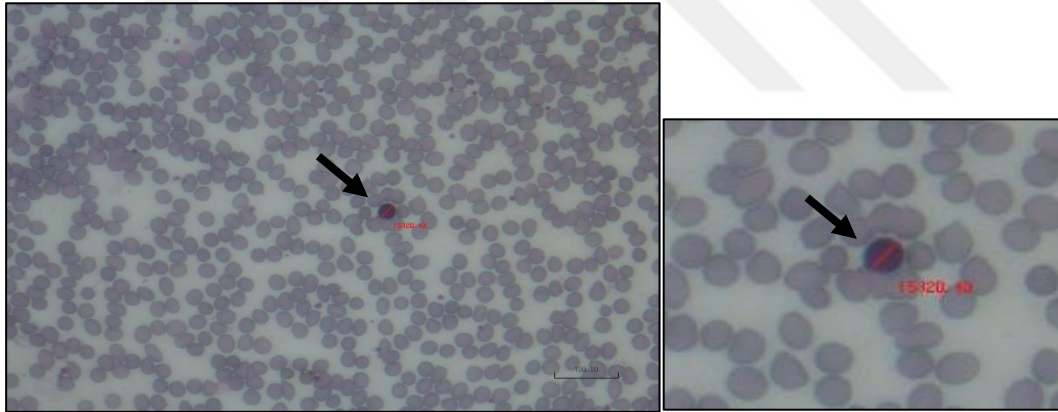
Gruplar arasındaki karşılaştırma sonucu PCT parametresinde önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.1. Lenfosit Morfolojik Değerlendirmeler

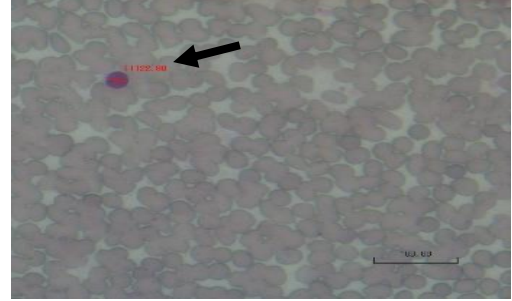
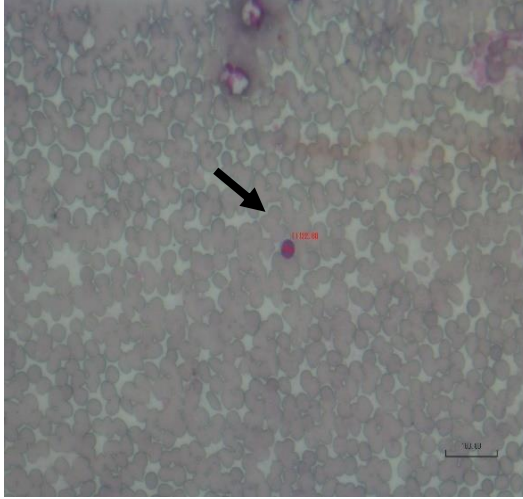
A. Kontrol Grubu



Şekil 13. Periferik Yaymada Lenfosit Tespiti

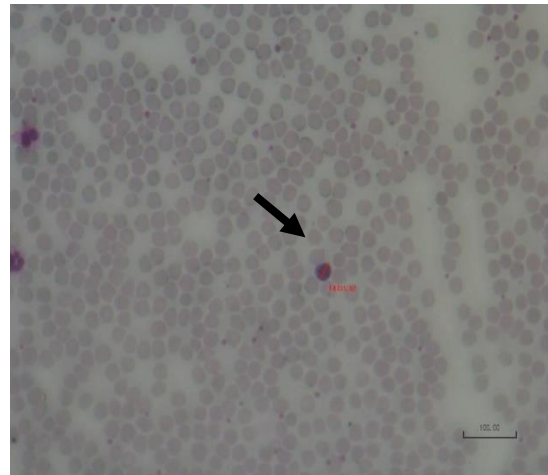
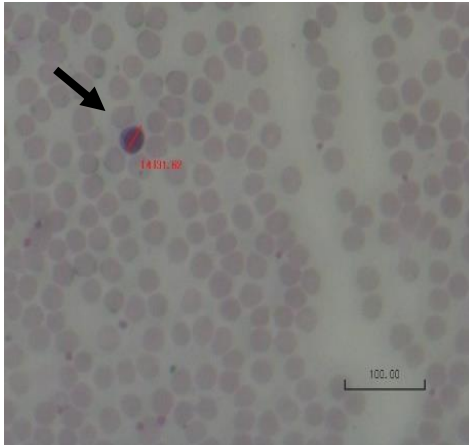


Şekil 14. Periferik Yaymada Kontrol(K) Grubuna Ait Lenfosit Çap Ölçümü
Lenfosit 1 = 20.43 um. Skala Bar: 100 um

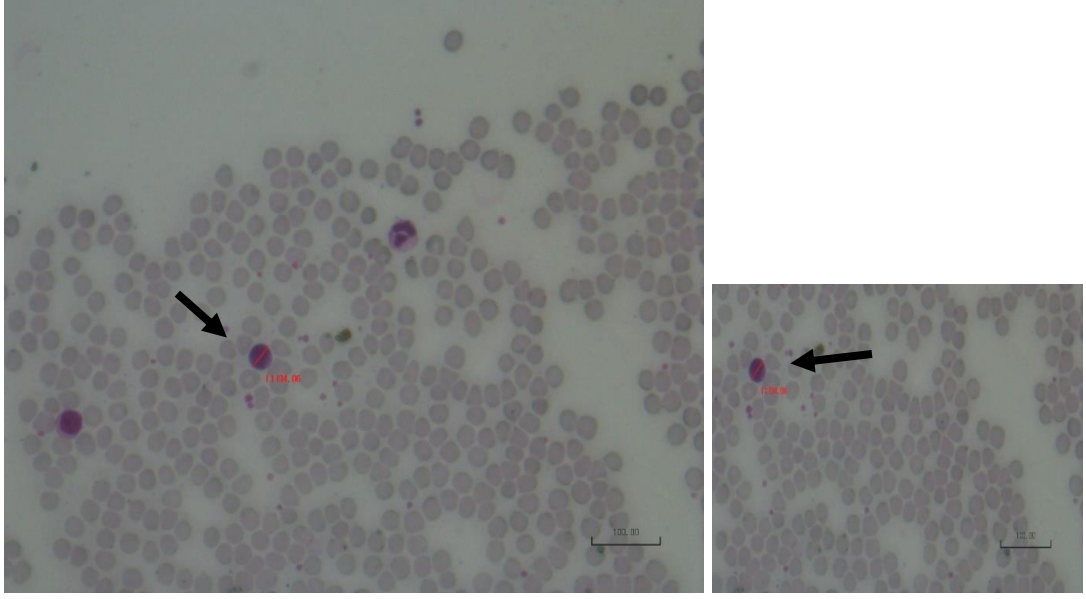


Şekil 15. Periferik Yaymada Kontrol(K) Grubuna Ait Lenfosit Çap Ölçümü
Lenfosit 2 = 22.80 um. Skala Bar: 100 um

B. İnsülin Direnci Olan Grup

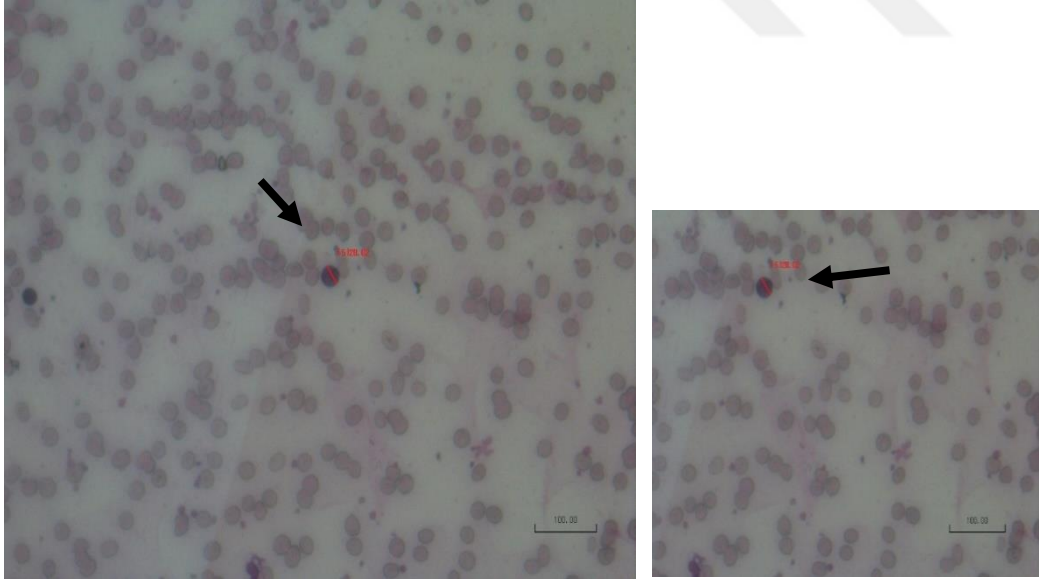


Şekil 16. Periferik Yaymada İR Grubuna Ait Lenfosit Çap Ölçümü
Lenfosit 3 = 31.62 um. Skala Bar: 100 um



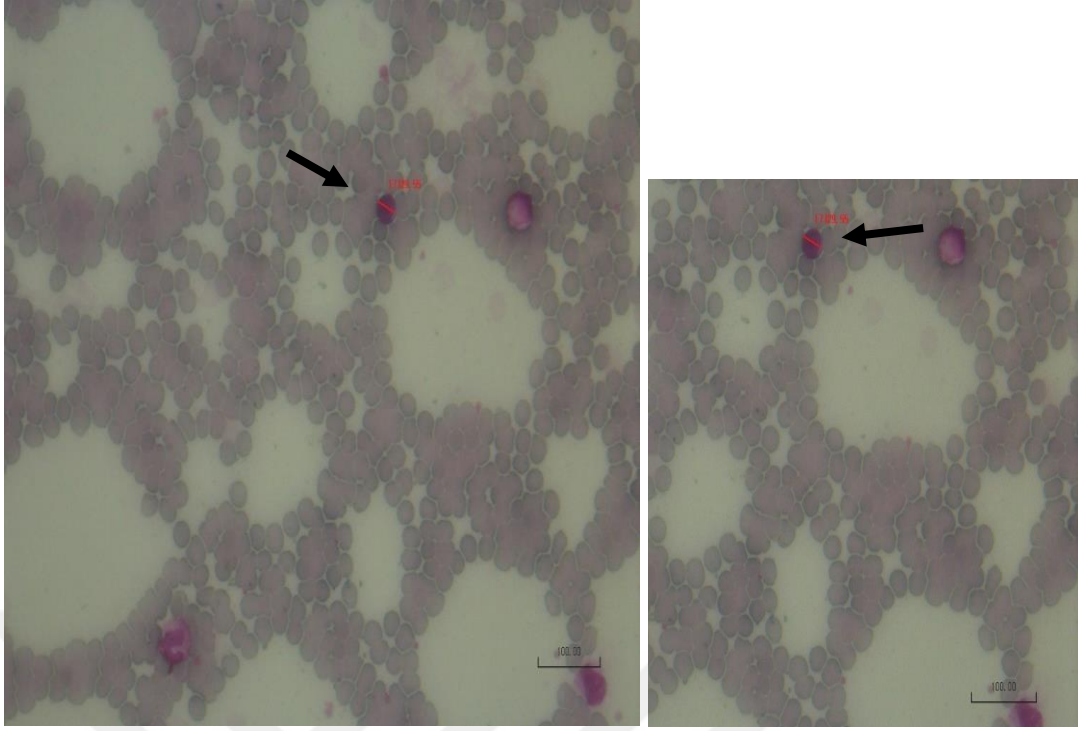
Şekil 17. Periferik yaymada İR grubuna ait lenfosit çap ölçümü

Lenfosit 4 = 34.06 um. Skala Bar: 100 um

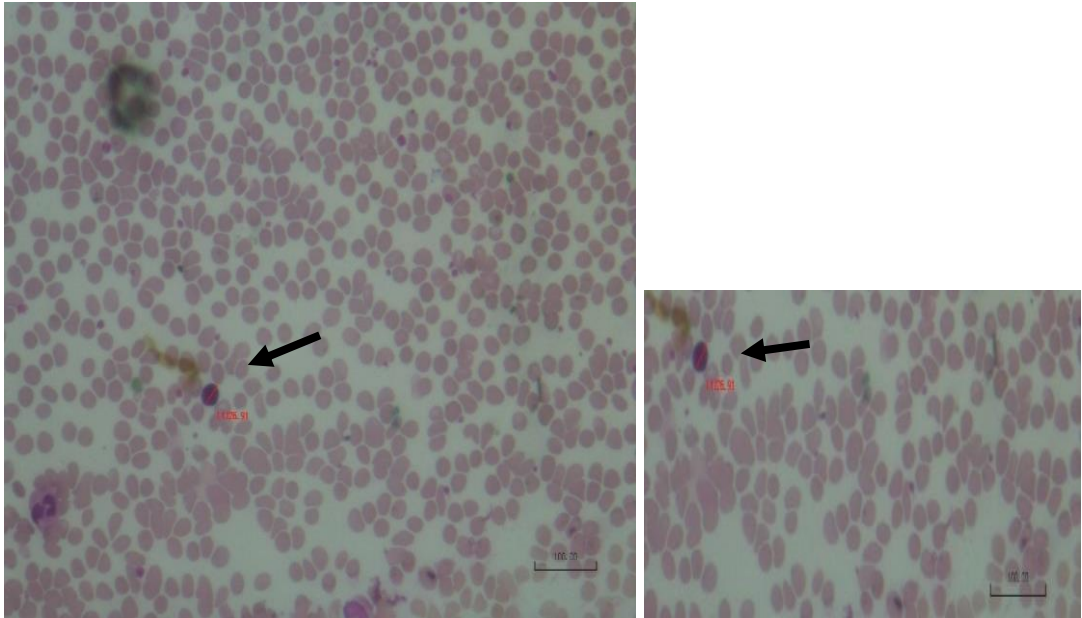


Şekil 18. Periferik Yaymada İR Grubuna Ait Lenfosit Çap Ölçümü

Lenfosit 5 = 28.02 um. Skala Bar: 100 um



Şekil 19. Periferik Yaymada İR Grubuna Ait Lenfosit Çap Ölçümü
Lenfosit 6 = 29.55 um. Skala Bar: 100 um



Şekil 20. Periferik Yaymada İR Grubuna Ait Lenfosit Çap Ölçümü
Lenfosit 7 = 26.91 um. Skala Bar: 100 um

5. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1. Tartışma

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi sonucu oluşturulan bulgularda yer alan bilgiler, güncel kaynaklar ile karşılaştırılarak tartışılmıştır.

5.1.1. Katılımcıların Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

İnsülin, insanlarda Pankreas β hücrelerinden salgılanan ve karaciğer, kas ve yağ dokuları gibi çeşitli organ ve dokularda glukoz homeostazını düzenlemede görev alan hormonlardandır. Görevi bu organ ve dokularda farklılık göstermektedir. İnsülin direnci ise kas ve yağ gibi dokularda ve karaciğerde insülin duyarlılığının azalması olarak karakterize edilmiştir (Horita, 2016).

İnsülin direnci sendromu olarak bilinen ve temelinde insülin direnci olan metabolik sendrom (MetS) sıkça karşılaştığımız, çok faktörlü bir hastalıktır (Gupta, 2010).

Bu tez çalışmasında insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan bireylerden elde edilen sonuçlar beklendiği üzere insülin açlık değeri ile koreledir (Tablo 7).

İnflamasyon, diabetes mellitus ve metabolik sendromdaki patojenik süreçlerin merkezinde yer alır ve özellikle komplikasyonların gelişiminde doğuştan gelen immün sistemi etkiler (Forrester, 2020).

İmmün sistemde önemli görev alan, vücutta iltihabi reaksiyonların ortaya çıkmasını takiben kanda artan peptitlerden biri olan prokalsitoninin (PCT) kan plazmasındaki seviyesinin yüksek çıkması kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (Terpos, 2020). Araştırmamızda prokalsitoninin iki grup arasındaki karşılaştırılmasında istatistiksel anlamda önemli bir fark bulunmamıştır (Tablo 7).

Yapılan bir çalışmada, nötrofil-lenfosit oranındaki yükselme, sepsisli hastalarda hastalığın tekrarlama olasılığındaki artış ile ilişkili bulunmuştur (Huang, 2020).

Hiperglisemik ve normoglisemik deneklerin yer aldığı bir çalışmada sistemik inflamasyonda kullanılan nötrofil-lenfosit ve trombosit-lenfosit oranları karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucu olarak hiperglisemik denekler, normoglisemik

deneklerinkine benzer bir nötrofil-lenfosit oranına sahipken trombosit-lenfosit oranı daha düşük bulunmuştur (Mendes, 2019).

Nötrofil/Lenfosit oranı, Trombosit/Lenfosit oranı ve CRP' nin HbA1c seviyesi ile aralarında anlamlı bir sonuç olup olmadığına yönelik yapılan bir çalışmada sadece CRP değeri ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Çalışma da Nötrofil/Lenfosit oranı ve Trombosit/Lenfosit oranının sürekli kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya gerek vardır sonucu elde edilmiştir (İpek, 2018).

Yapılan bu çalışmada insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan gruplarda HbA1c, CRP (Tablo 7), MCH, MPV ve trombosit ortalama değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılık saptanmamıştır (Tablo 11).

Çalışmada bazofil, nötrofil, eozinofil, lenfosit (Tablo 10) ve MCHC (Tablo 11) bağımsız değişkenlerinde ise önemli bir fark bulunmuştur.

Aktive edilmiş T-hücresi üzerinde yapılan bir çalışma, glikoz metabolizmasını yukarı regüle etmek ve böylece T-hücresi aktivasyonunu beslemek için leptin sinyalinin gerekli olduğu yönündedir. Yetersiz beslenmede görülen değişmiş T hücre fonksiyonu ve metabolizması, özellikle azalmış leptin olmak üzere, değişen adipokin seviyeleri ile ilişkilidir. Dolaşımdaki leptin seviyeleri yetersiz beslenmede azalmaktadır. Buradan beslenme ve immün sistem arasında leptinin önemli bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (Cohen, 2017).

T lenfosit hücrelerinin varlığı, çeşitli tümör tipinde kötü prognozu önleyip iyileştirici yönde etki gösteren önemli bir belirteçtir (Quigley, 2015).

T hücreleri, besin alımından çok fazla etkilenir. Obezitede T hücrelerinin, diyabete yol açan insülin direncinin gelişimine katkı sağlayan proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile birlikte yağ depolarına inflamatuvar makrofajların alınmasını teşvik etmede anahtar bir role sahip olduğu bulunmuştur.

T hücreleri beslenme immün metabolizmasında çok önemli bir role sahiptir ve antiinflamatuvar T-hücresi sitokinleri, obezitede insülin direncini önler (Cohen, 2017).

HDL-Kolestrol düzeyinin olması gereken aralık kadınlarda >40 mg/dL, erkeklerde >50 mg/dL'dir. LDL-Kolestrol düzeyinin hem erkeklerde hem de kadınlarda olması gerektiği aralık <130 mg/dL'dir. Total Kolestrol düzeyi ise <200 mg/dL olmalıdır (Elgün, 2008).

İnsülin direnci olan obez bireyler ile insülin direnci olmayan obez bireyler arasında yapılan bir karşılaştırmada HDL-Kolestrol seviyeleri ile negatif korelasyon gözlenmiştir (Ryder, 2014). Bu çalışmada HDL- Kolestrol parametresinde istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmuştur (Tablo 7).

Farklı bir çalışmaya alınan obez bireylerin hem nötrofil seviyesi hem de CRP artışı bozulmuş açlık glukozu olan bireylerde diyabetin ön tanısında önemli belirteç olabileceği düşünülmektedir (Efendioğlu, 2016).

İnflamasyona dayalı bir belirteç olan lenfosit/monosit oranı da kanserli hastaların prognozu arasında faydalı bir etki göstermektedir (Tan D. F., 2018).

Yapılan bir çalışmada insülin direnci olan obez hastalarda nötrofil sayıları insülin direnci olmayan obez hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Nötrofil ile lenfosit oranına bakıldığında insülin direnci olan obez hastalarda Nötrofil/Lenfosit oranı insülin direnci olmayan obez hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.

Genel lökosit sayısı kardiyovasküler hastalık (KVH) sürekliliği boyunca artmaktadır. Bu artış esas olarak nötrofil sayısındaki artış ile ilişkilidir.

Yüksek lökosit seviyeleri koroner arter hastalığının gelişimi için öngörücüdür. Kadınlarda KVH sürekliliği boyunca erkeklere oranla daha fazla lenfosit artışı vardır (Groot, 2020).

Bu tez çalışmasında kadın-erkek gibi cinsiyet ayrımı yapılmadı ancak yapılsaydı Groot ve arkadaşlarının yaptığı çalışma göz önünde bulundurulacaktı.

Nötrofil/Lenfosit oranı ile insülin direnci arasında yapılan bir çalışmada karşılaştırılan grupların nötrofil/lenfosit oranı ve lenfosit değeri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

İnsülin direnci ile hem nötrofil hem de WBC sayıları arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. İnsülin seviyeleri ile Nötrofil/Lenfosit oranı, WBC sayıları ve nötrofil sayıları arasında da pozitif korelasyonlar bulunmuştur (Karakaya, 2019).

Bu tez çalışmasında incelenen iki grup arasındaki lenfosit morfoloji analiz ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 12).

Lenfosit sayısı arasındaki karşılaştırmada ise önemli bir fark bulunmuştur (Tablo 12).

5.1.2. Katılımcıların Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

İnsülin direncinin, vücut ağırlığındaki artış ve obezite ile ilişkisi olduğu bulunmuştur (Sarıkaya, 2020).

İnsülin direncini belirlemede en etkili antropometrik gösterge BKİ olarak bulunmuştur (Gobato, 2014).

İnsülin direnci ile obezite arasındaki ilişkinin saptanmasına yönelik yapılan bir çalışmada BKİ – insülin hormonu arasında ve BKİ – insülin direnci arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. İnsülin direnci – obezite karşılaştırmasında da önemli bir fark bulunmuştur (Aydın, 2018).

Bu çalışma da insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan bireylerin BKİ ortalama değerleri arasındaki istatistiksel sonuçlar karşılaştırıldığında önemli bir farkın olmadığı bulunmuştur (Tablo 3).

Araştırmaların birçoğu abdominal adipozitenin sağlık riskini yükselttiğini ortaya çıkarmıştır. Bel çevresi abdominal obezitenin değerlendirilmesinde çok önemli bir yer tutar. BKİ’ den bağımsız olarak bel çevresi parametresinin hem morbidite hem de mortalite ile ilgili olduğu bulunmuştur (Köskenli, 2014).

Yapılan farklı bir çalışmada adiponektin ve bel çevresinin, diyabetik olmayan sağlıklı kadınlarda bile insülin direncinin önemli belirleyicileri olarak bulunmuştur (Bonneau, 2014).

Bu tez çalışmasında karşılaştırılan iki grup arasındaki bel çevresi değerinde istatistiksel anlamda önemli bir fark olmadığı bulunmuştur (Tablo 3).

5.2. Sonuç

Çalışmada elde edilen veriler ve bulgularda yer alan bilgilerin hipoteze uygunluğu değerlendirilerek çalışmanın sonuçları oluşturulmuştur.

Çalışmada toplam 136 kişi yer almıştır.

Bunlardan 68 kişi (%50) insülin direncine sahipken 68 kişide (%50) insülin direnci bulunmamaktadır.

Çalışmada toplamda 83 kadın (%61,02), 53 erkek (%38,98) birey yer almıştır.

İnsülin direnci olan kadın sayısı 42 kişi (%61,7), insülin direnci olan erkek sayısı 26 kişidir (%38,3).

İnsülin direnci olmayan kadın sayısı 41 kişi (%60,2), insülin direnci olmayan erkek sayısı 27 kişidir (%39,8).

İnsülin direnci olan bireyler ortalama 40,14 yaşında, 169,8 cm boyunda, 78,73 kg vücut ağırlığında, 27,32 BKİ değerindedir.

İnsülin direnci olmayan bireyler ise ortalama 40,26 yaşında, 168,1 cm boyunda, 80,3 kg vücut ağırlığında ve 29,61 kg/ m² BKİ değerindedir.

Elde edilen verilerden insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan bireyler arasında yaş parametresi, antropometrik olarak; vücut ağırlığı(kg), boy uzunluğu(cm), bel çevresi (cm) ve BKİ (kg/m²) parametreleri karşılaştırılmış ve önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmada, insülin açlık değeri, glukoz açlık değeri, HbA1c, CRP, trigliserit, HDL, LDL, PCT parametreleri gibi biyokimyasal bulgular analiz edilmiş ve bazı parametrelerde önemli farklılık bulunmuştur. Önemli farklılık bulunan değişkenler insülin açlık ve HDL parametreleridir ($p<0,05$).

Glukoz açlık, HbA1c, CRP, LDL, PCT ve trigliserit parametrelerinde önemli bir farklılık saptanmamıştır ($p> 0,05$).

Yapılan çalışmada beyaz kan hücrelerinin iki grup arasındaki karşılaştırılmasında lökosit, lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil, bazofil, nötrofil mutlak sayısı, lenfosit mutlak sayısı, monosit mutlak sayısı, eozinofil mutlak sayısı ve bazofil mutlak sayısı analiz edilmiştir.

Lenfosit, nötrofil, eozinofil, bazofil, lenfosit mutlak sayısı ve eozinofil mutlak sayısındaki analiz sonucuna göre önemli bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Lökosit, monosit, nötrofil mutlak sayısı, monosit mutlak sayısı ve bazofil mutlak sayısındaki analiz sonucuna göre ise önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmada hemotokrit, hemogloblin, eritrosit, MCV, MCH, MCHC, RDW-SD, RDW-CV, MPV, PDW ve trombosit parametreleri insülin direnci olan ve olmayan iki grupta karşılaştırılmıştır.

MCHC ve RDW-SD parametrelerinde önemli bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

MCV, MCH, RDW-CV, PDW ve trombosit parametrelerinde ise önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

İnsülin direnci varlığının kandaki lenfosit sayısına ve morfolojisine etkisinin lenfosit aktivasyon mekanizması dahilinde, çap boyut değişimine yol açacağı hipotezine dayanılarak yaptığımız bu çalışmada bağımsız iki grup için Student's t testi ile analiz yapılmıştır.

İstatistiksel analiz sonucuna göre lenfosit sayısı parametresinde önemli bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Lenfosit morfolojik analiz ortalamasında ise önemli bir fark olmadığı bulunmuştur ($p> 0,05$).

5.3. Öneriler

Tüm bu bilgiler ışığında; lenfosit boyutlarının immün sistemin aktivasyon mekanizmasında glukoz toleransının etkisinde olup olmadığının araştırılması, lenfosit tiplendirmesinin gelecekteki çalışmalara katkı sağlayacağını düşündürmektedir.

Ancak çalışma sonucunda lenfosit morfolojik analiz ortalamasında önemli bir farklılık bulunmadığından çalışmada elde edilen verilerin doğrulanması için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışma sonucunda bir lökosit olan lenfosit hücresinin boyutları arasındaki farklılıkların ne gibi tablolar oluşturacağı merak konusu olup tokluk hormonu olan leptinin ve bu hormonun lenfosit hücresine etkileri ile ilgili çalışmaların gelecekte birçok araştırmaya yön vereceği düşünülmekte ve önerilmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Aksoy, M. (2011), Tokluk ve Açlıktaki Metabolizma. 3.Baskı, İçinde: Beslenme Biyokimyası. Hatipoğlu G, (ed.), Ankara: Hatipoğlu Yayınları, s: 639-640.
- Angelin, A., Gómez, L., Dahiya, S., Jiao, J., Guo, L., Levine, M., Wang, Z.,... Beier. (2017), Foxp3 Reprograms T Cell Metabolism to Function in Low-Glucose, High-Lactate Environments, *Cell Metabolism*, 25(6), 1282-1293.
- Arda, E., Yuksel, I., Cakiroğlu, B., Akdeniz, E., Cilesiz, N. (2018), Valuation of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Renal Cell Carcinoma Grading and Progression, *Cureus*, 10(1), 2051.
- Aslan, R. (2019), Sağlığı ve Hastalıkları Kan Sayımı ile Okumak: Hemogram, *Ayrıntı Dergisi*, 7(76), 65-72.
- Avcu, E. (2017), Sağlıklı Beslenme – Neleri Gözden Kaçırmıyoruz?, *Klinik Tıp Bilimleri*, 5(5), 31-34.
- Aydın, S., (2018), İnsülin direnci olan 30-35 yaş aralığındaki kadınlarda insülin direnci ile obezite arasındaki ilişkinin saptanması, Yüksek Lisans Tezi, Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. Filiz Açkurt).
- Aygün, O., Yavuz, S., Aygün, K., Yıldırım, E. (2015), Besinlerin tuz içeriklerini bilme ile bu besinleri tüketme arasındaki uyumluluk: Hipertansiyon hastalarında uyum daha mı fazla?, *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 19(4), 170-178. *Bioscience Trends*, 4(5), 12-204.
- Bilgili, A. (2020), Tip 2 diyabetes mellitus'ta insülin direnci ile nötrofil/lenfosit oranı arasındaki ilişki ve diyabet kontrolünün bu ilişki üzerine etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kocaeli, (Danışman: Dr.Öğr.Üyesi Hüseyin Kurt.
- Bonneau, G., Pedrozo, W., Berg, G. (2014), Adiponectin and waist circumference as predictors of insulin-resistance in women, *Diabetes Metabolic Syndrome*, 8(1), 3-7
- Bossche, J., O'Neil, L., Menon, D. (2017), Macrophage Immunometabolism: Where Are We (Going)?, *Trends in immunology*, 38(6), 395-406.

Brand, C., Gaya, A., Dias, A., Sobrinho, C., Farinha, J., Boeno, F., Mota, J. (2020), Relationship between insulin resistance and adipocytokines: the mediator role of adiposity in children, *Annals of human biology*, 47(3), 244-249.

Carbonell, R., Divakaruni, A., Lodi, A., Suarez, I., Saha, A., Cheroutre, H., Boss, G., ... Guma. (2016), Critical Role of Glucose Metabolism in Rheumatoid Arthritis Fibroblast-like Synoviocytes, *Arthritis & Rheumatology*, 68(7), 1614-26.

Chen, W., Balland, E., Cowley, M. (2017), Hypothalamic Insulin Resistance in Obesity: Effects on Glucose Homeostasis, *Neuroendocrinology*, 104(4), 364-381.

Cignarelli, A., Genchi, V., Perrini, S., Natalicchio, A., Laviola, L., Giorgino, F. (2019), Insulin and Insulin Receptors in Adipose Tissue Development, *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 759.

Cohen, S., Danzaki, K., MacIver, N. (2017), Nutritional effects on T-cell immunometabolism, *European Journal of Immunology*, 47(2), 225-235.

Cruz, J., Watchmaker, J., Albin, M., Wang, L., Wu, J., Baker, J., Fritsche, M., ... Brown. (2019), Neutrophil/Lymphocyte Ratio Predicts Increased Risk of Immediate Progressive Disease following Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma, *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 30(12), 1887-1892.

Çağlar, M., Balcı, Y., Polat, A. (2014), Çocuk Hematoloji Polikliniğine Başvuran Hastalarda Benign Lökopeni Sıklığı ve Nedenleri, *Pamukkale Tıp Dergisi*, (1), 53-56.

Çetintaş. İ. (2021), Obezite İndekslerinin İnsülin Direnci ile olan İlişkinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı, İstanbul, (Danışman: Doç. Dr. Aclan Özder).

Çölkesen, F. (2015), Pankreas Kanserli Hastalarda Hematolojik Parametrelerin (Mean Platelet Volume, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Trombosit/Lenfosit oranı, Eozinofil Ve Lenfosit Sayısı) Prognoz-Tedavi Takibinde Kullanılabilirliklerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Korkmaz).

Dagmura, H., Daldal, E. (2021), Can Simple Parameters such as Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Neutrophil Count Predict the Nature of Adrenal Masses?, *Clinical Laboratory*, 67(1).

D'Elia, L., Strazzullo, P. (2018), Excess Body Weight, Insulin Resistance and Isolated Systolic Hypertension: Potential Pathophysiological Links, *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention : the official journal of the Italian society of hypertension*, 25(1), 17-23.

Donnelly, R., Finlay, D. (2015), Glucose, glycolysis and lymphocyte responses, *Molecular Immunology*, 68(2), 513-9.

Donovan, D.S., Solomon, C.G., Seely, E.W., Williams, G.H., Simonson, D.C. (1993), Effect of sodium intake on insulin sensitivity, *Am J Physiol*, 264, 730-734.

Efendioğlu, E. (2016), Normal ve bozulmuş glukoz toleranslı obez bireylerde nötrofil/lenfosit(N/L) oranının insülin direnci ile arasındaki ilişki, Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, (Danışman: Prof. Dr. Mustafa Araz).

Elgün, S. (2008), Lipoproteinlerin Sınıflandırılması, Metabolizmaları ve Aterosklerozdaki Roller, *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji*, 1(2), 1-9.

Ergün, C. (2016), Antioksidan Vitaminler ve Bağışıklık Sistemi, *Türkiye Klinikleri*, 2(2), 56-61.

Evim, M., Baytan, B., Güneş, A.M. (2017), Trombositozu Olan Çocuğa Yaklaşım, *Güncel Pediatri*, 15(3), 44-48.

Facciorusso, A., Prete, V., Crucinio, N., Serviddio, G., Vendemiale, G., Muscatiello, N. (2016), Lymphocyte-To-Monocyte Ratio Predicts Survival After Radiofrequency Ablation For Colorectal Liver Metastases, *World Journal of Gastroenterology*, 28(22), 4211-8.

Forrester, J., Kuffova, L., Delibegović, M. (2020), The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy, *Frontiers in immunology*, 6(11), 583-687.

Frauwirth, K., Riley, J., Harris, M., Parry, R., Rathmell, J., Plas, D., Elstrom, R, ... Thompson. (2002), The CD28 signaling pathway regulates glucose metabolism, *Immunity*, 16(6), 769-77.

Gabrys, E., Rybaczuk, M., Kedzia, A. (2006), Blood flow simulation through fractal models of circulatory system, *Chaos, Solitons & Fractals*, 27(1), 1-7.

Gobato, A., Vasques, A., Zambon, M., Filho, A., Hessel, G. (2014), Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents, *Revista Paulista de Pediatria*, 32(1), 55-62.

Gökalp, D., (2005), Obez ve obez olmayan bireylerde adiposit volümü ile insülin direnci arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi- adiposit volümü insülin direnci, adiponektin, rezistin, Tnf- α , İL-6, hs-CRP düzeyleri ile ilişkili midir?, Yüksek Lisan Tezi, Dicle Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, (Danışman: Prof. Dr. Mithat Bahçeci).

Groot, H., Blokland, I., Lipsic, E., Karper, J., Harst, P. (2020), Leukocyte profiles across the cardiovascular disease continuum: A population-based cohort study, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 138, 158-164.

Gulati, G., Song, J., Florea, A., Gong, J. (2013), Purpose and Criteria for Blood Smear Scan, Blood Smear Examination, and Blood Smear Review, *Annals of Laboratory Medicine*, 33(1), 1-7.

Guo, S. (2014), Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights into disease mechanisms from mouse models, *The Journal of Endocrinology*, 220(2), 1-23.

Gupta, A., Gupta, V. (2010), Metabolic syndrome: what are the risks for humans?, *Bioscience trends*, 4(5), 204-12.

Hoffman, E., VonWald, T., Hansen, K. (2015), The metabolic syndrome, *South Dakota Medicine*, 24-8.

Horita, S., Nakamura, M., Suzuki, M., Satoh, N., Suzuki, A., Seki, G. (2016), Selective Insulin Resistance in the Kidney, *BioMed Research International*, 1-8.

Huang, Z., Fu, Z., Huang, W., Huang, K. (2020), Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis, *The american journal of emergency medicine*, 38(3), 641-647.

İder, F., Boukoffa, C. (2020), Effect of combined colchicine-corticosteroid treatment on neutrophil/lymphocyte ratio: a predictive marker in Behçet disease activity, *Inflammopharmacology*, 28(4), 819-829.

Ieronymaki, E., Daskalaki, M., Lyroni, K., Tsatsanis, C. (2019), Insulin Signaling and Insulin Resistance Facilitate Trained Immunity in Macrophages Through Metabolic and Epigenetic Changes, *Frontiers in immunology*, 12(10), 1330.

İpek, B., Sitar, M. (2018), HbA1c Değerlerinin İnflamatuar Belirteçleri ile İlişkisi, *Türkiye Klinikleri Biyokimya Dergisi*, 16(2), 83-90.

Jaramillo, P., Arbeláez, D., López, J., López, C., Ortega, J., Rodríguez, A., Cubillos, S. (2014), The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes, *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 18(1), 37-45.

Jover, B., Reynes, C., Rugale, C., Reboul, C., Jeanson, L., Tournier, M., Lajoix, A., Desmetz, C. (2017), Sodium restriction modulates innate immunity and prevents cardiac remodeling in a rat model of metabolic syndrome, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1863(6), 1568-1574.

Kablan, Ş. (2020), Mononükleer Kan Hücrelerinde Mitokondriyal Aktivite Ölçüm Metodunun Geliştirilmesi ve Ramazan Orucunun Bu Aktiviteye Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi, Beslenme Ve Diyetetik Anabilim Dalı, İstanbul, (Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Rabia İclal Öztürk).

Kapucu, S. (2018), Palyatif Bakım Alan Kanser Hastalarında Enfeksiyon ve Yönetimi, *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(4), 366-370.

Karakaya, S., Altay, M., Efe, F., Karadağ, İ., Ünsal, O., Bulur, O., Eser, M., Ertuğrul, D. (2019), The neutrophil-lymphocyte ratio and its relationship with insulin resistance in obesity, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 49(1), 245-248.

Kasım, Ö., Kuzucuoğlu, A.E. (2015), Lökosit Hücrelerinin Preparat Görüntüsünden Tespiti ve Sınıflandırılması, *Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University*, 30(1), 95-109.

Kılıç, K. (2014), Polikistik Over Sendromu Tanılı Hastaların Tedaviye Uyumlarının Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Dahili Hastalıkları Hemşireliği, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. Nermin Olgun).

King, A., Schmaier, A., Harth, K. Kumins, N., Wong, V., Zidar, D., Kashyap, W., Cho, J. (2020), Elevated neutrophil-lymphocyte ratio predicts mortality following

elective endovascular aneurysm repair, *Journal of the vascular surgery*, 72(1), 129-137.

Könner, C., Bruning, J., (2012), Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders, *Cell Metabolism*, 16(2), 144-52.

Köskenli, V. (2014), OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ, Yüksek Lisans Tezi, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AnaBilim Dalı, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. M. Yaşar Tülbek).

Lareyre, F., Carboni, J., Chikande, J., Massiot, N., Pons, A., Umbdenstock, E. Baptiste, E., ... Raffort. (2019), Association of Platelet to Lymphocyte Ratio and Risk of 30-Day Postoperative Complications in Patients Undergoing Abdominal Aortic Surgical Repair, *Vascular and Endovascular surgery*, 53(1), 5-11.

Lynch, E. (1990), The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition, In: Clinical Methods, Walker H., Hall W., Hurst J, (eds), Boston: Butterworths, 732-734.

Mendes, B., Oliveira, A., Alcântara, K. (2019), Comparison of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in normoglycemic and hyperglycemic subjects, *Einstein (Sao Paulo)*, 17(1), 4403.

Milioglou, I., Kalaitzidou, I., Ladomenou F. (2019), Interpretation of lymphocyte subset counts by the general pediatrician, *Pediatrics international: official journal of the japan pediatric society*, 61(1), 16-22.

Natier, C., Jerul, I., Fellahi, S., Capeou, J., Bastard, J., Vigouroux, C. (2020), Leptin, adiponectin, lipodystrophic and severe insulin resistance syndromes, *Annales de biologie Clinique*, 78(3), 261-264.

Ni, C., Cao, J., Li, D., Wu, W., Cao, L., Zhu, C. (2020), Parenteral nutrition effects of Omega-3 fatty acids on C-reactive protein, high-density lipoprotein, lymphocyte characteristics and the treatment of critically ill patients, *Cellular and Molecular Biology*, 66(3), 52-56.

Niekerk, G., Christowitz, C., Conradie, D., Engelbrecht, A. (2020), Insulin as an immunomodulatory hormone, *Cytokine& Growth Factor*, 52, 34-44.

Olefsky, J., Glass, C. (2010), Macrophages, inflammation, and insulin resistance, *Annual Review of Physiology*, 72, 219-46.

Osuka, A., Ishihara, T., Shimizu, K., Shintani, A., Ogura, H., Ueyama, M. (2019), Natural kinetics of blood cells following major burn: Impact of early decreases in white blood cells and platelets as prognostic markers of mortality, *Burns*, 45(8), 1901-1907.

Özbayer, C., Yağcı, E., Kurt, H. (2018), Obezite, Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Arasındaki Bağlantı: İnflamasyon, *Dergipark*, 1(2), 27-36.

Özdemir, E., Safak, Ö., Altın, M., Akgun, D., Emren, S., Avcı, E., Tokac, M., Akyıldız, F. (2020), Correlation Between the Severity of Coronary Artery Ectasia and Monocyte/Lymphocyte, Platelet/Lymphocyte, and HDL/LDL Ratios, *Journal of the College of Physicians and Surgeons*, 30(3), 235-239.

Öztürk, R., Garipağaoğlu, M. (2018), Tuz Tüketimi ve Sağlık, *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(1), 57-65.

Pakbaş, İ. (2008), Cep Telefonlarından Yayılan 900 mhz Elektromanyetik Alanın Rat İmmün Sistemi Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, (Danışman: Doç. Dr. Ali K. ADİLOĞLU).

Perez, J., Arellano, G., Garza, J., Rivera, L., Almaguer, D. (2019), Revisiting the complete blood count and clinical findings at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: 10-year experience at a single center, *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 41(1), 57-61.

Piaton, E., Fabre, M., Versini, I., Grenier, M., Saïdi, M., Vincent, S., Belleannée, G.,...Michiels. (2015), Technical recommendations and best practice guidelines for May-Grünwald-Giemsa staining: literature review and insights from the quality assurance, *Annales de pathologie*, 35(4), 294-305.

Pinzon, OA., Sanchez, JC., Arias, JC., Zapata, DF. (2015), Assessment of human lymphocyte proliferation associated with metabolic syndrome, *Journal of Endocrinological Investigation*, 38(12), 1277-1282.

Richards, D., George, T. (2014), Leukocytosis, *International Journal of Laboratory Hematology*, 36(3), 279-288.

Riley, L., Rupert, J. (2015), Evaluation of Patients with Leukocytosis, *American Family Physician*, 92(11), 1004-11.

Rodelo, C., Guiberna, A., Reyes, J. (2017), Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update, *Gaceta Medica de Mexico*, 153(2), 214-228.

Roethig, H., Koval, T., Kah, R., Jin, Y., Mendes, P., Unverdorben, M. (2010), Short term effects of reduced exposure to cigarette smoke on white blood cells, platelets and red blood cells in adult cigarette smokers, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 57(2-3), 333-337.

Ryder, E., Ewald, M., Mosquera, J., Fernandez, E., Pedreanez, A., Vargas, R., Pena, C., Fernandez, N. (2014), Association of obesity with leukocyte count in obese individuals without metabolic syndrome, *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 8(4), 197-204.

Saraswat, M., Arya, K. (2014), Automated microscopic image analysis for leukocytes identification: A survey, *Micron*, 65, 20-33.

Sarıçam, T. (2016), Türkiye’deki *Miniopterus Schreibersii* (Mammalia: Chiroptera)’nin Kan Hücrelerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, (Danışman: Prof. Dr. İrfan Albayrak).

Sarıkaya, A. (2020), Bozulmuş Açlık Kan Şekeri ve İnsülin Direnci Olan Hastalarda Çinko Ve Bakır Metabolizmasının Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. Şahbettin Selek).

Saruhan, B., Dereli, S. (2014), Lenfosit Çeşitleri ve İmmün Sistemdeki Görevleri, *Dicle Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 1(3), 41-48.

Songu, M., Katılmış, H. (2012), Enfeksiyondan korunma ve immün sistem, *Journal of Medical Updates*, 2(1), 31-42.

SunLee, H., Koh, H., SikKim, H., JinKwon, Y. (2019), Platelet and white blood cell count are independently associated with sarcopenia: A nationwide population-based study, *Thrombosis Research*, 183, 36-44.

Şentürk, T. (2006), İmmün Sistemin Yanıtları, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın.

Şimşek, N., Karadeniz, A., Bayraktaroğlu, A. (2009), Ratlarda Periferik Kan Hücreleri Üzerine L-karnitin, Arı sütü ve Nar çekirdeğinin Etkileri, *Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 15(1), 63-69.

Tamer, A., Nalbant, A. (2021), Beslenme ve Bağışıklık Sistemi, *Sakarya Tıp Dergisi*, 11(2), 458-466.

Tan, D., Fu, Y., Tona, W., Li, F. (2018), Prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in colorectal cancer: A meta-analysis, *International journal of surgery*, 55, 128-138.

Tan, S., Fisher, K., Fazakerley, D., Ng, Y., Pant, H., Li, J., Meoli, C., ... James. (2015), Selective Insulin Resistance in Adipocytes, *Journal of Biological Chemistry*, 290(18), 11337-11348.

Terpos, E., Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergentanis, T., Politou, M., Psaltopoulou, T. (2020), Hematological findings and complications of COVID-19, *American Journal of Emergency Hematology*, 95(7), 835-847.

Toret, E., Kar, Y., Turhan, A., Özdemir, Z.C., Bör, Ö. (2020), Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Tanı ve Laboratuvar Özellikleri, *Osmangazi Tıp Dergisi*, 42(3), 296-300.

Türkoğlu, M. (2013), Otomatik Kan Hücrelerinin Tanınması ve Sınıflandırılmasında Değişmez Momentlere Dayalı Görüntü İşleme Yöntemlerinin Kullanılması, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elektronik ve Bilgisayar Eğitimi Anabilim Dalı, Elazığ, (Danışman: Doç. Dr. Engin AVCI).

Tracy, S., Vieira, C., Garshick, E., Wang, V., Alahmada, B., Eide, R., Schwartz, J., ... Koutrakis. (2022), Associations between solar and geomagnetic activity and peripheral white blood cells in the Normative Aging Study, *Environmental Research*, 204.

Uzdil, Z., Kaya, Pınar. (2018), DASH Diyeti ve Sağlık Üzerine Etkileri, *Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi*, 1(3), 141-145.

Willebrand, R., Kleinewietfeld, M. (2018), The role of salt for immune cell function and disease, *Immunology*, 154, 346–53.

Yanbakan, S. (2011), Virüslerin İmmün Sistemden Kaçış (Viral Evazyon) Stratejileri, *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri Dergisi*, 2(3), 175-81.

Yücel, B. (2015), Sağlık Çalışanlarının Beslenme Alışkanlıkları ve Beslenme Bilgi Düzeylerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara, (Danışman: Prof. Dr. Muhittin TAYFUR).

Quigley, D., Kristensen, V. (2015), Predicting prognosis and therapeutic response from interactions between lymphocytes and tumor cells, *Molecular Oncology*, 9(10), 2054-62.

7. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



Ek 1. Etik Kurul Onayı(devamı)



Ek 2. Kurum İzin Yazısı



Ek 3. Gönüllü Olur Formu

Sizi, İnsülin Direncinin Lenfosit Morfolojisi Üzerinden Değerlendirilmesi başlıklı bir araştırmaya davet ediyoruz. Araştırmanın amacı insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan bireylerde lenfosit sayımı ve morfolojik analizlerinin gerçekleştirilmesi olarak belirlenmiştir. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama hakkına sahipsiniz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

Sorumlu Araştırmacılar:

Doç. Dr. Nazlı Ece Ordueri

İmza:

Dr. Öğretim Üyesi Betül Beyza Börkü Uysal

İmza:

Çalışmanın amacı nedir?

Çalışmanın amacı, insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan iki grup arasında lenfosit sayımı ve lenfositlerin morfolojik analizi arasındaki farka bakmaktır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, vermiş olduğunuz kan örneğinin analiziyle ilgili süreç rutin olarak devam edecek ve işlem sonucunuzu yine planlanan tarihte almış olabileceksiniz.

Kısacası bu çalışmaya katılıp katılmamanız analiz sürecini pozitif ya da negatif herhangi bir şekilde etkilemeyecektir.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Bu çalışmaya katılmanız halinde herhangi bir maddi sorumluluk altına girmeyeceksiniz.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Araştırma sorumlusu, kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde yalnızca bu araştırmada olmak üzere tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

Adı : Seda TURAN

Görevi : Araştırmacı

Telefon :

Biruni Üniversite Hastanesi’nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim.

Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sorun ile karşılaştığımda;
Dyt. Seda Turan'ı nolu telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullar ile söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının/Vasisinin/Velisinin Adı Soyadı :

İmza/Tarih :

Onama Tanıklık Eden Kişinin Adı Soyadı:

İmza/Tarih:

Sorumlu Araştırmacılar:

Doç. Dr. Nazlı Ece Ordueri

İmza:

Dr. Öğretim Üyesi Betül Beyza Börkü Uysal

İmza:



8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı:

Doğum Tarihi ve Yeri:

Öğrenim Durumu:

Derece	Okul Adı ve Bölümü	Mezuniyet Yılı
Lisans		
Yüksek Lisans		
Doktora		

9. İNTİHAL RAPORU

TUZ TÜKETİMİNİN LÖKOSİT SAYISI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

%9	%8	%4	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	%1
2	www.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	%1
3	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
4	www.muhteva.com İnternet Kaynağı	%1
5	tez.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
6	www.acarindex.com İnternet Kaynağı	%1
7	Submitted to Toros Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
8	karamandh.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
9	dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1

10	app.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	KASIM, Ömer and KUZUCUOĞLU, Ahmet Emin. "LÖKOSİT HÜCRELERİNİN PREPARAT GÖRÜNTÜSÜNDEN TESPİTİ VE SINIFLANDIRILMASI", Gazi Üniversitesi, 2015. Yayın	<% 1
12	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
13	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
14	gastronomicsecrets.com İnternet Kaynağı	<% 1
15	kuey.net İnternet Kaynağı	<% 1
16	pediatrikgunceller.blogspot.com İnternet Kaynağı	<% 1
17	dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
18	i-rep.emu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
19	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
20	sporbilim.com İnternet Kaynağı	<% 1

21	www.isfaw2019.isfaw.org İnternet Kaynağı	<% 1
22	www.scopemed.org İnternet Kaynağı	<% 1
23	www.asafvarol.com İnternet Kaynağı	<% 1
24	Betül DEMİR, Haydar UÇAK, Demet ÇİÇEK, İlker ERDEN, Selma DERTLİOĞLU, Süleyman AYDIN, Nurhan HALİSDEMİR. "Evaluation of Serum Ghrelin Levels in Patients with Vitiligo", Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology, 2014 Yayın	<% 1
25	TAMER, Gülden, Sönmez, DÜNDAR, Devrim and YAZICIOĞLU, Yusuf. "Plasmodium falciparum ve Plasmodium vivax'ın etken olduğu importe sıtma olgusu", Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, 2008. Yayın	<% 1
26	cdn.comu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
27	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
28	DAĞAR, Serdar, KILIÇ, Turgay Yılmaz, AKSAY, Ersin, DOĞAN, Tarık, EYLER, Yeşim, TANRISEV, Mehmet and ÜSTÜNER, Füsun. "Böbrek yetersizliği hastalarında yüksek bnp düzeyleri	<% 1

acil hemodiyaliz ihtiyacını öngörebilir mi?",
Türkiye Acil Tıp Derneği, 2013.

Yayın

29

Mustafa UYAR, Necdet KUYUCU, Seda
TEZCAN, Gönül ASLAN, Bahar TAŞDELEN.
"Determination of the Frequency of Human
Bocavirus and Other Respiratory Viruses
Among 0-2 Years Age Group Children
Diagnosed as Acute Bronchiolitis",
Mikrobiyoloji Bulteni, 2014

Yayın

<% 1

30

ÇAĞLAR, Murat, BALCI IŞIK, Yasemin and
POLAT, Aziz. "Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne
başvuran hastalarda benign lökopeni sıklığı ve
nedenleri", Pamukkale Üniversitesi, 2014.

Yayın

<% 1

31

ŞİMŞEK, Nejdett, KARADENİZ, Ali and
BAYRAKTAROĞLU, Alev Gürol. "Ratlarda
periferik kan hücreleri L-karnitin, arı sütü ve
nar çekirdeğinin etkileri", Kafkas Üniversitesi,
2009.

Yayın

<% 1