

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**OBEZ HASTALARDA DİYET, EGZERSİZ VE ANTİOBEZİTE İLAÇ
UYGULAMALARININ OKSİDAN STRES VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA
MEKANİZMALARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

Dr. Ayfer Bolga AVŞAROĞLU

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Çimen KARASU**

ANKARA
Mart 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**OBEZ HASTALARDA DİYET, EGZERSİZ VE ANTİOBEZİTE İLAÇ
UYGULAMALARININ OKSİDAN STRES VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA
MEKANİZMALARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

Dr. Ayfer Bolga AVŞAROĞLU

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Çimen KARASU**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2007-02
proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
Mart 2009



TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI (TIP) Anabilim Dalı'nda PROF.DR. ÇİMEN KARASU YILMAZ danışmanlığında, Doktora öğrencisi AYFER BOLGA AVŞAROĞLU tarafından hazırlanan " OBEZ HASTALARDA DİYET EGZERSİZ VE ANTİOBEZİTE İLAÇLARININ OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN PARAMETRELERE ETKİLERİ " konulu tez savunmasını yapmak üzere 18.06.2009 tarihinde saat 14.00 da Anabilim Dalı Başkanlığı'nda toplanan jüri, yapılan tez savunma sınavı sonucunda Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinin 27 (2-d) maddesi gereğince, tezin;

☐ Oybirligi

☒ Oyçokluğu ile,

☒ Başarılı olduğuna,

☐ Düzeltilmesine,

☐ Reddine, karar vermiştir.

Gereğini saygılarımızla arz ederiz.

Tez hakkında Düzeltme veya Red kararının gerekçeleri

--

Üye
PROF.DR. YUSUF SARIOĞLU

Üye
PROF.DR. ÇİMEN KARASU YILMAZ

Üye
PROF.DR. HATİCE PAŞAOĞLU

Üye
DOÇ.DR. SÜREYYA BARUN

Üye
PROF.DR. NURAY ARI

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KABUL VE ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ	vi
GRAFİK LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ	viii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR	x
ÖNSÖZ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Obezite	4
2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji	4
2.1.2 Obezitenin Sınıflandırılması ve Etiyolojisi:	6
2.1.3. Obezite Tedavisi	8
2.1.3.1. Diyet Tedavisi	9
2.1.3.2. Egzersiz Tedavisi	11
2.1.3.3. İlaç Tedavisi	12
2.1.3.3.1. Orlistat:	14
2.1.3.3.2. Sibutramin	18

2.1.3.3.3. Üzerinde Çalışılan Diğer Obezite Tedavileri.....	22
2.2. Obezite ve Oksidatif Stres:.....	24
2.3. Serbest Radikaller.....	26
2.3.1. Serbest Oksijen Türleri.....	29
2.3.1.1. Hidroksil radikali:.....	30
2.3.1.2. Süperoksit radikali.....	31
2.3.1.3. Peroksil ve Alkoksil Radikali.....	32
2.3.1.4. Hidrojen peroksit.....	32
2.3.1.5. Singlet oksijen:.....	33
2.3.2. Serbest Nitrojen Türleri.....	33
2.3.3. Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları.....	35
2.3.4. Hücrelerde Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri.....	36
2.3.4.1. Serbest Radikallerin Lipit Yapılara Etkileri.....	39
2.3.4.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri.....	39
2.3.4.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere Etkileri.....	41
2.1.4.4. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri.....	41
2.3.5. Antioksidan Savunma Mekanizmaları:.....	42
2.3.5.1. Antioksidan Enzimler.....	43
2.3.5.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar:.....	44
2.3.5.2.1. A Vitamini.....	45

2.3.5.2.2. E Vitamini:.....	46
2.3.5.2.3. C Vitamini.....	47
2.3.5.2.4. Glutasyon (GSH).....	48
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	49
3.1. Kullanılan Gereçler.....	51
3.2. Yöntemlerin Uygulanması.....	52
3.2.1. A ve E Vitamini Çalışması.....	52
3.2.1.1. Numune ve Standart Hazırlama.....	52
3.2.1.2. Vitamin A ve E için HPLC çalışma koşulları ve sistem parametreleri.....	53
3.2.2. C Vitamini Çalışması.....	54
3.2.2.1. Numune hazırlama:.....	54
3.2.2.2. Vitamin C için HPLC çalışma koşulları ve sistem parametreleri.....	54
3.2.3. Malondialdehit çalışması.....	55
3.2.3.1. Numune hazırlama:.....	55
3.2.3.2. MDA için HPLC çalışma koşulları ve sistem parametreleri.....	55
3.2.4. Plazma nitrotirozin çalışması.....	55
3.2.5. Total antioksidan kapasite (FRAP; Ferric reducing antioxidant power assay) çalışılması.....	56

3.2.5.1. Deneyde kullanılan reaktifler:.....	56
3.2.5.2. Standart hazırlanışı.....	56
3.2.5.3. Deneyin yapılışı.....	57
3.2.5.4. Serum total antioksidan kapasite (FRAP; Ferric reducing antioxidant power assay) seviyelerinin hesaplanması.....	57
3.2.6. Total Tiyol Çalışılması.....	58
3.2.6.1. Deneyde kullanılan reaktifler.....	58
3.2.6.2. Deneyin yapılışı.....	59
3.2.6.3. Serum total tiyol seviyelerinin hesaplanması.....	59
3.2.7. Total hidroperoksit çalışması.....	60
3.2.7.1. Deneyde kullanılan reaktifler:.....	60
3.2.7.2. Deneyin yapılışı.....	60
3.2.7.3. Total hidroperoksit seviyelerinin hesaplanması.....	60
4. BULGULAR.....	61
4.1. Vücut Kitle İndeksi.....	69
4.2. Lipit değerleri.....	70
4.2.1. Trigliserit Değerleri.....	70
4.2.2. Total Kolesterol Değerleri.....	71
4.2.3. Düşük Dansiteli Lipoprotein Değerleri (LDL).....	72

4.2.4. Yüksek Dansiteli Lipoprotein Değerleri (HDL).....	73
4.3. Vitamin A Değerleri	75
4.4. Vitamin E Değerleri	76
4.5. Vitamin C Değerleri	78
4.6. FRAP	80
4.7. Malondialdehit (MDA).....	81
4.8. Total Hidroperoksit (T-HP).....	83
4.9. Total Tiyol	84
4.10. 3-Nitrotirozin.....	86
5. TARTIŞMA:	88
6. SONUÇ	105
7. ÖZET	106
8. SUMMARY	108
9. KAYNAKLAR	110
10.EKLER	136
11.ÖZGEÇMİŞ	151

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1 : Orlistat Molekülü.....	15
Şekil 2 : Sibutramin Molekülü.....	19
Şekil 3 : Beyaz Yağ Dokusunun Parakrin ve Endokrin Etkileri.....	23
Şekil 4 : Obezitede Oksidatif Stres ve Neden Olduğu Hastalıklar.....	25
Şekil 5 : 3-Nitrotirozin Oluşumu.....	34
Şekil 6 : Serbest radikallerin Hücre İçi Yapılara Etkileri.....	37
Şekil 7 : Serbest oksijen Radikallerinin Sinyal Transdüksiyonuna Etkileri.....	38
Şekil 8 : Serum Total Antioksidan Kapasite Seviyeleri.....	57

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

Grafik 1 : Tüm Gruplara Ait Vitamin A Değerleri.....	76
Grafik 2 : Tüm Gruplara Ait Vitamin E Değerleri.....	78
Grafik 3 : Tüm Gruplara Ait Vitamin C Değerleri.....	79
Grafik 4 : Tüm Gruplara Ait FRAP Değerleri.....	81
Grafik 5 : Tüm Gruplara Ait MDA Değerleri.....	82
Grafik 6 : Tüm Gruplara Ait Total Hidroperoksit Değerleri.....	84
Grafik 7 : Tüm Gruplara Ait Total TiyoL Değerleri.....	86
Grafik 8 : Tüm Gruplara Ait 3-Nitrotirozin Değerleri.....	87

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1 : Vücut Kitle İndeksine Göre Obezite Sınıflandırması.....	7
Tablo 2 : Obezitenin Etiyolojik Sınıflandırılması.....	8
Tablo 3 : Dengeli Kilo Verdirici Diyet.....	10
Tablo 4 : Alınacak Günlük Kalori Miktarı.....	11
Tablo 5 : Reaktif Oksijen Türleri.....	28
Tablo 6 : Reaktif Nitrojen Türleri.....	28
Tablo 7 : Vitamin A ve E için HPLC çalışma koşulları ve sistem parametreleri.....	53
Tablo 8 : Vitamin C için HPLC çalışma koşulları ve sistem parametreleri.....	54
Tablo 9 : MDA için HPLC çalışma koşulları ve sistem parametreleri.....	55
Tablo 10 : Total antioksidan kapasite (FRAP; Ferric reducing antioxidant power assay) deneyin yapılışı.....	57
Tablo 11 : Serum Total Tiyoil Düzeyi deneyinin yapılışı.....	59
Tablo 12 : Vücut Kitle İndeksi, Lipid profili, Vitamin Değerleri, Oksidatif stres ve Antioksidan parametrelere ilişkin sonuçlar; ortalama $\pm$ S.E.M.....	62
Tablo 13 : Grup I - Grup II ve Grup I - Grup III arasında unpaired t –test,.....	63
Tablo 14 : Vücut Kitle İndeksi, Lipid profili, Vitamin Değerleri ve Oksidatif stres ve antioksidan parametrelere ilişkin sonuçlar, ortalama $\pm$ S.E.M.....	64
Tablo 15 : Grup I – Grup II ve Grup I – Grup III arasında unpaired t –test,.....	65

Tablo 16 : Vücut Kitle İndeksi, Lipid profili, Vitamin Değerleri, Oksidatif stres ve antioksidan parametrelere ilişkin sonuçlar; ortalama $\pm$ S.E.M.....	66
Tablo 17 : Grup I – Grup II ve Grup I – Grup III arasında unpaired t –test,....	67

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

$\cdot\text{OH}$	: Hidroksil radikali
$^1\text{O}_2$	: Singlet oksijen
3-NT	: 3-nitrotirozin
4-HNE	: 4-hidroksinonenal
BMH	: Bazal Metabolizma Hızı
CRP	: C-reaktif protein
DDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
DM	: Diabetes mellitus
DTNB	: 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoik asit), (Ellman's reagent)
EDTA	: Etilen Di Amin Tetra Asetik Asit
EMEA	: Avrupa İlaç Ajansı
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
FOX-2	: Ferrous ion oxidation xylene orange
FRAP	: Ferric Reducing Antioxidant Power
sGPx	: Glutasyon peroksidaz
GSH	: İndirgenmiş glutasyon
GSSG	: Oksitlenmiş glutasyon
GST	: Glutasyon-S-transferaz
H_2O_2	: Hidrojen peroksit
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HNO_2	: Nitroz asit
HOCl	: Hipoklorik asit
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

IL-6	: İnterlökin -6
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotien
LO-	: Alkoksil radikali
LOO-	: Peroksil radikali
LOONO	: Alkil Peroksinitrit
MAO inhibitörü	: Monoamin oksidaz inhibitörü
MDA	: Malondialdehit
NCEP-ATP III	: National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III
NO[•]	: Nitrik oksit
NO₂[•]	: Nitrojen dioksit
O₂^{••}	: Süperoksit
O₃	: Ozon
OH[•]	: Hidroksil,
ONOO -	: Peroksinitrit
ORAC	: Oxygen Radical Absorbance Capacity
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
RNS	: Reaktif nitrojen türleri
RO[•]	: Alkoksi radikali
ROOH	: Hidroperoksit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
-S[•]	: Tiyl radikali
-SH	: Tiyol grubu
SOD	: Süperoksit dismutaz

TBARS	: Tiobarb�rik asid ile reaksiyon veren maddeler
T-HP	: Total Hidroperoksit
TNF-�	: Tümör Nekrotizan Faktör Alfa
TPD	: Kanada Terapotik �r�nler Genel Müdürlüğü
TPTZ	: Tripiridil-s-triazin
TRIS-EDTA	: Tris etilen diamin tetra asetik asit
T-SH	: Total tiyol
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Obezite, Hipertansiyon ve Epidemioloji �alı�ması
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık �rg�t�

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim süresince gösterdiği yardım ve destekleri için öncelikle tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Çimen KARASU'ya,

Her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. İlhan YETKİN'e,

Doktora eğitimim boyunca emeği geçen bölümümüzdeki tüm öğretim üyesi hocalarıma,

Tez çalışmamın her aşamasında yardımını, desteğini esirgmeden özveri ve hoşgörüsüyle hep yanımda olan değerli çalışma arkadaşım, kardeşim Ahmet CUMAOĞLU'na,

Tez çalışmam süresince iyi niyet ve sabırla bana destek olan, sorunlarımı paylaştığım tüm asistan ve doktora arkadaşlarıma,

Doktora eğitimim boyunca beni dostluk, arkadaşlık ve iyi niyetle destekleyen sorumlu hekimim sayın Dr. Havva ÖZDEN GÜNEŞ'e, tüm doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında sevgi, hoşgörü ve sabırla yanımda olan, her zaman destekleyen, beni yetiştiren anneme babama, kardeşlerime, tezimin her noktasında emeği geçen canım kardeşim Aysun'a,

Doktora eğitimim boyunca bana destek olan, hoşgörü ve sabırla yanımda olan, vakitlerini çaldığım eşim Nadir'e, canımın içi olan çocuklarım Sevil ve Ahmet'e,

En içten gelen duygularıyla sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

1. GİRİŞ

Obezite, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek yaygınlaşmaktadır. Obezite, neden olduğu hastalıklar ve toplumsal sorunlar ile birlikte, kronik ilerleyici, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Özellikle gelişmiş ülkelerde olmak üzere tüm dünyada artan obezite insidansı sağlık sorunları arasında ön sıralara yükselmekte ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilmektedir (1).

Obeziteyle birlikte organizmada; patolojik olaylar sırasında hücrede aşırı miktarda reaktif oksijen radikali oluşması olarak tanımlanan oksidatif stresin arttığı bilinmektedir. Reaktif oksijen türlerinin dahil olduğu serbest radikaller; dış yörüngelerinde bulunan bir veya birden fazla paylaşılmamış elektrondan dolayı stabil olmayan, oldukça reaktif, çok kısa yarı ömürlü maddelerdir (2). Bu nedenle de, hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmalarına neden olurlar (3).

Normal koşullarda, reaktif oksijen türlerinin üretimi ve antioksidan savunma sistemleri vücutta yaklaşık olarak dengededir. Bazen bu denge reaktif oksijen türleri lehine bozularak, insan vücudunda sürekli ve düşük seviyede bir oksidatif hasar oluşmasına neden olur (4).

Obez hastalar üzerinde yapılan birçok çalışmada vücutta oksidatif stres belirteçlerinin yükseldiği ve antioksidan savunma enzimlerinde ise azalma olduğu gösterilmiştir (5). Bu nedenle obezitenin vücutta inflamasyon ve kronik oksidatif stres durumu olduğu belirtilmektedir (6, 7).

Obezite tedavisinde enerji harcanmasına yönelik ve gıda alımının azaltılmasına yönelik düzenlemeler yapılmaktadır. Bu amaçla öncelikle diyet ve egzersiz tedavisi önerilmektedir. Bunlara ek olarak vücut kitle indeksi yüksek olan hastalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş iki ilaç bulunmaktadır: Orlistat ve Sibutramin.

Orlistat gastrik ve pankreatik lipaz inhibitörüdür. Bağırsaklarda yağ emilimini azaltarak kilo verilmesine katkıda bulunmaktadır (8). Buna bağlı olarak yağda eriyen vitaminlerin emilimini etkilemektedir.

Sibutramin ise serotonin ve noradrenalinin, serotonerjik ve noradrenerjik sinir uçlarından re-uptake'ini inhibe eder (9).

Bu çalışmada obez hastalarda diyet, egzersiz ve antiobezite ilaç (Orlistat ve Sibutramin) uygulamalarının oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmaları üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, kilo kaybı ve kontrolünü sağlamak için düşük kalorili diyet

uygulanan obez hastalarda, tedavi protokolüne tek başına egzersiz, egzersiz + Sibutramin ya da egzersiz + Orlistat eklenmesinin serum oksidatif stres, antioksidan savunma sistemi parametreleri, VKİ ve lipid profilleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Oksidatif stres parametreleri olarak malondialdehit (MDA), Total Hidroperoksit (T-HP) ve 3-Nitrotirozin; antioksidan savunma sistemi parametreleri olarak ise total tiyol (T-SH), FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power), A, E, C vitamin düzeyleri incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Obezite, genel olarak fazla kiloluluk olarak bilinmekle birlikte tıbbi olarak normalden fazla yağ dokusunun bulunması şeklinde tanımlanır. Besinlerle alınan enerji miktarının, metabolizma ve fiziksel aktivite ile tüketilen enerji miktarını aştığı ve vücuttaki yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla arttığı durumlarda ortaya çıkar.

Obez bireylerdeki fazla yağlanma; insan vücudunda kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, hormonal sistem, sindirim sistemi gibi sistemleri etkileyen birçok önemli rahatsızlığa zemin hazırlar (10). Kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, solunum rahatsızlıkları, eklem hastalıkları, menstrual düzensizlikler, infertilite, impotans, safra kesesi hastalıkları, taş oluşumu, bazı kanser türleri, obezite ile doğrudan ilişkili hastalıklardan birkaçıdır (11, 12, 13, 14). Bu hastalıklar genellikle erken ölümler ve sakatlıklarla sonuçlanır.

Çocukluk ve adolesan döneminde de obezite sık görülmekte ve bir çok hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Amerikan Diyabet Derneğinin

yaptığı araştırmaya göre, Tip 2 Diyabet tanısı konan çocukların %85'i tanı sırasında obez veya aşırı kilolu olarak saptanmıştır (15).

Obezitenin en önemli risk faktörlerini, fiziksel aktivitede azalma, beslenme alışkanlıkları, yaş, cinsiyet (kadın), eğitim düzeyi, evlilik, doğum sayısı ve genetik oluşturmaktadır (16).

İnsanlarda vücut kilosu düzenleme mekanizması; genetik, fizyolojik ve davranışsal faktörleri birlikte kapsar. Vücut kilosu ve biçiminin stabil halde kalması için, enerji alımının enerji harcanmasının dengelenmesi ve beslenmenin dengeli olması gereklidir (17). Etkili ilaçlar ya da cerrahi prosedürler geliştirmek için, obezitenin patofizyolojisini ve iştah kontrolünün fizyolojisini dikkate almak gerekir: Besinlerle alınan enerji girişi, egzersiz, bazal metabolizma, termogenezis, ve yağ biyosentezi yoluyla harcanan enerji çıktısına eşittir. Vücut ağırlığı, hipotalamusun; örneğin lateral hipotalamik nükleusta bulunduğu düşünülen açlık merkezi ve ventromediyal nükleustaki doyma merkezi gibi çeşitli nöron merkezleri yoluyla adipoz dokuyu kontrol etmesiyle ilişkilidir (18).

Obezitenin gelişiminden sadece aşırı yağ alımı sorumlu değildir; protein ve karbonhidratlarla alınan fazla kalorilerin yağ dokusu olarak depolanması da önemlidir. Günümüzde obezitenin artmasında aşırı yağlı, fazla kalorili yiyecek ve içeceklerin oluşturduğu sağlıksız beslenme

ilk neden olarak yer almaktadır. Diğer önemli faktör ise teknolojik gelişmelerin sağladığı kolaylıklar nedeniyle günlük aktivitelerde harcanan enerji miktarının azalmasıdır. ABD’de fazla kilolu ve obez kişilerin oranı 1976–1980 yılları arasında %47; 1988-1994 yılları arasında %56; 1999-2000 yılları arasında ise %64 olarak belirlenmiştir (19). Benzer şekilde, İngiltere’de, WHO kriterlerine göre yetişkinlerin %20-25’inin obez olduğu ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) bulunmuştur. Epidemiyolojik veriler, geçtiğimiz 20 yılda, aşırı kilo ve obezitenin ABD, Avrupa ve hatta pek çok gelişmekte olan ülkede iki - üç katına çıktığını göstermektedir (20, 21). Ülkemizde de TURDEP çalışmasının sonuçlarına göre kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22,3 düzeylerinde obezite prevalansı tespit edilmiştir (22).

2.1.2 Obezitenin Sınıflandırılması ve Etiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü, obeziteyi vücut kitle indeksinin 30 ve üzerinde olması olarak tanımlamaktadır. Vücut Kitle İndeksi; kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi şeklinde hesaplanır: kg/m^2 . Dünya Sağlık Örgütü’nün, vücut kitle indeksine göre obezite sınıflandırması Tablo 1’de görülmektedir (23).

Tablo 1 : Vücut Kitle İndeksine Göre Obezite Sınıflandırması

Grup	VKI (kg/m ²)
Normal altı (Zayıf)	< 18,5
Normal	18,5 - 24,99
Kilolu	25,0 – 29,99
Obez	≥ 30,0
Sınıf 1	30,0 – 34,99
Sınıf 2	35,5 – 39,99
Sınıf 3 (morbid)	≥ 40

Vücut Kitle İndeksinin dışında, bel çevresi ölçümü de obezitede kriteri olarak kullanılmaktadır. NCEP-ATP III tarafından konulan Metabolik Sendrom tanı kriterleri içinde, bel çevresi ölçümü, abdominal obeziteyi belirleyen bir faktör olarak yer almaktadır. Buna göre; bel çevresinin erkekte 102 cm, kadında 88 cm den fazla olması abdominal obezite göstergesidir (24).

Obez hastanın değerlendirmeye alınmasında ilk adım hastalığının muhtemel nedenlerini tespit etmektir. Obezite, hem genetik, hem de çevresel faktörlerin neden olduğu kompleks bir hastalıktır (25). Enerji dengesinin düzenlenmesi; toplumsal, davranışsal, genetik, hormonal ve nöral etkenlerin rol oynadığı son derece karmaşık bir durumdur (20). Obezitenin nedenleri Tablo 2’de verilmektedir.

Tablo 1 : Obezitenin Etiyolojik Sınıflandırılması

Obezitenin Etiyolojik Sınıflandırması
• Genetik • Hipotalamik • Endokrin • Beslenme • Sedanter Yaşam • İlaçlar • İdiyopatik

Obezitenin ikincil nedenleri daha nadir görülse de, leptin yetersizliği, hipotiroidi, Cushing sendromu, büyüme hormonu eksikliği ve hipotalamik hasar gibi endokrin ve hipotalamik sendromlar değerlendirmede göz önünde bulundurulmalıdır. Obeziteye neden olabilen ilaçlar arasında; antipsikotikler, antidepresanlar, Lityum, antiepileptikler, insülin, sülfonilüreler, oral kontraseptifler ve kortikosteroidler sayılabilir (26).

2.1.3. Obezite Tedavisi

Obezite tedavisinde genel amaçlar; daha fazla kilo alınmasının önüne geçilmesi, vücut ağırlığının azaltılması, uzun dönemde vücut ağırlığının daha aşağı düzeylerde tutulması, ve kilo alınmasıyla ortaya çıkabilecek diğer hastalık risklerini kontrol edebilmektir. Kilo kaybı metabolik profilin iyileşmesiyle sonuçlanır ve obezite tedavisinin ana

hedefini oluşturur (27). Bu nedenle obezite tedavisinin temelinde yeme, aktivite ve davranışla ilişkili alışkanlıkların değiştirilmesi yatmaktadır; bunlar 'yaşam tarzında değişiklik' olarak özetlenir.

Bu tedaviler ile hedefe ulaşmada veya ulaşılan hedefte kalmakta güçlük çekiliyor ise ilaç tedavisi eklenebilir.

2.1.3.1. Diyet Tedavisi

Diyet, obezite tedavisinin en önemli bileşenidir. Besin alımı, kontrol edilen ve düzenlenen bir sistemdir. Aferent sinyaller, açlık ve gıda arama kontrol merkezlerinin bulunduğu merkezi sinir sistemine sinyal yollarlar (28). Obezite tedavisinde, kolay uygulanarak hastanın uyumunu sağlayan, dolayısıyla başarı oranını artıran kişiye özgü ılımlı hipokalorik diyetler uygulanmalıdır. Obezite tedavisinde hızlı kilo vermek yerine yavaş ama istikrarlı kilo verilmeli ve verilen kilonun kalıcılığı sağlanmalıdır. Genelde önerilen hedef, 6 ay içerisinde başlangıçtaki kilonun %10'u kadar kilo vermektir (19).

Bu amaçla, haftada 0,5-1 kg kilo kaybı sağlayacak şekilde günlük harcanan enerjiden 500 ila 1000 kcal daha az enerji içeren diyetler önerilmelidir. Hastaların mevcut kilolarını korurken tükettikleri enerji miktarı hesaplanır: "bazal metabolizma hızı x aktivite faktörü". Bu rakamdan günlük olarak 500-1000 kcal kadar bir fark çıkartılarak hastanın fazla aç

kalmadan kolay adapte olabileceği ve uzun süre uygulayabileceği bir diyet programı düzenlenir (19).

Tablo 2 : Dengeli Kilo Verdirici Diyet

Günlük Toplam Kalori	Harcanan Enerjiden 500-1000 kcal eksik
Karbonhidrat	%55-60
Protein	%15
Total Yağ	%20-30
Kolesterol	<300 mg/gün
Doymuş Yağ Asitleri	%8-10
Tekli Doymamış YA	%15
Çoklu Doymamış YA	%10
NaCl	2,4 gr Na ve 6 gr NaCl
Kalsiyum	1000-1500 mg/gün
Posa	20-30 gr/gün

Tablo 3 : Alınacak Günlük Kalori Miktarı

Alınacak Günlük Kalori Miktarı: [BMH* x Aktivite Faktörü**] – 600 (500-1000 kcal)	
*BMH (kcal/gün) Kadın: [10 x VA (kg)] + [6,25 x boy (cm)] – [5 x yaş (yıl)] – 161 Erkek: [10 x VA (kg)] + [6,25 x boy (cm)] – [5 x yaş (yıl)] + 5	
**Aktivite Faktörü	- Düşük Sedanter = 1,3 - Orta = 1,5 - Yüksek = 1,7

* BMH: Bazal metabolizma hızı, VA: Vücut Ağırlığı

2.1.3.2. Egzersiz Tedavisi

Egzersiz, obezitenin hem önlenmesinde hem de tedavisinde enerji tüketiminin artırılması için temel faktördür. Egzersiz, sağlık ve fiziksel form düzeyini geliştirmek amacıyla belli bir plan ve düzen çerçevesinde uygulanan ve bir hedefi olan tekrarlanan fiziksel aktivitelerdir.

Günlük yaşamın bir parçası olan en basit egzersiz yürümedir. Merdiven çıkma, dans etme, step yapma, bisiklete binme, yüzme bu tür aerobik aktivitelerdir. Bu aktiviteler yaşam tarzı haline getirilirse obezitede kilo kaybı sağlanır. Bunlar temelde düzenli, belirli sürede, büyük kas gruplarını aynı anda çalıştıran ve nabız atım hızını en fazla %75

oranında artıran çalışmalardır. Egzersiz sırasında arteriyel tansiyonda ve nabız ritminde aşırı yükselme veya düşme olduğunda egzersiz sonlandırılmalıdır (29). İleri yaştaki kişiler için en güvenli düşük enerji harcayan aktiviteler; yürüme, bisiklet sürme, ev temizliği, dans ve hafif bahçe işleri gibi faaliyetlerdir (30).

Egzersiz yoğunluğu maksimal oksijen alımının (VO₂ max) yüzdesi olarak belirlenir, ancak pratikte bunu değerlendirmek güç olduğu için kalp hızı kriter olarak alınır. Maximum kalp hızı normal kilolularda 220-yaş, obezlerde 220-yaş/2 olarak hesaplanır. Maksimum kalp hızının %60-70'ine ulaşmayı sağlayan bir egzersiz programının 20-30 dakika/haftada 4-5 kez veya 45-60 dakika/haftada 2-3 kez uygulanması önerilmektedir (31). Egzersiz uygulaması aç karnına yapılmamalı, yemekten yaklaşık 2 saat sonra uygulanmalıdır.

2.1.3.3. İlaç Tedavisi

Obezitede ilaç tedavisi 1893 yılından bu yana uygulanmaktadır, ancak tedavide kullanılan ilaçların, tedavinin kesilmesini gerektiren yan etkileri olmuştur.

Son on yıl içinde, obezite araştırmaları, yeni farmakolojik müdahalelerin geliştirilmesini sağlayabilecek yeni biyokimyasal yolların araştırılması üzerine odaklanmıştır. Bu kapsamda, farmakolojik ajanların

geliştirilmesi, diyet, egzersiz ve davranış değişikliğini içeren genel bir kilo azaltma programının parçası olarak görülmektedir. Bununla birlikte, farmakolojik tedavinin ancak VKİ $>30 \text{ kg/m}^2$ olan veya VKİ $> 27 \text{ kg/m}^2$ olduğu halde ilave morbidite faktörleri olan hastalara uygulanması tavsiye edilmektedir (32).

Obezite, enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki denge bozukluğu sonucu oluştuğundan, tedavide kullanılan ilaçlar; yemek alımını azaltmayı, metabolizmayı düzenlemeyi ve enerji harcanmasını arttırmayı hedefler (33).

a) Gıda alımının azaltılmasına yönelik ilaçlar

1-Noradrenerjik reseptörleri etkileyen ilaçlar

2-Serotonerjik reseptörleri etkileyen ilaçlar

b) Yağ emiliminin değiştirilmesine yönelik ilaçlar

c) Enerji harcanmasını artırılmasına yönelik tedavi

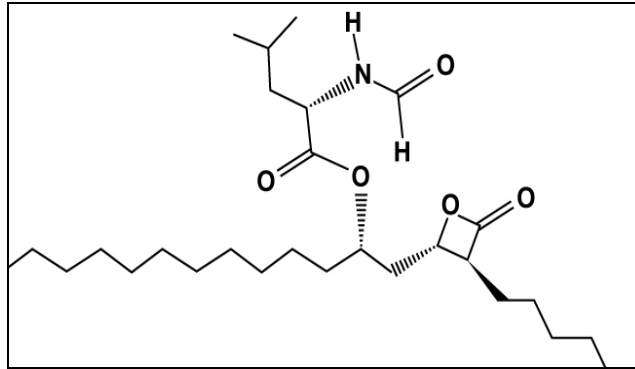
Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, osteoartrit, uyku apne ve belli kanser türlerinde karşılaşılan morbiditenin, vücut yağının azaltılmasıyla orantılı olarak azalacağını gösteren çeşitli epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır. Bunun yanında, adipozitenin düzenlenmesini etkileyen merkezi sinir sistemi ve periferik

sinyal yollarının daha iyi anlaşılmasıyla çok yakın gelecekte etkili obezite ilaçlarının geliştirilebileceği düşünülmektedir (32).

Bu tablo altında, uzun dönemli obezite tedavisinde kullanılmak üzere halen sadece Orlistat ve Sibutramin; Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)'dan, Kanada Terapotik Ürünler Genel Müdürlüğü (TPD)'den ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA)'dan onay almıştır (32).

2.1.3.3.1. Orlistat

Orlistat (Tetrahidrolipstatin), 1999 yılında FDA tarafından obezite tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Streptomyces'den elde edilen bir lipstatin türevidir. Orlistat, gastrik ve pankreatik lipazı irreversible inhibe ederek, gıdalarla alınan trigliseritlerin hidrolizini bloke eder. İntestinal lipazlar, besinlerle alınan trigliseritlerin, yağ asitleri ve monogliseritlere yıkılarak mukoza hücrelerinden absorpsiyonu sağlar (34, 35).



Şekil 1 : Orlistat Molekülü

Sağlıklı gönüllülerde %46,6 ile %91,4 arasında enzim inhibisyonu yaptığı göstermiştir. Gastrointestinal lipazın Orlistat ile inhibe olması yağ absorpsiyonunu %30 oranında azaltarak feçesle atılmasını sağlar (36). Orlistat ile yapılan kısa süreli tedavide fekal yağ kaybı oluşmakta fakat hastalar bu ilacı bıraktıktan sonra tekrar aynı seviyeye döndüğü görülmektedir (37).

Orlistat, kilo kaybını hızlandırır, obeziteyle ilişkili risk faktörlerini düzeltir, diyetle alınan yağ absorpsiyonunu azaltır ki bu durum yağda çözünen vitaminlerin (vitamin A, D, K ve E gibi) absorpsiyonunu azaltabilir (38).

Orlistat 120 mg'lık tabletler halinde bulunur ve genellikle 3x1 olarak ana öğünlerde ilk lokma ile beraber kullanılır. Bağırsaklardaki etkisi genellikle 2 saat ile sınırlıdır. Alındığı öğündeki yağın emilimini bloke eder ve diğer öğünleri etkilemez. Sistemik dolaşıma minimal düzeyde absorbe olduğu için sistemik emiliminin olmadığı varsayılır. Bu nedenle sistemik lipazı etkilemez (36).

Orlistatın optimal etki gösterebilmesi için %30'un altında yağ içeren ılımlı hipokalorik diyet ile alınması önerilir. Günlük yağ alımı 3 ana öğüne dengeli dağıtılmalıdır. Yapılan çalışmalar bir diyetle beraber uygulanan plasebodan farklı olarak bir yılda ortalama %8 ile %10 oranında kilo kaybı sağladığını göstermiştir. İlacın kullanılmasına devam edilmesi,

kilonun geri alınmasını da yüksek oranda engeller. Kiloyu geri alma oranı, plasebo ile %50 iken, Orlistat'da %20'de kalmıştır (39).

Orlistat tedavisinde ilk 3 ayda %5 kilo kaybedenlerde 2 yıl sonundaki tedavi başarısı daha yüksek çıkmaktadır. Yapılan metaanalizlerde kilo kaybı ile kan basıncı, lipit profili, açlık insülin düzeyi ve glukoz düzeylerinde düzelme sağladığı gösterilmiştir. Kilo kaybından bağımsız olarak total kolesterol ve LDL kolesterolünde düşme sağlar.

Obez hastalarda gerçekleştirilen en uzun çalışma olan XENDOS (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects Study) çalışmasında 3304 diyabet olmayan obez hasta 4 yıl süreyle takip edilmiş, bu sürenin sonunda "Orlistat + yaşam değişikliği" uygulanan grupta diyabet ortaya çıkış sıklığı "Plasebo + yaşam tarzı değişikliği" ile tedavi edilenlere göre %37 daha az olmuştur. %6,2 ve %9). Bu süre içinde plasebo grubu ile 4,1 kg ve Orlistat grubu ile 6,9 kg zayıflama ve beraberinde sırasıyla plasebo ve Orlistat gruplarında sistolik kan basıncında 3,4 ve 4,9 mmHg'lik, diastolik kan basıncında ise 1,9 ve 2,6 mmHg düşüş, total kolesterolde %2,3 ve %7,9, LDL kolesterolde %5,1 ve %12,8 azalma görülmüştür. Yağda eriyen vitaminlerin serum düzeylerinde azalma olsa da, düzeyler normal sınırlar içinde kalmıştır (40).

Uzun süreli Orlistat kullanımı sonucu yağda eriyen A, D, E, K vitaminlerinde bir azalmadan söz edilmişse de, araştırmalar bunu

göstermemektedir. Çünkü ilaç, yağ emilinin ancak 1/3'ünü bloke eder. XENDOS çalışmasında serum Trigliserit ve Serbest Yağ Asitleri seviyelerinin azaltılmasının insülin direncini düzelttiği ve ilacın Tip2 Diyabet Mellitus'den korunmada yararlı olduğu gösterilmiştir.

En önemli yan etkisi olan yağlı diyare, ilacı kullananların %25'inde görülür, fakat ancak hastaların %1'inde tedavinin kesilmesini gerektirecek düzeye erişir. Diğer yan etkileri, gastrointestinal sisteme yönelik şikayetlerle sınırlıdır. Bunlar yağlı lekelenme, sıvı gayta, acil defakasyon ihtiyacı, abdominal kramplar (36).

Uluslararası literatürde, Orlistat + aerobik egzersiz uygulanması kombinasyonunun antioksidan enzimler ve lipid peroksidasyonu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı sadece bir makaleye rastlanmıştır. Sözü edilen bu çalışmada, 24 obez hastanın bir grubuna düşük kalorili diyetle birlikte günde üç kez 120 mg Orlistat 12 hafta süreyle verilmiş, diğer grubuna ise diyet+Orlistat ve egzersiz uygulanmış ve serumda MDA, A ve E vitamini düzeyleri ölçülmüştür. Vitamin düzeyleri her iki tedavi grubunda normal gönüllülere oranla düşük bulunmuş, MDA düzeyleri diyet+Orlistat uygulanan obez grupta normallere oranla değişmezken diyet+Orlistat+egzersiz grubunda oksidatif stres parametresi MDA düzeyleri tedavi öncesinde obez hastalardan elde edilen değerlere oranla anlamlı olarak azalmıştır (41).

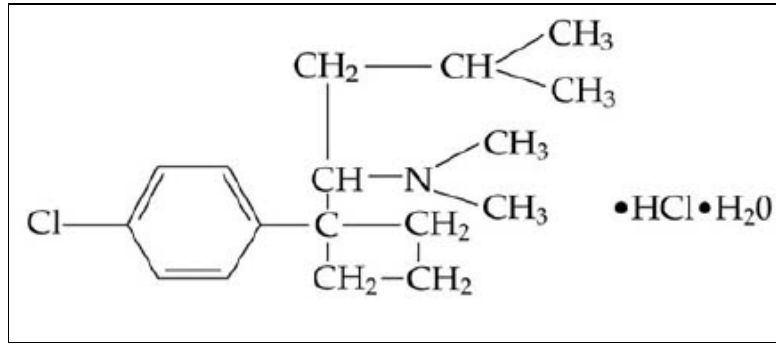
Obezitede proinflamatuvar sitokinlerin adipoz dokudan saliverilmesi artmıştır. Bir çalışmada obez hastalara uygulanan Orlistat tedavisinin plazma IL-6 düzeylerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (42). Gene benzeri bir çalışmada obez hastalarda Orlistat tedavisi ile birlikte, tedavi öncesine oranla enflamatuvar sitokinler olan TNF-alfa, IL-6 ve oksidatif stres belirteci olan isoprostan 8-epi-prostaglandin F2alpha düzeylerinin de azaldığı rapor edilmiştir (43).

2.1.3.3.2. Sibutramin

Sibutramin 1-(4-chlorophenyl)-N,N-dimethyl- α -(2-methylpropyl)-cyclobutanemethanamine), 1997 yılında FDA tarafından obezite tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Serotonin ve noradrenalinin, serotonerjik ve noradrenerjik sinir uçlarından re-uptake'ini inhibe eder. Sinaps boşluğunda bu iki nörotransmitter düzeylerinin artışına yol açar. Artan serotonin ile tokluk hissini uyarır, diğer yandan artan noradrenalin ile termogeneze artışa ve gıda alımında azalmaya yol açar. Hipotalamusta bu temele dayanan etkisi ile yemek yemeye başladıktan sonra doyma veya tokluk duygusunu artırarak az yemeyi sağlar. Gerçekte iştahı azaltmaz, doygunluk hissini öne alarak alınan gıda miktarını ve yemek sonrası öğün atıştırmayı azaltır (44, 9).

Obez diyabetik hastalarda kan glukozunun kontrolüne katkıda bulunur (45). Sibutramin metabolik sendromlu hastalarda insülin

duyarlılığını düzeltir (46), obezlerde plazma nöropeptid Y, beta endorfin, insülin ve leptin konsantrasyonlarını azaltır (47). Uzun süreli Sibutramin tedavisi gören obez hastalarda serum glukoz, insulin, lipid profil, C-reaktif protein (CRP), resistin, leptin ve adiponectin düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını gösteren randomize klinik çalışmalara rastlanmıştır (48).



Şekil 2 : Sibutramin Molekülü

Gastrointestinal sistemde iyi emilir, emilim yaklaşık %85 oranındadır. Karaciğerden ilk geçişte sitokrom P450 3A4 enzimi ile büyük oranda metabolize olur. Ve farmakolojik etkisini gösteren iki metabolitine dönüşür, idrarla atılır. Serotonin stimülatörlerinden farklı olarak, serotonin salınımı üzerine etkisi yoktur, serotonin reseptörleri ile direkt olarak etkileşmez.

Etkisi doza bağlıdır. Günde bir kez sabah alınan 10 veya 15 mg'lık dozları, düşük kalorili diyet ile beraber uygulandığında etkili olur.

Yapılan çalışmalarda 1 yıllık kilo kaybı ortalama % 6 ile 10 arasında değiştiği görülmüştür (49).

Sibutramin inilen kiloda kalmaya da yardımcı olur. Bu ilaç ile şimdiye kadar yapılan en uzun çalışma olan STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance) alışmasında, ilk 6 ayda Sibutraminle kilo veren grup ikiye ayrılmıştır. Takip eden 18 ayda Sibutramin olmaksızın diyet+egzersiz uygulanan grup belirgin olarak kilolarını geri alırken, diyet ve egzersize ek olarak Sibutramin verilen grupta bu oran düşük kalmıştır. İki yıl Sibutramin kullanan obezler, plaseboya göre daha çok kilo vermişlerdir. İlk altı ayda bu kilo verme ile paralel olarak Sibutramin grubunda Trigliserit, insülin, C peptid, ve ürik asit düzeyleri azalmış, HDL düzeyleri ikinci yılda artmıştır (50).

Sibutraminin, sempatik sinir sistemi üzerindeki farmakolojik etkisi nedeniyle, kardiyovasküler etkiler gözlemlenebilir. Özellikle tedavinin ilk aşamasında, kan basıncında çok az miktarda artış görülebilir. Tavsiye edilmeyen 20-30 mg dozlarda, sistolik kan basıncındaki ortalama artış, 2 ile 4 mmHg ve kalp hızı ise 4 atım/dakika artmaktadır (51). Tavsiye edilen dozlarda, kan basıncında daha az değişme meydana gelmektedir; 10 mg kullanımda sistolik kan basıncında hemen hemen hiç değişiklik görülmediği ve 15 mg dozda ise ancak 1 mmHg artış görüldüğü belirtilmektedir (52). Genel değerlendirmede dikkat çeken şey, %5'den

fazla kilo verenlerde kan basıncı ve kalp hızının genellikle stabil kaldığı veya azalabildiğidir (51, 52).

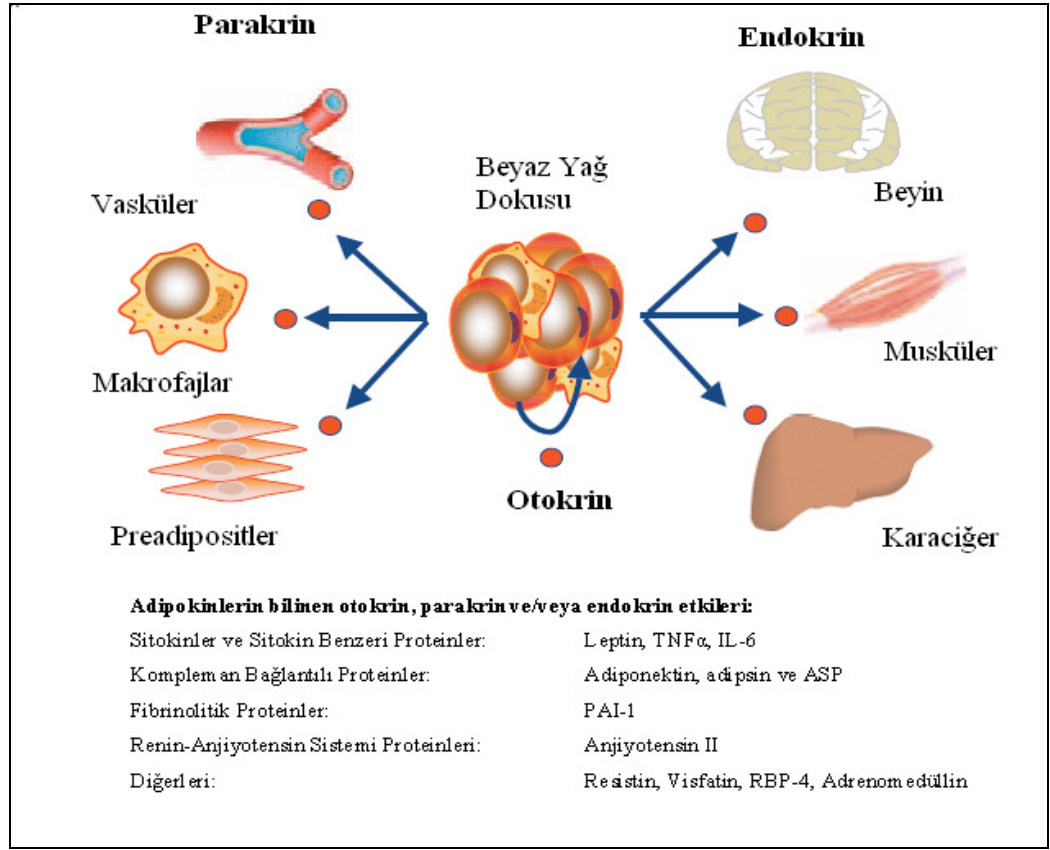
Sibutramin'in yan etkileri en sık; ağız kuruluğu, konstipasyon, iştahsızlık, uykusuzluk, baş ağrısı olarak görülür. Nadiren terleme, baş dönmesi, tat değişikliği, kan basıncı ve nabızda artış, anksiyete ve parestezi ile karşılaşılır. Bu etkiler dozla ilişkili olup, doz azaltılarak veya kesilerek ortadan kaldırılabılır (51). STORM çalışmasında 2 yılda 20 hasta (%3) kan basıncında artış nedeni ile çalışmadan ayrılmıştır.

Kontrendikasyonları ise; majör yeme bozukluğu, anoreksiya nervroza, MAO inhibitörü kullanımıdır (en az iki hafta önce kesilmelidir). Koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, taşikardi, aritmi, kontrol altına alınmamış hipertansiyon, psikiyatrik hastalık, ilaç-alkol bağımlılığı, CVH, hipertiroidizm, feokromastoma, dar açılı glukom, ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliği ve gebelik-laktasyon durumlarında olası istenmeyen etkilere yol açmamak için kaçınılmalıdır (36).

2.1.3.3.3. Üzerinde Çalışılan Diğer Obezite Tedavileri

Son yıllarda yapılan çalışmalar yağ dokusunun sadece yağ depolama görevi yapmadığı, salgıladığı bir çok molekülle endokrin bir organ olarak görev yaptığını ortaya koymuştur (53). Bu moleküller, endokrin ve parakrin etkileriyle besin alımını düzenlerler ve beden kitlesinin ayarlanmasına katkıda bulunurlar.

Son yıllarda, adipoz dokunun, adipokinler denen çeşitli biyoaktif peptid ve proteinler salgıladığı bulunmuştur. Yağ dokusundan salgılanan leptin, rezistin, adiponektin, TNF- α adipsin, IL-6, IL-8, IL-10, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1), lipotransin, transforme edici büyüme faktörü, anjiotensinojen, metalotiyonin bu salgılanan maddeler arasındadır (54, 55). Bu maddeler, besin alımı, enerji dengesinin düzenlenmesi, insülin etkisi, lipid ve glukoz metabolizması, anjiogenezis ve vasküler remodelling ve kan basıncının düzenlenmesi ve pıhtılaşma da dahil olmak üzere çeşitli biyolojik ve fizyolojik süreçleri etkileyerek vücut homeostazında merkezi bir rol oynamaktadırlar (56).



Şekil 3 : Beyaz Yağ Dokusunun Parakrin ve Endokrin Etkileri

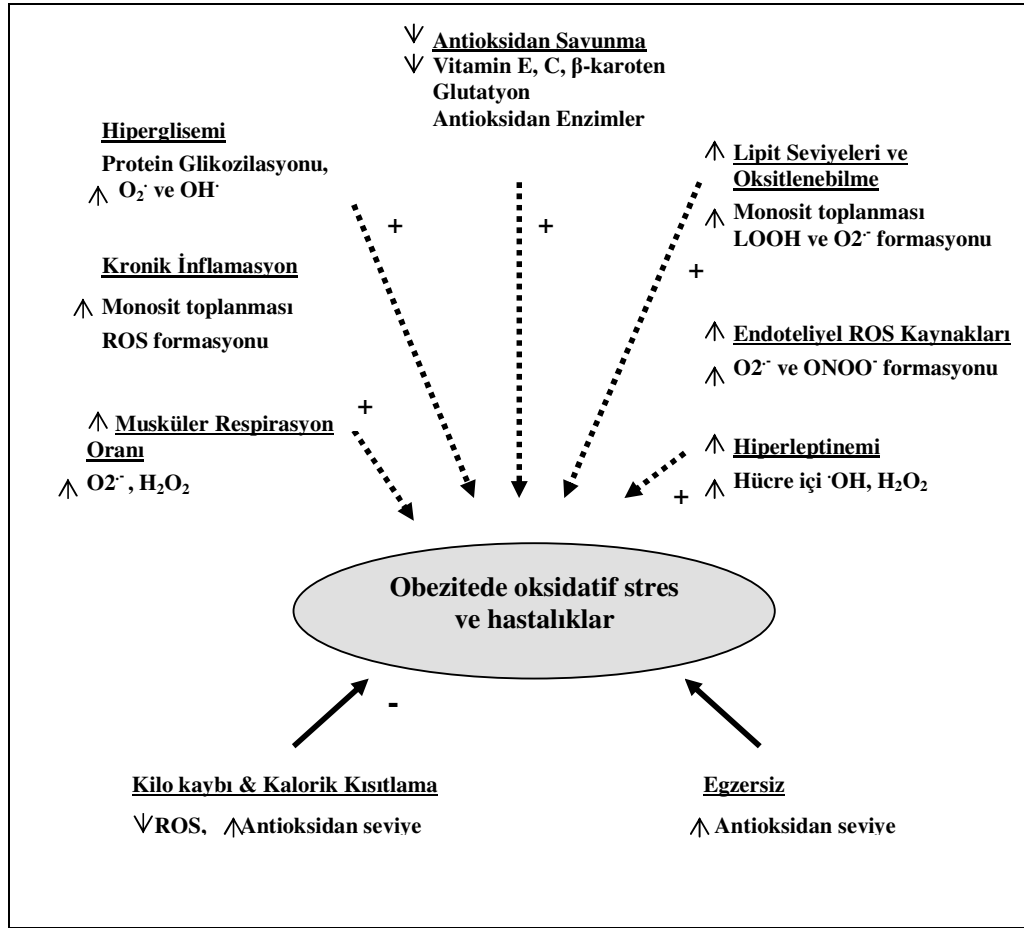
Adipokinlerin bu fizyolojik önemi nedeniyle, obezlerde bu bileşiklerin sentez ve salgılanmasının, obezitenin ve obeziteye bağlı hastalıkların gelişmesinde etkisi olan nedensel bir faktör olduğu yönünde hipotez geliştirilmiştir. Bundan hareketle, adipokin seviyelerinin farmakolojik olarak düzenlenmesinin; obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkları tedavi edecek ve önleyecek yeni ve etkili terapötik yöntemler sağlayabileceği düşünülmektedir (57). Bunun yanında, adipozitenin düzenlenmesini etkileyen merkezi sinir sistemi ve periferik

sinyal yollarının daha iyi anlaşılmasıyla çok yakın gelecekte etkili obezite ilaçlarının geliştirilebileceği düşünülmektedir (32).

2.2. Obezite ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres; patolojik olaylar sırasında hücrede aşırı miktarda reaktif oksijen radikali oluşması olarak tanımlanır.

Obeziteyle birlikte organizmada oksidatif stresin artmaktadır. Obezitede artmış oksidatif stres yine bu hastalarda ortaya çıkan doku ve fonksiyon bozukluklarının (endotel disfonksiyonu, artmış platelet agregasyonu, aterogenez vb.) başlıca sebebi olarak öne sürülmüştür (58, 59). Obezitede oksidatif stresi arttıran etkenler arasında hiperglisemi, hiperleptinemi, doku lipit düzeylerinin artması, yetersiz antioksidan defans, reaktif oksijen türevi oluşumunun artması ve kronik enflamasyon olarak bildirilmiştir (5).



Şekil 4 : Obezitede Oksidatif Stres ve Neden Olduğu Hastalıklar

Framingham Çalışmasında, sigara içme, diyabet ve VKİ değerinin bir oksidatif stres belirteci olan idrarda 8-epi-PGF_{2α} ölçümleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur (60).

Metabolik sendrom, Tip 2 diyabet, hipertansiyon ve dislipidemiye neden olduğu bilinen obeziteyle ilgili çalışmaların birinde oksidatif stres parametrelerinden olarak bilinen ve obezitede detaylı olarak

araştırılmamış olan “nitrotirozin” düzeylerinin obez hastalarda arttığı gösterilmiştir (61).

Hiperfaji, insülin rezistansı ve hiperlipidemi ile karakterize obez Zucker sıçanlarda yapılan çalışmalar, renal nitrotirozin düzeylerinin arttığını ortaya koymuştur (62).

Oksidatif stresin diğer göstergeleri arasında yer alan MDA, NO, antioksidan enzimler, antioksidan vitamin (C, E gibi) düzeylerinin gerek obez deney hayvanlarında gerekse obez hastalarda değiştiğini gösteren yayınlar vardır (63, 58, 64, 65).

2.3. Serbest Radikaller

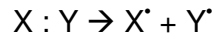
Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir veya birden fazla paylaşılmamış (eşleşmemiş) elektron taşıyan atom veya moleküllerdir. Paylaşılmamış elektrondan dolayı stabil olmayan, oldukça reaktif, çok kısa yarı ömürlü maddelerdir. Hücrenin tüm bileşenleri ile kolayca etkileşebilme özelliğine sahiptirler (2). Fe^{3+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} ve Mo^{5+} gibi geçiş metalleri de ortaklanmamış elektronlara sahip oldukları halde serbest radikal olarak kabul edilmezler, ancak serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar (66).

Serbest radikaller hücrelerin lipit, protein, DNA, karbonhidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmalarına neden olurlar.

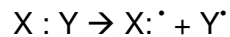
Radikallerin oluşumu sırasında kimyasal reaksiyonlarda, reaksiyona giren maddelerin elektron bağları bozulur ve yenileri oluşur. Basit bir elektron bağı, ters yönlü iki elektrondan oluşur (67).

Serbest radikaller üç yolla meydana gelirler: (68)

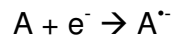
1. Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlarından birisinin kalarak homolitik bölünmesi:



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi:



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi



Serbest radikallerin biyolojik ortamlardaki türleri Reaktif Oksijen Türleri (Reactive Oxygen species - ROS) ve Reaktif Nitrojen Türleri (Reactive Nitrogen Species - RNS)'lerdir. Bunlardan ROS; oksijen radikallerini ve radikal olmayan reaktif oksijen türevlerini kapsayan genel bir terimdir. Aynı şekilde RNS'ler de, fizyolojik önemi olan serbest radikal türleridir. Başlıca ROS ve RNS'ler Tablo 5 ve 6'da verilmektedir: (69, 70)

Tablo 4 : Reaktif Oksijen Türleri

Reaktif Oksijen Türleri (ROS)	
Radikaller	Non-radikaller
Süperoksit, $O_2^{\bullet -}$	Hidrojen peroksit, H_2O_2
Hidroksil, $OH^{\bullet}$	Hipoklorik asit, HOCL
Peroksil, $LO_2^{\bullet}$	Ozon, O_3
Alkoksil, $LO^{\bullet}$	Singlet oksijen
Hidroperoksil, $HO_2^{\bullet}$	Lipit peroksitleri

Tablo 5 : Reaktif Nitrojen Türleri

Reaktif Nitrojen Türleri (RNS)	
Radikaller	Non-radikaller
Nitrikoksit, $NO^{\bullet}$	Nitröz asit, HNO_2
Nitrojen dioksit, $NO_2^{\bullet}$	Dinitrojen trioksit N_2O_3 Dinitrojen tetraoksit, N_2O_4 Peroksinitrit, $ONOO^-$
	Alkil Peroksinitrit, LOONO

Yüksek konsantrasyonlarda serbest radikaller ve radikal türevi, radikal olmayan reaktif türler; canlı organizmalar için tehlikelidir ve belli başlı tüm hücre yapılarına hasar verir. Bununla birlikte, düşük konsantrasyonlarda nitrik oksit, süperoksit anyonu ve reaktif oksijen türleri sinyal iletiminde düzenleyici medyatör olarak önemli rol oynarlar. ROS'ların aracılık yaptığı bir çok cevap, aslında hücreleri oksidatif strese karşı korur ve redoks homeostazını yeniden oluştururlar (71).

2.3.1. Serbest Oksijen Türleri

Oksijen, insan yaşamı için hem temel hem de toksik bir elementtir. Oksijen, yörüngesine tek elektron aldığı zaman, hücre yapısına zarar veren son derece reaktif oksijen radikaline dönüşür. Son yörüngesinde iki eşlenmemiş elektron bulunduran bir biradikal olan oksijen, hücre içindeki enzimatik veya enzimatik olmayan yollarla tek bir elektron aldığı anda Reaktif Oksijen Türleri'ne (ROS) dönüşür (66).

Biyolojik sistemlerdeki başlıca reaktif (serbest) oksijen türleri; oksijenin dokularda belirli koşullarda kısmen indirgenmesi sonucu oluşan çok kısa ömürlü ve güçlü oksidan nitelikli oksijen metabolitleridir. Biyolojik olarak önemli radikaller şunlardır:

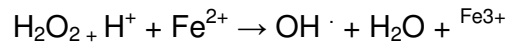
- 1- Hidroksil radikali ($\text{OH}^\cdot$)
- 2- Süperoksit radikali, ($\text{O}_2^\cdot$)
- 3- Peroksil ($\text{LOO}^\cdot$) ve Alkoksil radikali ($\text{LO}^\cdot$)

Bununla birlikte, serbest oksijen türleri terimi, sadece oksijen radikalleri için değil bazı radikal olmayan oksijen türevleri için de kullanılan genel bir terimdir. Bu türün örnekleri arasında, hidrojen peroksit, hipoklorik asit, singlet oksijen gibi maddeler bulunur. Bu maddelerden bazıları belirgin olarak reaktif özellik taşımadıkları için, kimi zaman “derive oksijen türleri” ya da “oksidanlar” olarak da isimlendirilirler (2).

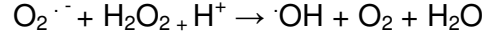
ROS’un, savunma mekanizması açısından hücre büyümesi ile inflamatuvar cevapta önem taşıyan hücre içi sinyal yollarının düzenlenmesinde büyük rol oynadığı gösterilmiştir (72).

2.3.1.1. Hidroksil radikali

Hidrojen peroksidin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle meydana gelir. Serbest radikaller arasında en reaktif ve en sitotoksik olanı hidroksil radikalidir; yarılanma ömrü çok kısadır ve olduğu yerde büyük hasara neden olur (73) . Ayrıca tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikallerin oluşmasına neden olur (68). Serbest demir iyonunun katalizör etkisi altında hidrojen peroksitten aşağıdaki reaksiyonla da oluşur:



Hidroksil radikali, süperoksit anyonu ile hidrojen peroksidin etkileşmesi sonucu aşağıdaki reaksiyonla da oluşur:



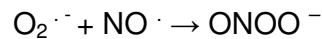
Hidroksil radikali ayrıca Cl^- ile reaksiyona girerek dokuda diğer bir sitotoksik madde olan HOCl (hipoklorik asit) oluşturabilir.

Hidroksil radikalının, özellikle proteinlerin primer yapılarını her yönden değiştirebilmektedir (74).

2.3.1.2. Süperoksit Radikali

Hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu serbest süperoksit radikal anyonu meydana gelir.

Süperoksit, bir serbest radikal olmakla birlikte kendisi doğrudan zarar vermez. Asıl önemi hidrojen peroksid kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (75). Süperoksitin fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksid ile birleşmesi sonucu reaktif bir oksijen türevi olan peroksinitrit ($ONOO^-$) ve sonra peroksinitröz asit meydana gelir. $NO^\cdot$ in zararlı etkilerinden peroksinitrit sorumludur.



Bu durumda NO[•]'in normal etkisi inhibe edilir. Ayrıca peroksinitritlerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri de vardır, azot dioksit (NO₂), hidroksil radikali ve nitronyum iyonu gibi daha başka toksik ürünlere dönüşebilir (66) .

2.3.1.3. Peroksil ve Alkoksil Radikali

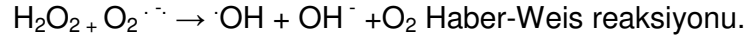
Serbest oksijen radikallerinin etkisi sonucu karbon merkezli radikaller, peroksil radikalleri ve alkoksil radikalleri, tiyil radikalleri gibi önemli serbest radikaller de meydana gelirler. Bunlardan özellikle poliansatüre yağ asitlerinden meydana gelen peroksil radikali, yarıömrü uzun olan bir radikaldir (76).

2.3.1.4. Hidrojen peroksit

Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu peroksit oluşur. Peroksit molekülü iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksidi meydana getirir. Hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır. Ancak biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin asıl üretimi süperoksidin dismutasyonu ile olur.

Hidrojen peroksit bir serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer. Çünkü Fe veya diğer diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu sonucu, süperoksit radikalının varlığında

Haber-Weis reaksiyonu sonucu en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir (77).



2.3.1.5. Singlet oksijen

Normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik moleküldür. Singlet oksijen molekülü yapısında iki adet çiftlenmemiş elektron taşır. Hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar (78, 79).

2.3.2. Serbest Nitrojen Türleri

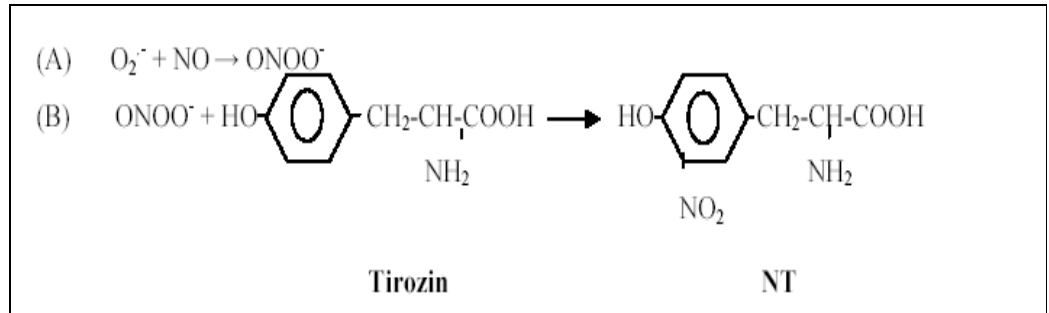
Nitrik oksit ($\text{NO}^\cdot$) diğer önemli bir radikaldir. Paylaşılmamış elektronu, nitrojen ve oksijen atomu arasında delokalizedir. Nitrik oksit; nitrik oksit sentazlar tarafından arjininin sitruline dönüşümü sırasında açığa çıkarlar.

Nitrik oksit, bir radikal olmakla birlikte reaktivitesi nispeten düşüktür, verdiği hasar da, girdiği reaksiyonlar sonucunda üretilen $\cdot\text{NO}_2$, N_2O_3 , NO_2^- , NO_3^- , HONO ve $\cdot\text{OONO}$ gibi maddeler etkisiyle oluşur. $\cdot\text{NO}$ 'nun biyolojik ortamda; oksijen, oksihemoglobin, oksimiyoglobülin, süperoksit radikali, sitokrom c, guanilatsiklaz ile SH^- ve NH^- içeren

bileşenlerle reaksiyona girer. NO 'nun kas gevşetici etkisi, soluble guanilatsiklazın aktive olarak c-GMP oluşturmasıyla meydana gelir (67).

Peroksinitrit; süperoksit ve nitrik oksit radikallerinin birleşmesiyle meydana gelir. Peroksinitrit, nitrik oksit fizyolojik ve toksik rollerini düzenler ve protein fonksiyonlarını değiştirir (80). Güçlü bir parazitidal ve bakterizidal ajandır (81).

3-NT oluşumu protein oksidasyonuna yol açan bir moleküler mekanizmadır. Peroksinitrit (ONOO^-), nitrik oksidin (NO), süperoksit ile in vivo reaksiyonu sonucunda oluşan sitotoksik bir türevidir. Peroksinitrit oluşumu oksidatif protein hasarının ortaya çıkışına, hem de ilerlemesine sebep olmaktadır. Peroksinitrit (ONOO^-)'in proteinler üzerine atağının ana ürünü, tirozinin orto pozisyonundan nitrolanmasıdır, bu da 3-NT oluşumuna yol açar (3).



Şekil 5 : 3-Nitrotirozin Oluşumu

2.3.3. Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları

Hücrelerde serbest oksijen radikalleri mitokondriyal ve mikrozomal elektron transport zincirleri ve oksidan enzimlerin katalize ettiği olaylar sırasında meydana gelebilir. Normalde hücrelerde en büyük serbest oksijen kaynağı mitokondriyal elektron transport zincirinden sızıntıdır.

Ksantin oksidaz, siklooksijenaz, lipooksijenaz, monoaminoksidaz, triptofan dioksijenaz, galaktoz oksidaz gibi bir çok enzimin katalitik siklusu sırasında serbest radikaller ortaya çıkar. Aktive olmuş makrofajlar, nötrofiller ve eozinofillerde fagositik solunumsal patlama sırasında da çeşitli serbest radikaller oluşur.

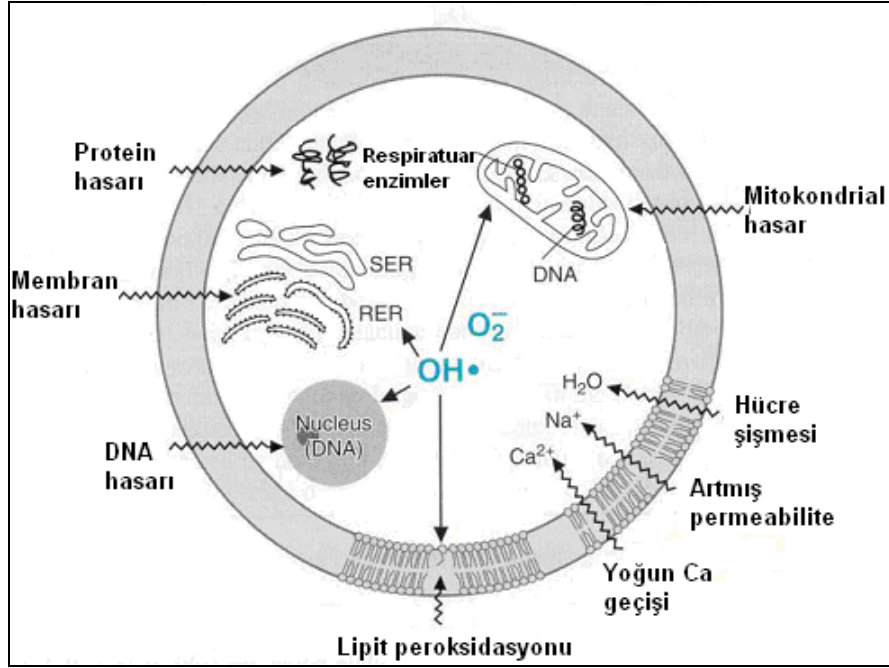
Ayrıca sigara dumanı, iyonizan radyasyon, güneş ışığı gibi çok sayıda eksojen faktör de hücrelerde serbest oksijen radikali oluşumunu artırır. Bazı ilaçların oksidasyonu sırasında (asetaminofen, karbon tetraklorür gibi) veya doksorobisin, alloksan ve paraquat gibi maddelerin yıkımı sırasında da serbest oksijen radikalleri artar (82).

Stres durumlarında artan katekolaminlerin oksidasyonu nedeniyle de serbest radikallerin yapımı artar (68).

2.3.4. Hücrelerde Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri

Serbest radikal reaksiyonları, normal koşullarda bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır.

Serbest radikaller hücre içinde antioksidan kapasiteyi aşan yüksek konsantrasyonlarda oluştukları zaman; başta lipitler olmak üzere, protein, DNA, karbonhidratlar ve enzimler olmak üzere bir çok molekülle reaksiyona girerler (83). Bu reaksiyonlar sonucunda enzimlerin normal fonksiyonlarını, aerobik solunumu, kapiller permeabiliteyi bozup hücrenin potasyum kaybını artırırılar. Hücre içindeki birçok litik enzimi aktif hale getirirler, bazı savunma sistemlerini inaktive ederler. Trombosit agregasyonunu artırırılar, dokularda fagosit toplanmasını kolaylaştırırılar (84).

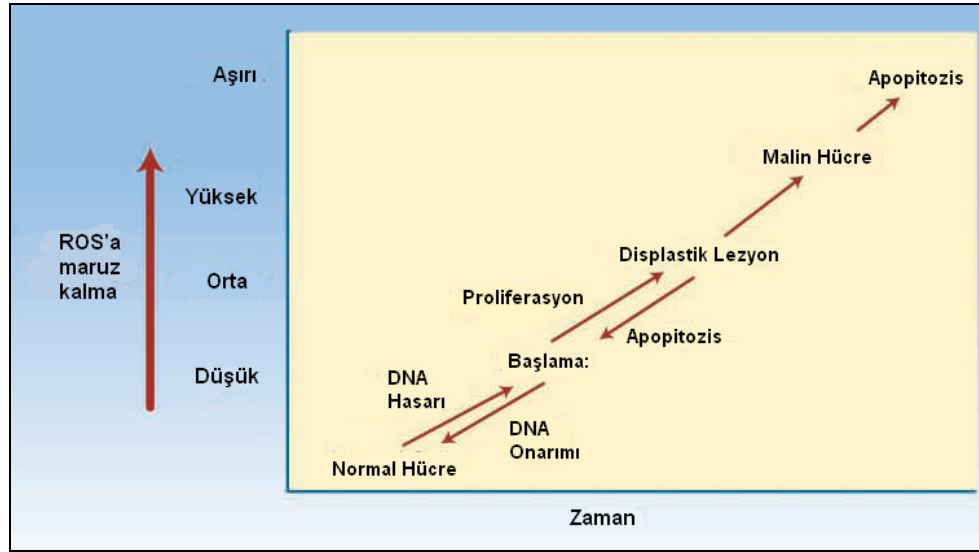


Şekil 6 : Serbest radikallerin Hücre İçi Yapılara Etkileri

Son yıllarda yapılan çalışmalar, serbest oksijen radikallerinin ve lipit peroksidasyonunun artmasının bir çok hastalığın patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Serbest oksijen radikallerinin artması, nöronlarda ve Schwan hücrelerinde kümülatif hasara neden olurlar (85). Serbest radikaller damar endotel hücrelerinde hasar yaparak vasküler hastalıklara neden olur (86). Buna bağlı olarak, esansiyel hipertansiyonun patofizyolojisinde bazı oksidatif stres parametrelerinin yüksek olduğu ve kan basıncı yüksekliği ile kuvvetli bir ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (87, 88). Ayrıca, miyokard enfarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, diyabetes mellitus, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve obezite dahil birçok hastalığın

oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (71). Ayrıca, hiper glisemi nedeniyle meydana gelen oksidatif stres retinopatiye neden olabilir (89).

Serbest oksijen radikallerinin sinyal transdüksiyonuna etkileri sonucunda; apoptozis, proliferasyon, transformasyon ve farklılaşma gibi çeşitli hücresel olaylar etkilenmektedir (90).



Şekil 7 : Serbest Oksijen Radikallerinin Sinyal Transdüksiyonuna Etkileri

Serbest radikallerin yaşlanmada da rolü bulunmaktadır. Yaşlanmayla biriktiği saptanan oksidatif DNA lezyonları mitokondri fonksiyon bozukluğuna neden olur. Mitokondri disfonksiyonu biyoenerjide azalma, organ disfonksiyonu ve apoptozis ile sonuçlanır. Şiddetli ve kalıcı oksidatif stres varlığında gerçekleşen apoptoz yaşlanma ile insidansı artan Alzheimer ve parkinson hastalıkları da artmaktadır (91, 92).

2.3.4.1. Serbest Radikallerin Lipit Yapılara Etkileri

Tüm biyomoleküller içinde serbest radikallerden en fazla etkilenen yapı, lipitlerdir. Membranlarda bulunan kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle çok çabuk reaksiyona girerler. Doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipit peroksidasyonu olarak bilinir. Lipit peroksidasyonu çok zararlı bir reaksiyondur; çünkü kendi kendini devam ettiren bir zincir reaksiyonu şeklinde devam eder. Lipit peroksidasyonu sırasında, karbon bağlarının kopması ile aldehid yapısında yıkım ürünleri ortaya çıkmaktadır. Bu sitotoksik metabolitler, malondialdehid (MDA) gibi alkenler, 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi hidroksialkenlerdir. Malondialdehid sınıfından olan tiobarbitürik asid ile reaksiyon veren maddeler (TBARS), lipit peroksidasyonunun en duyarlı göstergelerinden biridir (93).

Hücrelerde hidroksil radikal hasarının etkilerini ölçmek için kullanılan en yaygın yöntemlerden biri, malondialdehiti (MDA) tespit etmek için kullanılan tiobarbitürik asit testidir. MDA, hidroksil radikallerinin doymamış yağ asit zincirlerine etki etmesiyle meydana gelir ve tiobarbitürik asit eklenerek ısıtıldığında pembe renge dönüşür (2, 94).

2.3.4.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Proteinler; oksidan veya diğer serbest radikallerin özellikle daha hassas olan amino asitlerle etkileşime girmesi sonucunda doğrudan

zarar görebilirler. Protein fonksiyonu için kritik olan yapısal bazı amino asitler, radikal hasarına karşı oldukça duyarlıdır. Peroksil radikalleri ve hidroksil radikalleri gibi serbest radikal türleri veya hipoklorit ve hidrojen peroksit gibi aktif oksijen türlerinin yol açtığı protein hasarı; amino asit oksidasyonu, deaminasyon ve dekarboksilasyon gibi mekanizmalarla meydana gelir. Bazı aminoasit rezidüleri oksidatif saldırıya karşı daha hassastır, proteinlerin serbest radikal üreten sistemlere maruz kaldığında, amino asit yan zincirlerinin değişikliğe uğraması sonucunda tersiyer yapısal değişiklikler meydana gelir (95).

Doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitler serbest radikallerle daha kolay reaksiyona girdiği için, doymamış bağ ve sülfür içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallere daha duyarlıdır, özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur. İmmünglobülin G ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapısı, dolayısıyla fonksiyonları bozulur (76).

Proteinlerde yapısal değişikliklere yol açan başlıca moleküler mekanizmalar protein karbonil gruplarının oluşumu, metal katalizli protein oksidasyonu, protein tiyol gruplarının kaybı, nitrotirozin oluşumu olarak sıralanabilir. Serbest radikallerin neden olduğu, proteinlerdeki tiyol (-SH) gruplarının oksidasyonu, protein oksidasyonunun en erken gözlenebilen belirtisidir (96).

Reaktif oksijen türlerinin proteine doğrudan saldırması sonucunda protein karbonilleri dahil olmak üzere modifiye proteinler; karboksi metil ve karboksi etil lizinler dahil olmak üzere modifiye aminoasitler ortaya çıkar.

Protein hasarını ölçmekte en çok kullanılan yöntem karbonil assay yöntemidir. (C:O) Karboniller aldehit ve ketonları karakterize eder ve metal katalizörlü oksidasyonun hassas bir göstergesidir (97).

2.3.4.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere Etkileri

Hücre içinde hidroksil radikali deoksiriboz ve bazlarla reaksiyona girerek değişikliklere neden olur. Hidrojen peroksitte membranları kolayca geçerek hücre çekirdeğinde DNA hasarına, sonuçta hücre disfonksiyonu ve hücre ölümüne neden olur (72).

Hidroksil radikalının DNA'ya etkisi sonucunda bazı karakteristik ürünler oluşur; bunların en iyi bilineni 8-hidroksi-2-deoksi-guanozin'dir (8-OHdG) (98).

2.1.4.4. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucunda hidrojen peroksid, peroksidler ve okzoaldehidler meydana gelir.

2.3.5. Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Hücrelerde ve ekstrasellüler sıvıda sitotoksik oksijen radikallerini zararsız duruma getirmeye çalışan antioksidan savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar normal biyokimyasal olaylar sırasında az miktarda oluşan radikalleri nötralize edebilir. Ancak hiperoksi, iske-mi-reperfüzyon olayı sonrası ya da tütün dumanı, asbest gibi ksenobiyotiklere maruz kalma ve bu radikalleri bol miktarda oluşturan aktive nötrofiller ile diğer fagositlerin dokuda toplanması gibi durumlarda oksidan/antioksidan denge bozulursa antioksidan mekanizmalar tükenir. Sonuçta hücre zedelenmesi ve hücre ölümüne yol açar (82).

Oksidasyona karşı savunmada önemli rol oynayan enzimler arasında süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz yer alır. Bunların ölçümü spektrofotometre kullanılarak ölçülebilir.

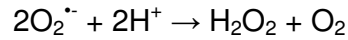
Antioksidan savunma ise total antioksidan savunmayı ya da antioksidan savunmada etkili olan bileşenlerin ölçümü yoluyla tespit edilebilir. Total antioksidan savunma, ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) veya FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) testleriyle ölçülebilir: ORAC testi, hidroksil ya da peroksil radikali saldırısına karşı antioksidanlar tarafından sağlanan korumayı ölçer. FRAP testi ise kolorimetrik esasa dayalı olarak numunedeki total redüktan kapasiteyi

ölçer. ORAC ve FRAP testlerinde ürik asit, C vitamini, E vitamini, bilirubin gibi bileşenlerin toplamı ölçülür (99).

2.3.5.1. Antioksidan Enzimler

Antioksidan savunma enzimleri sağlıklı aerobik yaşam için zorunludur. Başlıca antioksidan savunma enzimleri Süperoksid dismutaz (SOD), Katalaz, Glutasyon peroksidaz, Glutasyon redüktaz, Glukoz 6 fosfat dehidrogenazdır. Bu enzimler serbest oksijen radikallerini daha az toksik maddelere dönüştürürler (3).

Süperoksit Dismutaz (SOD) enzimi süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir:

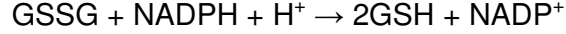
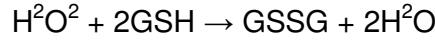


Sitozolde bulunan Cu-Zn SOD ve mitokondride bulunan Mn-SOD olmak üzere iki tür izoenzimi vardır (70) .

Süperoksit radikali ve SOD arasındaki dengenin, pek çok hastalıkta özellikle inflamatuvar hastalıklar, iskemi ve perfüzyon hasarı, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi hastalıklarda rolü bulunduğu anlaşılmıştır (100).

Katalaz ; hidrojen peroksiti suya ve oksijene parçalar. Esas olarak peroksizomlarda, daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda bulunur.

Glutasyon Peroksidaz, glutasyonu oksidlerken hidrojen peroksidi suya dönüştürür. Oksidlenmiş glutasyonun (GSSG), indirgenmiş (aktif) glutatyon (GSH) çevrilmesi glutasyon redüktaz enzimi tarafından yapılır (73).



2.3.5.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Enzimatik olmayan antioksidanlar; serbest radikalleri, radikal olmayan ve toksik olmayan moleküllere dönüştüren serbest radikal toplayıcılarıdır. Çoğu serbest radikal toplayıcısı, serbest radikalleri, bir hidrojen atomu vererek serbest radikali nötralize eden antioksidan bileşiklerdir. Dolayısıyla antioksidanlar, serbest radikalleri indirgerler ve kendileri de oksidize olurlar. Besinlerdeki serbest radikal toplayıcılarının (E vitamini, askorbik asit, karotenoidler ve flavonoidler) yanı sıra, endojen olarak üretilen serbest radikal toplayıcıları (ürük asit, melatonin, koenzim Q) da bulunmaktadır (66).

2.3.5.2.1. A Vitamini

Karotenoidler; Vitamin A'nın prekürsoru olan beta karoten ve benzeri bileşiklere verilen isimdir. 600'ün üstünde karotenoid türü tanımlanmıştır (101).

Besinler içinde çeşitli vitamerler ve prekürsörler halinde bulunur. Vitamerlerin vücutta en yaygın olanı retinol (A1 vitamini)'dir. Bu madde kimyaca, izopren birimlerinden oluşan doymamış bir alifatik zincirin ucunda B-iyonon (sikloheksenil) halkası içeren ve yağda çözünen bir primer alkoldür.

A vitamini insanda ve diğer memelilerde, birçok dokuların normal şekilde çalışabilmesi ve gelişebilmesi için gereklidir. Özellikle görme, üreme, epitelin farklılaşmış şekilde kalması, ekzokrin bez salgısı ve mukus salgılanması gibi fizyolojik fonksiyonlarda önemli rol oynar (102).

A vitamini eksikliğine en duyarlı hücreler, gözyaşı bezlerinin ve korneanın epitel hücreleridir. Bu vitaminin eksikliğinde adı geçen bu hücreler kururlar ve keratinize olurlar. Sonuçta kserofitalmi ve daha ileri dönemde korneanın yumuşaması (kseroftalmi) nedeniyle delinme olur, körlükle sonuçlanır.

B-karoten vücutta A vitamini prekürsörü olması yanında hücre düzeyinde antioksidan etkinlik de gösterir; lipitlerin peroksidasyonunu engeller. Yağda Çözünür olması nedeniyle bu etkisini sitoplazmadan daha çok lipit fazı antioksidanı olarak hücrenin ve subsellüler yapıların membranında gösterir. Singlet oksijeni inaktif oksijene indirger. Ateroskleroz gelişmesinde damar çeperindeki hücrelerde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksitlenmesinin artmasının rol oynadığı bilindiğinden, beta-karoten tedavisinin LDL'yi oksidasyona karşı koruma ve aterosklerotik olayları önleme bakımından etkinliği de araştırılmıştır; fakat belirgin bir koruyucu etki saptanmamıştır (82).

2.3.5.2.2. E Vitamini

E Vitamini, (α -tokoferol); çok güçlü bir antioksidandır. Hücre membran fosfolipitlerinde bulunan poliansature yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Vitami E, süperoksit ve hidroksit radikallerini, singlet oksijen, lipit peroksit radikallerini ve diğer radikalleri indirger. Zincir kırıcı antioksidandır (66), kan glukozunu ve lipid peroksidasyonunu azaltır (103).

Vitamin E ile glutatyon peroksidaz, serbest radikallere karşı tamamlayıcı etki gösterirler. Glutatyon peroksidaz, oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırır, Vitamin E ise peroksitlerin sentezini engeller. Ayrıca Vitamin E, selenyum metabolizmasında da önemli rol oynar. Selenyumun

organizmadan kaybını önleyerek veya aktif şekilde tutarak vücudun selenyum ihtiyacını azaltır (66).

2.3.5.2.3. C Vitamini

Vitamin C (askorbik asit), su da çözünür ve plazma ve hücre membranlarında bulunabilen güçlü bir antioksidandır (104).

Vitamin C'nin bilinen bütün fizyolojik ve biyokimyasal etkileri, elektron vericisi olmasından kaynaklanır. Elektronlarını vererek, diğer bileşiklerin oksidize olmasını engellediği için, Vitamin C, antioksidandır. Süperoksit radikali ve hidroksil radikali ile reaksiyona girerek onları ortamdaki temizler. Kollajen sentezinde lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir (105). Vitamin C, organizmada bir çok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici ajan olarak görev yapar. Tirozinden epinefrin sentezlenmesi sırasında dopamin betahidroksilaz basamağında görev alır. Tirozin yıkımında p-hidroksi fenil pruvatın homogentizate oksidasyonunda rol alır. Safra asitlerinin sentezindeki 7-alfa-hidroksilaz basamağında rol alır. Lizinden karnitin sentezinde görevlidir.

Askorbik asit, antioksidan etkisinin yanında oksidan etki de gösterir. Demirin emilimindeki enzimatik olmayan bir yol ile, indirgeyici olarak rolü vardır; midede ferri demiri, ferro demire indirger (106); immünite ve yara iyileşmesinde etkilidir. Proteine bağlı, ferrik demiri

uzaklařtırarak ya da dođrudan ferrik demiri indirgeyerek fenton reaksiyonunda dođrudan hidrojen peroksit ile etkileřmeye ve sonunda hidroksil radikali oluřturmaya uygun ferro demire dđnűřtűrűr. Bu ۆzelliđinden dolayı vitamin C, serbest radikal reaksiyonlarının ۆnemli bir katalisti veya prooksidan olarak da deđerlendirilir.

2.3.5.2.4. Glutatyon (GSH)

Antioksidan ve indirgeyici bir ajan olan glutatyon, organizmada peroksidaz aracılı peroksitlerin katabolize edilmesi, hűcresel tiyol ve redoks potansiyelinin dűzenlenmesi, bir nۆrotransmitter veya imműnofarmakolojik tiyol gۆrevi ۆstlenerek endokrin ve imműn sistem arasındaki etkileřimin sađlanması, transkripsiyon faktۆrlerinin ekspresyonunu artırarak strese cevabın aktivasyonu gibi gۆrevler ۆstlenir (107).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Bilimsel araştırma projeleri birimi (01/2007-02 Gazi Üniv. BAP) tarafından desteklenen bu tez çalışması Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı Obezite Polikliniği ile Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Biyokimyasal tetkikler Merkez Biyokimya laboratuvarında, Abbott Architect 16000 otoanalizör ile çalışılmıştır. A, E, C vitaminleri ve MDA, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Laboratuvarında, Thermofinnigan yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazında çalışılmıştır.

Çalışmamıza 2007-2008 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı Obezite Polikliniğine başvuran 21 obez kadın olgu ile 7 tane sağlıklı gönüllü kadın kontrol grubu alındı.

Obezitenin değerlendirilmesinde vucut kitle indeksi (VKİ) değerleri esas alındı. Obez hasta grubunda $VKİ > 33 \text{ kg/m}^2$ ve yaş ortalaması 42 ± 9 yıl idi. Hastalarda diyabet, kardiyovasküler hastalık, endokrin, hematolojik, karaciğer, böbrek veya herhangi bir infeksiyöz hastalık öyküsü ve sigara içimi öyküsü mevcut değildi. Obez hasta gruplarında düşük kalorili diyet, egzersiz, ilaç tedavisi (Sibutramin 10mgr, 1x1, Orlistat 120mgr, 3x1) protokollerinden önce ve protokollerden 3 ay sonra olmak üzere iki kez kan serum ve plazma numunesi alınarak

biyokimyasal tetkikler, oksidatif stres belirteçleri ve antioksidan savunma sistemi belirteçleri bakıldı.

Kontrol grubunda VKİ değeri $24,8 \pm 1,4$ ve yaş ortalaması $38,9 \pm 1,8$ yıl idi. Tüm bireylerde diyabet, kardiyovasküler hastalık, endokrin, hematolojik, karaciğer, böbrek veya herhangi bir infeksiyöz hastalık öyküsü ve sigara içimi öyküsü mevcut değildi. Sağlıklı gönüllülerden araştırma boyunca sadece bir kez kan alınarak biyokimyasal tetkikler, oksidatif stres belirteçleri ve antioksidan savunma sistemi belirteçleri bakıldı.

Kan örnekleri; serum, EDTA'lı plazma ve lityum heparinli tüplere alındı. Tam kan örnekleri $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Süpernatantlar ayrılarak ependorf tüplere alındı ve deney yapılana kadar -86°C 'de bekletildi. Obez hastalarda ve gönüllü kontrol grubunda, en az 12 saatlik açlığı takiben kan örnekleri alınarak serum trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL bakıldı. Aynı zamanda serum malondialdehit, total tiyol içeriği, total hidroperoksit, total antioksidan kapasite, vitamin A, vitamin E, vitamin C ve plazma 3-nitrotirozin, seviyeleri ölçüldü.

Deney Grupları :

Grup I : Kontrol grubu (gönüllü, sağlıklı, obez olmayan)

PROTOKOL 1 (DE)

Grup II : Obez grubu (Diyet+Egzersiz tedavisi öncesi)

Grup III: Düşük kalorili diyet+ Egzersiz grubu

PROTOKOL 2 (DES)

Grup II : Obez grubu (Düşük kalorili diyet+Egzersiz+ Sibutramin
(10mgr, 1x1) tedavi öncesi)

Grup III : Düşük kalorili diyet+Egzersiz+ Sibutramin (10mgr, 1x1)

PROTOKOL 3 (DEO)

Grup II : Obez grubu (Düşük kalorili diyet+ Egzersiz+ Orlistat
120mgr, 3x1 grubu tedavi öncesi)

Grup III : Düşük kalorili diyet+ Egzersiz+ Orlistat (120mgr, 3x1)

3.1. Kullanılan Gereçler

- Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) (ThermoFinnigan)
- Ultraviyole (UV) dedektör (ThermoFinnigan)
- Elektrokimyasal (EC) dedektör (ThermoFinnigan)

- Kolonlar (C18 ters faz kolonları)
- Masa üstü normal ve soğutmalı santrifüj (BHG Hermle Z 323 K ve Damon IEC, B-20 A soğutmalı)
- Hassas Terazı (Shimadzu A X 200)
- Homojenizatör (Virtis-virtisheur)
- Vortex (Heidolph Reax 2000)
- pH metre (Jenway 3510)
- Su Banyosu (Benmari) (P-D Industriegesellschaft mbH, Typ WB 20)
- Micro plak okuyucu (Bio-Tek ELX800)
- Derin dondurucu (Sanyo)
- Manyetik karıştırıcı
- Otomatik pipetler (Eppendorf, Scorex)
- Eppendorf tüpleri, kapaklı özel hidroliz tüpleri, cam malzemeler ve biyokimyasal analizler için gerekli diğer malzemeler.

3.2. Yöntemlerin Uygulanması

3.2.1. A ve E Vitamini Çalışması

3.2.1.1. Numune ve Standart Hazırlama

250 µl Standart üzerine 50 µl Internal Standart eklendi. Bu karışımın üzerine 250 µl Seyreltme Çözeltisi, daha sonra da 250 µl çöktürme çözeltisi eklenerek hazırlandı.

250 µl serum ya da kontrol üzerine 50 µl internal standart eklendi. Daha sonra bu karışım 500 µl çöktürme çözeltisi ile santrifüj edildi.

Hazırlanan tüm karışımlar kısa bir süre vortexte karıştırıldı. Daha sonra 30 dakika boyunca 2-8°C' de bekletildi, ve 10.000 rpm devirde 2 dakika santrifüj edildi. Bu karışımlardan 100 µl süpernatantlar alınarak yüksek performanslı sıvı kromatografisi sistemine enjekte edildi.

3.2.1.2. Vitamin A ve E için HPLC çalışma koşulları ve sistem parametreleri

Tablo 6 : Vitamin A ve E için HPLC çalışma koşulları ve sistem parametreleri

Kolon materyali	Nucleosil C ₁₈ 10 µm
Kolon boyutu	125 mm x 4 mm
Akış hızı (Debi)	0,8 ml/dakika
UV dedektörü	Vitamin A: 325nm, Vitamin E: 300 nm
İnjektör hacmi	100 µl
Çalışma süresi	15 dakika
Sıcaklık	30° C

3.2.2. C Vitamini Çalışması

3.2.2.1. Numune hazırlama:

1,5 ml lik reaksiyon tüpünün içerisine 200 µl numune kalibratör ya da kontrol pipetlendi. Üzerlerine 200 µl çöktürme çözeltisi eklendi. Tüpler vortexle karıştırıldıktan sonra 10 dakika 2-8°C'de bekletildi ve 10.000 rpm devirde 10 dakika santrifüj edildi. Daha sonra 20 µl süpernatant alınarak yüksek performanslı sıvı kromatografi sistemine enjekte edildi.

3.2.2.2. Vitamin C için HPLC çalışma koşulları ve sistem parametreleri

Tablo 7 : Vitamin C için HPLC çalışma koşulları ve sistem parametreleri

Kolon materyali	Bischoff Prontosil AQ, 5 µm
Kolon boyutu	125 mm x 4 mm
Akış hızı (debi)	0,75 ml/dakika
UV dedektörü	254 nm
İnjesiyon hacmi	20 µl
Çalışma süresi	12 dakika
Sıcaklık	30° C

3.2.3. Malondialdehit çalışması

3.2.3.1. Numune hazırlama:

1.5 ml lik reaksiyon tüpünün içerisine 20 µl numune, 20 µl kalibratör, 20 µl kontrol çözelti pipetlendi. Üzerlerine 1 ml derivatizasyon çözeltisi eklendi. Tüpler 15 saniye vortexle karıştırıldıktan sonra, 60 dakika 95°C'deki su banyosunda inkübe edildi. Daha sonra numuneler, 2-8°C'ye kadar soğutuldu ve 10.000 g devirde 5 dakika süreyle santrifüj edildi. Daha sonra 500 µl süpernatant ile 500 µl reaksiyon çözeltisi karıştırıldı. Daha sonra 20 µl süpernatant alınarak yüksek performanslı sıvı kromatografi sistemine enjekte edildi.

3.2.3.2. MDA için HPLC çalışma koşulları ve sistem parametreleri

Tablo 8 : MDA için HPLC çalışma koşulları ve sistem parametreleri

Kolon materyali	Bischoff Prontosil Eurobond, 5 µm
Kolon boyutu	125 mm x 4 mm
Akış hızı (debi)	0,8-1,0 ml/dakika
Floresan dedektörü	Excitation 515 nm Emission 553 nm
İnjesiyon hacmi	20 µl
Çalışma süresi	4 dakika
Sıcaklık	30° C

3.2.4. Plazma nitrotirozin alışması

Plazma 3-Nitrotirozin tayini, Hycult ELISA (Hycult biotechnology b.v. The Netherlands) kiti ile gerçekleştirilmiştir. Deney kit prosedürü esas alınarak yapıldı. Nitrotirozin seviyeleri 2-1500 nM lık standart grafiğine göre hesaplanmıştır.

3.2.5. Total antioksidan kapasite (FRAP; Ferric reducing antioxidant power assay) alışılması

3.2.5.1. Deneyde kullanılan reaktifler:

300 mM Asetat tamponu (pH: 3,6) 3,1 g sodyum asetat trihidrat 16 ml glasiyal asetik asit içersinde çözöldükten sonra toplam hacim 1 lt olacak şekilde distile su eklenir.

10 mM 2,4,6-tripiridil-s-triazin (TPTZ) 40 mM HCl içersinde çözölerek hazırlanır. 20 mM Demir-3-klorür distile su içersinde çözölerek hazırlanır. FRAP ÇÖZELTİSİ: 10:1:1 oranlarında sırası ile asetat tamponu, TPTZ ve demir-3-klorür eklenerek hazırlanır.

3.2.5.2. Standart hazırlanışı

0; 125; 250; 500 µM seri dilüsyonla demir sülfat 7-hidrat çözeltisi standart olarak kullanıldı.

3.2.5.3. Deneyin yapılışı

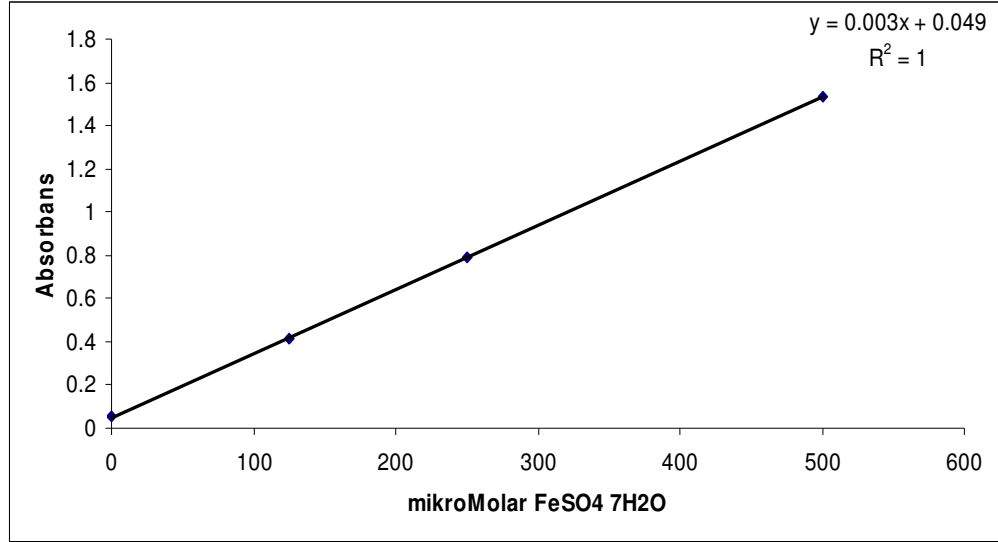
Serum Total antioksidan kapasite (FRAP; Ferric reducing antioxidant power assay) düzeyleri Benzie ve arkadaşlarının tarif ettiği yöntemle (108) göre tayin edildi. Deneyin yapılışı aşağıdaki Tablo-10'da özetlenmiştir.

Tablo 9 : Total antioksidan kapasite (FRAP; Ferric reducing antioxidant power assay) deneyinin yapılışı

	KÖR	STANDART	NUMUNE
SERUM	-	-	30 µl
STANDART	-	30 µl	-
DİSTİLE SU	30 µl	-	-
FRAP ÇÖZELTİSİ	180 µl	180 µl	180 µl
Sırasıyla standart, serum ve FRAP çözeltisi eklendikten sonra 0. dakikada plak hızlıca 593 nm de okutulur. Okuma işlemi bittikten sonra 5 dakika inkübasyonu takiben, 5. dakikada da okuma işlemi 593 nm de tekrarlanır.			

3.2.5.4. Serum total antioksidan kapasite (FRAP; Ferric reducing antioxidant power assay) seviyelerinin hesaplanması

Serum total antioksidan kapasite seviyeleri demir sülfat 7-hidrat (0-500 µM) standart grafiğinden hesaplanır.



**Şekil 8 : Serum Total Antioksidan Kapasite Seviyeleri
Demir Sülfat 7-Hidrat (0-500 µM) Standart Grafiği**

Total antioksidan kapasite (µmol/l) = [Abs 5.dk – Abs 0.dk (numune)]
/[Abs 5.dk – Abs 0.dk (standart)] x Standart FRAP değeri µM. Sonuçlar
µM. FRAP değeri (value) olarak hesaplanmıştır.

3.2.6. Total Tiyoil Çalışılması

3.2.6.1. Deneyde kullanılan reaktifler

0,01 M 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoik asit), (DTNB; Ellman's reagent) saf metanol içersinde hazırlandı. 0,2 M Tris tamponu (pH:8,2), (TRIS-EDTA); 12,1 g Tris bir miktar deiyonize suda çözüldükten sonra, üzerine 50 ml 0,2 M Etilendiamintetraasetikasit-2-sodyum tuzu (EDTA

Na₂) ilave edilir. PH:8,2' ye 1 N HCl ile ayarlandıktan sonra, deiyonize su ile 500 ml' ye tamamlanır.

3.2.6.2. Deneyin yapılışı

Serum tiyol düzeyleri Sedlak ve arkadaşlarının (109) tarif ettiği yönetime göre tayin edildi. Deneyin yapılışı Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 10 : Serum Total Tiyol Düzeyi deneyinin yapılışı

	KÖR	NUMUNE
SERUM	-	250 µl
DİSTİLE SU	250 µl	-
TRİS-EDTA (pH:8,2)	750 µl	750 µl
DTNB	50 µl	50 µl
SAF METANOL	3950 µl	3950 µl
Numune ve körü içeren tüpler 15 dakika, karanlıkta ve her 5 dakikada vorteksenerek bekletilir. Süre sonunda 15 dakika, 3000 g' de santrifüj edilen tüpler 412 nm' de köre karşı mikro plak okuyucuda okutulur.		

3.2.6.3. Serum total tiyol seviyelerinin hesaplanması

5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoik acid) için 412 nm' de molar absorpsiyon katsayısı (ϵ_{412nm} :13100 M⁻¹ cm⁻¹) olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar µmol/litre olarak hesaplanmıştır.

3.2.7. Total hidroperoksit çalışması

3.2.7.1. Deneyde kullanılan reaktifler:

FOX-2 çözeltisi : 100 μM xylonol orange, 250 μM Amonyum-ferröz sülfat, %90 Metanol (HPLC grade), 4 mM Bütillenmiş hidroksitoluen, 25 mM Sülfirik asit.

3.2.7.2. Deneyin yapılışı

50 μl serum, 950 μl FOX-2 çözeltisi ile 1,5 ml lik mikrosantrifüj tüpü içersinde karanlıkta 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda serum içermeyen kör tüpüne karşı örnekler 560 nm de mikropalak okuyucuda okutuldu.

3.2.7.3. Total hidroperoksit seviyelerinin hesaplanması

Xylonol orange ile ferik demir arasında oluşan mavi-mor renkli kompleks için 560 nm' de molar absorbsiyon katsayısı ($\epsilon_{560\text{nm}}:1,5 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar $\mu\text{mol/litre}$ olarak hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Tüm gruplara ait serum örneklerinde total kolesterol (mg/dl), trigliserit (mg/dl), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL, mg/dl), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL,mg/dl), vitamin A (µg/l), Vitamin E(mg/l), Vitamin C(mg/l), total antioksidan kapasite (Ferrous reducing antioxidant power; FRAP, µmol/l), malondialdehit (nmol/l), total tiyol düzeyi (µmol/l), total hidroperoksit düzeyi (µmol/l), 3-nitrotirozin (nmol/l), düzeyleri ölçüldü. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SigmaStat 3.5 istatistik paket programı ile yapılmıştır. Değerlendirmede unpaired t-test ve paired t-test kullanılmıştır. İstatistiksel olarak $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Kontrol grubunun ve hastaların tedavi öncesindeki klinik test sonuçları Tablo-12'de verilmiştir.

Tablo 12 : Kontrol ve Obez Grupların Tedavi Öncesi Klinik Karakteristikleri
(DE: Diyet Egzersiz; DES:Diyet+Egzersiz+sibutramin; DEO: Diyet+Egzersiz+Orlistat)

	Kontrol	Protokol I (DE)	Protokol II (DES)	Protokol III (DEO)
AKŞ (mg/dl)	83,86±4,5	89,86±8,5	97,2±2,5	98,6±10,2
AST (U/L)	22±12,1	21,72±3,7	14,2±2,8	22±5,3
ALT (U/L)	22,58±21,6	25,15±12,2	15,4±3,6	28±9,5
GGT (U/L)	13,86±6,8	23±9,6	16,6±6	30,34±11
ALP (U/L)	62,86±8,7	78,17±22,9	72,8±19,4	83,84±16,5
BUN (mg/dl)	11,43±2,8	11±4	11,6±1,6	8,17±1,8
Kreatinin (mg/dl)	0,81±0,1	0,83±0,1	0,82±0,1	0,75±0,1
Na (mmol/L)	144,86±2,4	140,88±1	139,8±2,7	141±1,8
K (mmol/L)	4,15±0,4	4,58±0,4	4,44±0,5	4,35±0,4
Ca (mmol/L)	8,98±0,4	9,49±0,4	9,48±0,3	8,72±1,6
P ((mg/dl)	3,48±0,7	3,46±0,6	3,16±0,7	3,47±0,3
Albümin (g/dl)	4,89±0,3	4,69±0,3	4,52±0,4	4,57±0,2
Hbg (g/dL)	13,06±0,9	14,46±0,4	13,66±1,1	13,84±1,6
Hct (%)	39,83±2,6	43,16±0,9	41,7±2,1	41,97±4,5
Plt (x1000/µL)	228,86±19,6	279,63±126	360,8±65,8	353±85,3
BK (x1000/µL)	5,85±1,2	5,95±33	6,88±1,9	8,3±2,5

Düşük kalorili diyet + egzersiz protokolü grubuna ait istatistiksel sonuçlar “ortalama ± S.E.M.” olarak Tablo 13 ve Tablo 14’de sunulmuştur. Düşük kalorili diyet + egzersiz + Sibutraminle tedavi grubuna ait istatistiksel sonuçlar “ortalama ± S.E.M.” olarak Tablo 15 ve Tablo 16’da sunulmuştur. Düşük kalorili diyet + egzersiz + Orlistatla tedavi grubuna ait istatistiksel sonuçlar ortalama±S.E.M. olarak Tablo 17 veTablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 13 : Vücut Kitle İndeksi, Lipid profili, Vitamin Değerleri, Oksidatif stres ve antioksidan parametrelere ilişkin sonuçlar; ortalama $\pm$ S.E.M

PROTOKOL 1. Düşük Kalorili Diyet+Egzersiz Tedavi Grubuna Ait

	Sağlıklı Kontrol Grup I n=7	Obez Tedavi öncesi Grup II n=7	Düşük Kalorili Diyet, Egzersiz Tedavi Sonrası Grup III n=7
V.K.İ (kg/m²)	24,8 $\pm$ 1,4	42,3 $\pm$ 1,5 ^c	34,6 $\pm$ 1,7 ^{b, f}
Trigliserit (mg/dl)	68 $\pm$ 6	163 $\pm$ 17 ^c	108 $\pm$ 10 ^e
T.kolesterol(mg/dl)	178 $\pm$ 8	220 $\pm$ 10 ^a	174 $\pm$ 15 ^d
LDL (mg/dl)	101 $\pm$ 4	120 $\pm$ 12	101 $\pm$ 7
HDL (mg/dl)	65 $\pm$ 5	41 $\pm$ 5 ^b	45 $\pm$ 3 ^a
Vitamin A(μg/l)	351 $\pm$ 24	525 $\pm$ 34 ^c	322 $\pm$ 21 ^f
Vitamin E (mg/l)	7,2 $\pm$ 0,4	9,1 $\pm$ 0,7 ^a	7,5 $\pm$ 0,6 ^d
Vitamin C (mg/l)	12 $\pm$ 1	37 $\pm$ 4,5 ^c	13 $\pm$ 1,3 ^f
FRAP (μmol/l)	560 $\pm$ 21	508 $\pm$ 23	522 $\pm$ 23
MDA (nmol/l)	1,21 $\pm$ 0,05	2,09 $\pm$ 0,48	3,27 $\pm$ 1,1
Total hidroperoksit (μmol/l)	220,70 $\pm$ 8,8	207,33 $\pm$ 34,7	381,55 $\pm$ 47,9 ^{b, d}
Total tiyol (μmol/l)	460,80 $\pm$ 21	372,65 $\pm$ 48,8	270,58 $\pm$ 85,27
3-nitrotirozin (nmol/l)	122,94 $\pm$ 6,74	156,04 $\pm$ 4,07 ^b	155,29 $\pm$ 10,9 ^a

^ap<0,05; ^bp<0,01; ^cp<0,001 vs. Kontrol

^dP<0,05; ^ep<0,01; ^fp<0,001 vs. Tedavi öncesi obez.

**Tablo 14 : Grup I – Grup II ve Grup I – Grup III arasında *unpaired t–test*,
Grup II – Grup III arasında *paired t-test* sonuçlarından elde edilen p değerleri**

PROTOKOL 1. Düşük Kalorili Diyet+Egzersiz tedavisi.

	Grup I – Grup II	Grup I- Grup III	Grup II – Grup III
V,K,i (kg/m²)	p<0,001	p=0,006	p<0,001
Trigliserit (mg/dl)	p<0,001	p=0,071	p=0,01
T,kolesterol(mg/dl)	p=0,045	p=0,967	p=0,027
LDL (mg/dl)	p=0,206	p=0,378	p=0,402
HDL (mg/dl)	p=0,003	p=0,014	p=0,802
Vitamin A(µg/l)	p<0,001	p=0,731	p<0,001
Vitamin E (mg/l)	p=0,05	p=0,470	p=0,02
Vitamin C (mg/l)	p<0,001	p=0,965	p<0,001
FRAP (µmol/l)	p=0,261	p=0,320	p=0,280
MDA (nmol/l)	p=0,093	p=0,120	p=0,341
Total hidroperoksit (µmol/l)	p=0,716	p=0,01	p=0,012
Total tiyol (µmol/l)	p=0,123	p=0,095	p=0,319
3-nitrotirozin (nmol/l)	p=0,007	p=0,016	p=0,959

Tablo 15 : Vücut Kitle İndeksi, Lipid profili, Vitamin Değerleri ve Oksidatif stres ve antioksidan parametrelere ilişkin sonuçlar, ortalama $\pm$ S.E.M.

PROTOKOL 2. Düşük Kalorili Diyet+Egzersiz+Sibutramin tedavi grubuna ait

	Sağlıklı Kontrol Grup I n=7	Obez Tedavi öncesi Grup II n=7	Obez Tedavi sonrası Grup III n=7
V.K.İ (kg/m²)	24,8 $\pm$ 1,4	43,6 $\pm$ 1 ^c	31,2, $\pm$ 1,8 ^{a, f}
Trigliserit (mg/dl)	68 $\pm$ 6	158 $\pm$ 31 ^a	101 $\pm$ 15 ^a
T.kolesterol(mg/dl)	178 $\pm$ 8	216 $\pm$ 7 ^a	164 $\pm$ 15 ^e
LDL (mg/dl)	101 $\pm$ 4	114 $\pm$ 16	100 $\pm$ 13
HDL (mg/dl)	65 $\pm$ 5	44 $\pm$ 2 ^b	44 $\pm$ 3 ^b
Vitamin A(μg/l)	351 $\pm$ 24	424 $\pm$ 29	323 $\pm$ 14 ^d
Vitamin E (mg/l)	7,2 $\pm$ 0,4	8,2 $\pm$ 0,8 ^a	6,2 $\pm$ 1,6 ^e
Vitamin C (mg/l)	12 $\pm$ 1	32 $\pm$ 6 ^b	14 $\pm$ 2 ^e
FRAP (μmol/l)	560 $\pm$ 21	502 $\pm$ 37	486 $\pm$ 30
MDA (nmol/l)	1,21 $\pm$ 0,05	1,77 $\pm$ 0,6	2,86 $\pm$ 1,04
Total hidroperoksit (μmol/l)	220,70 $\pm$ 8,8	243,47 $\pm$ 33,6	362,4 $\pm$ 24,06 ^{b, d}
Total tiyol (μmol/l)	460,80 $\pm$ 21	372,65 $\pm$ 85,6	268,82 $\pm$ 67,4
3-nitrotirozin (nmol/l)	122,94 $\pm$ 6,74	187,55 $\pm$ 11,04 ^a	162,60 $\pm$ 6,32 ^{b, d}

^ap<0,05; ^bp<0,01; ^cp<0,001 vs. Kontrol

^dP<0,05; ^ep<0,01; ^fp<0,001 vs. Tedavi öncesi obez.

**Tablo 16 : Grup I – Grup II ve Grup I – Grup III arasında *unpaired t –test*,
Grup II – Grup III arasında *paired t-test* sonuçlarından elde edilen p değerleri**

PROTOKOL 2. Düşük Kalorili Diyet+Egzersiz+Sibutramin tedavisi.

	Grup I – Grup II	Grup I- Grup III	Grup II – Grup III
V.K.İ (kg/m²)	p<0,001	p=0,015	p<0,001
Trigliserit (mg/dl)	p=0,015	p=0,015	p=0,142
T.kolesterol(mg/dl)	p=0,05	p=0,627	p=0,008
LDL (mg/dl)	p=0,667	p=0,380	p=0,508
HDL (mg/dl)	p=0,002	p=0,002	p=1
Vitamin A(µg/l)	p=0,094	p=0,675	p=0,017
Vitamin E (mg/l)	p=0,042	p=0,610	p=0,011
Vitamin C (mg/l)	p=0,003	p=0,928	p=0,008
FRAP (µmol/l)	p=0,215	p=0,440	p=0,110
MDA (nmol/l)	p=0,393	p=0,233	p=0,388
Total hidroperoksit (µmol/l)	p=0,525	p=0,002	p=0,014
Total tiyol (µmol/l)	p=0,337	p=0,134	p=0,360
3-nitrotirozin (nmol/l)	p=0,014	p=0,009	p=0,012

Tablo 17 : Vücut Kitle İndeksi, Lipid profili, Vitamin Değerleri, Oksidatif stres ve Antioksidan parametrelere ilişkin sonuçlar; ortalama $\pm$ S.E.M.

PROTOKOL 3. Düşük Kalorili Diyet+Egzersiz+Orlistatla Tedavisi

	Sağlıklı Kontrol Grup I n=7	Obez Tedavi Öncesi Grup II n=7	Obez Tedavi Sonrası Grup III n=7
V.K.İ (kg/m²)	24,8 $\pm$ 1,4	41,35 $\pm$ 1,5 ^c	35,58 $\pm$ 1,54 ^{c, d}
Trigliserit (mg/dl)	68,0 $\pm$ 6,0	147,50 $\pm$ 10,14 ^b	111,20 $\pm$ 8,0 ^{b, d}
T.kolesterol(mg/dl)	178,0 $\pm$ 8,0	187,30 $\pm$ 18,02	193,16 $\pm$ 18,85
LDL (mg/dl)	101,0 $\pm$ 4,0	125,30 $\pm$ 9,26 ^a	117,80 $\pm$ 11,21
HDL (mg/dl)	65,0 $\pm$ 5,0	48,00 $\pm$ 3,67 ^a	44,80 $\pm$ 3,45 ^b
Vitamin A(μg/l)	351,0 $\pm$ 24,0	454,50 $\pm$ 42,13 ^a	306,00 $\pm$ 11,97 ^e
Vitamin E (mg/l)	7,2 $\pm$ 0,4	8,26 $\pm$ 1,15	7,44 $\pm$ 0,32
Vitamin C (mg/l)	12,0 $\pm$ 1,0	30,60 $\pm$ 5,4 ^b	12,70 $\pm$ 2,07 ^e
FRAP (μmol/l)	560,0 $\pm$ 21,0	523,79 $\pm$ 21	518,59 $\pm$ 28,7
MDA (nmol/l)	1,21 $\pm$ 0,05	1,89 $\pm$ 0,41 ^a	3,89 $\pm$ 0,44 ^{c, d}
Total hidroperoksit (μmol/l)	220,70 $\pm$ 8,8	206,2 $\pm$ 14,5	290,4 $\pm$ 23,7 ^{a, e}
Total tiyol (μmol/l)	460,80 $\pm$ 21	366,50 $\pm$ 33,0 ^a	300,00 $\pm$ 34,0 ^b
3-nitrotirozin (nmol/l)	122,94 $\pm$ 6,74	211,18 $\pm$ 20,64 ^b	247,56 $\pm$ 51,73 ^a

^ap<0,05; ^bp<0,01; ^cp<0,001 vs. Kontrol

^dP<0,05; ^ep<0,01; ^fp<0,001 vs. Tedavi öncesi obez.

Tablo 18 : Grup I - Grup II ve Grup I - Grup III arasında *unpaired t –test*,
Grup II - Grup III arasında *paired t-test* sonuçlarından elde edilen p değerleri.

PROTOKOL 3. Düşük Kalorili Diyet+Egzersiz+Orlistatla Tedavisi

	Grup I – Grup II	Grup I- Grup III	Grup II – Grup III
V.K.i (kg/m ²)	p<0,001	p<0,001	p=0,022
Trigliserit (mg/dl)	p=0,010	p=0,004	p=0,018
T.kolesterol(mg/dl)	p=0,644	p=0,792	p=0,824
LDL (mg/dl)	p=0,033	p=0,159	p=0,615
HDL (mg/dl)	p=0,018	p=0,007	p=0,847
Vitamin A(µg/l)	p=0,050	p=0,524	p=0,005
Vitamin E (mg/l)	p=0,398	p=0,567	p=0,502
Vitamin C (mg/l)	p=0,005	p=0,988	p=0,009
FRAP (µmol/l)	p=0,422	p=0,426	p=0,915
MDA (nmol/l)	p=0,022	p<0,001	p=0,015
Total hidroperoksit (µmol/l)	p=0,409	p=0,023	p=0,010
Total tiyol (µmol/l)	p=0,029	p=0,004	p=0,240
3-nitrotirozin (nmol/l)	p=0,010	p=0,036	p=0,468

4.1. Vücut Kitle İndeksi

Çalışma grubuna dahil edilen sağlıklı kontrol grubuna ait bireylerde vücut kitle indeksi değeri $24,8 \pm 1,4$ olarak bulundu.

Düşük kalorili diyet + egzersiz (DE) grubu tedavi öncesi obez hastalarda vücut kitle indeksi $42,3 \pm 1,5$ olarak saptandı ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. DE grubunda tedavi sonrası vücut kitle indeksi $34,6 \pm 1,7$ olarak hesaplandı. Bu durumda obez bireylerde DE tedavisi sonrası vücut kitle indeksi, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Düşük kalorili diyet + egzersiz + Sibutramin (DES) tedavi grubunda obez hastalarda vücut kitle indeksi tedavi öncesi $43,6 \pm 1,0$ olarak hesaplandı ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. DES tedavi grubunda vücut kitle indeksi tedavi sonrasında $31,2 \pm 1,8$ olarak hesaplandı. Bu durumda obez bireylerde, DES tedavisi sonrası vücut kitle indeksi değerleri tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Düşük kalorili diyet + egzersiz + Orlistat (DEO) tedavi grubunda; obez hastalarda tedavi öncesi vücut kitle indeksi $41,35 \pm 1,5$ olarak bulunmuştur. Buna göre, DEO grubunun tedavi öncesi obez hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında vücut kitle indeksi, anlamlı

derecede yüksek bulunmuştur. DEO grubu tedavi sonrası vücut kitle indeksi $35,58 \pm 1,54$ olarak hesaplandı. Bu durumda obez bireylerde, DEO grubunda tedavi sonrasında vücut kitle indeksi değerleri tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

4.2. Lipit değerleri

4.2.1 Trigliserit Değerleri

Deney grubuna dahil edilen sağlıklı kontrol grubuna ait bireylerde trigliserit düzeyleri $68,00 \pm 6,0$ mg/dl olarak ölçüldü.

DE grubu obez hastalara ait tedavi öncesi trigliserit düzeyleri $163,00 \pm 17,0$ mg/dl olarak ölçüldü. Bu durumda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla obez hasta grubunda trigliserit düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. DE grubunda tedavi sonrası trigliserit düzeyleri $108,00 \pm 10,0$ mg/dl olarak ölçüldü. DE grubunda tedavi sonrasında, tedavi öncesine kıyasla trigliserit ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

DES grubunda tedavi öncesi trigliserit düzeyleri $158,00 \pm 31,0$ mg/dl olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda trigliserit düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. DES grubunda tedavi sonrasında trigliserit düzeyleri

101,00±15,0 mg/dl olarak ölçüldü. Bu sonuca göre, DES grubunda tedavi sonrasında trigliserit değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

DEO grubunda tedavi öncesi trigliserit düzeyleri 147,50±10,14 mg/dl olarak ölçüldü. Bu durumda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla obez hasta grubunda trigliserit düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. DEO grubunda tedavi sonrasında trigliserit düzeyleri 111,20±8,0 mg/dl olarak ölçüldü. Bu sonuca göre obez bireylerde DEO tedavisi sonrasında trigliserit değerlerini tedavi öncesine kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

4.2.2 Total Kolesterol Değerleri

Sağlıklı kontrol grubunda total kolesterol düzeyleri 178,00±8,0 mg/dl olarak ölçüldü. DE grubu hastalara ait tedavi öncesi total kolesterol düzeyleri 220,00±10,0 mg/dl olarak ölçüldü. Bu durumda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla obez hasta grubunda total kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. DE grubunda tedavi sonrası total kolesterol düzeyleri 174,00±15,0 mg/dl olarak ölçüldü. DE grubunda, tedavi sonrası total kolesterol değerleri tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

DES grubunda tedavi öncesi total kolesterol düzeyleri $216,00 \pm 7,0$ mg/dl olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda total kolesterol düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. DES grubunda tedavi sonrasında total kolesterol düzeyleri $164,00 \pm 15,0$ mg/dl olarak ölçüldü. Bu sonuca göre obez bireylerde tedavi öncesine kıyasla, DES grubu tedavi sonrası total kolesterol değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

DEO grubunda tedavi öncesi total kolesterol düzeyleri $187,30 \pm 18,02$ mg/dl olarak ölçüldü. Bu durumda sağlıklı kontrol grubu ile obez hasta grubunun total kolesterol düzeyleri karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. DEO grubunda tedavi sonrasında total kolesterol düzeyleri $193,16 \pm 18,85$ mg/dl olarak ölçüldü. Bu sonuca göre, DEO grubunda tedavi öncesine kıyasla total kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

4.2.3 Düşük Dansiteli Lipoprotein Değerleri (LDL)

Sağlıklı kontrol grubuna ait düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri $101 \pm 4,0$ mg/dl olarak hesaplanmıştır. DE grubu hastalarda tedavi öncesi LDL düzeyleri $120,00 \pm 12,0$ mg/dl olarak hesaplandı. Bu durumda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla obez hasta grubunda LDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DE

grubunda LDL düzeyleri tedavi sonrasında $101,00 \pm 7,0$ mg/dl olarak hesaplandı. DE grubu tedavi sonrası LDL değerlerinde tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

DES grubunda tedavi öncesi LDL düzeyleri $114,00 \pm 16,0$ mg/dl olarak hesaplandı. Bu durumda obez hasta grubunda LDL düzeyleri açısından sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DES grubunda tedavi sonrasında LDL düzeyleri $100,00 \pm 13,0$ mg/dl olarak bulundu. Bu sonuca göre obez bireylerde, DES tedavisi sonrasında LDL değerlerinde tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

DEO grubunda LDL düzeyleri tedavi öncesinde $125,30 \pm 9,26$ mg/dl olarak hesaplandı. Bu durumda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla obez hasta grubunda LDL düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. DEO grubunda tedavi sonrasında LDL düzeyleri $117,80 \pm 11,21$ mg/dl olarak bulundu. Bu sonuca göre obez bireylerde, DEO grubu tedavisi sonrasında LDL değerlerinde tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı anlamlı bir fark bulunmamıştır.

4.2.4 Yüksek Dansiteli Lipoprotein Değerleri (HDL)

Sağlıklı kontrol grubuna ait bireylerde yüksek dansiteli lipoprotein düzeyleri $65,00 \pm 5,0$ mg/dl olarak ölçüldü. DE grubuna ait tedavi

öncesi HDL düzeyleri $41,00 \pm 5,0$ mg/dl olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda HDL düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. DE grubunda tedavi sonrasında HDL $45,00 \pm 3,0$ mg/dl olarak ölçüldü. DE grubunda tedavi öncesine kıyasla HDL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

DES grubunda tedavi öncesi obez hastalarda HDL düzeyleri $44,00 \pm 2,0$ mg/dl olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda HDL düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. DES grubunda tedavi sonrasında HDL $44,00 \pm 3,0$ mg/dl olarak ölçüldü. Bu sonuca göre obez bireylerde tedavi öncesine kıyasla DES tedavisi sonrasında HDL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

DEO grubunda tedavi öncesi HDL düzeyleri $48,00 \pm 3,67$ mg/dl olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda HDL düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur. DEO grubunda tedavi sonrasında HDL düzeyleri $44,80 \pm 3,45$ mg/dl olarak ölçüldü. Bu sonuca göre obez bireylerde DEO grubu tedavi sonrasında tedavi öncesine göre, HDL değerlerinde tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

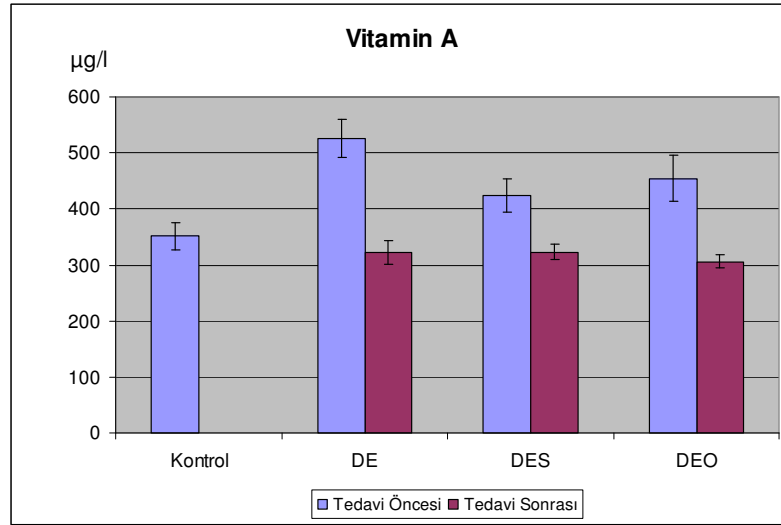
4.3. Vitamin A Değerleri

Sağlıklı kontrol grubuna ait bireylerde Vitamin A düzeyleri $351,00 \pm 24,0$ µg/l olarak ölçüldü. DE grubuna ait tedavi öncesi Vitamin A düzeyleri $525,00 \pm 34,0$ µg/l olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda Vitamin A düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. DE grubunda tedavi sonrası Vitamin A düzeyleri $322,00 \pm 21,0$ µg/l olarak ölçüldü. DE grubunda Vitamin A değerleri, tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

DES grubu hastalarda tedavi öncesi Vitamin A düzeyleri $424,00 \pm 29,0$ µg/l olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda Vitamin A düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. DES tedavisi sonrasında Vitamin A düzeyleri $323,00 \pm 14,0$ µg/l olarak ölçüldü. Bu sonuca göre obez bireylerde, DES tedavisi sonrasında Vitamin A değerleri tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

DEO grubunda obez hastalarda tedavi öncesi vitamin A düzeyleri $454,50 \pm 42,13$ µg/l olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda vitamin A düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. DEO grubu tedavi sonrasında Vitamin A düzeyleri $306,00 \pm 11,97$ µg/l olarak ölçüldü. Bu

sonuca göre DEO grubunda, Vitamin A değerleri, tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.



Grafik 1: Tüm Gruplara Ait Vitamin A Değerleri

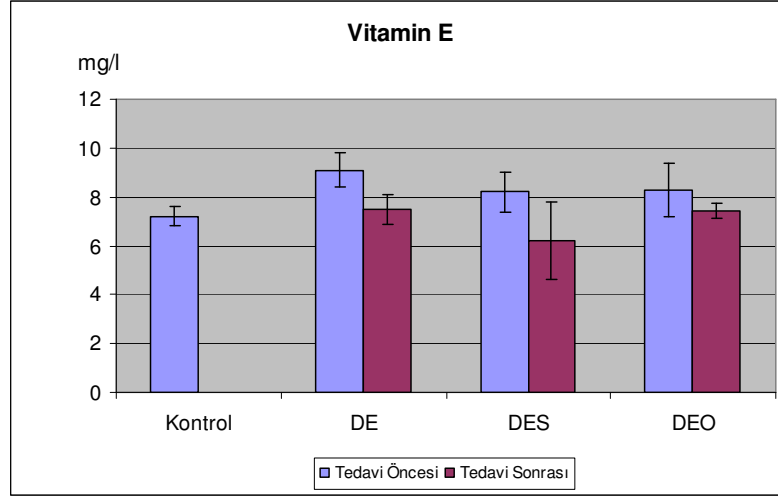
4.4. Vitamin E Değerleri

Sağlıklı kontrol grubuna ait bireylerde Vitamin E düzeyleri $7,20 \pm 0,4$ mg/l olarak ölçüldü. DE grubuna ait tedavi öncesi Vitamin E düzeyleri $9,10 \pm 0,7$ mg/l olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda Vitamin E düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. DE grubunda tedavi sonrası Vitamin E düzeyleri $7,50 \pm 0,6$ mg/l olarak ölçüldü. DE tedavi grubunda

Vitamin E değerleri, tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

DES grubunda tedavi ncesi Vitamin E düzeyleri $8,20 \pm 0,80$ mg/l olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda Vitamin E düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. DES tedavisi sonrasında Vitamin E düzeyleri $6,20 \pm 1,6$ mg/l olarak ölçüldü. Bu sonuca göre obez bireylerde, DES grubu tedavi sonrasında Vitamin E değerleri tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

DEO grubunda tedavi öncesi vitamin E düzeyleri $8,26 \pm 1,15$ mg/l olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda vitamin E düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DEO grubu tedavi sonrasında Vitamin E düzeyleri $7,44 \pm 0,32$ mg/l olarak ölçüldü. Bu sonuca göre DEO grubunda, Vitamin E değerlerinde, tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.



Grafik 2: Tüm Gruplara Ait Vitamin E Değerleri

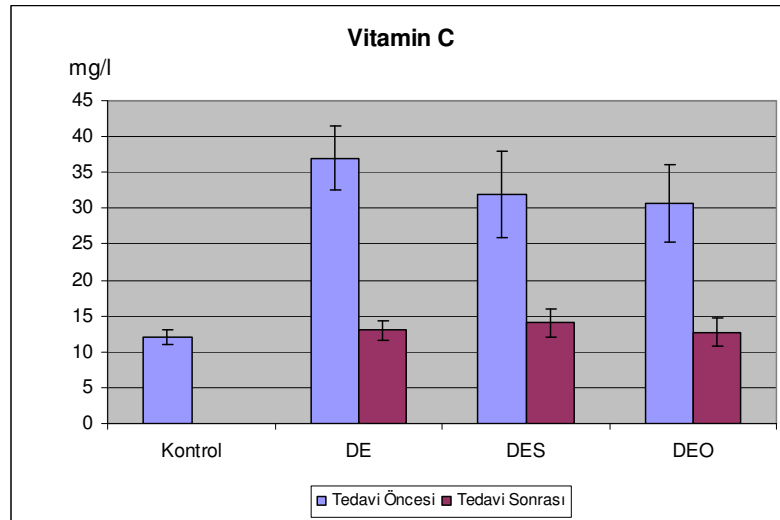
4.5. Vitamin C Değerleri

Sağlıklı kontrol grubuna ait bireylerde Vitamin C düzeyleri $12,00 \pm 1,0$ mg/l olarak ölçüldü. DE grubuna ait tedavi öncesi Vitamin C düzeyleri $37,00 \pm 4,5$ mg/l olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda Vitamin C düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ölçülmüştür. DE grubunda tedavi sonrası Vitamin C düzeyleri $13,00 \pm 1,3$ mg/l olarak ölçüldü. DE grubunda Vitamin C değerleri, tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

DES grubu hastalarda tedavi öncesi Vitamin C düzeyleri $32,00 \pm 6,0$ mg/l olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda Vitamin C düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı

derecede yüksek bulunmuştur. DES grubu tedavi sonrasında Vitamin C düzeyleri $14,00 \pm 2,0$ mg/l olarak ölçüldü. Bu sonuca göre obez bireylerde, DES grubu tedavi sonrasında Vitamin C değerleri tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

DEO grubu hastalarda tedavi öncesi vitamin C düzeyleri $30,60 \pm 5,4$ mg/l olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda vitamin C düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. DEO grubu tedavi sonrasında Vitamin C düzeyleri $12,70 \pm 2,07$ mg/l olarak ölçüldü. Bu sonuca göre DEO grubunda, Vitamin C değerleri, tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.



Grafik 3: Tüm Gruplara Ait Vitamin C Değerleri

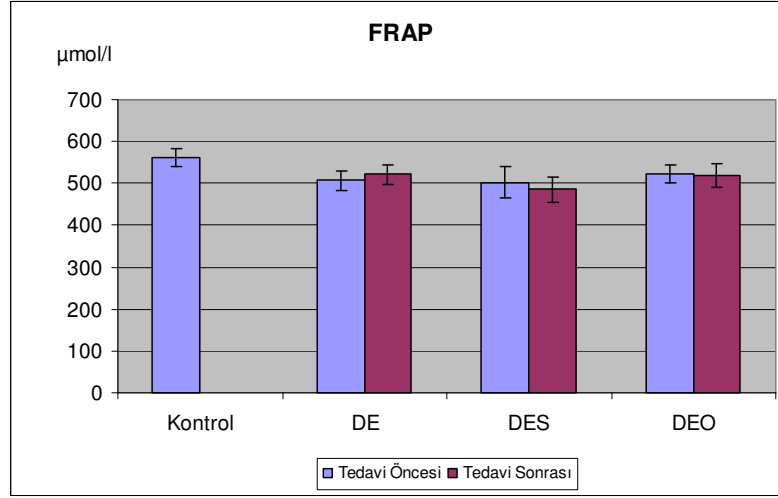
4.6 FRAP

Sağlıklı kontrol grubuna ait bireylerde FRAP (Ferric reducing antioxidant power) düzeyleri $560,00 \pm 21,0$ $\mu\text{mol/l}$ olarak ölçüldü. DE grubuna ait tedavi öncesi FRAP düzeyleri $508,00 \pm 23,0$ $\mu\text{mol/l}$ olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda FRAP düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DE grubunda tedavi sonrası FRAP düzeyleri $522,00 \pm 23,0$ $\mu\text{mol/l}$ olarak ölçüldü. DE grubunda FRAP değerlerinde, tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

DES grubu hastalarda tedavi öncesi FRAP düzeyleri $502,00 \pm 37,0$ $\mu\text{mol/l}$ olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda FRAP düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DES grubunda tedavi sonrasında FRAP düzeyleri $486,00 \pm 30,0$ $\mu\text{mol/l}$ olarak ölçüldü. Bu sonuca göre obez bireylerde, DES grubunda tedavi sonrasında FRAP değerlerinde tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

DEO grubu hastalarda tedavi öncesi FRAP düzeyleri $523,79 \pm 21$ $\mu\text{mol/l}$ olarak ölçüldü. Bu durumda FRAP düzeyleri için, obez hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DEO grubu tedavi sonrasında FRAP düzeyleri $518,59 \pm 28,7$ $\mu\text{mol/l}$ olarak ölçüldü. Bu sonuca göre DEO grubunda, FRAP

değerlerinde, tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.



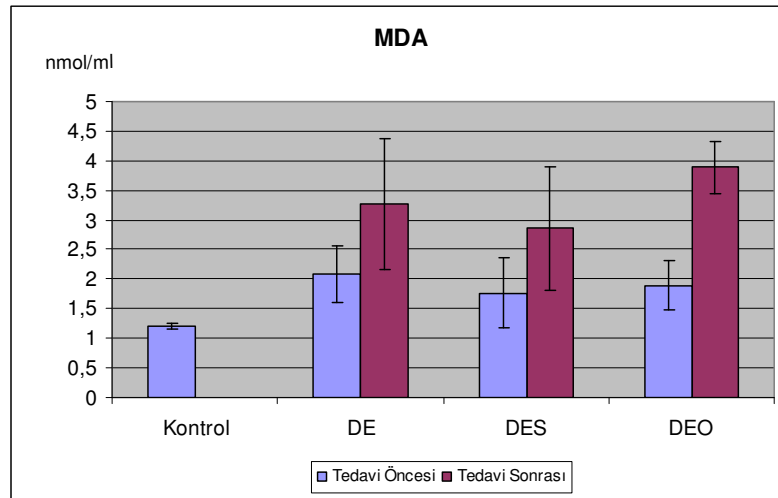
Grafik 4: Tüm Gruplara Ait FRAP Değerleri

4.7. Malondialdehit (MDA)

Sağlıklı kontrol grubunda MDA düzeyleri $1,21 \pm 0,05$ nmol/l olarak ölçüldü. DE grubuna ait tedavi öncesi MDA düzeyleri $2,09 \pm 0,48$ nmol/l olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda MDA düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmamıştır. DE grubunda tedavi sonrası MDA düzeyleri $3,27 \pm 1,09$ nmol/l olarak ölçüldü. DE grubunda MDA değerlerinde, tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

DES grubu hastalarda tedavi öncesi MDA düzeyleri $1,77 \pm 0,63$ nmol/l olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda MDA düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DES grubu tedavi sonrasında MDA değerleri $2,86 \pm 1,04$ nmol/l olarak ölçüldü. Bu sonuca göre obez bireylerde, DES grubu tedavi sonrasında MDA değerlerinde tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

DEO grubu hastaların tedavi öncesi MDA düzeyleri $1,89 \pm 0,41$ nmol/l olarak ölçüldü. Bu durumda sağlıklı kontrol grubu ile obez hasta grubunun MDA düzeyleri karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. DEO grubu tedavi sonrasında MDA düzeyleri $3,89 \pm 0,44$ nmol/l olarak ölçüldü. Bu sonuca göre, DEO grubunda tedavi öncesine kıyasla MDA değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.



Grafik 5: Tüm Gruplara Ait MDA Değerleri

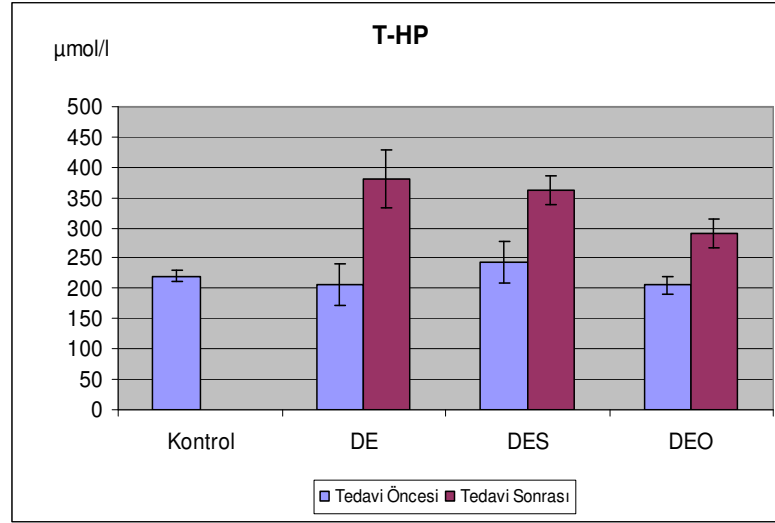
4.8 Total Hidroperoksit (T-HP)

Sağlıklı kontrol grubuna ait bireylerde Total Hidroperoksit (T-HP) düzeyleri $220,7 \pm 8,8$ $\mu\text{mol/l}$ olarak ölçüldü. DE grubu tedavi öncesi obez hastalara ait T-HP düzeyleri $207,33 \pm 34,7$ $\mu\text{mol/l}$ olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda T-HP düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DE grubunda tedavi sonrası T-HP düzeyleri $381,55 \pm 47,9$ $\mu\text{mol/l}$ olarak ölçüldü. DE grubunda T-HP değerleri, tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

DES grubu hastalarda tedavi öncesi T-HP düzeyleri $243,47 \pm 33,6$ $\mu\text{mol/l}$ olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda T-HP düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DES grubu tedavi sonrasında T-HP düzeyleri $362,40 \pm 24,06$ $\mu\text{mol/l}$ olarak ölçüldü. Bu sonuca göre obez bireylerde, DES grubu tedavi sonrasında T-HP değerleri tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

DEO grubu hastalarda tedavi öncesi T-HP düzeyleri $206,2 \pm 14,5$ $\mu\text{mol/l}$ olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda T-HP düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DEO grubu tedavi sonrasında T-HP düzeyleri $290,4 \pm 23,7$ $\mu\text{mol/l}$ olarak ölçüldü. DEO grubunda, tedavi sonrası T-HP değerleri,

tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.



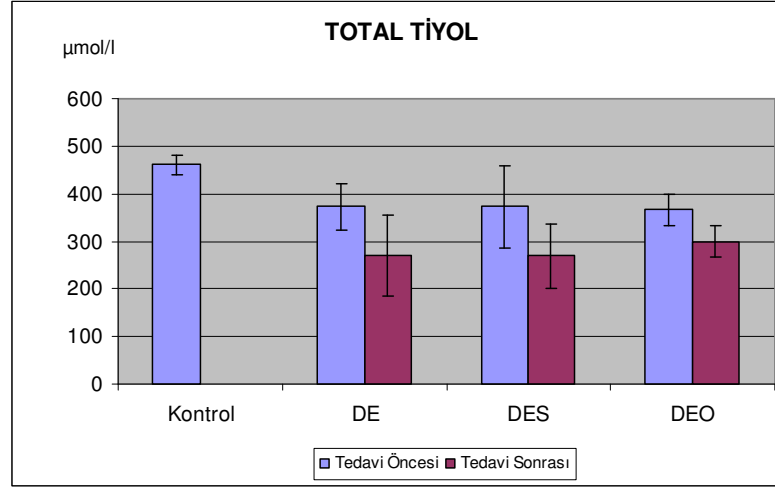
Grafik 6: Tüm Gruplara Ait Total Hidroperoksit Değerleri

4.9 Total Tiyo

Sağlıklı kontrol grubunda total tiyo düzeyleri $460,80 \pm 21$ µmol/l olarak ölçüldü. DE grubu hastalarda tedavi öncesi total tiyo düzeyleri $372,65 \pm 48,8$ µmol/l olarak ölçüldü. Bu durumda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla obez hasta grubunda total tiyo düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. DE grubunda tedavi sonrası total tiyo düzeyleri $270,58 \pm 85,27$ µmol/l olarak ölçüldü. DE grubunda, tedavi sonrasında tedavi öncesine kıyasla total tiyo değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

DES grubu tedavi öncesi total tiyol düzeyleri $372,65 \pm 85,68$ $\mu\text{mol/l}$ olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda total tiyol düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DES grubu tedavi sonrasında total tiyol düzeyleri $268,82 \pm 67,4$ $\mu\text{mol/l}$ olarak ölçüldü. Bu sonuca göre DES grubunda tedavi sonrasında tedavi öncesine kıyasla, total tiyol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

DEO grubu hastalarda tedavi öncesi total tiyol düzeyleri $366,50 \pm 33,00$ $\mu\text{mol/l}$ olarak bulundu. Bu durumda sağlıklı kontrol grubu ile obez hasta grubunun total tiyol düzeyleri karşılaştırıldıklarında obez grubun tiyol değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. DEO grubu tedavi sonrasında total tiyol düzeyleri ise $300,00 \pm 34,00$ $\mu\text{mol/l}$ olarak ölçüldü. Bu sonuca göre, DEO grubunda tedavi öncesine kıyasla total tiyol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.



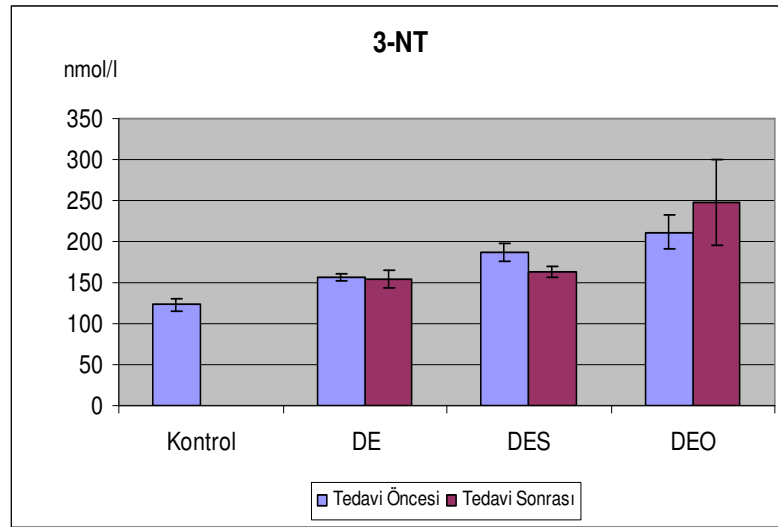
Grafik 7: Tüm Gruplara Ait Total Tiyoil Değerleri

4.10 3-Nitrotirozin

Sağlıklı kontrol grubuna ait bireylerde 3-Nitrotirozin düzeyleri $122,94 \pm 6,74$ nmol/l olarak ölçüldü. DE grubu hastalarda tedavi öncesi 3-Nitrotirozin düzeyleri $156,04 \pm 4,07$ nmol/l olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda 3-Nitrotirozin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. DE grubunda tedavi sonrası 3-Nitrotirozin düzeyleri $155,29 \pm 10,99$ nmol/l olarak ölçüldü. DE grubunda 3-Nitrotirozin değerlerinde, tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

DES grubu hastalarda tedavi öncesi 3-Nitrotirozin düzeyleri $187,55 \pm 11,04$ nmol/l olarak ölçüldü. Bu durumda obez hasta grubunda 3-Nitrotirozin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak

anlamli derecede yu'ksek bulunmuştur. DES grubu tedavi sonrasında 3-Nitrotirozin du'zeyleri $162,60 \pm 6,32$ nmol/l olarak o'lcu'du. Bu sonuca go're obez bireylerde, DES grubu tedavi sonrasında 3-Nitrotirozin de'gerleri tedavi o'ncesine kiyasla istatistiksel olarak anlamli derecede duşu'k bulunmuştur.



Grafik 8: Tu'm Gruplara Ait 3-Nitrotirozin De'gerleri

DEO grubu hastalarda tedavi o'ncesi 3-Nitrotirozin du'zeyleri $211,18 \pm 20,64$ nmol/l olarak o'lcu'du. Bu durumda obez hasta grubunda 3-Nitrotirozin du'zeyleri sa'glikli kontrol grubuna kiyasla istatistiksel olarak anlamli derecede yu'ksek bulunmuştur. DEO grubunda tedavi sonrasında 3-Nitrotirozin du'zeyleri $247,56 \pm 51,73$ nmol/l olarak o'lcu'du. Bu sonuca go're DEO grubunda, 3-Nitrotirozin de'gerleri, tedavi o'ncesine kiyasla istatistiksel olarak anlamli bir fark bulunmamıştır.

5. TARTIşMA

Obezite; sosyal, kültürel, genetik, fizyolojik, metabolik, davranışsal ve psikolojik bileşenleri olan karmaşık, çok faktörlü, kronik bir hastalıktır. Son yirmi yıldan bu yana büyük bir artış hızı göstererek küresel ölçekte milyonlarca insanı etkileyen pandemik bir hastalık olarak önlenebilir ölüm nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Obezite, vücutta fazla yağ bulunması durumu olarak tanımlanmaktadır pek çok hastalıkla ilişkilendirilmektedir (110).

Obezite varlığında, ileri dönemlerde ortaya çıkan komplikasyonların en önemli nedenlerinden biri olarak artmış oksidan stres ne sürülmektedir. Obezlerde endojen antioksidan savunma mekanizmalarındaki yetersizliğin, obeziteye bağlı çeşitli komplikasyonlara katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, gerek kontrol altına alınmamış obezlerde gerekse diyet, egzersiz ve antiobezite ilaç uygulamalarıyla kontrol altında tutulmaya çalışılan obezlerde, antioksidan savunma mekanizma parametrelerindeki değişiklikler üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Kilodaki azalma metabolik profili iyileştirmekte ve kilo kaybı sağlamak obezite tedavisinin esas amacını oluşturmaktadır (27).

Çalışmamız kapsamında, üç farklı obez hasta grubuna uygulanan tedavi protokolleri öncesinde ve sonrasında lipit profili, vitamin

değerleri, oksidatif stres parametreleri ve antioksidan parametreler ölçüldü. Tedavi öncesi ve sonrası bulgular ile normal sağlıklı kontrol grubu değerleri birbirleriyle karşılaştırıldı.

Çalışmamızda her üç tedavi grubundaki obez hastaların Vücut Kitle İndeksleri; tedavi sonrasında anlamlı olarak azalmıştır. Çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda da, Orlistat, Sibutramin kullanımı ve egzersiz uygulaması sonrasında, kilo kaybı sağlandığı gösterilmiştir (111, 112, 113, 114, 115, 40, 116).

Trigliserit değerleri, her üç obez grupta da kontrollere oranla yüksek olarak bulundu. Diyet+egzersiz+Sibutramin (DES) tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre farklı bulunmamış ve kontrol grubuna kıyasla yüksek olarak kalmıştır. Diyet + egzersiz (DE) tedavi grubu ile diyet+egzersiz+Orlistat (DEO) tedavi sonrası gruplarda ise bu değerler tedavi öncesi değerlere göre anlamlı derecede azalmıştır.

DE grubu ile DES grubunda tedavi öncesi total kolesterol değerleri kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur. Her iki tedavi protokolü sonrasında bu değerler tedavi öncesi değerlere göre azalmış ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark bulunmamıştır. DEO protokolü grubunda ise total kolesterol değerlerinde tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

LDL değerleri DE ve DES gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerde kontrollere göre anlamlı bir fark bulunmamış iken, DEO grubunda tedavi öncesi değerleri kontrole göre yüksek olarak bulunmuş; tedavi sonrasında ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

HDL değerleri her üç obez grupta da başlangıçta kontrollere göre düşük olarak bulunmuş, her üç tedavi protokolü sonrasında tedavi öncesine göre farklı bulunmamış ve tedavi sonrası değerler kontrol grubuna kıyasla düşük olarak kalmıştır.

NCEP ATP III Paneli Kılavuzunda (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), obez hastalarda dislipidemi riskinde artış olduğu; obezitede trigliserit seviyelerinin daha yüksek ve HDL seviyelerinin ise daha düşük olduğu belirtilmiştir (117).

Pietilainen ve ark. tarafından yapılan, kiloları birbirinden farklı obez ve normal tek yumurta ikizlerini inceleyen çalışmada, obez olan ikizlerde LDL kolesterolü ve trgliserit konsantrasyonunun daha yüksek ve HDL kolesterolünün ise daha düşük bulunduğunu bildirmişlerdir (118) .

Bizim alışmamızda da, kontrol gruplarına kıyasla tedavi öncesi obez gruplardaki trigliserit seviyeleri yüksek, HDL seviyeleri ise düşük bulunmuştur.

Sibutramine kullanan hastalar üzerinde yapılan STORM (Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance) çalışmasında; 6 aylık tedaviden sonra trigliserit değerinde azalma bulunmuştur. HDL kolesterolünde, 2. yılın sonunda anlamlı yükselme bulunmuştur. Sibutramin tedavisi ile HDL kolesterolü ve trigliserit seviyelerinde tek başına kilo kaybı ile sağlanabilecek olandan fazla azalma meydana gelmiş ancak LDL kolesterolünde böyle bir etki görülmediği bildirilmiştir (51).

Filippatos ve ark.'nın, Sibutramin tedavilerini değerlendiren bir makalesinde, Sibutramin kullanımının lipit profilinde olumlu etkiler olduğu, özellikle HDL kolesterolünde yükselmeye, trigliserit seviyelerinde düşmeye neden olduğunun tespit edildiği belirtilmiştir (119) .

Svacina ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da, Sibutramin kullanan hastalarda lipit profilinde düzelme görüldüğü doğrulanmaktadır (120).

Bizim çalışmamızda, Sibutramin kullanılmasının bu çalışmalara benzer şekilde total kolesterolde düşme gösterdiği gözlenirken, HDL değerinde anlamlı bir artış görülmemiştir. HDL değerinde artış görülmemesinin nedeni, bizim tedavi süremizin 3 aylık, belirtilen çalışmaların ise daha uzun süreli olması olabilir.

Orlistat kullanımına ilişkin olarak yapılan XENDOS (Xenical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) çalışmasında, fiziksel aktivitenin yanısıra Orlistat veya plasebo verilen hastalarda total ve LDL kolesterolü Orlistat kullanan grupta 1. ve 4. yılda, plaseboya göre anlamlı derecede azalmıştır. HDL kolesterolünün Orlistat kullananlarda plaseboya daha az arttığı gösterilmiştir (40).

Manucci ve ark. tarafından, 6-12 ay süreyle Orlistat veya Sibutramin kullanılan tedavilerin incelendiği meta analiz çalışmasında, Orlistat kullanan hastalarda, total kolesterolde kilo kaybı ile korelasyon gösteren bir azalma meydana geldiği belirtilmektedir (114).

Pagotto ve ark. tarafından yazılan obezitenin farmakolojik tedavisine ilişkin bir makalede, Orlistat'ın, total kolesterol ve LDL kolesterolünü anlamlı şekilde düşürdüğü, fakat HDL ve trigliseritler üzerinde bir etkisinin görülmediği belirtilmektedir (121).

Bizim bulgularımızda Orlistat kullanan hastalarda tedavi öncesine kıyasla total kolesterol, LDL, HDL seviyelerinde anlamlı farklılık gözlenmezken, trigliserit seviyelerinde azalma bulunmuştur.

Vitamin A değerleri DE ve DEO grubu tedavi protokollerinde tedavi öncesi obez hastalarda kontrole göre yüksek olarak bulunmuş, DES grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Her

üç tedavi sonrasında ise tedavi öncesine kıyasla azalmış; tedavi sonrası değerler kontrol grubundan elde edilen değerlerle anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Vitamin E değerleri DE ve DES grubu tedavi öncesi obez hastalarında başlangıçta kontrollere oranla yüksek iken her iki tedavi protokolü sonrasında azalma göstermiş ve tedavi sonrası değerler kontrol grubundan elde edilen değerlerle farklı bulunmamıştır. DEO tedavi grubunda ise tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubu değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Vitamin C değerleri her üç tedavi protokolü obez hastalarda kontrol grubu değerlerine göre yüksek olarak bulunmuştur. Her üç tedavi protokolü sonrasında tedavi öncesine göre azalmış ve kontrol grubundan elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Moor de Burgos ve ark. tarafından yapılan, obez ve obez olmayan kadınların karşılaştırıldığı çalışmada, antioksidan vitamin (askorbik asit, tokoferol, retinol, karotenoidler gibi) seviyeleri obezlerde anlamlı derecede düşük bulunmuştur (122).

Viroonudomphol ve ark. tarafından yapılan çalışmada, obez hastalarla kontrol grubu karşılaştırılmış, serum retinol ve α -tokoferol seviyelerinin obezlerde negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (123).

Decsi ve ark. tarafından yapılan karşılaştırma çalışmasında, obez çocuklardaki plazma α - tokoferol ve retinol seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu rapor edilmiştir (124). Bununla birlikte aynı araştırma grubu başka bir karşılaştırma çalışmasında ise, obez çocuklarda serum retinol seviyesinin daha yüksek olduğu, α - tokoferol seviyesinin ise daha düşük bulunduğu, buna göre her iki vitaminin obez çocuklarda bulunmasını etkileyen faktörlerin birbirinden farklı olabileceğini öne sürmüşlerdir (125).

Straus ve arkadaşları tarafından yapılan ve obez çocuklarla normal kilolu çocukları karşılaştıran çalışmada, obez çocuklarda beta karoten ve α - tokoferol seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunduğu bildirilmiştir (126).

Derosa ve ark. tarafından obez Tip 2 diyabet hastalarda yapılan bir çalışmada, 12 ay süreli Orlistat ve Sibutramin tedavileri sonrasında vitamin düzeyi değişikliklerinin az miktarda olduğu, tüm vitamin ve beta karoten değerlerinin başlangıç değerlerine yakın kaldığı belirtilmektedir (127). Aynı araştırmacılar 12 ay süreli Orlistat ve Sibutramin kullanan obez ve hipertansif hastalar üzerinde yaptığı araştırmada da vitamin değerlerinin değişmediğini bildirmişlerdir (128).

Lloret-Linares ve ark. tarafından yazılan ve en az bir yıl süreli antiobezite ilaç uygulama çalışmalarının değerlendirildiği makalede;

Orlistat kullanımında besin maddelerinin ve vitaminlerin, özellikle A, D ve E vitaminlerinin, absorpsiyonunun etkilenebileceği belirtilmektedir (113).

Fabbrini ve Klein'ın obezite tedavisinde cerrahi ve farmakolojik tedavilerin incelendiği makalelerinde, Orlistat ile tedavi edilen hastaların %5'inde vitamin A, D ve E konsantrasyonlarında normalin altına düşen seviyede azalma görüldüğü belirtilmiştir (129).

Van Gaal ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, altı aylık Orlistat tedavisi sonrasında A, D, E vitaminleri ve beta karotenin ortalama değerlerinin klinik referans aralığında kaldığı belirtilmektedir. (130)

Özkan ve arkadaşları, obez bireylerde 12 haftalık Orlistat kullanımının A, C, E vitamin düzeylerine etkisini araştıran çalışmalarında, tedavi sonrasında vitamin düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalma görüldüğünü belirtmişlerdir (131) .

Bizim çalışmamızdaki Orlistat grubunda, A ve C vitaminlerinde bu bulgulara benzer şekilde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. E vitamini değerlerinde ise tedavi öncesine göre azalma görülmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır. Orlistat grubunun tedavi sonrasında her üç vitamin değeri de kontrole oranla anlamlı farklılık göstermemiştir.

Total antioksidan kapasitenin göstergesi olarak ölçülen FRAP değerlerinde her üç tedavi protokolü öncesi obez hasta grupları, tedavi sonrası grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Svendsen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, uyku apnesi olan obez hastaların meyve-sebze tüketiminin kilo kaybı, kardiyovasküler hastalıklar ve antioksidan sistem üzerine etkileri araştırılmış, meyve sebze tüketiminin artmasıyla birlikte, kilo kaybı sağlanmış ancak FRAP ile ölçülen antioksidan kapasitede bir değişim bulunmamıştır (132). Bu bulgu çalışmamızla uyumlu görünmektedir.

Orlistat ve Sibutramin kullanımının FRAP değerlerine olan etkisi konusunda başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

MDA değerleri DE grubu ile DES gruplarında tedavi öncesi değerlerde kontrole göre anlamlı farklılık bulunmamış, her iki tedavi protokolü sonrasında da tedavi öncesine ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Buna karşılık DEO grubunda tedavi öncesi obez hastalarda MDA değerleri kontrol grubuna kıyasla yüksek olarak bulunmuştur. Bu tedavi protokolü sonrasında MDA değerleri tedavi öncesine göre ve kontrol grubuna göre yükselmiştir.

Milagro ve ark. tarafından yapılan çalışmada, sıçanlarda yağlı diyetle oluşturulan obezite modelinde karaciğer MDA konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve kilo artışı ile MDA artışının pozitif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir (133).

Sohet ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, yağlı diyetle beslenen sıçanlarla karbonhidratlı diyetle beslenen sıçanların oksidatif stres parametreleri karşılaştırılmış ve yağlı diyet sonucu obez olan sıçanlarda E vitamini düzeyinin yükseldiği ve bunun karaciğerde ve adipoz dokuda alfa-tokoferol konsantrasyonunu artırarak lipit peroksidasyona karşı koruma sağladığı, dolayısıyla organlardaki lipit peroksidasyonunun mutlaka diyabet veya obeziteye bağlı bir metabolik bozuklukla ilişkili olması zorunluluğu bulunmadığı öne sürülmüştür (134) .

Vincent ve ark. tarafından yapılan çalışmada; Zucker diyabetik sıçanlarla zayıf sıçanlar oksidatif stres parametreleri açısından karşılaştırılmış, obez sıçanlarda lipit hidroperoksit ve TBARS (Thiobarbituric acid reactive substances) değerlerinin zayıf sıçanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (135).

Yeşilbursa ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü Orlistat çalışmasında MDA seviyeleri obez hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Altı ay süreli tedaviden sonra

MDA seviyelerinin önemli derecede azaldığı, VKİ azalması ile MDA azalması arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir (136).

Özkan ve ark. tarafından yapılan ve obez bireylerde 12 haftalık Orlistat kullanımının etkilerini araştıran çalışmada da, tedavi sonrasında MDA değerlerinin tedavi öncesi düzeyine göre anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (131).

Yukarıda bahsedilen her iki çalışmada da, MDA obezlerde yüksek bulunmuş iken, ilaç kullanımı sonrasında Yeşilbursa ve ark. tarafından yapılan çalışmada MDA'nın azaldığı, Özkan ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, MDA'nın arttığı bulunmuştur. Bizim bulgularımız da, tedavi sürelerimiz aynı olan Özkan ve ark. çalışması ile benzerlik göstermektedir. Bahsedilen iki çalışma arasındaki farklılığın tedavi süresinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Total hidroperoksit değerlerinde her üç tedavi protokolünde tedavi öncesi obez hastalarda kontrole göre anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Üç grubun tedavi sonrası değerleri tedavi öncesi değerlerle kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuş ve tedavi sonrası değerler kontrol grubu değerlerle kıyaslandığında da anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur.

Brown ve arkadaşları tarafından yapılan ve obez ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada, obezlerde lipit hidroperoksit düzeyleri normal kilolu gruba göre daha yüksek bulunmuştur (137) .

Vincent ve ark. tarafından yapılan ve konuyla ilgili çalışmaların tarandığı bir incelemede, obezlerde lipit peroksidasyonu belirteci olan MDA ve T-HP seviyelerinin ve protein oksidasyonu seviyelerinin daha yüksek bulunduğu rapor edilmiştir (138).

Orlistat ya da Sibutramin kullanılmasının total hidroperoksidasyonuna etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Protein oksidasyonu göstergesi ve aynı zamanda hücre içi antioksidan savunma sistemi elemanı olarak ölçülen Total Tiyol düzeyleri DE ile DES tedavi protokolünde tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubu değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Ancak DEO protokolü tedavi öncesi obez hastalardan ölçülen değerler kontrol grubu değerlerine kıyasla düşük olarak bulunmuştur. Bu grupta tedavi sonrası Total tiyol değerleri tedavi öncesine göre farklı bulunmamış; tedavi sonrası değerler kontrol grubu değerlere göre düşük bulunmuştur.

Hildebrandt ve ark. tarafından yapılan çalışmada; obez ve hiperlipidemik hastalarda plazma tiyol konsantrasyonlarının normolipidemik kişilere göre daha düşük olduğu belirtilerek, düşük tiyol

seviyelerinin obezitenin gelişmesini kolaylaştırdığını öne sürülmektedir (139).

Uzun ve ark. tarafından morbid obez hastalarda yapılan bir diğer çalışmada da; plazma ve eritrosit tiyol konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre belirgin derecede düşük olduğu bulunmuştur (140). Çalışmamızdaki tiyol değerleri yalnızca Orlistat grubundaki obezler için bu bulgularla benzer görünmektedir.

Orlistat ya da Sibutramin kullanılmasının total tiyol değerleri ne etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Nitrozatif protein oksidasyonunun göstergesi olarak ölçülen 3-Nitrotirozin düzeyleri her üç tedavi protokolü obez hastalarda kontrole göre yüksek olarak bulunmuştur. DE ile DEO tedavi gruplarında tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı bir farklılık gözlenmemiş, tedavi sonrası değerler kontrol grubuna kıyasla yüksek olarak kalmıştır. Buna karşılık DES grubunda tedavi sonrası değerler tedavi öncesine kıyasla azalmakla birlikte kontrol grubuna oranla yüksek olarak bulunmuştur.

Chander ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, metabolik sendrom ve hiperlipidemi gelişmiş Zucker diyabetik sıçanlar, obez olmayan sıçanlarla karşılaştırıldığında yüksek seviyede 3-NT bulunmuş, ilerleyen haftalardaki obezite ile birlikte 3-NT daha da artmıştır (141).

De Moraes ve ark. nın çalışmasında, yüksek kalorili diyetle beslenen sıçanlarda 4 haftalık egzersiz sonrasında aort ve mezenter halkalarında relaksasyon tespit edilmiş ve bunun NO düzeylerindeki artışla bağlantılı olduğu belirtilmiştir (142).

Bizim bulgularımızda da, tedavi öncesi obez hastaların 3-NT düzeyleri kontrol grubuna yüksek bulunmuştur ve yukarda bahsedilen çalışmalarla uyumlu görünmektedir

Orlistat ya da Sibutramin kullanılmasının 3-NT üzerine etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Parametrelerin değişim eğilimi gruplara göre değerlendirildiğinde, DE ile DES tedavi protokollerinde, obez hastaların kontrole kıyasla elde edilen tüm değerleri aynı anlamlılık düzeyinde bulunmuştur. Buna göre; trigliserit, total kolesterol, vitamin E, vitamin C ve 3-NT değerleri obezlerde kontrole göre yüksek; HDL değeri kontrole göre düşük bulunmuş ve LDL, FRAP, MDA, T-HP, total tiyol değerlerinde kontrole göre anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Sadece vitamin A değerleri birbirine göre farklı anlamlılık düzeyi göstermiştir.

Bu iki tedavi protokollerinin tedavi sonrasındaki değişimleri de birbirine benzer anlamlılık göstermiştir. Buna göre her iki grupta da, tedaviden sonra total kolesterol, vitamin A, vitamin E, vitamin C değerleri

tedavi öncesine göre azalmış; T-HP değerleri yükselmiş, LDL, HDL, FRAP, MDA ve total tiyol değerlerinde tedavi sonrası ve öncesi arasında fark bulunmamıştır. Bu iki grup arasında sadece trigliserit ve 3-NT açısından farklılık görülmüştür. Buna göre, trigliserit düzeyi DE grubunda tedavi öncesine göre azalırken DES grubunda fark görülmemiştir. 3-NT değerleri ise DES grubunda tedavi sonrasında anlamlı derecede düşmüş, DE grubunda tedavi öncesine göre anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

DE tedavi protokolü ile DES tedavi protokolünde antioksidan vitamin değerlerinin, başlangıçta kontrollere oranla genel olarak yüksek bulunmasının, bu vitaminlerin lipit ve protein oksidasyonunu bir miktar engellemiş olabileceğini, dolayısıyla lipit ve protein oksidasyon belirteçlerinin düşük çıkmasının nedeni olabileceği düşündürmektedir.

Tüm tedavi protokol gruplarında vitamin değerlerinin tedavi öncesinde kontrole oranla yüksek olmasına rağmen, FRAP ile ölçülen tedavi öncesi antioksidan kapasitede anlamlı bir yükseklik bulunmamıştır. Bu sonuç, FRAP ile ölçülen diğer antioksidan unsurların normalden düşük olabileceğini işaret edebilir. Yukarıda aktarılan Svendsen ve ark. tarafından yapılan çalışmada (143), obez hastaların meyve sebze tüketiminin artmasıyla birlikte kilo kaybı sağlandığını ancak FRAP ile ölçülen antioksidan kapasitede bir değişim bulunmadığını rapor etmiş olmaları da bulgularımızla uyumlu görünmektedir.

Şu an endokrinoloji kliniklerinde halen kullanılmakta olan iki antiobezite ilacından Sibutraminin kullanımından sonra obez hastalarda oksidatif stres/antioksidan parametreleri araştırmış olan herhangi bir uluslararası literatüre rastlanmamıştır. Çalıştığımız hasta gruplarında ölçtüğümüz 3-nitrotirozin düzeylerine ilişkin başka bir çalışma bulgusuna ulaşamamaktadır.

Orlistat grubu açısından bir değerlendirme yapılacak olursa; lipit peroksidasyon reaksiyon zincirini kırabilmesi nedeniyle oksidanların oluşturduğu membran hasarına karşı vücudun önde gelen savunma mekanizmalarından olan Vitamin E değerinin (144), Orlistatın tedavi öncesi grubunda kontrole göre yüksek bulunmamasının, bu grupta lipit peroksidasyonu göstergesi olan MDA'nın yüksek olmasını açıklayabileceği; benzer şekilde tedavi öncesi Orlistat grubunda 3-NT'nin yüksek olmasını ve total tiyol değerinin düşük olmasını etkilediği düşünülmektedir. Dolayısıyla bu obez grupta lipit peroksidasyonunun diğer gruplara göre daha yüksek bulunduğu söylenebilir.

Orlistat tedavisi sonrasında vitamin değerlerinin azaldığı, ancak kontrol grubuna yakın sınırlarda kaldığı gözlenmiştir. Orlistat tedavi grubu, özellikle lipit peroksidasyonunun bakılan her iki belirteci olan MDA ve T-HP'nin her ikisinin de tedavi öncesine göre yüksek olduğu tek grup olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre lipit peroksidasyonu belirteçleri

Orlistat tedavi grubunda diğ er tedavi gruplarından daha yüksek olarak bulunmuştur.

Orlistat grubunda, düşük tiyol ve yüksek 3-NT değerlerinin tedavi sonrasında değişmemesi nedeniyle hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında Orlistat grubunda daha fazla protein oksidasyonu gözlendiği söylenebilir.

6. SONUÇ

Vitamin değerleri, çalışmamızdaki tedavi öncesi tüm obez gruplarda genel olarak yüksek bulunmuştur. Lipit peroksidasyonu açısından DE ve DES gruplarında kontrole göre bir farklılık gözlenmemiştir. Bu iki grupta protein oksidasyonu belirteci olan 3-Nitrotrozin düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. DEO tedavi protokolünde tedavi öncesi protein oksidasyonu belirteçleri kontrole göre yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda lipit peroksidasyonu belirteci olan MDA da yüksek olarak bulunmuştur.

Tedavi sonrası her üç vitamin düzeyleri, tüm tedavi gruplarında tedavi öncesine göre azalmış ve kontrol değerleri ile aynı düzeylerde bulunmuştur. DE tedavi protokolünde tedavi sonrası lipit peroksidasyon belirteci olan T-HP değerleri, tedavi öncesine göre yüksek olarak bulunmuştur. DES tedavi protokolü sonrasında 3-NT düzeyleri azalmış ancak tedavi sonrası değerler kontrol grubu değerlere göre yüksek kalmıştır. DES grubunda, T-HP değeri tedavi öncesine göre yüksek olarak bulunmuştur. DEO protokolünde tedavi sonrasında, lipit peroksidasyonu belirteçleri olan MDA ve T-HP'nin her ikisi de yüksek olarak bulunmuştur.

7. ÖZET

Obez hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda vücutta oksidatif stres belirteçlerinin arttığı ve antioksidan savunma enzimlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres, hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidratlar gibi önemli bileşiklerine etki ederek yapılarının bozulmalarına neden olurlar.

Diyet ve egzersiz uygulamalarının yanı sıra, obezitenin tedavisine yönelik olarak geliştirilmiş Orlistat ve Sibutramin adlı iki ilaç bulunmaktadır. Orlistat, gastrik ve pankreatik lipazı irreversible inhibe eder. Sibutramin ise, serotonin ve noradrenalinin sinir uçlarından re-uptake'ini inhibe eder.

Bu çalışmada obez hastalarda diyet, egzersiz ve antiobezite ilaç uygulamalarının oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmaları üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza bu amaçla, VKİ>33 kg/m² olan 21 obez kadın hasta ile 7 sağlıklı gönüllü kontrol alındı. Hastalar üç tedavi protokolüne ayrıldı: Protokol I'de düşük kalorili diyet+egzersiz, Protokol II'de düşük kalorili diyet+egzersiz+Sibutramin, Protokol III' de düşük kalorili diyet+egzersiz+Orlistat tedavileri uygulandı. Başlangıç ve 3 aylık tedavi sonrasında bu uygulamaların serum oksidatif stres, antioksidan savunma sistemi parametreleri, VKİ ve lipid profilleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Bu amaçla, serum trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL, malondialdehit, total tiyol, total hidroperoksit, total antioksidan kapasite (FRAP), vitamin A, vitamin E, vitamin C ve plazma 3-nitrotirozin seviyeleri ölçüldü.

Genel olarak obezlerde, vitamin düzeylerinin ve protein oksidasyonunun kontrollere göre yüksek olduğu bulunmuştur. Tedavi sonrasında tüm gruplarda vitamin değerleri azalarak kontrol grubu değerlerine yaklaşmıştır. Diyet+egzersiz grubunda tedavi sonrasında oksidatif stres belirteçlerinden T-HP değerinin yükseldiği bulunmuştur. Sibutramin tedavisinden sonra, 3-NT düzeyleri düşmüş, T-HP düzeyleri ise artmıştır. Orlistat tedavisinden sonra ise MDA ve T-HP seviyeleri artmıştır.

8. SUMMARY

Researches on obese patients indicated that the oxidative stress markers in the body were elevated and the anti-oxidant defense enzymes were decreased. Oxidative stress causes damages on the major compounds in cells like lipids, proteins, DNA and carbohydrates.

As the cure of the obesity, there are two new drugs called Orlistat and Sibutramine, together with the diet and exercise therapies. Orlistat irreversibly inhibits the gastric and pancreatic lipase. Sibutramine on the other hand, inhibits the re-uptake of serotonin and noradrenalin.

We studied the effects of diet, exercise and drug therapies on the oxidative stress and anti-oxidant defense mechanisms.

We included 21 obese women patient with a BMI > 33 kg/m² and 7 healthy volunteer. The patients are grouped in three therapy protocols. Protocol I included hypocaloric diet+exercise; Protocol II included plus Sibutramine and Protocol III included plus Orlistat. The serum values of oxidative stress, antioxidant defense system parameters, BMI and lipid profiles have been measured at the baseline and 3 months after therapy. The measured values are; triglyceride, total cholesterol, LDL, HDL, malondialdehyde, total thiol, total hydroperoxide, total antioxidant capacity (FRAP), vitamin A, vitamin E, vitamin C and 3-nitrotyrosine.

It is found that, vitamin levels and protein oxidation levels before the treatments were generally higher in obese patients. After the treatment, vitamin levels decreased in all groups and reached down to the control. As for the oxidative stress markers; after the diet+exercise treatment, T-HP values increased. After the Sibutramine treatment, 3-NT levels decreased and T-HP levels increased. After the Orlistat treatment, MDA and T-HP levels increased.

9. KAYNAKLAR

1. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, June, 3–5, 1997). Geneva: WHO.
2. Halliwell B, Gutteridge John MC. Free Radicals in Biology and Medicine. Third Edition. New York: Oxford University Press; 2001; s.22-24.
3. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39 (1): 44-84.
4. Halliwell B, Cross CE. Oxygen-derived Species: Their relation to human disease and environmental stress. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 (10):5-12.
5. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (London)* 2006; 30 (3): 400-18.
6. Higdon JV, Frei B. Obesity and oxidative stress a direct link to CVD. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 365-367.

7. Urakawa H, Katsuki A, Yasuhiro S, Gabbaza EC, Murashima S, Morioka K, et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4673-4676.
8. Bays HE. Current and Investigational Antiobesity Agents and Obesity Therapeutic Treatment Targets. *Obes Res.* 2004; 12 (8): 1197-211.
9. Finer N. Sibutramine: its mode of action and efficacy. *Int J Obes Relat Metab Disord* . 2002; 26 (4): 529-33.
10. Dünya Sağlık Örgütü web sayfası: "What are the health consequences of being overweight?"
<http://www.who.int/features/qa/49/en/index.html>
11. Oldenburg B, Pijl H. Abdominal obesity: metabolic complications and consequences for the liver. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2001; 145(27):290-4.
12. Must A, Anderson SE. Effects of obesity on morbidity in children and adolescents. *Nutr Clin Care.* 2003; 6(1):4-12.
13. Galinier M, Pathak A, Roncalli J, Massabuau P. Obesity and Cardiac Failure. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005 ;98(1):39-45.

- 14.**Wright DT,Cohn LA, Li H, Fisher B, Li CM, Adler KB. Interactions of Oxygen radicals with airway epithelium. Environ Health Perspect. 1994; 102 (10):85-90.
- 15.**American Diabetes Association. Type 2 Diabetes Children and Adolescents. Pediatrics. 2000; 105:671-680.
- 16.**Altunkaynak BZB, Özbek E. Obezite: Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri. Dicle Tıp Dergisi. 2007; 34 (2) : 144-149.
- 17.**Jequier E, Tappy L. Regulation of body weight in humans. Physiol Rev . 1999; 79 (2) : 451-80.
- 18.**Konturek PC, Konturek JW, Czesnikiewicz-Guzik M, Brzozowski T, Sito E, Konturek S J. Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications. J Physiol Pharmacol. 2005; 56 (6) : 5-25.
- 19.**Serter R. Obezite Atlası. Birinci Basım. Ankara: Karakter Color; 2004.
- 20.**Skidmore PML, Yarnell JWG. The Obesity Epidemic: Prospects for Prevention. QJM 3004; 97: 817-825.

- 21.** Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalance and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2000. JAMA. 2002; 288:1723-1727.
- 22.** Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002; 25(9):1551-6.
- 23.** World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic, Report of a WHO Consultation. Singapore: WHO; 2004.
- 24.** Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, Festa A, D'Agostino RB Jr, Wagenknecht LE, et al. Prediction of Type 2 Diabetes Mellitus With Alternative Definitions of the Metabolic Syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Circulation. 2005; 112(24): 3713-3721.
- 25.** Yurtcu E, Yilmaz A, Ozkurt Z, Kolukisa E, Yilmaz M, Keles H, Ergun MA, Yetkin I, Menevse A. Melanocortin-4 Receptor Gene Polymorphisms in Obese Patients. Biochem Genet. 2009; 31.

- 26.** Bray GA, Ryan DH. Medical Approaches to Treatment of the Obese Patients. In: Mantzoros CS, Editors. Obesity and Diabetes. 1 st Ed. New Jersey: Humana Press; 2006. 457- 469.
- 27.** Colette C, Percheron C, Pares-Herbute N, Michel F, Pham TC, Birillant L, et al. Exchanging carbohydrates for monounsaturated fats in energy-restricted diets: effects on metabolic profile and other cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27(6): 648-656.
- 28.** Bray, GA. Afferent signals Regulating Food Intake. *Proc Nutr Soc.* 2000; 59(3): 373-384.
- 29.** Kokino S, Özdemir F, Zateri C. Obezite ve Fiziksel Tıp Yöntemleri, Trakya Üniv Tıp Fak Dergisi. 2006; 23(1): 47-54.
- 30.** Youngkin EQ, Sawin KJ, Kissinger JF, Israel DS. Pharmacotherapeutics A Primary Care Clinical Guide. New Jersey: Pearson Prentice Hall; 2005; 699.
- 31.** Özata, M. Endokrinoloji:metabolizma ve diabet. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul: 2006.

- 32.** Chaput JP, St-Pierre S, Tremblay A. Currently Available Drugs for the Treatment of Obesity: Sibutramine and Orlistat. Mini-Reviews in Medical Chemistry. 2007; 7: 3-10.
- 33.** Karasu Ç., Arı N., Enerji Metabolizmasının Regülasyonu, Pankreasın Rolü, Gastroenteropankreatik hormonlar. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci Farmakoloji. 2005; Cilt:1 Sayı 35.
- 34.** Scheen AJ, Ernest P. New antiobesity agents in type 2 diabetes: overview of clinical trials with sibutramine and orlistat. Diabetes Metab. 2002; 28(6): 437-45.
- 35.** 3. Gazi İç Hastalıkları Günleri Konferans ve Panel Sunumları Kitabı. 2006. Obezitede Tedavi Yaklaşımları ve Obez Hipertansif Tedavi. Metin Arslan, Füsun Törüner. İMSED
- 36.** Leung WYS, Thomas GN, Chan JCN, Tomlinsan B. Weight Maagement and Current Options in Pharmacotherapy: Orlistat and Sibutramine. Clinical Therapeutics. 2003; (25)1:58-80.
- 37.** Svendsen OL, Toubro S, Breum L, Bruun JM, Astrup AV. Drug treatment of obesity. Ugeskr Laeger. 2006; 168(2):163-7.
- 38.** Ioannides-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ. Pharmacotherapy for obesity. Drugs. 2005; 65(10):1391-418.

- 39.** Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with Orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res.* 2000; 8(1): 49-61.
- 40.** Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Ostrom LSJ. Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A randomized study of Orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004; 27:155–161,
- 41.** Ozcelik O, Ozkan Y, Karatas F, Kelestimur H. Exercise training as an adjunct to Orlistat therapy reduces oxidative stress in obese subjects. *Tohoku J Exp Med.* 2005; 206(4): 313-8.
- 42.** Yesilbursa D, Serdar A, Heper Y, Sarac M, Coskun S, Kazazoglu AR, Cordan J. The effect of Orlistat-induced weight loss on interleukin-6 and C-reactive protein levels in obese subjects. *Acta Cardiol.* 2005; 60(3): 265-9.
- 43.** Samuelsson L, Gottsater A, Lindgarde F. Decreasing levels of tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 during lowering of body mass index with Orlistat or placebo in obese subjects with cardiovascular risk factors. *Diabetes Obes Metab.* 2003; 5(3):195-201.

- 44.** Hainer V, Kabrnova K, Aldhoon B, Kunesova M, Wagenknecht M. Serotonin and Norepinephrine Reuptak Inhibition and Eating Behavior. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1083: 252-269.
- 45.** Scheen AJ, Lefebvre PJ. Antiobesity pharmacotherapy in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000; 16(2):114-24.
- 46.** Hung YJ, Chen YC, Pei D, Kuo SW, Hsieh CH, Wu LY et al. Sibutramine improves insulin sensitivity without alteration of serum adiponectin in obese subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005; 22(8):1024-30.
- 47.** Baranowska B, Wolinska-Witort E, Martynska L, Chmielowska M, Mazurczak-Pluta T, Boguradzka A, et al. Sibutramine therapy in obese women - effects on plasma neuropeptide Y (NPY), insulin, leptin and beta-endorphin concentrations. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005; 26(6).
- 48.** Valsamakis G, Mc Ternan PG, Chetty R, Al Dagluri N, Field A, Hanif W, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism.* 2004; 53(4): 430-4 .

- 49.** Thearie M, Aronne LJ, Obesity and Pharmacologic Therapy. Endocrinal Metab Clin N Am. 2003; 32(4): 1005-24.
- 50.** James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. Effect of Sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. Lancet. 2000; 356(9248): 2119-25.
- 51.** Manchini MC, Halpern A. Pharmacological Treatment of Obesity. Arq Bras Endocriol Metab. 2006; (50)2:377-389.
- 52.** Narkiewicz K. Sibutramine and its cardiovascular profile. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002; 26(4), 38-41.
- 53.** Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. Proc Nutr Soc. 2001; 60 (3):329-39.
- 54.** Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. Clinical Chemistry. 2004; 50:9 1511-1525.

- 55.** Lappas M, Permezel M, Rice GE. Leptin and adiponectin stimulate the release of proinflammatory cytokines and prostaglandins from human placenta and maternal adipose tissue via nuclear factor-kappaB, peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma and extracellularly regulated kinase 1/2. *Endocrinology*. 2005;146(8):3334-42.
- 56.** Guerre-Millo M, Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab*. 2004; 30:13-9.
- 57.** Goralski KB, Sinal CJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: getting to the fat of the matter. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007 ; 85(1):113-32.
- 58.** Uzun H, Zengin K, Taskin M, Aydin S, Şimsek G, Dariyerli N. Changes in leptin, plasminogen activator factor and oxidative stress in morbidly obese patients following open and laparoscopic Swedish adjustable gastric banding. *Obes Surg*. 2004;14(5):659-65.
- 59.** Martinet W, Knaapen MW, De Meyer G R, Herman A G, Kockx MM. Elevated Levels of Oxidative DNA Damage and DNA Repair Enzymes in Human Atherosclerotic Plaques. *Circulation*. 2002; 106: 927-932.

- 60.** Keaney JF, Larson MG, RS Vasan, Wilson PWF, Lippinska I, Corey D, et.al. Obesity and Systemic Oxidative Stress Clinical Correlates of Oxidative Stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 434-439.
- 61.** Bo S, Gambino R, Pagani A, Guidi S, Gentile L, Cassader M, Pagano GF. Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. *Int J Obes.* 2005; 29:1315–1320.
- 62.** Li Z, Rodriguez-Iturbe B, Ni Z, Shahkarami A, Sepassi L, Vaziri ND. Effect of hereditary obesity on renal expressions of NO synthase, caveolin-1, AKt, guanylate cyclase, and calmodulin. *Kidney Int.* 2005; 68(6): 2766-72.
- 63.** Blakely S, Herbert A, Collins M, Jenkins M, Mitchell G, Grundel E, et al. Lutein interacts with ascorbic acid more frequently than with alpha-tocopherol to alter biomarkers of oxidative stress in female zucker obese rats. *J Nutr.* 2003; 133(9):2838-44.
- 64.** Mohn A, Catino M, Capanna R, Giannini C, Marcovecchio M, Chiarelli F. Increased oxidative stress in prepubertal severely obese children: effect of a dietary restriction-weight loss program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(5): 2653-8.

- 65.** Skrha J, Kunesova M, Hilgertova J, Weiserova H, Krizova J, Kotrlikova E. Short-term very low calorie diet reduces oxidative stress in obese type 2 diabetic patients. *Physiol Res.* 2005; 54(1): 33-9.
- 66.** Smith C, Marks Allan D, Lieberman M. *Basic Medical Biochemistry*. Second Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. s.441.
- 67.** Eberhardt, Manfred K. *Reactive Oxygen Metabolites*. Florida: CRC Pres; 2001. s.14.
- 68.** Akkuş İdris. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*. Konya: Mimoza; 1995. s.1
- 69.** Darley-Usmar V, Wiseman H, Halliwell B. Nitric Oxide and Oxygen Radicals: A Question of Balance . *FEBS Letters*. 1995; (369): 131-135.
- 70.** Halliwell Barry. *Reactive Species and Antioxidants*. *Redox Biology is a Fundamental Theme of Aerobic Life*. *Plant Physiology*. 206; 141: 312-322.
- 71.** Dröge W. Free Radicals in the Physiological Control of cell Function. *Physiol Rev.* 2002; 82: s.48.

- 72.** Sheldon M. Reactive Oxygen Species: Toxic Molecules or Spark of Life. Critical Care 2006; 10 (1): 208. Available from: URL:<http://ccforum.com/content/10/1/208>.
- 73.** Novo E, Parola M. Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and Fibrogenesis. Fibrogenesis & Tissue Repair. 2008; 1:5.
- 74.** Davies K J A, Delsignore M E, Lin S W. Protein Damage and Degradation by Oxygen Radicals II. Modification of Aminoacids The Journal of Biological Chemistry. 1987; 226(20): 9902-9907.
- 75.** Minotti G, Aust SD. The requirement for iron (III) in the initiation of lipid peroxidation by iron (II) and hydrogen peroxide. J Biol Chem. 1987;262 (3): 1098-1104.
- 76.** Kayalı R, Çakatay U. Protein Oksidasyonunun Ana Mekanizmaları, Cerrahpaşa J Med. 2004; 35: 83-89.
- 77.** Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants, and the Mammalian Thioredoxin System. Free Radical Biology and Medicine. 2001; 31(11): 1287-1312.
- 78.** Halliwell B, Drug Antioxidant Effects. Drugs 1991; 42 (4): 569-605.

- 79.** Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 1997; 3-4: 92-95.
- 80.** Pryor WA, Houk KN, Foote CS, Fukuto JM, Ignarro LJ, Squadrito GL, et. Al. Free Radical Biology and Medicine: It is a Gas, Man. AJP-Regul Integr Comp Physiol. 2006; (291): R491-R511.
- 81.** Vliet VD, Smith D, O'Neill CA, Kaur H, Darley-Usmar V, Cross CE, Halliwell B. Interactions of Peroxynitrite with Human Plasma and Its Constituents: Oxidative Damage and Antioxidant Depletion. Biochem J. 1994; (303): 295-301.
- 82.** Kayaalp Oğuz. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Birinci Cilt. Dokuzuncu Baskı. Ankara: Hacettepe TAŞ; 2000. s.718.
- 83.** Bonnefoy M, Draï J, Kostka T. Antioxidants to slow aging, facts and perspectives. Presse Med. 2002; 31(25):1174-84.
- 84.** Iuliano L, Colavita AR, Leo R, Pratico D, Violi F. Oxygen free radicals and platelet activation. Free Radic Biol Med. 1997; 22(6): 999-1006.

- 85.** Skalska S, Kyselova Z, Gajdosikova A, Karasu C, Stefek M, Stolic S. Protective effect of stobadine on NCV in streptozotocin-diabetic rats: augmentation by vitamin E. *Gen Physiol Biophys*. 2008 Jun;27(2):106-14.
- 86.** Halliwell B. Free radicals and vascular disease: how much do we know? *BMJ*. 1993; 307(6909):885-6.
- 87.** Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Guichard C, Bachler J.P. Relationship between oxidative stress and essential hypertension. *Hypertens Res*. 2007; 30: 1159-1167.
- 88.** Kashyap M.K., Yadav V., Sherawat B. S., Jain S., Kumari S., Khullar M., et. al. "Different Antioxidants Status, Total antioxidant Power and Free Radicals in Essential Hypertension" *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2005; 277: 89-99.
- 89.** Yülek F, Or M, Ozoğul C, Isik AC, Ari N, Stefek M, Bauer V, Karasu C. Links Effects of stobadine and vitamin E in diabetes-induced retinal abnormalities: involvement of oxidative stress. *Arch Med Res*. 2007; 38(5):503-11.
- 90.** Rahman İ. Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and choronic lung diseases. *J Biochem Mol Biol*. 2003; 36(1): 95-109.

- 91.**Burçak G, Andican G. Oksidatif DNA Hasarı ve Yaşlanma. Cerrahpaşa J Med. 2004; 35: 159-169.
- 92.**Squier TC.Oxidative stress and protein aggregation during biological aging. Exp Gerontol. 2001; 36(9): 1539-50.
- 93.**Sachdev S, Davies KJ. Production, Detection and Adaptive Responses to Free Radicals in Exercise. Free Radic Biol Med. 2008; 44(2): 215-223.
- 94.**Bloomgarden Z. Seventh report on the American Diabetes Association (ADA) 61st Scientific Sessions held in Philadelphia in June 2001. Diabetes Care. 2002; 25: 924-932.
- 95.**Rice-Evans C. Free Radicals and Antioxidants in Normal and Pathological Processes. in: Rice-Evans C, Bruckdorfer KR, editors. Oxidative Stress, Lipoproteins and Cardiovascular Dysfunction. Cambridge: Portland Press Ltd; 1995. s.1-33.
- 96.**Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and Pathology of Radical-Mediated Protein Oxidation. Biochem J. 1997; 324: 1-18.

- 97.** Chevion M, Berenshtein E, Stadman ER. Human studies related to protein oxidation: protein carbonyl content as a marker of damage. Free Radic Res. 2000; 33: 99-108.
- 98.** West IC. Radicals and Oxidative Stress in Diabetes. Diabetic Medicine. 2000; 17: 171-180.
- 99.** Cao G, Prior RL. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. Clinical Chemistry. 1998; 44:6 1309–1315.
- 100.** McCord JM, Edeas MA. SOD, oxidative stress and human pathologies: a brief history and a future vision. Biomed Pharmacother. 2005; 59(4):139-42.
- 101.** Ed. Ruma Banerjee. Redox Biochemistry John Wiley&Sons; New Jersey 2008.
- 102.** Champe PC, Harvey RA (Çeviri Ed. Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E). Lippincott's Illustrated Reviews - Biyokimya: İkinci Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 1997. s.331-333.

- 103.** Dogru Pekiner B, Daş Evcimen N, Ulusu NN, Bali M, Karasu C. Cell Biochem Funct. Effects of vitamin E on microsomal Ca(2+) - ATPase activity and calcium levels in streptozotocin-induced diabetic rat kidney. 2003; 21(2):177-82.
- 104.** Nordberg J., Arner E.S.J., Reactive Oxygen Species, Antioxidants and the Mammalian Thioredoxin System, Free Radical Biology&Medicine. 2001; 31(11): 1287-1312.
- 105.** Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee J., et. al., Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention. J Am Coll Nutr. 2003; 22(1): 18–35.
- 106.** Harris R, Editor. Ascorbic Acid. In: Harris R, editor. Subcellular Biochemistry, Vol.25: Springer; 1996.
- 107.** Haddad JJ, Olver RE, Land SC. Antioxidant/Pro-oxidant Equilibrium Regulates HIF-1a and NF-kB Redox Sensitivity Evidence For Inhibition By Glutathione Oxidation In Alveolar Epithelial Cells. The Journal Of Biological Chemistry. 2000; 275(28):21130–21139.

- 108.** Benzie IFF, Strain JJ. Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. *Methods Enzymol.* 1999;299:15–27.
- 109.** Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem.* 1968; 25: 192–205.
- 110.** Bagchi D, Preuss HG. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology and Prevention. CRC Pres; 2007, (found at: <http://books.google.com.tr>).
- 111.** Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight Loss, Weight Maintenance, and Improved Cardiovascular Risk Factors after 2 Years Treatment with Orlistat for Obesity . European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res.* 2000; 8(1): 49-61.
- 112.** Cannon CP. Obesity-Related Cardiometabolic Complications .Clinical Cornerstone. 2008; 9(1): 11–22.

- 113.** Lloret-Linares C, Greenfield JR, Czernichow S. Effect of weight-reducing agents on glycaemic parameters and progression to Type 2 diabetes: a review. *Diabet. Med.* 2008; 25: 1142–1150.
- 114.** Manucci E, Dicembrini I, Rotella F, Rotella CM. Orlistat and Sibutramine Beyond Weight Loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; 18(5): 342-8.
- 115.** Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, Oliveira J, Erika P. Guedes EP, et al. Treatment of Obese Adolescents with Sibutramine: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 90: 1460–1465, 2005)
- 116.** A van Baak M, Van Mil E, Astrup AV, Finer N, Van Gaal LF, Hilsted J, et al. Leisure-time activity is an important determinant of long-term weight maintenance after weight loss in the Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance (STORM trial)1–3. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78: 209–14.
- 117.** Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486–2497.

- 118.** Pietilainen KH, Sysi-Aho M, Rissanen A, Seppänen-Laakso T, Yki-Järvinen H, Kaprio J, et al. Acquired obesity is associated with changes in the serum lipidomic profile independent of genetic effects - a monozygotic twin study. PLoS ONE 2(2): e218. doi:10.1371/journal.pone.0000218.
- 119.** Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. A review of the Metabolic Effects of Sibutramine. Curr Med Res Opin. 2005; 21(3): 457-68.
- 120.** Svacina S, Owen K, Hendl J, Matoulek M, Brychta T. Comparison of Lipid Lowering Effect of Sibutramine in Patients Treated or Not Treated with Statins--3 Month Follow-up. Prague Med Rep; 2007;108(4): 333-8.
- 121.** Pagotto U, Vanuzzo D, Vicennati V, Pasquali R . Pharmacological Therapy of Obesity. G Ital Cardiol. 2008; 4(1): 83S-93S.
- 122.** Moor de Burgos A, Wartanowicz M, Ziemiański S. Blood vitamin and lipid levels in overweight and obese women. Eur J Clin Nutr. 1992; 46(11): 803-8.

- 123.** Viroonudomphol D, Pongpaew P, Tungtrongchitr R, Changbumrung S, Tungtrongchitr A, Phonrat B, et al. The relationships between anthropometric measurements, serum vitamin A and E concentrations and lipid profiles in overweight and obese subjects. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2003;12(1): 73-9.
- 124.** Decsi T, Molnár D, Koletzko B. Reduced plasma concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in obese boys . *J Pediatr.* 1997; 130(4): 653-5.
- 125.** Decsi T, Molnár D, Koletzko B. Lipid corrected plasma alpha-tocopherol values are inversely related to fasting insulinaemia in obese children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996; 20(10): 970-2.
- 126.** Strauss RS. Comparison of serum concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in a cross-sectional sample of obese and nonobese children (NHANES III). National Health and Nutrition Examination Survey. *J Pediatr.* 1999; 134 (2): 160-5.
- 127.** Derosa G, Cicero AF, Murdolo G, Piccinni MN, Fogari E, Bertone G, et al. Efficacy and safety comparative evaluation of Orlistat and Sibutramine treatment in type 2 diabetic obese patients. *Diabetes Nutr Metab.* 2004; 17(4):222-9.

- 128.** Derosa G, Cicero AF, Murdolo G, Piccinni MN, Fogari E, Bertone G, et al. Efficacy and safety comparative evaluation of Orlistat and Sibutramine treatment in hypertensive obese patients. *Diabetes Obes Metab.* 2005; 7(1): 47-55.
- 129.** Fabbrini E, Samuel Klein S. Fundamentals of Cardiometabolic Risk Factor Reduction: Achieving and Maintaining Weight Loss with Pharmacotherapy or Bariatric Surgery. *Clinical Cornerstone.* 2008; 9(1): 41–51.
- 130.** Van Gaal LF, Broom JI, Enzi G, Toplak H. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. Orlistat Dose-Ranging Study Group. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998; 54(2):125-32.
- 131.** Özkan Y, Güney H, Koca SS, Karata F, Dönder E. Orlistat Tedavisinin Serum A, E, C Vitamini Düzeylerine ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri. *T Klin Tıp Bilimleri.* 2003; 23: 464-470.
- 132.** Svendsen M, Blomhoff R, Holme I, Tonstad S. The Effect of an Increased Intake of Vegetables and Fruit on Weight Loss, Blood Pressure and Antioxidant Defense in Subjects with Sleep Related Breathing Disorders. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61(11): 1301-11.

- 133.** Milagro FI, Campion J, Martinez JA. Weight Gain Induced by High-Fat Feding Involves Increased Liver Oxidative Stres. *Obesity*. 2006;14:1118 –1123.
- 134.** Sohet FM, Neyrinck AM, Dewulf EM, Bindels LB, Portois L, Malaisse WJ, et al. Lipid peroxidation is not a prerequisite for the development of obesity and diabetes in high-fat-fed mice. *Br J Nutr*. 2009; 23: 1-8.
- 135.** Vincent HK, Powers SK, Stewart DJ, Shanely RA, Demirel H, Natio H. Obesity is associated with increased myocardial oxidative stress. *Int J Obes*. 1999; 23: 67-74.
- 136.** Yesilbursa D, Serdar Z, Serdar A, Sarac M, S Coskun S, Jale C. Lipid peroxides in obese patients and effects of weight loss with Orlistat on lipid peroxides levels. *Int J Obes*. 2005; 29: 142–145.
- 137.** Brown LA, J Kerr C, Whiting P, Finer N, McEneny J, Ashton T. Oxidant Stress in Healthy Normal-weight, Overweight, and Obese Individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 8.
- 138.** Vincent HK, Innes KE, Vincent KR. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9(6): 813-39.

- 139.** Hildebrandt W, Hamann A, Krakowski-Roosen H, Kinscherf R, Dugi K, Sauer R. Effect of Thiol Antioxidant on Body Fat and Insulin Reactivity. *J Mol Med.* 2004; 82: 336-344.
- 140.** Uzun H, Konukoğlu D, Gelişken R, Kağan Z, Taşkın M. Plasma Protein Carbonyl and Thiol Stress Before and After Laparoscopic Gastric Banding in Morbidly Obese Patients. *Obesity Surgery.* 2007; 17(10): 1367-1373.
- 141.** Chander PN, Gealekman O, Brodsky SV, Elitok Ş, Tojo A, Crabtree M, et al. Nephropathy in Zucker Diabetic Fat Rat Is Associated with Oxidative and Nitrosative Stress: Prevention by Chronic Therapy with a Peroxynitrite Scavenger Ebselen. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15: 2391–2403.
- 142.** De Moraes C, Camargo EA, Antunes E, De Nucci G, Zanesco A. Reactivity of Mesenteric and Aortic Rings From Trained Rats Fed with High Caloric Diet. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2007; 147(3): 788-792.
- 143.** Svendsen M, Blomhoff R, Holme I, Tonstad S. The Effect of an Increased Intake of Vegetables and Fruit on Weight Loss, Blood Pressure and Antioxidant Defense in Subjects with Sleep Related Breathing Disorders. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61(11): 1301-11.

- 144.** Romieu I, Trenga C. Diet and Obstructive Lung Diseases
.Epidemiol Rev . 2001; 23; 2.

E K L E R

Ek-1: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu Araştırma Başvurusu Onayı



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, YEREL ETİK KURULU
RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, GAZI UNIVERSITY
ANKARA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI
GÖZLEM TEK MERKEZ**

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU		
	PROTOKOL ADI	"Obez hastalarda diyet, egzersiz ve antiobezite ilaç (Orlistat ve Sibutramin) uygulamalarının oksidan stres ve antioksidan savunma mekanizmaları üzerindeki etkileri"	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI, / ADI	Prof.Dr.Ilhan Yetkin	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	G.Ü.T.F	
	DESTEKLEYİCİ FİRMA		
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	FAZİ:Gözlem Çalışması	Tarihi / değişiklik No.su	Dil: Türkçe
	Belge Adı		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU OLGU RAPOR FORMU		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 291	Tarih : 24 Eylül 2007	
	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı araştırma projesine ait dosya, daha önce 25.09.2006 tarih ve 254 sayı ile incelenmiş ve araştırma gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler yönünden uygun bulunmuştur. Ancak çalışmada indikasyon dahilinde kullanılacak olan ilaçlara araştırmacıların müdahaleleri (randomizasyon) olmadığından, araştırmacının "klinik gözlem çalışması" olduğuna karar verilmiştir.		

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI | Yİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU, İA YÖNETMELİĞİ, HELSİNKİ BELGESİ, BİYOTİK SÖZLEŞMESİ

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof.Dr.Türkiz GÜRSEL BAŞKAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji	G.Ü.T.F Çocuk Sağ.ve Hast.A.D.	K	x H	xx E	
Prof.Dr.Leyla MEMİŞ ÜYE	Patoloji	G.Ü.T.F Patoloji A.D.	K	x H	xx E	
Prof.Dr.Ceyda KARADENİZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Onkoloji	G.Ü.T.F Çocuk Sağ.ve Hast.A.D.	K	x H	xx E	
Prof. Dr.Aysel ARICIOĞLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D.	K	x H	xx E	
Prof.Dr.Ayla GÜLEKON ÜYE	Dermatoloji	G.Ü.T.F Dermatoloji A.D.	K	x H	xx E	
Prof.Dr.Fatma AKAR ÜYE	Ecz.Fak. Farmakoloji	G.Ü.E.F Ecz.Fak. Farmakoloji	K	x H	xx E	
Prof.Dr.Candan TUNCER ÜYE	Gastroenteroloji	G.Ü.T.F İç Hast. A.D.	K	x H	xx E	
Prof.Dr.Reha KURUOĞLU ÜYE	Nöroloji	G.Ü.T.F Nöroloji A.D.	E	x H	xx E	
Prof.Dr.E.Ferda PERÇİN ÜYE	Tıbbi Genetik	G.Ü.T.F Tıbbi Genetik A.D.	K	x H	xx E	
Doç.Dr.Canlan ULUOĞLU ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	x H	xx E	
Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp tarihi A.D.	K	x H	xx E	
Doç.Dr.Kenan HİZEL ÜYE	Enfeksiyon	G.Ü.T.F Enfeksiyon Hast. A.D.	E	x H	xx E	
Yrd.Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	x H	xx E	
Hukuk Müşaviri Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşaviri	G.Ü.Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	x H	xx E	

Ek-2: Kontrol Grubu İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ **"BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU"** **(KONTROL GRUBU İÇİN)**

"Obez hastalarda diyet, egzersiz ve antiobezite ilaç (Orlistat ve Sibutramin) uygulamalarının oksidan stres ve antioksidan savunma mekanizmaları üzerindeki etkileri" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır.

Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Obezite (şişmanlık) vücutta yağ dokusunun normalden fazla olmasıdır. Bu durum insan vücudunda kalp hastalıkları, solunum sistemi, hormonal sistem, sindirim sistemi gibi çeşitli sistemleri etkiler ve insülin direnci, lipid değişimi, tip 2 diyabet, yüksek tansiyon, kalp hastalıkları gibi önemli hastalıklara yol açabilir.

Şişmanlık durumunda bazı vücut hücrelerinde oksijen moleküllerinin çeşitli zararlı biçimleri (serbest oksijen radikalleri) artar. Bu zararlı moleküller meydana geldikleri yerlerdeki diğer maddelere (yağlar, proteinler gibi) etki ederek onların da bozulmasına neden olur. Sonuçta normal organların yapısında ve işleyişinde bozukluklar meydana gelir. Örneğin kan damarlarını bozarak damarın normal olarak kasılıp gevşemesini engeller ve tansiyon yüksekliğine, kalp hastalığına neden olabilir. Vücutta bu zararlı maddelerin artmasına 'oksidatif stres' denilir; obez vücut bir çeşit stres maddelerinin etkisi altındadır.

Bu çalışmada obezitede (şişmanlık) yukarıda sözü edilen maddelerin ve vücudu bunların etkisinden korumaya çalışan bazı enzim ve vitaminlerin mevcudiyetini tespit etmek, bu maddelerin farklı tedavi yöntemleriyle nasıl değiştiğini ya da değişmediğini göstermek amaçlanmaktadır. Özellikle beslenme, egzersiz ve ilaç kullanımının oksidatif stresi nasıl etkilediğini araştırmaktır.

Halen, bu konuda yürütülen başka bir araştırma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada 4 ayrı grup üzerindeki değerler karşılaştırılacaktır.

Siz; bu çalışmadaki, “kontrol grubu (sağlıklı gönüllü)” kapsamında yer alacaksınız.

Bu grupta yaklaşık 30 kişi bulunacaktır.

Herhangi bir ilaç ve tedavi uygulanmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar vererseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bana önerilen araştırma yöntemi/ilacı dışında başka alternatif tedaviler varmı?

Siz; bu çalışmadaki, “kontrol grubu (sağlıklı gönüllü)” kapsamında yer alacaksınız.

Size, herhangi bir ilaç ve tedavi uygulanmayacaktır.

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

Bu çalışmada, bir kez kan vermeniz gerekecektir.

Ne yapmam gerekiyor?

Bu çalışma için, sadece bir kez olmak üzere kan vermeniz istenecektir. Alınacak olan bu kanda, çalışmada belirlenen maddelerin ve değerlerin düzeyi laboratuvarında ölçülecektir.

Bunun için, 12 saatlik açlığı takiben kan vermeniz ve bir gün önce, ağır düzeyde spor yapmamış olmanız gereklidir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, göreceğim olası bir zarar durumunda ne yapılacak ?

Size bir tedavi uygulanmayacağı için yan etki ve rahatsızlıklılık olmayacaktır.

Bununla birlikte, kan verme sırasında göreceğiniz olası herhangi bir olumsuz durumun giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahale yapılacaktır. Bu konudaki tüm harcamalar üstlenilecektir.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir ?

Yalnızca kan değerlerinizin ölçülmesini sağlayarak, bilimsel bir çalışmaya katkıda bulunacak, uzun vadede bulunan sonuçlardan başka insanların da faydalanmasını sağlamış olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir ?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak ?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz çalışma boyunca hekiminiz tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim ?

Çalışma ilacı ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr. Hüseyin Demirci

GÖREVİ : Uzman doktor

TELEFON : 0-312-2025829

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÜTF Dahiliye Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümünde Dr. .Hüseyin Demirci tarafından 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.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun 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 sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr..Hüseyin Demirci'yi 0-312-2025829 nolu telefondan ve Endorinoloji polikliniğinden arayabileceğimi biliyorum.

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

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Ek-3: Diyet+Egzersiz Grubu İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

"BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU"

(GRUP II İÇİN)

"Obez hastalarda diyet, egzersiz ve antiobezite ilaç (Orlistat ve Sibutramin) uygulamalarının oksidan stres ve antioksidan savunma mekanizmaları üzerindeki etkileri" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır.

Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Obezite (şişmanlık) vücutta yağ dokusunun normalden fazla olmasıdır. Bu durum insan vücudunda kalp hastalıkları, solunum sistemi, hormonal sistem, sindirim sistemi gibi çeşitli sistemleri etkiler ve insülin direnci, lipid değişimi, tip 2 diyabet, yüksek tansiyon, kalp hastalıkları gibi önemli hastalıklara yol açabilir.

Şişmanlık durumunda bazı vücut hücrelerinde oksijen moleküllerinin çeşitli zararlı biçimleri (serbest oksijen radikalleri) artar. Bu zararlı moleküller meydana geldikleri yerlerdeki diğer maddelere (yağlar, proteinler gibi) etki ederek onların da bozulmasına neden olur. Sonuçta normal organların yapısında ve işleyişinde bozukluklar meydana gelir. Örneğin kan damarlarını bozarak damarın normal olarak kasılıp gevşemesini engeller ve tansiyon yüksekliğine, kalp hastalığına neden olabilir. Vücutta bu zararlı maddelerin artmasına 'oksidatif stres' denilir; obez vücut bir çeşit stres maddelerinin etkisi altındadır.

Bu çalışmada obezite durumunda (şişmanlıkta) yukarıda sözü edilen maddelerin ve vücudu bunların etkisinden korumaya çalışan bazı enzim ve vitaminlerin mevcudiyetini tespit etmek, bu maddelerin farklı tedavi yöntemleriyle nasıl değiştiğini ya da değişmediğini göstermek amaçlanmaktadır. Özellikle beslenme, egzersiz ve ilaç kullanımının oksidatif stresi nasıl etkilediğini araştırmaktır.

Halen, bu konuda yürütülen başka bir araştırma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada 4 ayrı grup üzerindeki değerler karşılaştırılacaktır.

Siz; bu çalışmadaki, "diyet ve egzersiz yapan obez grup" kapsamında yer alacaksınız.

Bu grupta yaklaşık 30 kişi bulunacaktır.

Herhangi bir ilaç tedavisi uygulanmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar vererseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde doktorunuz, size önerilen diyet ve egzersiz tedavisine devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizin için uygun başka bir tedavi seçebilir.

Bana önerilen araştırma yöntemi/ilacı dışında başka alternatif tedaviler var mı?

Size önerilen egzersiz ve diyet bütün obez (şişman hastalara) önerilmektedir.

Bunun dışında, ayrıca ilaç tedavisi de mümkündür. Bu alanda iki çeşit ilaç (Orlistat veya Sibutramin) bulunmaktadır. İlaç dışında, nadiren bazı hastalarda mideyi küçültmeye yönelik cerrahi yöntemler de önerilebilir.

Siz yalnızca diyet ve egzersiz yapacak, fakat ilaç kullanmayacaksınız.

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

Çalışmaya katıldığınız takdirde, 3 ay süreyle, size önerilen diyet ve egzersizleri düzenli olarak uygulamanız gerekmektedir.

Tedavinin başında ve sonunda olmak üzere iki kez kan değerleriniz ölçülecektir.

Tedavinizde bir değişiklik yapılması durumunda, size mutlaka bilgi verilecektir.

Araştırmanın süresi 3 aydır.

Ne yapmam gerekiyor?

Bu çalışma için, çalışmanın başında ve sonunda birer kez olmak üzere iki kez kan vermeniz istenecektir.

Alınacak olan bu kanda, çalışmada belirlenen maddelerin ve değerlerinin düzeyi laboratuvarında ölçülecektir.

Bunun için, 12 saatlik açlığı takiben kan vermeniz ve bir gün önce, ağır düzeyde spor yapmamış olmanız gereklidir.

Çalışma dışında kullandığınız bir ilaç varsa doktorunuza bildirmanız gerekmektedir.

Size önerilen programı uygulamaya istekli olmalısınız.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, göreceğim olası bir zarar durumunda ne yapılacak ?

Herhangi bir ilaç almayacağınız için yan etki veya bir zarar görmeyeceksiniz. Bununla birlikte karşılaştığınız bir sorunda size gerekli açıklamalar yapılacaktır.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir ?

Öncelikle, sizin sağlığınız için gerekli olan tedaviyi almış olacaksınız. Bu tedavi ile, kilo vererek, bazı hastalık risklerinden korunmuş olacaksınız.

Bunun yanında, bilimsel bir çalışmaya katkıda bulunacak, uzun vadede ise bulunan sonuçlardan başka insanların da faydalanmasını sağlamış olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir ?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak ?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz çalışma boyunca hekiminiz tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim ?

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

ADI : Dr. Hüseyin Demirci
GÖREVİ : Uzman doktor
TELEFON : O-312-2025829

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÜTF Dahiliye Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji Polikliniğinde, Dr. Hüseyin Demirci. tarafından 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.

Doktorumun benim için gerekli olduğunu düşündüğü tedaviyi zaten bu araştırma olmasa da alıyorum. Bu araştırma için bana ilave bir ilaç verilmeyecektir, araştırmada sadece gözlem amacıyla iki kez kan alınacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun 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 sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Hüseyin Demirci'yi 0-312-2026802 nolu telefondan ve Endokrinoloji polikliniğindeki adresinden arayabileceğimi biliyorum.

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

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Ek-4: Diyet+Egzersiz ve İlaç Tedavileri Grubu İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

"BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU"

İLAÇ GRUBU (GRUP III ve IV İÇİN)

"Obez hastalarda diyet, egzersiz ve antiobezite ilaç (Orlistat ve Sibutramin) uygulamalarının oksidan stres ve antioksidan savunma mekanizmaları üzerindeki etkileri" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır.

Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Obezite (şişmanlık) vücutta yağ dokusunun normalden fazla olmasıdır. Bu durum insan vücudunda kalp hastalıkları, solunum sistemi, hormonal sistem, sindirim sistemi gibi çeşitli sistemleri etkiler ve insülin direnci, lipid değişimi, tip 2 diyabet, yüksek tansiyon, kalp hastalıkları gibi önemli hastalıklara yol açabilir.

Şişmanlık durumunda bazı vücut hücrelerinde oksijen moleküllerinin çeşitli zararlı biçimleri (serbest oksijen radikalleri) artar. Bu zararlı moleküller meydana geldikleri yerlerdeki diğer maddelere (yağlar, proteinler gibi) etki ederek onların da bozulmasına neden olur. Sonuçta normal organların yapısında ve işleyişinde bozukluklar meydana gelir. Örneğin kan damarlarını bozarak damarın normal olarak kasılıp gevşemesini engeller ve tansiyon yüksekliğine, kalp hastalığına neden olabilir. Vücutta bu zararlı maddelerin artmasına 'oksidatif stres' denilir; obez vücut bir çeşit stres maddelerinin etkisi altındadır.

Bu çalışmada obezitede (şişmanlık) yukarıda sözü edilen maddelerin ve vücudu bunların etkisinden korumaya çalışan bazı enzim ve vitaminlerin mevcudiyetini tespit etmek, bu maddelerin farklı tedavi yöntemleriyle nasıl değiştiğini ya da değişmediğini göstermek amaçlanmaktadır. Özellikle beslenme, egzersiz ve ilaç kullanımının oksidatif stresi nasıl etkilediğini araştırmaktır.

Halen, bu konuda yürütülen başka bir araştırma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada 4 ayrı grup üzerindeki değerler karşılaştırılacaktır.

Siz; bu çalışmada, “diyet ve egzersize ilave olarak Orlistat veya Sibutramin alan obez hasta grubu” kapsamında yer alacaksınız.

Bu grupta yaklaşık 60 kişi bulunacaktır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar vererseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bana önerilen araştırma yöntemi/ilacı dışında başka alternatif tedaviler varmı?

Size önerilen egzersiz ve diyet bütün obez (şişman hastalara) önerilmektedir.

Bu alanda iki çeşit ilaç (Orlistat veya Sibutramin) bulunmaktadır. İlaç dışında, nadiren bazı hastalarda mideyi küçültmeye yönelik cerrahi yöntemler de önerilebilir.

Siz diyet ve egzersiz yapacak, ayrıca Sibutramin isimli ilaçtan günde 1 kez, 10 mg veya Orlistat adlı ilaçtan günde 3 kez 120 mg alacaksınız.

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

Siz çalışmada bu iki ilaç grubundan size uygun olan birine yerleştirileceksiniz.

Çalışmaya katıldığınız takdirde, 3 ay süreyle, size önerilen diyet ve egzersizleri düzenli olarak yapmanız ve önerilen ilacı düzenli kullanmanız gerekmektedir.

Sibutramin kullanan grupta iseniz, Reductil isimli ilacı (etken maddesi Sibutramin) ağızdan günde bir defa sabahları bir bardak suyla bir kapsül (10mg) olarak alacaksınız. İlacı aç ya da tok karnına alabilirsiniz.

Orlistat kullanan grupta iseniz, 3 ay süreyle, size önerilen diyet ve egzersizleri düzenli olarak yapmanız ve önerilen ilacı düzenli kullanmanız gerekmektedir. Kullanacağınız Xenical isimli (etken maddesi Orlistat) İlacı ağızdan günde üç defa öğünlerden hemen önce veya öğün sırasında almalısınız. Eğer bir öğün atlandı ise veya yemekte yağ alınmadı ise doz atlanabilir.

Tedavinizde bir değişiklik yapılması durumunda, size mutlaka bilgi verilecektir.

Araştırmanın süresi 3 aydır.

Ne yapmam gerekiyor?

Bu çalışma için, çalışmanın başında ve sonunda birer kez olmak üzere iki kez kan vermeniz istenecektir.

Alınacak olan bu kanda, çalışmada belirlenen maddelerin ve değerlerin düzeyi laboratuvarında ölçülecektir.

Bunun için, 12 saatlik açlığı takiben kan vermeniz ve bir gün önce, ağır düzeyde spor yapmamış olmanız gereklidir.

Size önerilen programı uygulamaya ve ilacınızı düzenli almaya dikkat etmeli ve istekli olmalısınız. Eğer bayansanız çalışmanın başlangıcında size gebelik testi uygulanacaktır ve çalışma boyunca gebe kalmamanız gerekmektedir. Gebelik durumunda çalışma doktorunuzu derhal bilgilendiriniz.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, göreceğim olası bir zarar durumunda ne yapılacak ?

Kullanacağınız sibutramin nedeniyle en sık şu yan etkiler görülebilir: Ağız kuruluğu, kabızlık, iştahsızlık, uykusuzluk ve baş ağrısı görülebilir. Nadiren terleme, baş dönmesi, tat değişikliği, kan basıncı, nabız sayısında artma ve ilaca karşı allerjik reaksiyon görülebilir.

Kullanacağınız Orlistat nedeniyle; yan etki olarak sıvı gaita, yağlı lekelenme, acil defekasyon ihtiyacı, gaz, karın krampları ve ilaca karşı allerjik reaksiyon görülebilir. Ayrıca bazı vitaminlerin (A,D,E,K Vitaminleri) barsaktan emilmesini engelleyebilir.

Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda bunun sorumluluğu alınacak ve giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahale yapılacaktır. Bu konudaki tüm harcamalar üstlenilecektir.

Muhtemel bir durumda, bilgi edinmek için Gazi Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniğinden Dr. Hüseyin Demirci ile irtibat kurunuz.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir ?

Öncelikle, sizin sağlığınız için gerekli olan tedaviyi almış olacaksınız. Bu tedavi ile, kilo vererek, bazı hastalık risklerinden korunmuş olacaksınız.

Bunun yanında, bilimsel bir çalışmaya katkıda bulunacak, uzun vadede ise bulunan sonuçlardan başka insanların da faydalanmasını sağlamış olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir ?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak ?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz çalışma boyunca hekiminiz tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim ?

Çalışma ilacı ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr. Hüseyin Demirci
GÖREVİ : Uzman doktor
TELEFON : 0-312-2025829

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÜTF Dahiliye Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji Polikliniğinde, Dr. Hüseyin Demirci tarafından 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.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun 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 sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Hüseyin Demirci’yi, 0-312-2026802 nolu telefondan ve Endokrinoloji polikliniğindeki adresinden arayabileceğimi biliyorum.

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

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Ayfer Bolga
Soyadı : AVŞAROĞLU
Doğum Yeri ve Tarihi : Kahramanmaraş, 09.03.1963
Medeni Hali : Evli, 2 çocuğu var.

Eğitimi

2002 – : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji (Tıp)
Doktora programı, Ankara.
1982 – 1989 : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri.
Yabancı Dili : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Genel Pratisyenlik Enstitüsü
- Antiaging ve Estetik Tıp Derneği

Projeler

- SBE-01/2007-02: Obez Hastalarda Diyet, Egzersiz Ve Antiobezite İlaç Uygulamalarının Oksidan Stres Ve Antioksidan Savunma Mekanizmaları Üzerindeki Etkileri