

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBEZ HASTALARDA BEDEN KİTLE İNDEKSİ ORANLARINA VE YAŞA
GÖRE DNA HASARININ SİTOM YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Fatma ŞAHİN**

**Danışman
Prof.Dr.Hamiyet DÖNMEZ-ALTUNTAŞ**

Yüksek Lisans Tezi

**Ocak 2013
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBEZ HASTALARDA BEDEN KİTLE İNDEKSİ ORANLARINA VE
YAŞA GÖRE DNA HASARININ SİTOM YÖNTEMİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Fatma ŞAHİN**

**Danışman
Prof.Dr.Hamiyet DÖNMEZ-ALTUNTAŞ**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TSY-11-3519 nolu proje ile desteklenmiştir.**

Yüksek Lisans Tezi

**Ocak 2013
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Fatma ŞAHİN

İmza : 

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Obez Hastalarda Beden Kitle İndeksi Oranlarına ve Yaşa Göre DNA Hasarının Sitom Yöntemi İle Araştırılması” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Fatma ŞAHİN



Danışman

Prof. Dr. Hamiyet DÖNMEZ-ALTUNTAŞ



Anabilim Dalı Başkanı V.

Prof. Dr. Muhammet Güven



Prof. Dr. Hamiyet DÖNMEZ-ALTUNTAŞ danışmanlığında **Fatma ŞAHİN** tarafından hazırlanan “**Obez Hastalarda Beden Kitle İndeksi Oranlarına ve Yaşa Göre DNA Hasarının Sitom Yöntemi İle Araştırılması**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Tıbbi Biyoloji** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

14.01. / 2012

JÜRİ**İmza**

Danışman : Prof. Dr. Hamiyet DÖNMEZ-ALTUNTAŞ

Üye : Prof. Dr. Fahri Bayram

Üye : Prof. Dr. Halit Canatan

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 31/1/2013 tarih ve 572 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

31/1/2013

Prof. Dr. Sami ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve akademik eğitimimde emek ve yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Hamiyet DÖNMEZ-ALTUNTAŞ'a, değerli yardımlarıyla ve katkılarıyla destek olan Prof. Dr. Fahri Bayram' a, yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca ihtiyaç duyduğumda bana destek olan Yrd. Doç. Dr. Zuhâl HAMURCU'ya, laboratuvar çalışmalarımda hiçbir zaman desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, büyük yardımlarını gördüğüm Araş. Gör. Nazmiye NAMALDI-BİTGEN'e ve Öğr. Gör. Dr. Seçil YILMAZ' a, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ' ndaki diğer tüm öğretim üyelerine, tez çalışmam süresince desteğini hiçbir zaman esirgemeyen arkadaşlarıma,

Ayrıca maddi ve manevi yönden emeklerini esirgemeyen, hayatım boyunca bana güç veren bütün sıkıntılarıma katlanan ve bana her konuda destek veren bu süreci beraber paylaştığım çok sevgili annem ve babam başta olmak üzere aileme saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**OBEZ HASTALARDA BEDEN KİTLE İNDEKSİ ORANLARINA
VE YAŞA GÖRE DNA HASARININ SİTOM YÖNTEMİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

Fatma Şahin

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Ocak 2013

Danışman: Prof.Dr. Hamiyet Dönmez-Altuntaş

KISA ÖZET

Obezite, vücutta fazla miktarda yağ dokusunun olması sebebiyle gelişir ve özellikle gelişmiş ülkelerde çok yaygın olan bir sağlık problemidir.

Bu çalışma ile obez hastaların (n=83) ve normal beden kitle indeksine sahip bireylerin (n=35) periferik kan lenfositlerinde sitokinez bloke mikronukleus sitom (Cytokinesis-Block Micronucleus Cytome; CBMN cyt) yöntemi kullanılarak, beden kitle indeksi (BKİ) ve yaş ile CBMN cyt yöntemi parametreleri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran, obez hastalarda periferik kan örnekleri alınmış ve kültüre edilmiştir. Sitokinezi durdurmak için, kültürlerle 44. saatte 3 µg/ml son konsantrasyonda sitokalazin B (Cyt-B) eklenmiş ve 72. saatte kültürler sonlandırılmıştır. Obez kişilerin Mikronukleus (Micronukleus; MN), Nükleoplazmik Köprü (Nucleoplasmic Bridge; NPB) ve Nükleer Bud' lu (nuclear bud; NBUD) iki çekirdekli (binükleat; BN) hücre sayılarındaki artış, kontrol kişilerininki ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.005$ $p < 0.001$). Bu sonuç, obez kişilerde Deoksiribonükleik Asit (DNA) hasarının arttığını ortaya koymaktadır. Obez kişilerdeki nekrotik ve apoptotik hücre frekansının (%), kontrol kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir ($p < 0.001$). Obez kişilerin BN hücre frekansı ile Nükleer Bölünme Frekansı (Nuclear Division Index; NDI) değerleri kontrol kişilerin BN hücre frekansı ile NDI değerleri ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Sonuç olarak MN, NPB ve NBUD gibi artan DNA hasarı parametreleri, obezlerde gelişebilecek olası kanser riski ile ilişkili olabilir. Ancak karsinogenez çok basamaklı ve multifaktöriyel bir süreçtir. Böylece obez kişilerin kanser riski açısından takip edilmesini önerebiliriz.

Anahtar Kelimeler: BKİ; BKO; Mikronukleus; Sitom yöntemi; Obezite.

INVESTIGATION OF DNA DAMAGE BY CYTOME ASSAY ACCORDING TO BODY MASS INDEX RATIOS AND AGE IN OBESE PATIENTS

Fatma Şahin

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Medical Biology

M.Sc. Thesis, January 2013

Supervisor: Prof.Dr. Hamiyet Dönmez-Altuntaş

ABSTRACT

Obesity occurs due to more body fat accumulation than normal levels and it is very widespread health problem especially in developed countries. It implicates with many factors in the etiology and it needs to treatment.

In this study, it is to evaluate whether there is a relationship between the body mass index (BMI) and age and the parameters of Cytokinesis-Block Micronucleus Cytome (CBMN cyt) assay, in peripheral blood lymphocytes of obese patients (n=83) and individuals with normal body mass index (n=35) by using CBMN cyt assay. Peripheral blood samples were obtained and cultured from obese patients admitted to the University of Erciyes Faculty of Medicine, Clinic of Endocrinology. To block cytokinesis, at 44 h of incubation, cytochalasin-B (Cyt-B) was added to cultures to give a final concentration of 3 µg/ml, and harvested cells at 72 h. The increase in the number of cells in binükleat (BN) with Micronukleus (MN), NucleoPlasmic Bridges (NPB) and nuclear buds (NBUDs) of obese subjects was found to be statistically significant compared with their of control subjects ($p < 0.001$, $p < 0.005$ $p < 0.001$, respectively). This result shows that Deoksiribonükleik Asit (DNA) damage increased in obese subjects. The frequency of apoptotic and necrotic cells (%) in obese subjects were found to be statistically significant higher than that in control subjects ($p < 0.001$). No statistically significant differences in the frequency of BN cells (%) and Nuclear Division Index (NDI) values were observed in between obese and control subjects ($p > 0.05$).

As a result, increased DNA damage parameters such as MN, NPBs and NBUDs values in obese subjects may be associated with a possible risk of cancer may develop. However, carcinogenesis is a multistep and multifactorial process. Thus, we may suggest that in obese subjects be followed up for cancer risk.

Key Words : BMI; Cytome assay; Micronucleus; Obesity; WHR.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
 1.GİRİŞ VE AMAÇ	 1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.OBEZİTENİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI	3
2.2.OBEZİTENİN TANIMLAMASINDA KULLANILAN ÖLÇEKLER	4
2.2.1.Antropometrik ve Pikometrik Ölçümler	4
2.2.1.1. Vücut Ağırlığı Ve Boy Uzunluğu	4
2.2.1.2. Beden Kitle İndeksi (BKİ).....	4
2.2.1.3. Bel çevresi, Bel-kalça oranı.....	5
2.2.1.4. Deri Kıvrım Kalınlığının Ölçülmesi	6
2.2.2.Obezitenin Tanımlamasında Kullanılan Laboratuar Yöntemleri	6
2.2.2.1.Su altı kilo ölçümü	6
2.2.2.2.Potasyum 40 izotopu ile ölçüm.....	6
2.2.2.3.Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Tekniği (MRI)	6
2.2.2.4.Dual enerji X ışın absorbsiyometrisi (DEXA).....	7
2.2.2.5.Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA)	7
2.3.OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ	7
2.4.OBEZİTENİN ETYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ	9
2.5.GENETİK.....	11

2.6.OBEZİTEDE TIBBİ KOMPLİKASYONLAR	12
2.7.TEDAVİ	14
2.8.DNA HASARI	14
2.9.MİKRONUKLEUS TESTİ	15
2.10.SİTOKİNEZ BLOKE MİKRONUKLEUS SİTOM (CYTOME) YÖNTEMİ	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. GEREÇLER	19
3.2. YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	46
6. KAYNAKLAR	51
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Yetişkinlerde BKİ'ne göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezite sınıflandırması	5
Tablo 2.2. Yetişkinlerde obeziteye bağlı hastalık oluşma riski ve bel çevresi ölçümüne göre hastalık oluşma riski..	6
Tablo 2.3. Obeziteye neden olan ilaçlar	10
Tablo 2.4. Obeziteye aday genler	12
 Tablo 4.1. Çalışılan populasyonda ağırlık durumlarına göre gruplandırılmış demografik karakterler, bazı antropometrik ölçümler, AKŞ ve TSH serum düzeyleri (ortalama $\pm$ S.S.)	 36
Tablo 4.2. Normal kilolu, kilolu, total normal kilolu/kilolu ve obez kişilerde, CBMN cyt yöntemi parametleri sonuçları (ortalama $\pm$ S.S.).....	39
Tablo 4.3. Pearson korelasyon analizine göre normal kilolu, kilolu, total normal kilolu/kilolu ve obez kişilere ait CBMN cyt yöntemi parametrelerinin, yaş, BKİ ve BKO değerleri ile korelasyon sonuçları	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. MN oluşumu.	16
 Şekil 3.1. CBMN yönteminde BN hücreleri seçme kriterleri.....	 25
Şekil 3.2. BN hücre içindeki MN'ların morfolojik görüntüsü	26
Şekil 3.3. BN hücre içindeki MN, NBud ve nükleer bleblerin tipik görünümü.	28
Şekil 3.4. CBMN yönteminde BN hücreleri hariç gözlenen değişik tiplerdeki hücreler..	30
 Şekil 4.1. Total obez ve kontrol kişilerdeki BKİ ile MN frekansı arasındaki korelasyon.	 41
Şekil 4.2. Total obez ve kontrol kişilerdeki BKİ ile apoptotik hücre frekansı arasındaki korelasyon.....	42

RESİM LİSTESİ

Sayfa No

Resim 4.1.	a. Bir çekirdekli hücre; b. İki çekirdekli (BN) hücre; c. Üç çekirdekli (M3) hücre; d. Dört çekirdekli (M4) hücre; e. Bir MN'lu BN hücre; f. NPB'li BN hücre; g. ve h. NBud'lu BN hücre; i. Metafaz; j. ve k. Apoptotik hücre; l. Nekrotik Hücre	34
-------------------	--	----

KISALTMALAR

AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
BİA	: Biyoelektrik İmpedans Analizi
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BKO	: Bel-Kalça Oranı
BN	: Binükleer; Binücleat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CBMN	: Sitokinez Bloke Mikronükleus
CBMN Cyt	: Sitokinez Bloke Mikronükleus sitom
CRP	: C-reaktif protein
Cyt-B	: Sitokalazin B
DEXA	: Dual enerji X ışın absorbsiyometrisi
DiE	: Devlet İstatistik Enstitüsü
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
IL-6	: İnterleukin 6
NHANES III	: National Health and Nutrition Examination Survey III
MN	: Mikronükleus
MNBN	: Mikronükleuslu Binükleer Hücre
MONICA	: Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases
MRI	: Manyetik Rezonans Tekniği
NBUD	: Nükleer bud
NDI	: Nükleer Bölünme İndeksi; Nuclear Division Index
NHCS	: National Center for Health Statistics
NPB	: Nükleoplazmik köprü; NucleoPlasmic Bridge
PHA	: Fitohemaglutinin
PCOS	: Polikistik over sendromu
TEKHARF	: Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör- α
TNSA	: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon

- TURDEP** : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
- VMH** : Ventromedial hipotalamus
- WHO** : Dünya Sağlık Örgütü; World Health Organization

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization; WHO) tarafından vücut kompozisyonunda insan sağlığını olumsuz şekilde etkileyecek düzeyde yağ miktarının artışı olarak tanımlanmıştır (1).

Obezite hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerin en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Yetişkinlerde sinirsel, hormonal, kimyasal ve fiziksel mekanizmalarla vücut ağırlığı belirli bir düzeyde tutulmaktadır. Bu mekanizmaların bir veya birkaçındaki bozukluk bu dengeyi olumsuz yönde etkilemektedir. Dengenin bozulması beden ağırlığının değişmesi ile sonuçlanır (2). Obezite başta kardiovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir problemdir. WHO tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin, son araştırmalarda kanserle yakın ilgisi olduğu da belirlenmiştir. Son yıllarda birçok endüstri ülkesinde obezite ve fazla kilolu olma sıklığı artmakta ve bu olay birçok popülasyonu etkileyen bir sorun haline almaktadır (1).

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de obezitenin prevalansı giderek artmaktadır (3). Obezite prevalansına çeşitli faktörler etki etmekte olup bunların başlıcaları yaşanan coğrafi bölge, yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken, sosyoekonomik düzey, fiziksel inaktivite olarak sayılabilir (4). Aşırı obezite özellikle kalp damar hastalıkları, diyabet ve bazı kanserler için yüksek mortalite oranına sahiptir (5).

Sitokinez-bloke mikronukleus sitom (Cytokinesis-Block Micronucleus Cytome; CBMN cyt) yöntemi, çeşitli memeli hücrelerine ve periferik kan lenfositlerine uygulanabilen ve bu hücrelerde kromozomal DNA hasarını, hücre bölünme durumunu ve hücre canlılığını sitolojik olarak değerlendirmek için kullanılan bir genotoksisite yöntemidir (6-11).

Yapılan literatür araştırmasına göre, CBMN cyt yöntemi kullanılarak erişkinlerde obezite ile kromozomal DNA hasarını araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, obez hastaların ve normal beden kitle indeksine (BKİ) sahip bireylerin periferik kan lenfositlerinde DNA hasarı ve diğer CBMN cyt yöntemi parametreleri değerlendirilerek, BKİ ve yaş ile CBMN cyt yöntemi parametreleri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmamızda, obez hastalar ve kontrol kişilerin periferik kan kültürleri yapılarak, hazırlanan preparatlarda mikronukleuslu (Micronukleus; MN), nükleoplazmik köprülü (Nucleoplasmic Bridge; NPB) ve nükleer budlu (nuclear bud; NBUD) binükleer (binükleat; BN) hücreler sayılıp, gözlenen metafaz sayıları da kaydedilecek ve ek olarak 1000 tane bir çekirdekli (mononükleer) hücre sayılırken aynı zamanda iki çekirdekli, üç çekirdekli, dört çekirdekli (binükleer, trinükleer ve tetranükleer) her bir hücre kaydedilmiş ve Nükleer Bölünme İndeksi (Nuclear Division Index; NDI) oranları hesaplanmıştır. 1000 tane bir çekirdekli hücre sayılırken aynı zamanda apoptotik yada nekrotik hücre sayıları da kaydedilmiştir. Elde edilen CBMN cyt yöntemi parametreleri kullanılarak, obezitenin insan kan lenfositleri üzerindeki olası genotoksik ve sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Böylece çalışmamızın sonunda, bulunacak olan kromozomal DNA hasarı ve diğer CBMN cyt yöntemi parametrelerini, BKİ ve yaş açısından obez hastalar ile normal BKİ' ne sahip bireyler arasında karşılaştırarak, obezitenin bu açıdan bir risk faktörü oluşturup oluşturmadığına ilişkin literatüre yeni bilgiler kazandırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.OBEZİTENİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Günümüzde dünyanın en yaygın ve en eski hastalığı olarak bilinen obezite WHO tarafından vücut kompozisyonunda insan sağlığını olumsuz şekilde etkileyecek düzeyde yağ miktarının artışı olarak tanımlanmıştır. WHO' nün verilerine göre dünya nüfusunun onda birinden daha fazlası obezdir (1).

Bütün obez bireylerde enerji alımı ile tüketimi arasında bir dengesizlik vardır. Hastaların yeme alışkanlıkları ve fiziksel aktiviteleri enerji dengesini etkilemektedir. Etnik ve sosyal kimlik bazı özel yeme şekilleri ve gıdalarla ilişkili olarak obezite gelişimine katkıda bulunabilir. Yaş, cinsiyet, doğum sayısı, evlilik, sigarayı bırakma, alkol tüketimi, teknolojik gelişimle birlikte sedanter yaşam, fast-food tarzı hızlı ve yüksek kalorili gıdaların tüketiminin yaygınlaşması obezite gelişimini etkileyen çevresel faktörler arasında sayılabilir (12).

Günümüzde obezite çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir. Çocukluk çağı obezitesinin yetişkinlik obezitesine yol açtığı ve pek çok kronik hastalık için zemin oluşturduğu düşünüldüğünde obezite ile mücadeleye çocukluk çağına başlamanın ne kadar önemli olduğu açıkça görülmektedir (13).

2.2. OBEZİTENİN TANIMLAMASINDA KULLANILAN ÖLÇEKLER

2.2.1. Antropometrik ve Pikometrik Ölçümler

Antropometri (anthropometry), insan vücudunun boyutları, ağırlık, uzunluk, segment uzunlukları, vücut çevreleri ve oranları ölçümleri ile pikometri (pikometry) ise deri kıvrım kalınlıkları ölçümü ile vücut bileşiminin belirlenmesinde kullanılmaktadır (14). Türkiye’ de çocuklarla ve adolosanlarla (6 ve 17 yaşları arasında) yapılan bir çalışmada Türk çocuklarının ve adolosanlarının antropometrik parametreleri ile ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi referans değerleri arasında karşılaştırma yapıldığında önemli ölçüde farklar bulunmuştur. Bu yüzden Türkiye’ de yaşayan çocukların ve adolosanların büyümelerinin değerlendirilmesinde ulusal büyüme çizelgelerinin kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (15).

2.2.1.1. Vücut Ağırlığı Ve Boy Uzunluğu

Boy uzunluğu genelde vücut ve iskelet yapısının temel göstergesidir. Vücut ağırlığı; basit ancak önemli bir morfolojik göstergedir, büyüme hızı, obezite ve yetersiz beslenmenin saptanmasında kullanılır. Tüm vücut düzeyinde vücut ağırlığı; baş, boyun, gövde, alt ekstremité, üst ekstremité ağırlıklarından oluşur. Vücut ağırlığı; vücuttaki yağ, protein, su ve kemiklerin toplamıdır (16).

2.2.1.2 Beden Kitle İndeksi (BKİ)

BKİ obeziteyi değerlendirmek için kullanılan en yaygın yöntemdir. BKİ bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine ($BKİ=kg/m^2$) bölünmesiyle elde edilen bir değerdir ve WHO’ nün obezite sınıflandırmasında genellikle BKİ esas alınır (Tablo 2.1) (17).

Tablo 2.1.Yetişkinlerde BKİ'ne göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezite sınıflandırması (17)

Sınıflandırma	BKİ (kg/m ²)	
	Temel kesişim noktaları	Geliştirilmiş kesişim noktaları
Zayıf (düşük ağırlıklı)	<18.50	<18.50
Aşırı düzeyde zayıflık	<16.00	<16.00
Orta düzeyde zayıflık	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Hafif düzeyde zayıflık	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Toplu, hafif şişman, fazla kilolu	≥25.00	≥25.00
Şişmanlık öncesi (Pre-obez)	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Şişman (Obez)	≥30.00	≥30.00
Şişman I. Derece	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Şişman II. Derece	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Şişman III. Derece	≥40.00	≥40.00

2.2.1.3 Bel çevresi, Bel-kalça oranı (BKO):

Vücut yağlarının tümü eşit özellikte değildir. Santral yada visseral-abdominal obezite (elma biçimli obezite, erkek tipi obezite) gluteal-femoral obezite (armut biçimli obezite, kadın tipi obezite)'den metabolik profil ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından daha anlamlı ilişki göstermektedir. Bu nedenle vücut yağ dağılımını yansıtan belirteçlerden BKO ve bel çevresi çok yaygın olarak kullanılmaktadır. BKO' nun

kadınlarda 0.9'un erkeklerde 1'in üzerinde olması durumunda santral obeziteyi işaret eder (Tablo 2.2) (18).

Tablo 2.2. Yetişkinlerde obeziteye bağlı hastalık oluşma riski ve bel çevresi ölçümüne göre hastalık oluşma riski (19)

Cinsiyet	Risk (Uyarı sınırı) (=BKI>25)	Yüksek risk (Eylem sınırı) (=BKI>30)
Erkek	≥ 94	≥ 102
Kadın	≥ 80	≥ 88

BKO özellikle jeneralize obezitesi olan kişilerde oran normal olacağından günümüzde çok kullanılmamakta, bunun yerine bel çevresi ölçümü daha yaygın kabul görmektedir (18).

2.2.1.4. Deri Kıvrım Kalınlığının Ölçülmesi:

Obezite ve subkutan adipoz yağ dokusu dağılımının belirlenmesinde kullanılan basit bir yöntemdir. Ölçüm olarak genellikle triseps ve subskapular deri kıvrım kalınlığı ölçümleri kullanılır ve hem yetişkin bireylerde hem de çocuk ve gençlerde kullanılmaktadır (16).

2.2.2. Obezitenin Tanımlamasında Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

2.2.2.1. Su altı kilo ölçümü:

Vücut kompozisyonunun en hassas ölçümlerinden birisidir. Tüm yöntemler arasında geçerliliği ve güvenilirliği yüksek olan yöntemlerden biridir. Bu nedenle pratik saha yöntemleri geliştirmek için yapılan çalışmalarda en sık kullanılan yöntemdir (20).

2.2.2.2. Potasyum 40 izotopu ile ölçüm:

Vücudun potasyum miktarı radyoaktif sayımla ortaya çıkarılmakta, bu çalışmalarda yağsız ağırlığın kilogram vücut ağırlığı başına 2.66 potasyum 40 içerdiği kabul edilmektedir (2).

2.2.2.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Tekniği (MRI):

BT tüm vücut bileşimi, taranan kesitlerin ara değerinin bulunması ile ölçülmektedir. MRI birey güçlü bir manyetik alana yerleştirilir ve radyo frekanslarına maruz bırakılır.

Sinyal şiddeti, incelenen dokulardaki su ve yağın derişim ve gevşeme özellikleri tarafından belirlenir. Yağ dokusu, diğer dokulara göre, çok daha kısa gevşeme zamanına sahiptir ve bu şekilde kesin olarak belirlenmektedir (20).

2.2.2.4. Dual enerji X ışın absorbsiyometrisi (DEXA):

DEXA gibi yöntemler kemik mineral içeriğinin saptanması için tasarlanmış girişimlerdir. Bununla beraber, vücudun yumuşak doku içeriği hakkında fikir verebilir (20).

2.2.2.5 Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA):

Vücut kompozisyonunun belirlenmesinde biyoelektrik impedans hesaplanması, sahada kullanılan yağsız doku kitlesi ile yağ dokusunun elektriksel geçirgenlik farkına dayalı bir yöntemdir (21).

2.3.OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Obezite prevalansı pek çok ülkede belirgin bir şekilde artış göstermekte ve bir epidemi halini almaktadır (22). Dünya genelindeki obezite sıklığı 1980’den beri iki katına çıkmıştır. 2008’de 20 yaş ve üzeri 1.5 milyar yetişkinde kilo fazlalığı vardır ve yaklaşık 200 milyon erkek ve 300 milyon kadın da obezdir. Yine yapılan hesaplamalarda 2010 yılında 5 yaş altı yaklaşık 43 milyon çocukta kilo fazlalığı saptanmıştır (1).

Türkiye’de obezite prevalansı gelişmiş batılı ülkelerden aşağı kalmamakta, özellikle kadınlarda %30 gibi belirgin yüksek oranlara ulaşmaktadır. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP); İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Metabolizma ve Diyabet Birimi, Obezite Araştırma Ünitesi, Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE) ve TC Sağlık Bakanlığı’nın ortaklaşa çalışmalarıyla, uluslararası prevalans örneklem seçim kriterlerine göre belirlenen 24.788 (Kadın: 13.708, %55.3; Erkek: 11.080, %44.7) yetişkin (>19 yaş) birey üzerinde yapılmıştır. TURDEP çalışmasının sonuçları değerlendirildiğinde kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22.3 düzeylerinde obezite prevalansı tespit edilmiştir. Yaş dağılımı incelendiğinde obezite sıklığının 30’lu yaşlarda arttığı, 45-65 yaşları arasında pik yaptığı görülür. Obezite prevalansı kentsel alanda %23.8 iken kırsal alanda %19.6 olarak tespit edilmiştir. Ülke geneli, değerlendirildiğinde doğu bölgelerinde daha az obeziteye rastlanmıştır. Santral obezite (bel çevresi kadında >88,

erkeklerde >102 cm) prevalansı kadınlarda %49, erkeklerde %17 genelde %35 olarak tespit edilmiştir (23).

Bu çalışmadan 12 yıl sonra yapılan TURDEP-2 çalışmasında ise Türk erişkin toplumunda obezite sıklığının 1998'de %22.3'ten %40 artarak 2010'da %31.2'ye ulaştığı görülmüştür. Kadınlarımızda obezite sıklığı %44, erkeklerde ise %27'dir ve son 12 yılda kadınlarda obezite %34, erkeklerde ise %107 artmıştır (24).

Ülkemizde yapılan bir diğer çalışma olan 3681 kişiyi kapsayan Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması'nın (TEKHARF) 1990'dan 2000 yılına ülkemizde obezite prevalansının kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında arttığını 2000 yılında obezite prevalansının erişkin kadınlarda %43, erkeklerde ise %21.1 olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada bel çevresi >102 cm olan erkeklerin oranı %17, bel çevresi >88 cm kadınların oranı ise %56 olarak bulunmuştur (25).

Türkiye'de kadınlardaki obezite prevalansının dünya ortalamalarına göre yüksekliği şaşırtıcıdır. Bu konuda kadınlardaki yüksek doğum sayısının ve düşük eğitim düzeyinin obezite üzerinde etkili olduğu anlaşılmıştır (26).

Ülkemizde 5 yılda bir tekrarlanan 15-49 yaş grubu kadınların çalışma kapsamına alındığı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) sonuçları incelendiğinde de kadın nüfusta obezitenin giderek arttığı görülmektedir. Bu araştırma sonuçlarına göre, 15-49 yaş grubu kadınlarda fazla kiloluluk ($BKİ = 25-29 \text{ kg/m}^2$) sıklığı 1998 yılında %33.4, 2003 yılında %34.2 ve obezite ($BKİ \geq 30$) sıklığı ise 1998 yılında %18.8 ve 2003 yılında %22.7 olarak bulunmuştur (27).

Türkiye'de yapılan Metabolik Sendromu oluşturan komponentlerin görülme sıklığı ile ilgili bir çalışmada, hipertansiyon %76.3 ve abdominal obezite %84.4 oranında tespit edilmiştir (28).

Akdeniz bölgesinde yapılan metabolik sendrom prevalansının değerlendirilmesi ile ilgili başka bir çalışmada ise Metabolik Sendrom kriterleri arasında değerlendirilen obezite ve abdominal obezite oranları sırasıyla %44.1 ve %56.8 olarak bulunmuştur (29).

Ülkemizde çocuk ve adolesanlarda obezite sıklığını araştıran ulusal bazda yapılmış bir çalışma mevcut olmamakla birlikte lokal ve bölgesel düzeyde yapılan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Kayseri'de 6-10 yaş grubunda 1032 ve 11-17 yaş grubunda 2671 olmak

üzere 6-17 yaş grubunda toplam 3703 çocukta yürütülen bir çalışmada, çocukların % 10.6'sının kilolu ve % 1.6'sının obez olduğu bulunmuştur (30).

2.4.OBEZİTENİN ETYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

Obezitenin giderek epidemi halini almasında, sedanter yaşam şekline bağlı aktivite azalmasının yanında, aşırı enerji alımı ve fast food benzeri yanlış beslenme alışkanlıklarının artması önemli rol oynar (31).

Olguların çok azında obezite için özgül bir neden saptanır. Birçoğunda patogeneze bilinmemektedir. Son görüşler obezitenin çok nedenli (multifaktöriyel) bir sorun olduğu yönündedir (32). Tüm dünyada özellikle çocukluk çağı obezitesindeki artışın sadece genetik yapıdaki değişikliklerle açıklanamayacak derecede fazla olması nedeniyle, obezitenin oluşumunda çevresel faktörlerin rolünün ön planda olduğu kabul edilmektedir (13).

Obezite enerji alımı ve tüketimi arasındaki dengenin enerji alımı lehine bozulması sonucu ortaya çıkar (33). Eğer bu, denge halinde olursa kiloda belirgin bir değişiklik olmaz. Altta yatan başka bir hastalığın olmadığı bu tip obezite, “eksojen obezite” olarak adlandırılır ve obezlerin çoğu bu gruba girer (31).

Obezitenin gelişmesinde dikkat edilmesi gereken faktörlerden biri de yaşamın ilk yıllarındaki beslenme şeklidir. Yapılan çalışmalarda, obezite görülme sıklığının anne sütü ile beslenen çocuklarda, anne sütü ile beslenmeyen çocuklara göre daha düşük oranlarda olduğu, anne sütü verme süresinin, tamamlayıcı besinlerin türü, miktarı ve başlama zamanlarının obezite oluşumunu etkilediği bildirilmektedir (34,35).

Endokrin nedenler, obezite etiyolojileri içinde en az rastlanılan nedenler olmakla birlikte altta yatan bozukluğun tedavisi obezitenin de düzelmesine yol açtığı için önem taşır. Hayvan çalışmalarında hipotalamusun ventromedial bölgesindeki lezyonların, hiperinsülinizm, hiperfaji ve obeziteye neden olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda bu bölgenin tümör, travma, iltihap gibi lezyonlardan etkilenmesi hipertrofik tipte bir obeziteye neden olmaktadır (36).

Obezite ile birlikte görülen endokrin sendromlar şunlardır (37):

- Cushing Sendromu
- Hipotiroidizm

- İnsülinoma
- Kraniofaranjioma
- Turner Sendromu
- Erkek Hipogonadizmi
- İnsülin Rezistansı
- Diabetes Mellitus
- Polikistik Over Sendromu
- Psödohipoparatroidizm

Kilo artışı yaygın kullanılan bir çok ilacın sık fakat genellikle gözden kaçan bir yan etkisidir (Tablo 2.4). Duyarlı kişilerde kilo artışı klinik olarak anlamlı obeziteyle ve ilişkili komorbiditeleri ile sonuçlanabilir. Kortikosteroidler, trisiklik antidepresanlar ve psikotik bileşikler, tedavisinde kullanıldıkları birçok hastada kalıcı sorun oluşturan belirgin vücut ağırlığına neden olurlar (38).

Tablo 2.4.Obeziteye neden olan ilaçlar (38)

Antipsikotikler	Bütün alt grupları
Antidepresanlar	Trisiklik antidepresanlar, Lityum, MAO inhibitörleri
Antikonvülzanlar	Valproat, Karbamazepin
Antimigren	Kriptoheptadin, Flunarizin, Pizotifen
Antihistaminikler	
Antidiyabetikler	Sulfonüreler, insülin, Glitazonlar
Glukortikoidler	Farmakolojik dozları
Beta blokerler	Non spesifik (örnek: Propranolol)
Seks hormonları	Östrojen (yüksek doz), megestrol asetat, tamoksifen
Diğer	Bazı antineoplastik ajanlar

2.5.GENETİK

Obezite hem çevresel hem de genetik etkileşimlerin bir arada bulunduğu çok faktörlü bir problemdir. Epidemiyolojik □çalışmalar vücut ağırlığındaki %30-70 oranındaki varyasyonların genetik faktörlere bağlı olduğunu göstermiştir. Obeziteye neden olduğu düşünülen 200' den fazla aday gen vardır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar da monogenik (tek gen mutasyonuna bağlı) sendromlar dışında mutlaka obezite ile sonuçlanan tek bir genetik defekt veya mutasyon ortaya konmamıştır. Diğer bir deyişle obezite çok karmaşık bir yapıya sahip olan poligenik bir hastalıktır. Bu genlerden en önemlileri, Melanokortin-4 reseptör geni, Proopiomelanokortin, Leptin ve Leptin reseptör genleridir (39).

Tek gen mutasyonları sonucu ortaya çıkan obezitenin, kendiliğinden oluşarak ileri derecede yağlanmaya yol açtığı bağlantı analizi çalışmaları ile ortaya konmuştur. Bağlantı analiz çalışmaları, hastalık için aday genlerin tespiti ve hastalık gen lokuslarının belirlenmesinde kullanılmaktadır (Tablo 2.5.) (40).

İnsan obezite gen haritası Rankinen ve arkadaşlarının çalışmaları ile ortaya konmuştur. Farklı etnik gruplardaki büyük çaplı bazı çalışmalarda obezite lokusları belirlenmiştir. Mevcut literatür incelendiğinde obezite ilişkili fenotiplerdeki değişikliklere aracılık eden birkaç temel gen bulunmaktadır (41).

Türk Obezite Genom Projesi 1997 yılında Profesör A. Donny Strosberg (Cochin Institute, Paris) ile ortak bir çalışma olarak başlamış ve ilk aşamada Türk obezlerde beta3 adrenerjik reseptör, uncoupling protein-1 ve lipoprotein lipaz gen polimorfizmini ve metabolik komplikasyonlarla ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Bu araştırma sırasında akraba evliliklerinin çok sık olduğu bir Türk ailesinde leptin gen mutasyonu saptanmış ve "Nature Genetics" dergisinde 1998 yılında dergisinde rapor edilmiştir (42).

Tablo 2.5.Obeziteye aday genler (12)

Lokus	İlişki (İ) veya Bağlantı (B)	Çalışılan Fenotip
B3-adrenerjik reseptör	İ	İnsülin direnci, viseral yağ, ağırlık artışı
Lipoprotein Lipaz	İ	Obezitede hipertrigliseritemi
Apolipoprotein D	İ	Obezite, hiperinsülinemi, NIDDM
Apolipoprotein B	İ	Viseral yağ, BKİ
LDL reseptörü	İ	Hipertansiflerde obezite
Dopamin D2 reseptörü	İ	Obezite
İnsülin geni hvr	İ	Hiperinsülinemi, viseral yağ
Tümör nekroz faktör	B	Obezite
Glukokortikoid reseptörü	İ	Hiperinsülinemi
Uncoupling protein 1	İ	Ağırlık artışı
Uncoupling protein 2	B	Dinlenme sırasındaki metabolik hız
Acyl taşıyıcı protein-1	B	Obezite
Hücre kan grubu	B	Vücut yağı
Adenozin deaminaz gen	B	Obezite
Ob geni	B	Ekstrem obezite
İnsülin reseptörü substrat-1	İ	Obezitede insülin direnci

2.6.OBEZİTEDE TIBBİ KOMPLİKASYONLAR

Obezite ve fazla kilo küresel ölümler için beşinci sırada gelen risk faktörüdür. En az 2.8 milyon yetişkin fazla kilolu veya obez olmanın sonucu olarak yaşamını yitirmektedir. Artan BKİ, kardiovasküler hastalıklar, diyabet, kas-iskelet sistemi hastalıkları ve bazı

kanserler (endometrium, meme, colon) gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (1).

Kardiyovasküler hastalık için risk oluşturan faktörlerin bir arada olması ile karakterize olan metabolik sendromun patogeneğinde insülin direnci ve santral obezite önemli etkilere sahiptir. Obezite, özellikle visceral obezite hem lipolitik aktivitesinin yüksek olması hem de salgıladığı sitokinlerle metabolik sendromun patogeneğinde primer olarak etkilidir (43). Lee CY, Koren G. Maternal obesity: effects on pregnancy and the role of pre-conception counselling. J Obstet Gynaecol. 2010; 30(2): 101-106. 12-19 yaş arasında olan adolesanlarla yapılan bir çalışmada ise obezite ve fazla kilonun Metabolik Sendromun gelişimi üzerinde önemli etkisi olduğu vurgulanmıştır (44).

Obezite uzun dönemde, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve koroner arter hastalıklarına ek olarak; solunum disfonksiyonu, uyku apnesi, karaciğer yağlanması, özofajit reflü, osteoartrit, üriner inkontinans, meme kanseri, endometrium kanseri, kolon kanseri ve over kanseri gibi sonuçları vardır (43).

Yapılan bir çalışmada obez olmayan 100 kadının hiçbirinde depresyon, migren ya da hipertansiyon saptanmamıştır. BKİ yüksek olan kadınlarda depresyon oranları incelendiğinde; I. derecede obez kadınlarda %13, II. derecede obez kadınlarda %21, III. derecede obez kadınlarda %10 depresyon saptanmıştır. Migren oranları sırasıyla %5, %7, %14 bulunurken; hipertansiyon oranları %18, %12, %19'dur (45).

Obezlerde infertilite ve amenore yaygınlığı yüksek olup, infertilite tedavisini takip eden düşük riskinde de artış olduğu belirtilmektedir (46).

Obez kadınlarda menstrual bozuklukların ve hirsutizmin insidansı yüksektir. Ayrıca polikistik over sendromu (PCOS), obez kadınların önemli sorunlarından birisidir. PCOS, kadınların %6-7'sini etkilemektedir. PCOS olan hastaların %50'si obezdir ve %35-46'sında insülin direnci ve metabolik sendrom gelişebilmektedir. Obez kadınlarda da obez erkekler gibi SHBG düzeyi düşüktür. Bu durum kadınlarda serbest testosteron düzeylerinin artışına neden olur (47).

Genç ve orta yaş grubu kadın ve erkeklerde mortalite riski BKİ ile direkt ilişkili bulunmuştur. Aşırı kilolularda BKİ ile olum riski arasındaki ilişki net olmamakla birlikte, pek çok çalışma genç ve orta yaş grubu obez bireylerde riskin arttığını bildirmektedir (48).

2.7. TEDAVİ

Obez kişilerin çoğu hızlı ve kolayca zayıflamayı isterler. Kilo verilmesi ve verilen kilonun korunması uzun süreli davranış değişikliği, dengeli ve sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin artırılmasına bağlıdır. Bu amaca yönelik olarak tedavide ana nokta enerji alımının azaltılması ve enerji harcanmasının artırılmasıdır. Obez ve toplu kişilerin en uygun tedavi için klinisyenlerin, tıbbi beslenme uzmanlarının, egzersiz fizyologlarının, psikiyatristlerin ve bariyatrik cerrahi girişim yapan cerrahların işbirliği yapmaları gerekir. Vücut ağırlığında %10 kadar bir azalma bile obeziteyle ilişkili risk faktörlerinde çok önemli oranda azalma sağlamaktadır. Bu nedenle güncel tedavi önerileri hastada %10'luk kilo kaybına odaklanmış olup, aynı zamanda amaç kilo kaybının uzun süre idamesinin sağlanmasıdır (22).

Obezite tedavisinde kullanılan yöntemler 5 grup altında toplanmaktadır (19):

1. Tıbbi beslenme (diyet) tedavisi
2. Egzersiz tedavisi
3. Davranış değişikliği tedavisi
4. İlaç tedavisi
5. Cerrahi tedavi

2.8.DNA HASARI

Hücre çekirdeğinin içinde, yaşayan organizmaları oluşturmak için gereken genetik bilgiyi taşıyan madde DNA (deoksiribonükleik asit) bulunur (49-51). DNA; baz çifti veya nükleotid olarak adlandırılan tekrarlanan yapı birimlerinden meydana gelmiş uzun zincirlerdir. DNA molekülünde birbirlerinin etrafında sarılarak dönen iki nükleotid zinciri, DNA'nın burgulu bir merdiveni andıran çift sarmal yapısını oluşturur. Merdivenin uzun kenarları şeker (deoksiriboz) ve fosfat gruplarından yapılmış olup basamaklar da adenin (A), timin (T), sitozin (C) ve guanin (G) baz çiftlerinin kombinasyonlarından oluşmuştur (49-51).

Genetik bilgiyi taşıyarak, nesilden nesile aktarılmasını sağlayan DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür ve üzerinde sürekli olarak hasar oluşmaktadır. Hasar, normal DNA'nın kimyasal ve fiziksel yapısındaki bir değişimdir. Oluşan hasar DNA onarım

sistemleri tarafından tamir edilmekle birlikte, hasarın çok fazla olduğu veya tamir sistemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda DNA üzerinde oluşan hasar hücre ölümüne kadar varan etkilere neden olur. DNA hasarının yaşlanma, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, immün sistem hastalıkları, dejeneratif hastalıklar gibi doku fonksiyonlarının bozulması ile ortaya çıkan hastalıkların etyolojisinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (52,53).

Genomik DNA'nın bütünlüğü, farklı DNA hasarlarına neden olan ultraviyole, X-ışınları, kimyasal bileşikler gibi çevresel ajanlar ile de sürekli tehdit altındadır. Hücresel metabolizmanın yan ürünü olarak üretilen serbest radikaller gibi endojen ajanlar da DNA hasarına neden olmaktadır (54). Hücre tüm bu DNA hasarlarına farklı metabolik yollar ile cevap verir. Ağır DNA hasarları hücrenin apoptoz yolunu aktive ederek hücreyi ölüme götürür. Hücre, DNA hasarlarını DNA tamir mekanizmaları ile tamir edebilir. DNA hasarı replikasyon sırasında tamir edilemezse mutasyona ve sonuç olarak genomik kararsızlığa neden olur. DNA'da birçok özgün değişimi içine alan genomik kararsızlık, hem kanserin hem de yaşlanmanın önemli bir belirtisidir (55).

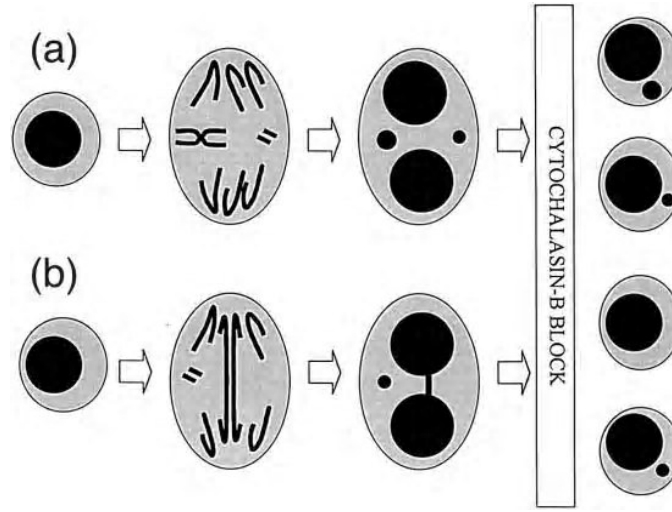
Canlıların DNA'larında meydana gelen hasarlar; Ames testi, *in vivo* memeli fare kemik iliği kromozom aberasyon testi, *in vivo* memeli eritrosit mikronukleus testi, *in vitro* memeli hücre gen mutasyon testi, bakteri kullanarak yapılan geri mutasyon testleri ile belirlenmektedir. Kromozom aberasyon (KA: CA) testi, kardeş kromatid değişimleri (Sister Chromatid Exchange; KKD) testi ve MN testi, *in vitro* olarak memeli hücrelerindeki DNA'da meydana gelen hasarın ve genotoksik etkilerin sitogenetik açıdan araştırılmasında kullanılan genotoksisite yöntemleridir (56).

2.9.MİKRONUKLEUS TESTİ

MN, hücrenin mitoz bölünmesi sırasında ortaya çıkan, esas çekirdeğe dahil olmayan, tam kromozom veya asentrik kromozom fragmanlarından köken alan oluşumlar olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.1). Bu oluşumlar, genellikle hücre siklusunu kontrol eden genlerdeki eksikliklerden, mitotik iğdeki hatalardan, kinetokordan veya mitotik aygıtın diğer parçalarından ve kromozomal hasarlardan kaynaklanmaktadır (57,58).

MN sayısındaki artış sitotoksik veya genotoksik ajanların hücrede oluşturduğu sayısal ve yapısal değişikliklerin göstergesidir (59). MN testi 1950'lerde bitki hücrelerinde kromozom hasarının ölçülmesinde, 1970'lerde hayvan hücrelerindeve daha sonra

Haddle ve arkadaşları tarafından kültüre edilmiş insan lenfositlerinde kimyasal karsinojenleri belirlemeye yönelik bir test olarak kullanılmaya başlanmıştır (59, 60).



Şekil 2.1. MN oluşumu. (a) Mikronükleuslar, anafaz'da geri kalan kromozomlar ve asentrik kromozom parçalarından orjin alır. (b) Sentromerleri ile hücrenin karşı kutuplarına çekilen disentrik kromozomlardan nükleoplazmik köprü oluşumu; ve asentrik kromozom parçasından eş zamanlı olarak mikronükleusun oluşumu. Sitokalazin-B (cyt-B), binükleer evrede hücre bölünmesini bloke eder. Bu şema, sadece 2 çift kromozomlu bir hipotetik hücre örneğini göstermektedir (8).

MN'lar ana nükleus yanında küçük kromatin partikülleri halinde görülen, şekil ve boyama bakımından ana nükleusa benzeyen yapılardır. Büyüklüğü ise ana çekirdeğin çapının 1/16-1/3'ü kadardır (11).

MN test yöntemini sitogenetik anormallikleri belirlemede etkili bir metod yapan; farklı hücre tiplerinde *in vitro* şartlarda yaygın uygulanabilirliği ve sayım kolaylığıdır. Ayrıca elde edilen verilerin çok sayıda olması istatistiksel dayanağının güçlü olmasını sağlar (61).

2.10.SİTOKİNEZ BLOKE MİKRONUKLEUS SİTOM (CYTOME) YÖNTEMİ

Sitokinez bloke mikronukleus (CBMN) testi, küf mantarlarının metabolitlerinden biri olan sitokalazin-B (cyt-B) ile mitoz geçiren hücrelerde sitokinezi durdurma esasına dayanmaktadır. Standart lenfosit kültürlerine uygun konsantrasyonda Cyt-B ilavesiyle, ilk nükleus bölünmesini tamamlamış, ancak sitoplazmik bölünmesini gerçekleştirememiş BN hücreler kolaylıkla tanınarak sayılabilmekte ve MN bulunduran hücrelerin oranı saptanabilmektedir (6).

CBMN genotoksitite testi, insanda kolayca uygulanabilecek bir tekniktir (61). Bu yüzden insanda ve/veya memeli hücrelerinde kültüre edilmiş MN ölçümü için tercih

edilen bir metottur. Çünkü sayım özellikle bir kez bölünmüş BN hücreler (MN oluşturabilen hücreler) üzerinde yapılır. CBMN testinde bir kez bölünmüş BN hücreler, cyt-B ile durdurulduktan sonra kolaylıkla tanınır. BN hücreler içindeki MN'ların sayımı şeklindeki özel sayım biçimi, standardın altındaki (suboptimal) veya MN oluşturmayan bölünmeyen ve bölünen hücreler için, değiştirilmiş hücre bölünme kinetiklerinin sebep olduğu yanıltıcı etkileri önler (11).

CBMN yönteminde, MN'lar skorlanırken kromozom yeniden düzenlenimlerine işaret eden binükleer hücrelerdeki çekirdekler arasındaki nükleoplazmik NPB'sayılması da önerilmektedir. NPB'ler hücre anafazdayken disentrik kromozomların sentromerleri zıt kutuplara çekilirken oluşur. Nadir durumlarda, nükleer membran oluşmadan önce disentrik anafaz köprüleri gözlenebilir. Çünkü hücreler anafaz ve telofaz boyunca hızla ilerler ve sitokinezle iki yavru hücre ayrılırken bu NPB'ler kırılabilir. Ancak CBMN yöntemi, NPB'leri olan BN hücrelerinin sayılmasına olanak sağlar. Çünkü sitokinez durdurulmuştur ve nükleer membran kromozomların etrafında oluşturulmuştur. Bu da, anafaz köprüsünün NPB olarak gözlenmesine olanak sağlar. Çeşitli mekanizmalar, DNA iplik kırıklarının hatalı tamirini takiben NPB formasyonuna yol açabilir. Tipik olarak, asentrik kromozom parçası MN oluşumunda ve disentrik kromozom NPB oluşumunda sonuçlanabilir. DNA iplik kırıklarının hatalı tamiri, disentrik halka kromozom ve birbirine bağlı halka kromozom oluşumuna (aynı zamanda NPB'ye de neden olan) yol açabilir. Disentrik kromozom ve NPB oluşumu için bir alternatif mekanizma da telomer kısalmasıyla oluşan (telomer cap proteini kaybı veya telomer yapışma defekti sonucu) telomer uç birleşmesidir. Ancak bu durumda NPB'nün bir asentrik kromozom parçasıyla veya bir MN ile beraber olması gerekmez. NPB'lerin sayımının önemi göz ardı edilemez çünkü DNA iplik kırıklarının hatalı tamirinden veya telomer uç birleşmelerinden sonuçlanan genom hasarının direkt delilidir (11).

Son yıllarda, CBMN yöntemi, kromozom kırıkları, DNA hatalı tamirleri, kromozom kayıpları, kromozom ayrılamaması (non-disjunction), nekroz, apoptoz ve sitostazi ölçümü için kapsamlı bir metot olarak geliştirilmiştir. Bu yöntem şimdi, DNA yanlış tamiri ve/ya da telomer uç birleşimlerinin işareti olarak NPB'leri ve amplifiye DNA'nın (gen amplifikasyonunun) ve/ya da DNA tamir komplekslerinin eliminasyonunun işareti olarak NBUD' ları ölçmek için de kullanılmaktadır. Kabul gören "Cytome (Sitom)" kavramı, sitolojik olarak hücrelerin canlılık durumu için (nekroz, apoptoz), mitotik

durumu için (bir-, iki- ve çok çekirdekli hücreler) ve kromozom hasarı veya instabilitesi için (MN, NPB, NBUD) skorlanmasını ifade eder. Bu nedenle CBMN yöntemi için, CBMN Sitom (CBMN cyt) yöntemi demek daha uygundur (11).

Sonuç olarak CBMN metodu, DNA hasarı ve yanlış tamiri, kromozomal instabilite, mitotik anormallikler, hücre ölümü ve sitostaziyi gösteren etkili bir “cytome (Sitom)” yöntemi olarak geliştirilmiştir. CBMN cyt yöntemi, doğrudan ve/veya dolaylı olarak aşağıda sıralanan çeşitli hücresel ve nükleer bozuklukların ölçümünde kullanılır (11):

1. Tamir edilmemiş kromozom kırıkları, DNA yanlış tamirleri, asentrik kromozom parçaları ve asimetrik kromozom yeniden düzenlenmeleri (asentrik kromozomal parçalardan orijin alan MN veya MN'un eşlik ettiği NPB),
2. Telomer uç birleşmeleri (köprünün ortasında telomer sinyalleri olan NPB ve muhtemelen MN' un eşlik etmediği NPB),
3. İğ ipliği yada kinetokor defektlerine veya hücre döngüsü kontrol noktası bozukluklarına bağlı olarak oluşan kromozom yanlış ayrılmaları (tüm kromozomları içeren MN veya BN hücrelerin çekirdeğindeki kromozom spesifik sentromer sinyallerinin asimetrik dağılımı olması),
4. Amplifiye DNA ve/veya DNA tamir komplekslerinin nükleer ayrımı (NBUD'lar),
5. Kromozomal instabilite fenotipi ve kırılma-birleşme-köprü döngüleri (MN, NPB ve NBUD'ların aynı anda ortaya çıkması),
6. DNA hipometilasyonu (1., 9. ve 16. kromozomları içeren MN sıklığının spesifik olarak artması),
7. Mitotik aktivitedeki değişim ve/veya sitostazi (NDI),
8. Nekroz veya apopitoz sonucu hücre ölümü (nekrotik ve apopitotik hücrelerin oranı).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇLER

Demirbaş Malzemeler

1. Etüv (Heto/ Cell Hause 200)
2. Su banyosu (Thermal)
3. Vorteks (Janke & Kunkel VF2)
4. Mikroskop (Nikon Labophot 2 ve Zeiss Primo Star model)
5. Santrifüj (ALC PK 110 ve Nüve NF 815)
6. Hassas terazi (Kern S 2000 ve Ohaus Pioneer)
7. Derin dondurucu
8. Buzdolabı
9. Dengeleme terazisi
10. Otomatik pipet
11. Fotomikroskop (Leica DM 2500)

Sarf Malzemeler

1. Hazır Medyum, (Biological Industries, B-01-198-1B) Peripheral Blood Karyotyping Medium (Complete culture medium w/o phytohemagglutinin),
2. Fitohemagglutinin (Biological Industries, B1-12-006-1H)

3. Sitokalazin-B (Sigma, C-6762)
4. Dimetil sülfoksit, DMSO (Merck)
5. Heparin (Nevparin, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi)
6. Giemsa (Merck, 5400512)
7. KH_2PO_4 (Merck, 9021622)
8. $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Merck, K1690176)
9. Glasial asetik asit (Merck, 247K18855556)
10. Metanol (Merck, 502K05275408)
11. Ksilol (Merck, 207K037553)
12. Entellan® (Merck, 640171987)
13. İmmersiyon yağı® (Merck, 09403569)
14. KCL (Merck, 340TA611835)
15. Alkol (%96'lık Tekel)
16. Distile su
17. Tüplük
18. Çeşitli cam malzemeler
19. Konik tabanlı 10ml'lik steril kültür tüpü
20. Enjektör
21. Çeşitli ebatlarda puarlar
22. Pastör pipeti
23. Filtre Kağıdı (Whatman Filter Papers 125 mm)
24. Lam (İsolab, 76x26 mm)
25. Lamel (İsolab, 24x32 mm)

3.2. YÖNTEM

Çalışma Grubu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği ve Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran, obez hastalarda BKİ'leri göz önüne alınarak 20-70 ve üzeri yaş aralığında 36 erkek ile 47 kadın olmak üzere 83 obez

kişiden, ve 16 erkek ile 19 kadın olmak üzere 35 sağlıklı kontrol kişiden (toplam 118 kişiden) kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri alınırken kişilerin kilo, boy, bel ve kalça ölçüleri de alınmıştır.

Obez ve kontrol kişiler, az miktarda (1-3 fincan) çay içen, son altı ayda şiddetli enfeksiyon yada viral hastalık geçirmeyen, herhangi bir ilaç kullanmayan, bilinen genotoksik kimyasal bir ajana maruz kalmamış olan, farklı bir beslenme alışkanlığı olmayan, hipertansiyon, diyabet, kalp, kanser gibi herhangi bir hastalığı olmayan ve ailede kanser öyküsü olmayan kişilerden seçilmiştir. Çalışmaya katılan kişilere çalışmanın amacı anlatılmış ve yazılı onayları alınmıştır. Çalışma protokolu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu'na kabul edilmiştir (EK 1; No: 2011/06).

Sitokinez Bloke Mikronukleus Sitom (Cytome) Yöntemi

Sitokinez bloke mikronukleus sitom (CBMN cyt) yöntemi, periferik kandan kromozom analizi yapmak için kullanılan yöntemin (kültür ortamının hazırlanması, örneklerin alınması, ekim yapılması) aynısı olup sadece çıkarım ve preparat hazırlama işlemlerinde farklılıklar vardır. Ayrıca 44. saatte sitokalazin-B (cyt-B) eklenmektedir (8).

1. Kültür Ortamının (Besiyerinin) Hazırlanması

Kullanılan malzemeler ve miktarları;

Malzeme Miktarı

Hazır Medyum 100 cc (complete culture medium)

Fitohemaglutinin 2.5 cc

Besiyeri, steril ortamda 100 cc'lik hazır medyum içine fitohemaglutinin eklenip, elle yavaş bir şekilde bir kaç kez karıştırılarak hazırlandı. Hazırlanan medyum yine steril ortamda 5'er cc olmak üzere steril vidalı kapaklı konik tabanlı kültür tüplerine bölünüp, 10-15 dakika laboratuarda bekletildikten sonra kan örneklerinin ekimi yapıldı.

2.Kan Örneklerinin Alınması

Herhangi bir ek problemi olmayan obez ve kontrol kişilerin yazılı onayları alındıktan sonra, heparinle yıkanmış enjektörlere 5 ml periferik kan örnekleri alınmıştır. Ayrıca obez ve kontrol kişilerin açlık kan şekeri (AKŞ), TSH, HDL kolesterol, LDL kolesterol, AST, ALT, serbest T4, BUN, kreatinin, total kolesterol, trigliserit ve tam kan sayımı ölçümleri Erciyes Üniversitesi Merkez Laboratuvarı Biyokimya Bölümü'nde hizmet alımıyla yapılmıştır.

3. Kültür Tekniği

Önceden 37 °C'ye getirilmiş olan 5 cc medyum içeren kültür tüplerine steril ortamda, alınan kan örneklerinin 3-4 damlası dışarı atıldıktan sonra 12 damla (0.4 ml) kan ilave edildi. Tüplerin üzerine kişi adı yazıldı ve her bir kişi için 2 tüpe ekim yapıldı. Tüpler hafifçe karıştırılarak 37 °C' lik etüvde 44. saatte binükleer hücre elde etmek için cyt-B eklenmek koşuluyla 72 saat kültüre edildi.

1 mg cyt-B (Sigma, 6762), 1 ml dimetil sülfoksitte (DMSO) çözündürüldü ve total 5 ml olacak şekilde medyumla sulandırılarak hazırlandı. Çıkarımın 44. saatinde kültür tüpleri etüvden çıkartılarak steril ortamda her bir tüpe 75 µl (final konsantrasyonu: 3µg/ml) cyt-B ilave edilerek tekrar etüve konuldu.

4. Çıkarım İşlemleri

MN elde etmek için kullanılan Fenech (8, 11) metoduna göre ve bazı modifikasyonlarla (62,63) çıkarım işlemleri yapıldı.

0.1 M hipotonik solüsyonu, 1.864g KCL tartılıp distile su ile 250 ml'ye tamamlanarak hazırlandı.

1. 72 saat inkübasyondan sonra kültür tüpleri etüvden çıkartılarak 1200 rpm'de 6 dakika santrifüj yapıldı.
2. Dipte 0.6-0.7 ml kalıncaya kadar üstteki süpernatantlar atıldı.
3. Daha sonra hücrelere laboratuvar ısısında beklemiş olan 0.1 M hipotonik solusyonundan 6 ml eklenerek 4 dakika laboratuvar ısısında bekletildi.

4. Hücreler hipotonik solüsyonunda bekletildikten sonra 6 dakika 1200 rpm'de santrifüj edildi.
5. Süpernatantları atılıp üzerine taze hazırlanmış soğuk fiksatiften 6 ml (3:1, metanol: glacial asetik asit) yavaşça damla damla ilave edilip bekletmeden 6 dakika 1200 rpm'de santrifüj yapıldı.
6. Süpernatantları tekrar atılıp üzerine aynı fiksatiften 6 ml ilave edilip, 6 dakika 1200 rpm'de santrifüj edildi.
7. Dipte 0.7 ml fiksatifli hücre bırakılarak süpernatantları tekrar atıldı ve bir gün buzdolabında (+4 °C) bekletildi.

5. Preparat Hazırlama

Lamlar temizlenerek içinde %70'lik metanol bulunan şaleye yerleştirilip soğuyuncaya kadar buzdolabı buzluğunda bekletildi. Daha sonra şaleden çıkarılan lamlar iyice kurulandı. Pastör pipeti ile fiksatifli hücre içeren kültür tüplerine pipetaj yapılarak hücre süspansiyonundan pastör pipeti yardımıyla lamlara yakın mesafeden (1- 2 cm yukarıdan) 9-10 damla damlatıldı. Lamlara hafifçe üflenerek hücrelerin lam üzerine iyice dağılması sağlandı ve kurumaya bırakıldı. Her bir kişi için, bir kültür tüpünden 2 tane olmak üzere toplam 4 preparat hazırlandı. Her kültür tüpü için ayrı pastör pipeti kullanılarak farklı preparatlar hazırlandı ve lamlar ayrı ayrı kodlandı.

6. Preparatların Boyanması ve Saklanması

Sorenson boya tamponu (pH=7.0):

Sorenson boya tamponu 5.26 g KH_2PO_4 ve 8.65 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ tartılıp distile su ile 1000 ml'ye tamamlanarak hazırlandı.

94 ml Sorenson boya tamponu üzerine 6 ml giemsa boyası eklenerek giemsa boyası hazırlandı. Kurumuş olan preparatlar yeni hazırlanan %6'lık giemsada 8 dakika boyandıktan hemen sonra 2 kez distile su ile yıkanarak kurumaya bırakıldı. Kuruyan preparatlar ksilolden geçirildikten sonra kanada balsamı (entellan) damlatılarak lamelle kapatıldı.

7. Lamaların İncelenmesi

CBMN yöntemi, sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerinin dolaylı göstergesi olarak, organizmayı etkileyen çeşitli fiziksel ve kimyasal ajanların sitogenetik etkilerini belirlemek için yapılabilecek büyük çaplı tarama çalışmalarında güvenle kullanılabilir (8).

CBMN yöntemi, son yıllarda iyileştirilmiş ve CBMN cyt yöntemi olarak geliştirilmiştir ve bu yöntem DNA hasarı, sitostazi ve sitotoksiste ölçümü için detaylı bir sistem olmuştur (11). Bu sistemde; DNA hasarı olayları, skorlanan binükleer hücrelerde kromozom kırık ve/veya tüm kromozom kaybının işareti olarak mikronükleusları, DNA yanlış tamiri ve/ya da telomer uç birleşimlerinin işareti olarak NPB, amplifiye DNA'nın ve/ya da DNA tamir komplekslerinin eliminasyonunun işareti NBUD içermektedir. Sitostatik etkiler, 1000 tane tek çekirdekli (mononükleer) hücre sayılırken aynı zamanda BN, üç çekirdekli (trinükleer), ve dört çekirdekli (tetranükleer) her bir hücrenin kaydedilmesi NDI oranlarının hesaplanması ile ve sitotoksiste ise, nekrotik ve apoptotik hücre oranları ile ölçülmektedir.

8.CBMN CYT YÖNTEMİ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

MN'ların sayısı, en azından 1000 BN hücrede sayılmalıdır ve 1000 BN hücre başına MN frekansı hesaplanmalıdır. BN hücrede MN'ların sayılmasında kullanılan kriterler detaylı bir şekilde aşağıda açıklanmıştır (11).

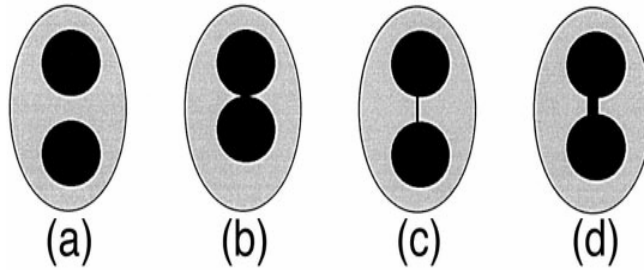
1. MN' lu BN hücrelerinin frekansı, en azından 1000 BN hücrede bulunmalıdır.
2. 1000 BN hücresinde NPB köprü frekansı hesaplanmalıdır.
3. 1000 BN hücresinde NBUD frekansı hesaplanmalıdır.
4. 1000 BN hücresinde metafaz frekansı hesaplanmalıdır.
5. 1000 hücre başına tek çekirdekli, iki çekirdekli, üç çekirdekli ve dört çekirdekli hücrelerin oranı hesaplanmalıdır. Bu bilgiye dayanarak Nükleer (çekirdek) bölünme indeksi oluşturulabilir.
6. Canlı ya da apoptoz veya nekrozdan dolayı ölen hücrelerin sayısı, aynı preparat üzerinde 1000 hücre başına tek-, iki- ve çok-çekirdekli hücreler sayılırken sayılabilir.

Hücreyi tanımlayamadığımızda sayılan hücelere dahil etmeden geçebiliriz.

9.Sitokinezi Bloke Edilmiş Binükleer Hücreleri Tanımlama Kriterleri:

MN frekansı değerlendirilecek olan sitokinezi bloke edilmiş BN hücreler aşağıdaki kriterleri içermek zorundadır (Şekil 3.1.) (11).

1. Hücreler iki çekirdekli (binükleer) olmalıdır.
2. BN hücredeki iki çekirdeğin boyutu yaklaşık olarak aynı olmalı ve yoğun boyanmalıdır.
3. BN hücredeki iki çekirdek nükleoplazmik bir köprü ile bağlanabilir. Bu nükleoplazmik köprü çekirdek çapının $\frac{1}{4}$ 'ünden büyük olmamalıdır.
4. BN hücredeki iki çekirdek birbirine temas edebilir, ancak ideal olarak birbirinin üzerine çıkmamış olmalıdır. İki çekirdeği üst üste çıkmış olan bir hücre eğer her bir çekirdeğin çekirdek sınırları ayırt edilebiliyorsa sayılmalıdır.
5. BN hücrenin sitoplazmik sınırı ya da zar yapısı bozulmamış olmalı ve komşu hücrelerin sitoplazmik sınırından açıkça ayırt edilebilmelidir.



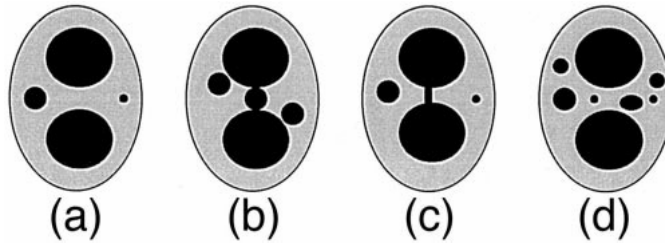
Şekil 3.1. Sitokinezi bloke edilmiş BN hücreleri seçme kriterleri. (a) İdeal BN hücre; (b) Çekirdekleri birbirine değen BN hücre; (c) Dar bir NPB ile birbirine bağlı BN hücre; (d) Geniş bir NPB ile birbirine bağlı BN hücre (11)

10. DNA hasarı (MN, NPB ve NBUD) için;

MN Sayma Kriterleri

MN'lar morfolojik olarak çekirdek ile aynı ancak çekirdekten daha küçüktür. MN özellikleri aşağıda belirtilmiştir (Şekil 3.2.) (11).

- a) İnsan lenfositlerindeki MN'ların çapı, genellikle ana çekirdeğin ortalama çapının 1/16 ve 1/3'ü arasında değişmektedir.
- b) MN'lar kırılğan olmamalıdır ve böylece boyanan partiküller gibi artefaktlardan kolayca ayırt edilebilir.
- c) MN'lar ana çekirdekle birleşmiş veya bağlantılı olmamalıdır.



Şekil 3.2. BN hücre içindeki MN'nin morfolojik görüntüsü. (a) MN'ların çapı ana çekirdeğin ortalama çapının 1/16 ve 1/3'ü arasında değişebilir; (b) Üst üste binmemiş, BN hücreye temas eden MN'ler; (c) İki MN içeren birbirine NPB ile bağlı BN hücre; (d) Farklı boyutlarda altı MN içeren BN hücre (11)

- d) MN'lar ana çekirdeğe temas edilebilir ancak üstüne binmiş olmamalıdır ve mikronükleer sınır çekirdek sınırından ayırt edilebilir olmalıdır.
- e) MN'lar genellikle ana çekirdekle aynı yoğunlukta boyanmalıdır, ana çekirdek bazen daha yoğun (koyu) boyanabilir.
- f) Hücrelerin 6 tane MN'dan daha fazlasını içermemesi gerekir.

NPB Sayma Kriterleri

NPB'ler, BN hücrenin içinde çekirdek ile bağımlı ve DNA içeren bir yapıdır. NPB'ler, yanlış tamir edilmiş DNA kırıklarının veya telomer uç birleşmelerinin

sonucu oluşan disentrik kromozomlardan orijin alır. Bu sentromerler anafaz boyunca karşı kutuplara çekilir. NPB'ler aşağıdaki özellikleri içerir (11).

- a) NPB'lerin genişliği çok önemlidir ancak hücredeki çekirdeğin boyutunun $\frac{1}{4}$ ' ünü geçemez.
- b) NPB'ler aynı zamanda ana çekirdek ile aynı boyanma özelliklerine sahiptir.
- c) Nadiren bir BN hücrede birden fazla NPB gözlenebilir.
- d) NPB içeren bir BN hücre bir ya da daha fazla MN içerebilir.
- e) Bir yada daha fazla NPB içeren BN hücre, MN içermeyebilir.

NPB içeren BN hücre örneği Şekil 3.1. (c) ve (d) de gösterilmiştir.

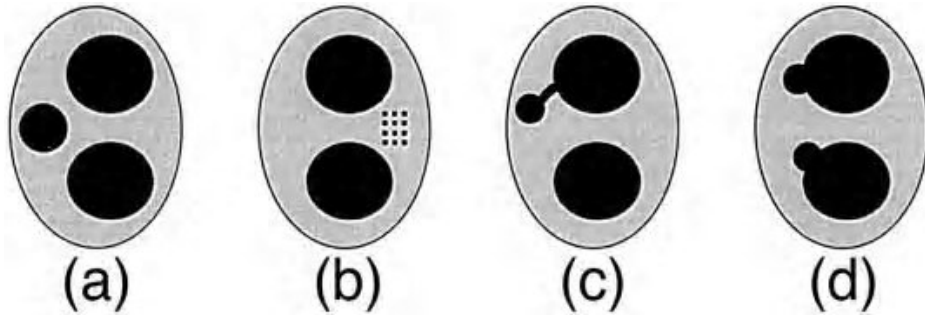
NBUD Sayma Kriterleri

NBUD'lar, amplifiye DNA ve DNA tamir komplekslerinin eliminasyonunun işaretidir ve aşağıdaki karakteristik özellikleri içerir (11).

- a) NBUD'lar, MN'lara benzer görünümündedir, ancak farkı NBUD'un çapından daha dar bir köprü veya çok daha ince bir köprü ile çekirdeğe bağlı görünümde olmasıdır.
- b) NBUD'lar, genellikle MN ile aynı boyanma yoğunluğuna sahiptir.
- c) Nadiren NBUD'lar çekirdekle bitişik bir vakuol içinde yerleşmiş olarak görünebilir. Çekirdeğe değen bir MN'dan NBUD'u ayırmak zor olsa da bu NBUD olarak kabul edilir.

Çekirdekte bir nükleer materyal çıkıntısı varsa ve çekirdekten açık bir ayrımı yoksa NBUD olarak sınıflandırılmaz. Bu oluşumlara nükleer bleb adı verilir. Bunun önemi bilinmemektedir.

NBUD içeren BN hücre örneği Şekil 3.3. (c)' de gösterilmiştir.



Şekil 3.3. Bazı durumlarda BN hücreler MN'yi andıran yapılar içerebilir ama her durumda kromozom kaybı veya kromozom kırığından kaynaklanan MN olarak sayılmaz. (a) Hücre bir trinükleer hücredir.

Diğer çekirdeklerin çapından yaklaşık 1/3'üne kadar daha küçük olabilir; (b) sitoplazmanın belli bir bölgesinde yoğun boyanma olabilir; (c) bir MN gibi görünen ama dar bir nükleoplazmik bağlantı ile ana çekirdeğe bağlı NBUD; (d) ana çekirdekten açık bir ayrımı olmayan ve çekirdekten nükleer materyal çıkıntısı olan nükleer bleb (11)

Metafaz sayısı:

Her bir kültür için 1000 BN hücrede MN, NPB ve NBUD sayıları kaydedilirken görülen metafaz sayıları da kaydedilmiştir.

Prometafaz ve metafaz evresindeki bir, iki, üç ve dört çekirdekli hücreler de, metafaz olarak kaydedilmiştir.

11.Sitostatik etkiler için;

Bir- (mononükleer), iki- (binükleer), üç- (trinükleer) ve dört- (tetranükleer) çekirdekli hücreleri Sayma Kriterleri

Mononükleer, binükleer, trinükleer ve tetranükleer hücrelerin frekansı sitostatik etkileri ve mitotik bölünme oranını (nükleer bölünme oranı, nükleer bölünme indeksi kullanılarak hesaplanabilir) belirlemek için ölçülür. Bu hücre tipleri aşağıdaki özellikleri içerir (11):

- Bir-, iki-, üç- ve dört- çekirdekli hücreler, bütünlüğünü koruyan bir sitoplazma ile normal çekirdek morfolojisi gösteren canlı (viable) hücrelerdir. Bu hücreler, sırasıyla bir, iki, üç veya daha fazla çekirdek içerir.
- Duruma göre iki çekirdekli veya çok çekirdekli hücreler bir veya daha fazla NPB içerebilir veya içermeyebilir. Yine bu hücreler bir veya daha fazla MN veya NBUD içerebilir veya içermeyebilir.

Nekrotik ve apoptotik hücreler canlı hücreler arasında sayılmazlar.

Nadir olarak, dört çekirdekten daha fazla çekirdek içeren hücreler eğer hücre döngüsü zamanı normale göre çok kısaysa veya sitokinez blok zamanı çok uzunsa gözlenebilir.

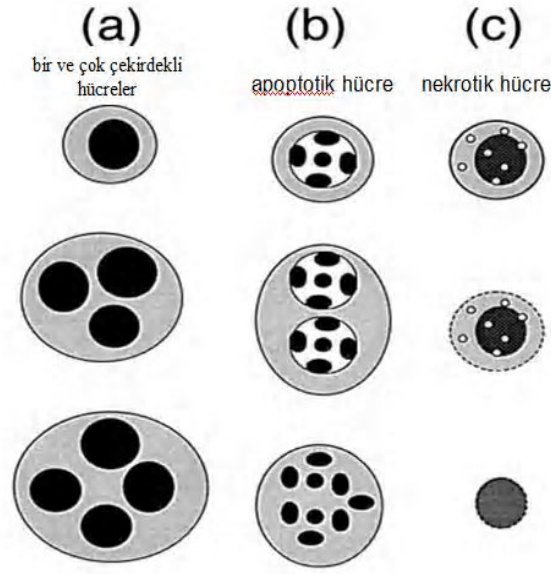
NDI Hesaplanması

NDI canlı hücrelerin bölünebilme durumunun ölçümünü sağlar. Bundan dolayı NDI, sitostatik etkilerin göstergesidir ve lenfositlerde aynı zamanda immün fonksiyonun belirteci olan mitojenik yanıtın ölçümünü sağlar. NDI, Eastmond ve Tucker'ın metoduna göre hesaplanır (64).

1, 2, 3 ve 4 çekirdek içeren hücrelerin frekansı belirlemek için 500/1000 canlı hücre sayılır ve formül kullanılarak NDI hesaplanır.

$$NDI = (M1 + 2 M2 + 3 M3 + 4 M4 / N)$$

M1- M4; 1-4 çekirdek içeren hücrelerin sayısını belirtir ve N, hesaplanan toplam canlı hücre sayısını belirtir (nekrotik ve apoptotik hücreler hariç). NDI lenfositlerin mitojenik yanıtı ve çalışmada kullanılan ajanların sitostatik etkilerinin karşılaştırılmasında kullanışlı bir parametredir. En düşük NDI değeri olasılıkla 1.0'dır. Sitokinez-blok periyodu süresince bölünme başarısız olursa ve bundan dolayı tamamı mononükleer kalırsa bu durum oluşur. Eğer tüm canlı hücreler bir nükleer bölünmeyi tamamlar ve bundan dolayı hepsi binükleer olursa NDI değeri 2.0'dır. Eğer sitokinez-blok fazı boyunca birden fazla nükleer bölünmeyi tamamlayıp ve bundan dolayı 2'den fazla çekirdek içeren canlı hücrelerin oranı fazlaysa, bu durumda NDI değeri 2'den fazla olabilir. Örneğin, eğer canlı hücrelerin %50'si iki çekirdekli, % 10'u üç çekirdekli ve % 10'u dört çekirdekli ise NDI değeri 2.2'dir (11).



Şekil 3.4. CBMN testinde gözlenen değişik tiplerdeki hücreler (BN hücreleri hariç). Bu hücre tipleri MN frekansı hesaplanmasında kullanılmaz. (a) Canlı bir-, üç- ve dört- çekirdekli hücreler; (b) kromatin yoğunlaşması gözlenmiş fakat nükleer membranı parçalanmamış erken evre apoptotik mononükleer ve BN hücreleri ve sağlam sitoplazmalı, çekirdek içermeyen, sitoplazmasında apoptotik kromatin cisimcikleri içeren geç evre apoptotik hücreler; (c) vakuolizasyon, sitoplazmik membran parçalanması ve sağlam bir çekirdeğe sahip ancak sitoplazma kaybı gösteren erken evre nekrotik hücreler ve sitoplazması kısmen veya tamamen kaybolmuş ve nükleer membranı açıkça hasarlanmış ve nükleer materyali geride kalan çekirdekten sızmaya başlamış geç evre nekrotik hücreler (8).

12.Sitotoksiste için;

Apoptotik ve Nekrotik Hücreleri Sayma Kriterleri

Apoptotik lenfositler, programlanmış hücre ölümü geçiren hücrelerdir. Bu hücreler aşağıdaki özelliklere sahiptirler (11).

- Erken apoptotik hücreler, çekirdek içinde kromatin yoğunlaşmasının varlığı ve bütünlüğünü koruyan sitoplazma ve çekirdek membranı ile ayırt edilebilir.
- Geç apoptotik hücreler, bütünlüğünü koruyan sitoplazma ve sitoplazmik membran içinde daha küçük nükleer cisimcikleri oluştururlar.
- Her iki apoptotik hücrede bu nükleer cisimciklerin, sitoplazmanın ve çekirdeğin yoğun boyanması, diğer tüm canlı hücrelere nazaran genellikle daha çok gözlenir (Şekil 3.4).

Nekroz alternatif bir hücre ölüm şeklidir, ve hücresel membranın, organellerin ve/veya hücrenin yaşamını devam ettirmesi için gereken enerji metabolizması gibi kritik metabolik yolların hasarına bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir. Nekrotik lenfositler aşağıdaki özellikleri içerir (11) :

- a) Erken nekrotik hücreler, soluk sitoplazmaları, çok sayıda vakuol bulunması (genellikle sitoplazma içinde ve bazen çekirdek içinde), hasarlı sitoplazmik membranının olması ve hemen hemen sağlam çekirdeğinin bulunması ile ayırt edilebilir.
- b) Geç nekrotik hücreler, sitoplazma kaybı ve hasarlı/düzensiz çekirdek membranı, kısmen sağlam çekirdek yapıları ve sıklıkla çekirdek materyallerinin parçalar halinde çekirdekten çıkması ile ayırt edilebilir.
- c) Her iki nekrotik hücrede, çekirdek ve sitoplazmanın boyanma yoğunluğu diğer canlı hücrelere göre genellikle daha az gözlenir (Şekil 3.4.).

13. Mikronükleus Sayımı

Lamlar en iyi 1000X'lik büyütmede incelenir. Lamlar ışık veya floresans mikroskopta bakılabilir. Lamlar analizden önce numaralandırıldı. Her bir duplike kültürden hazırlanan lamlar 400X büyütmede ışık mikroskobunda incelendi. Hücrelerin net görülmediği durumlarda lamlar, 1000X'lik büyütmede incelendi. Sitoplazması dağılmayıp sınırları belli olan çekirdekler belirlendi ve sadece bunlar sayıldı.

Obez ve kontrol kişilerden hazırlanan preparatlarda 1000 BN hücre sayıldı ve MN'lar, NPB'ler, ve NBUD'lar kaydedildi. Ayrıca her bir kişide, 1000 tane tek çekirdekli hücre sayılırken aynı zamanda iki çekirdekli, üç çekirdekli, ve dört çekirdekli her bir hücre kaydedildi ve NDI oranları hesaplandı. Aynı zamanda, 1000 tane tek çekirdekli hücre sayılırken nekrotik ve apoptotik hücre sayıları da kaydedildi.

14. İstatistiksel Değerlendirme

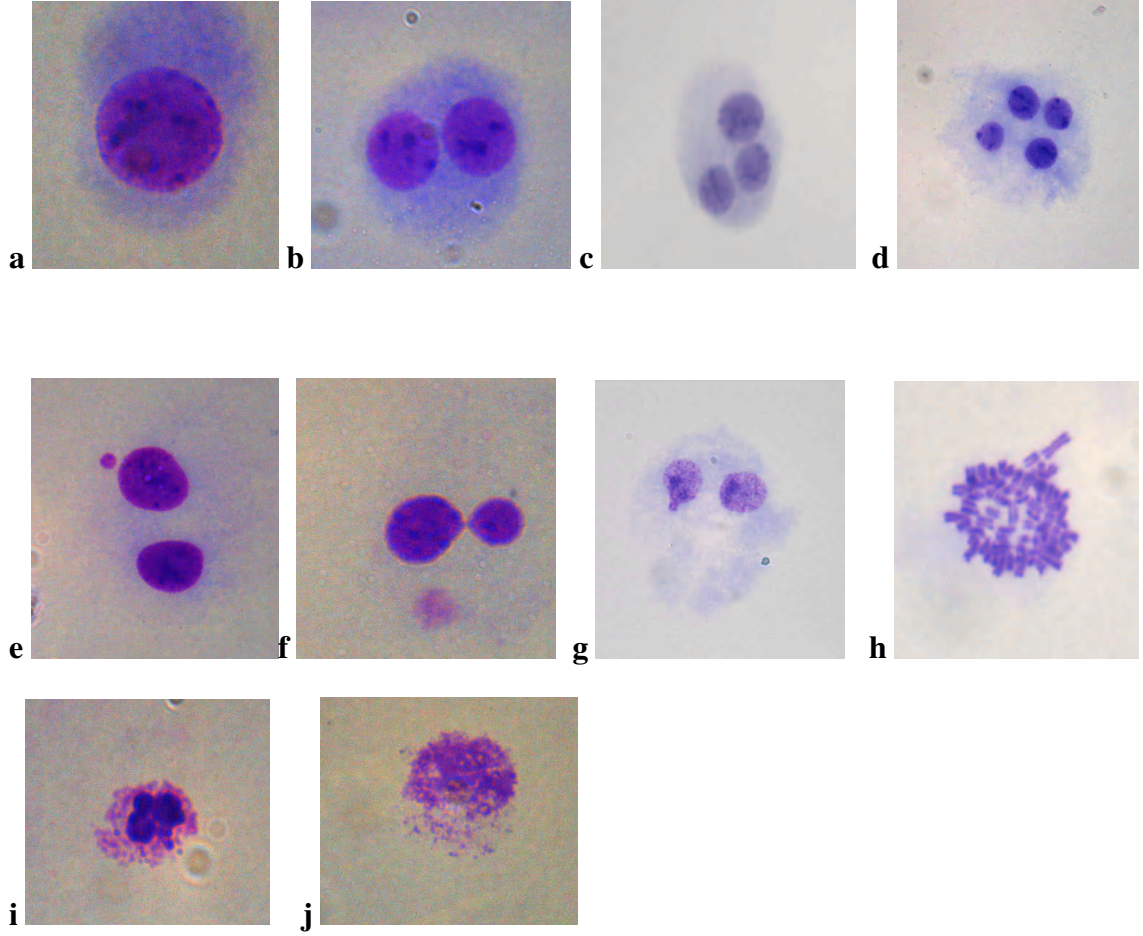
Normal kilolu, kilolu, total normal kilolu+kilolu ve obez kişilere ait CBMN cyt yöntemi parametreleri (MN, NPB ve NBUD değerleri, apoptotik ve nekrotik hücre

sayıları, metafaz hücre sayıları, binükleer hücre yüzdeleri ve NDI değerleri) istatistiksel olarak nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Ayrıca normal kilolu, kilolu, total normal kilolu+kilolu ve obez kişilere ait CBMN cyt yöntemi parametrelerinin, yaş, BKİ ve BKO ile ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Veriler, ortalama±standart sapma olarak verildi. P değeri < 0.05 olduğunda anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

36 erkek ile 47 kadın olmak üzere 83 obez ve 16 erkek ile 19 kadın olmak üzere 35 kontrol kişiden (toplam 118 kişiden) alınan kan örnekleri materyal ve metotta belirtilen yöntemlere göre hazırlanan kültür ortamlarına ekilmiş ve kültür sonunda hazırlanan preparatlarda ışık mikroskobu yardımıyla CBMN cyt yöntemi parametreleri değerlendirilmiştir.

Elde edilen preparatlar mikroskopta incelenerek, DNA hasarını belirlemek için, 1000 kadar BN hücreler sayılmış ve MN'lu, NPB'lü ve NBUD'lu BN hücreler kaydedilmiştir. Aynı preparatlarda BN hücreler sayılırken, gözlenen metafaz sayısı da kaydedilmiştir. Sitostatik etkileri belirlemek için, 1000 tane bir çekirdekli hücre sayılırken aynı zamanda iki çekirdekli (M2), üç çekirdekli (M3), dört çekirdekli (M4) her bir hücre kaydedilmiş ve NDI oranları da hesaplanmıştır. Ayrıca, sitotoksisteyi belirlemek için, 1000 tane bir çekirdekli hücre sayılırken apoptotik ve nekrotik hücre sayıları da kaydedilmiştir (Resim 4.1.).



Resim 4.1. a.Bir çekirdekli hücre; b. İki çekirdekli (BN) hücre; c. Üç çekirdekli (M3) hücre; d. Dört çekirdekli (M4) hücre; e. Bir MN'lu BN hücre; f. NPB'li BN hücre; g. NBUD'lu BN hücre; h. Metafaz hücresi; i. Apoptotik hücre; j. Nekrotik Hücre (100X).

Çalışmamıza katılan kişilerin bazı demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri ile AKŞ ve TSH (ortalama $\pm$ SS (SD)) değerleri Tablo 4.1' de verilmiştir. Buna göre çalışmaya katılan kontrol grubundaki BKİ 18.5-29.9 arasında olan 35 kişinin (total normal kilolu/kilolu); 21'i normal kilolu (BKİ: 18.5-24.9 arası), 14' ü ise kilolu (BKİ: 25-29.9 arası) olarak değerlendirildi (17). Normal kilolu olan kişilerin 14'ü erkek, 7 'si kadındır. Kilolu olan kişilerin 5' i erkek, 9' u kadındır. BKİ 30.0 ve üzerinde olanlar ise obez olarak kabul edildi (17). Çalışmaya katılan 83 obez kişinin 47' si erkek, 36' sı kadındır.

Normal-kilolu kişilerin yaş ortalamaları 34.81 ± 11.56 ve kilolu kişilerin yaş ortalamaları 42.00 ± 10.79 'dir. Obezlerin yaş ortalamaları 37.95 ± 10.52 'dir. Total normal kilolu/kilolu olarak değerlendirilen kontrollerin yaş ortalaması 37.69 ± 11.66 'dir. Çalışmaya katılan tüm kişilerin yaş ortalaması 37.87 ± 10.82 'dir (Tablo 4.1).

Normal kilolu kişilerin BKİ (kg/m^2) ortalaması 22.38 ± 1.72 'dir. Kilolu kişilerin BKİ ortalaması 25.86 ± 0.95 'dir. Obezlerin BKİ ortalaması 37.98 ± 7.46 'dir. Total normal kilolu/kilolu kişilerin BKİ ortalaması 23.77 ± 2.25 'dir. Çalışmaya katılan tüm kişilerin BKİ ortalaması 33.76 ± 9.11 'dir (Tablo 4.1).

Normal kilolu kişilerin BKO ortalaması 1.11 ± 1.58 'dir. Kilolu kişilerin BKO ortalaması 0.89 ± 0.11 'dir. Obezlerin BKO ortalaması 0.91 ± 0.11 'dir. Total normal kilolu/kilolu kişilerin BKO ortalaması 1.02 ± 1.22 'dir. Çalışmaya katılan tüm kişilerin BKO ortalaması 0.94 ± 0.67 'dir (Tablo 4.1).

Normal kilolu kişilerin AKŞ (mg/dl) ortalaması 84.86 ± 6.32 (mg/dl)' dir. Kilolu kişilerin AKŞ ortalaması 89.86 ± 7.86 (mg/dl)'dir. Obezlerin AKŞ ortalaması 92.54 ± 7.48 (mg/dl)' dir. Total normal kilolu/kilolu kişilerin AKŞ ortalaması 86.86 ± 7.30 (mg/dl)' dir. Çalışmaya katılan tüm kişilerin AKŞ ortalaması 90.86 ± 7.84 (mg/dl)' dir (Tablo 4.1).

Normal kilolu kişilerin TSH ortalaması 2.13 ± 0.62 (mIU/L) 'dır. Kilolu kişilerin TSH ortalaması 1.70 ± 0.63 (mIU/L)' dir. Obezlerin TSH ortalaması 1.94 ± 1.06 (mIU/L)'dir. Total normal kilolu/kilolu kişilerin TSH ortalaması 1.96 ± 0.65 (mIU/L) 'dir. Çalışmaya katılan tüm kişilerin TSH ortalaması 1.95 ± 0.96 (mIU/L)' dir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışılan populasyonda ağırlık durumlarına göre gruplandırılmış demografik karakterler, bazı antropometrik ölçümler, AKŞ ve TSH serum düzeyleri (ortalama±S.S.).

	Ağırlık Durumları				
	Normal kilolu (BKİ:18.5-24.9 kg/m ²)	Kilolu (BKİ:25-29.9 kg/m ²)	Obez (BKİ: ≥ 30.0 kg/m ²)	Total normal kilolu/ kilolu (BKİ:18.5- 29.9 kg/m ²)	Total
Kontrol (n)	21	14	83	35	118
Erkek (n)	14	5	47	19	66
Kadın (n)	7	9	36	16	52
Yaş (yıl)	34.81±11.56	42.00±10.79	37.95±10.52	37.69±11.66	37.87±10.82
BKİ (kg/m²)	22.38±1.72	25.86±0.95	37.98±7.46	23.77±2.25	33.76±9.11
BKO	1.11±1.58	0.89±0.11	0.91±0.11	1.02±1.22	0.94±0.67
AKŞ (mg/dl)	84.86±6.32	89.86±7.86	92.54±7.48	86.86±7.30	90.86±7.84
TSH (mIU/L)	2.13±0.62	1.70±0.63	1.94±1.06	1.96±0.65	1.95±0.96

Obez ve kontrollerdeki BN hücrelerdeki total MN sayısı, BN hücrelerdeki MN frekansı (%), NPB'li BN hücre sayısı, NBUD'lu BN hücre sayısı, apoptotik hücre frekansı (%), nekrotik hücre frekansı (%), metafaz sayısı, BN hücre frekansı (%), NDI değerleri, ortalama±SS olarak Tablo 4.2.'de verilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması, non-parametrik testlerden Kruskal Wallis Testi ve Mann-Whitney U Testi kullanılarak yapılmıştır (Tablo 4.2).

Obez kişiler, normal kilolu ve kilolu kişilerin yaşları Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.130). Obez kişiler ile total normal kilolu/kilolu kişilerin yaşları Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.786).

Obez kişiler, normal kilolu ve kilolu kişilerin BKİ değerleri Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p < 0.001). Obez kişiler ile

total normal kilolu/kilolu kişilerin BKİ değerleri Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Obez kişiler, normal kilolu ve kilolu kişilerin BKO değerleri Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < .001$). Obez kişiler ile total normal kilolu/kilolu kişilerin BKİ değerleri Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.005$).

Obez kişiler, normal kilolu ve kilolu kişilerin BN hücrelerdeki MN sayısı Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Obez kişiler ile total normal kilolu/kilolu kişilerin BN hücrelerdeki MN sayısı Mann - Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Obez kişiler, normal kilolu ve kilolu kişilerin MN frekansı (%) Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Obez kişiler ile total normal kilolu/kilolu kişilerin MN frekansı (%) Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Obez kişiler, normal kilolu ve kilolu kişilerin NPB'li BN hücre sayısı Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.005$). Obez kişiler ile total normal kilolu/kilolu kişilerin NPB'li BN hücre sayısı Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.005$).

Obez kişiler, normal kilolu ve kilolu kişilerin NBUD'lu BN hücre sayısı Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Obez kişiler ile total normal kilolu/kilolu kişilerin NBUD'lu BN hücre sayısı (%) Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Obez kişiler, normal kilolu ve kilolu kişilerin apoptotik hücre frekansı (%) Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Obez kişiler ile total normal kilolu/kilolu kişilerin apoptotik hücre frekansı (%) Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Obez kişiler, normal kilolu ve kilolu kişilerin nekrotik hücre frekansı (%) Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Obez kişiler, normal kilolu ve kilolu kişilerin nekrotik hücre frekansı (%) Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Obez kişiler, normal kilolu ve kilolu kişilerin metafaz sayısı (%) Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Obez kişiler ile total normal kilolu/kilolu kişilerin metafaz sayısı (%) Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Obez kişiler, normal kilolu ve kilolu kişilerin BN hücre frekansı (%) Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.005$). Obez kişiler ile total normal kilolu/kilolu kişilerin BN hücre frekansı (%) Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.207$).

Obez kişiler, normal kilolu ve kilolu kişilerin NDI değerleri Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$). Obez kişiler ile total normal kilolu/kilolu kişilerin NDI Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.373$).

Normal kilolu ve kilolu kişilerin CBMN cyt yöntemi parametreleri Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında, kilolu kişilerde sadece NBUD'lu BN hücre sayısının arttığı ($p < 0.05$), nekrotik hücre sayısının ($p < 0.01$), BN hücre frekansının (%) ($p < 0.01$), ve NDI değerlerinin ($p < 0.01$) azaldığı bulunmuştur.

Table 4.2. Normal kilolu, kilolu, total normal kilolu/kilolu ve obez kişilerde, CBMN cyt yöntemi parametreleri sonuçları (ortalama±S.S.).

Parametreler	Ağırlık Durumları					P value	P value
	Normal kilolu	Kilolu	Obez	Total normal kilolu/ kilolu	Total	Kruskal Wallis Test)	Mann - Whitney U Test)
Yaş (yıl)	34.81±11.56	42.00±10.79	37.95±10.52	37.69±11.66	37.87±10.82	0.130	0.786
BKİ (kg/m ²)	22.38±1.72	25.86±0.95	37.98±7.46	23.77±2.25	33.76±9.11	<0.001	<0.001
BKO	1.11±1.58	0.89±0.11	0.91±0.11	1.02±1.22	0.94±0.67	<0.001	<0.005
BN hücrelerdeki MN sayısı	7.05±5.08	8.50±3.98	12.36±4.54	7.63±4.67	10.96±5.05	<0.001	<0.001
MN Frekansı (%)	0.71±0.51	0.85±0.39	1.24±0.45	0.77±0.46	1.09±0.50	<0.001	<0.001
NPB'li BN Hücre sayısı	18.62±8.99	20.64±8.89	30.41±17.69	19.43±8.88	27.15±16.36	<0.005	<0.005
NBUD'lu BN Hücre Sayısı	7.24±3.39	10.64±4.89	16.35±8.43	8.60±4.33	14.05±8.24	<0.001	<0.001
Apoptotik Hücre Frekansı (%)	1.21±0.65	1.31±0.82	2.38±1.42	1.25±0.72	2.05±1.35	<0.001	<0.001
Nekrotik Hücre Frekansı (%)	3.65±1.34	2.35±0.95	6.88±4.08	3.13±1.35	5.77±3.89	<0.001	<0.001
Metafaz Sayısı (%)	81.24±29.00	89.86±33.64	62.27±24.55	84.69±30.76	68.92±28.34	<0.001	<0.001
BN Hücre Frekansı (%)	29.76±11.55	18.46±8.21	29.29±13.03	25.24±11.65	28.09±12.72	<0.005	0.207
NDI	1.28±0.09	1.19±0.09	1.26±0.08	1.24±0.10	1.26±0.09	<0.01	0.373

BKİ: Beden kitle endeksi; BKO: Bel/kalça oranı; BN cells: Binükleer hücreler; MN: Mikronukleus; NBUDs: Nükleer buds, NPBs: Nükleoplazmik köprü, NDI = Nükleer bölünme indeksi; S.S.: Standart Sapma (S.D.).

DNA hasarı için Pearson korelasyon analizi sonuçları:

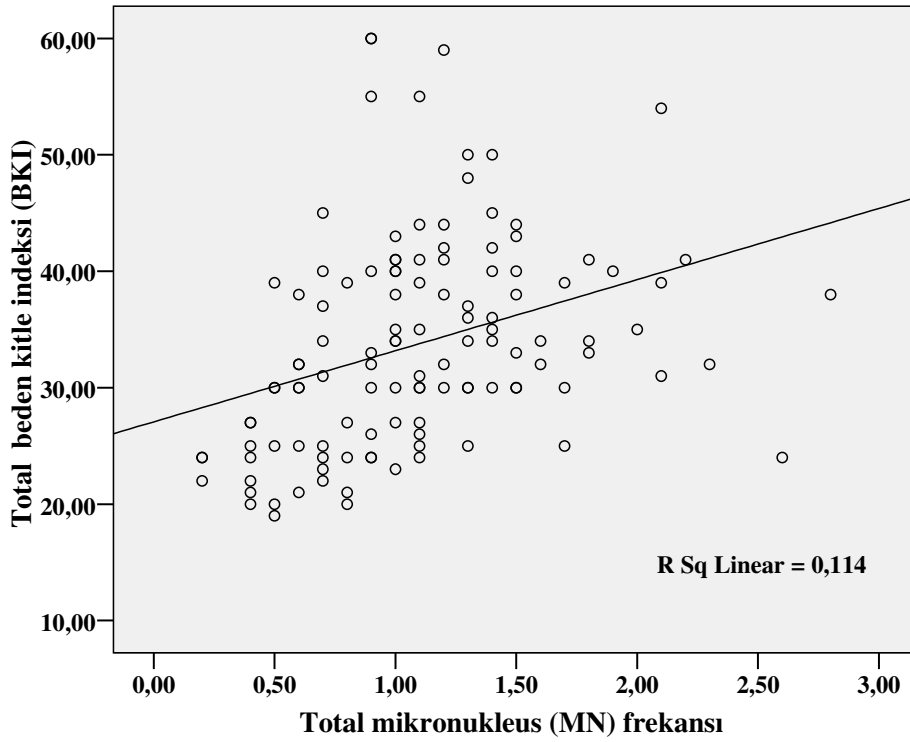
Normal kilolularda, yaş, BKİ ve BKO ile MN frekansı, NPB ve NBUD'lu hücre sayıları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 4.3).

Kilolularda yaş, BKİ ve BKO ile MN frekansı ve NPB'lü hücre sayısı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 4.3). Yaş ve BKO ile NBUD karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamazken ($p > 0.05$), BKİ ile NBUD'lu hücre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.01$, $r: 0.674$; Tablo 4.3).

Kontrollerde (total normal kilolu/kilolu) yaş, BKİ ve BKO ile MN frekansı ve NPB'lü BN hücre sayısı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 4.3). BKİ ve BKO ile NBUD'lu hücre sayısı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamazken ($p > 0.05$), yaş ile NBUD'lu hücre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$, $r: 0.393$; Tablo 4.3).

Obezlerde yaş, BKİ ve BKO ile MN frekansı, NPB ve NBUD'lu hücre sayıları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 4.3).

Total kontrol ve obezlerde yaş ile MN frekansı ve NBUD'lu hücre sayısı arasında herhangi bir ilişki bulunamazken ($p < 0.05$), yaş ile NPB'lü hücre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$, $r: 0.183$). BKİ ile MN frekansı NPB ve NBUD'lu hücre sayıları karşılaştırıldığında aralarında bir istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.01$; sırasıyla, $r: 0.338$; $r: 0.341$, $r: 0.383$). Total tüm kişilerdeki BKİ ile MN frekansı arasındaki korelasyon Şekil 4.1'de gösterilmiştir. BKO ile MN frekansı, NPB ve NBUD'lu hücre sayıları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 4.3).



Şekil 4.1. Total obez ve kontrol kişilerdeki BKİ ile MN frekansı arasındaki korelasyon ($p < 0.01$; $r: 0.338$).

Sitoksisite için Pearson korelasyon analizi sonuçları

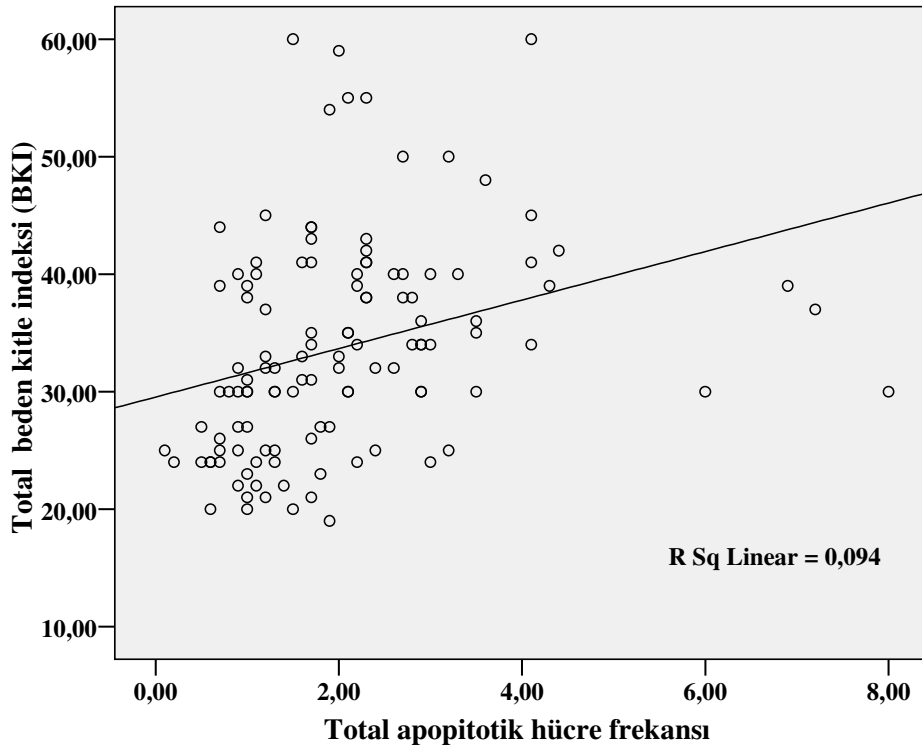
Normal kilolularda, BKİ ve BKO ile apoptotik ve nekrotik hücre frekansları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 4.3). Yaş ile apoptotik hücre frekansı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel bir ilişki bulunamazken ($p > 0.05$), yaş ile nekrotik hücre frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$; $r: -0.533$, Tablo 4.3).

Kilolularda yaş, BKİ ve BKO ile apoptotik ve nekrotik hücre frekansları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 4.3).

Kontrollerde (total normal kilolu/kilolu) BKO ile apoptotik ve nekrotik hücre frekansları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 4.3). Fakat yaş ve BKİ ile apoptotik hücre frekansı arasında bir ilişki bulunamazken ($p > 0.05$), yaş ve BKİ ile nekrotik hücre frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$; sırasıyla, $r: -0.412$, $r: -0.424$; Tablo 4.3).

Obezlerde yaş, BKİ ve BKO ile apoptotik ve nekrotik hücre frekansları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 4.3).

Total kontrol ve obezlerde yaş ve BKO ile apoptotik ve nekrotik hücre frekansları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 4.3). Ancak BKİ ile apoptotik ve nekrotik hücre frekansları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.01$; sırasıyla, r : 0.307, r : 0.323; Tablo 4.3). Total tüm kişilerdeki BKİ ile apoptotik hücre frekansı arasındaki korelasyon Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Total obez ve kontrol kişilerdeki beden kitle indeksi (BKİ) ile apoptotik hücre frekansı arasındaki korelasyon ($p < 0.01$; r : 0.307).

Sitoztazi için Pearson korelasyon analizi sonuçları

Normal kilolularda BKİ ve BKO ile NDI ve BN hücre frekansı arasında istatistiksel olarak ilişki bulunamazken ($p > 0.05$), yaş ile NDI ve BN hücre frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$; sırasıyla, r : -0.435, r : -0.486; Tablo 4.3).

Kilolularda BKİ ve BKO ile NDI arasında istatistiksel ilişki bulunamazken ($p > 0.05$), yaş ve NDI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$, r : -0.586; Tablo 4.3). Kilolularda yaş, BKİ ve BKO ile BN hücre frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Toplam kontrollerde (normal kilolu ve kilolularda) BKİ ve BKO ile NDI ve BN hücre frekansı arasında istatistiksel olarak ilişki bulunamazken ($p > 0.05$), yaş ve NDI ve BN hücre frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.01$, sırasıyla, r : -0.552, r : -0.540; Tablo 4.3).

Obezlerde BKO ile NDI arasında istatistiksel olarak ilişki bulunamazken ($p > 0.05$), yaş ve BKİ ile NDI arasında istatistiksel bir ilişki bulunmuştur (sırasıyla, $p < 0.01$, r : -0.382; $p < 0.05$, r : -0.238; Tablo 4.3). Obezlerde yaş, BKİ ve BKO ile BN hücre frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Total kontrol ve obezlerde BKİ ve BKO ile NDI BN hücre frekansı arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamazken ($p > 0.05$), yaş ile NDI ve BN hücre frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.01$, sırasıyla, r : -0.440, r : -0.289; Tablo 4.3).

Normal kilolularda, kilolularda, toplam kontrollerde (normal kilolu ve kilolularda), obezlerde yaş, BKİ ve BKO ile metafaz hücre sayısı arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$). Total kontrol ve obezlerde yaş ve BKO ile metafaz hücre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamazken ($p > 0.05$), BKİ ve metafaz hücre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.01$, r : 0.278; Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Pearson korelasyon analizine göre normal kilolu, kilolu, total normal kilolu/kilolu ve obez kişilere ait CBMN cyt yöntemi parametrelerinin, yaş, BKİ ve BKO değerleri ile korelasyon sonuçları. Normal kilolu (n=21), kilolu (n=14), total normal kilolu/kilolu (n=35), obez kişiler (n=83) ve total (n=118).

	MN Frekans (%)	NPB'lü BN Hücre sayısı	NBUD'lu BN Hücre Sayısı	Nekrotik Hücre Frekans (%)	Apopitotik Hücre Frekans (%)	Metafaz hücre Sayısı (%)	BN Hücre Frekans (%)	NDI
Normal kilolu								
Yaş (yıl)								
r	0.056	0.091	0.331	-0.533	-0.056	-0.026	-0.486	-0.435
p	0.808	0.696	0.143	0.013*	0.811	0.911	0.025*	0.049*
BKİ (kg/m²)								
r	0.284	0.029	0.198	-0.082	-0.100	-0.012	0.073	0.090
p	0.212	0.900	0.389	0.723	0.667	0.959	0.753	0.697
BKO								
r	-0.112	-0.294	0.214	-0.239	-0.081	0.352	-0.256	-0.287
p	0.627	0.196-	0.353	0.297	0.728	0.117	0.263	0.207
Kilolu								
Yaş (yıl)								
r	0.257	0.492	0.306	0.175	-0.348	0.067	-0.443	-0.586
p	0.374	0.074	0.287	0.551	0.223	0.821	0.112	0.028*
BKİ (kg/m²)								
r	-0.185	-0.289	0.674	-0.171	-0.107	0.262	0.249	0.193
p	0.526	0.316	0.008**	0.559	0.716	0.366	0.391	0.510
BKO								
r	0.436	-0.061	-0.482	0.258	0.299	0.020	0.216	0.133
p	0.119	0.837	0.081	0.372	0.300	0.945	0.459	0.649
Total normal kilolu/kilolu								
Yaş (yıl)								
r	0.162	0.263	0.393	-0.412	-0.149	0.054	-0.540	-0.552
p	0.352	0.127	0.020*	0.014*	0.392	0.758	0.001**	0.001**
BKİ (kg/m²)								
r	0.240	0.054	0.247	-0.424	-0.006	0.148	-0.309	-0.280
p	0.165	0.760	0.153	0.011*	0.972	0.396	0.071	0.104
BKO								
r	0.096	-0.239	-0.181	-0.132	-0.051	0.242	-0.145	-0.164
p	0.583	0.166	0.298	0.450	0.772	0.162	0.406	0.345

Tablo 4.3. Pearson korelasyon analizine göre normal kilolu, kilolu, total normal kilolu/kilolu ve obez kişilere ait CBMN cyt yöntemi parametrelerinin, yaş, BKİ ve BKO değerleri ile korelasyon sonuçları. Normal kilolu (n=21), kilolu (n=14), total normal kilolu/kilolu (n=35), obez kişiler (n=83) ve total (n=118).

	MN Frekans (%)	NPB'lü BN Hücre sayısı	NBUD'lü BN Hücre Sayısı	Nekrotik Hücre Frekans (%)	Apopitotik Hücre Frekans (%)	Metafaz hücre Sayısı (%)	BN Hücre Frekans (%)	NDI
Obez								
Yaş (yıl)								
r	0.102	0.182	0.144	0.047	0.006	-0.076	-0.195	-0.382
p	0.359	0.099	0.195	0.672	0.959	0.495	0.078	0.000**
BKİ (kg/m²)								
r	0.030	0.191	-0.110	0.027	0.051	-0.060	-0.163	-0.238
p	0.787	0.084	0.323	0.806	0.647	0.591	0.141	0.030*
BKO								
r	-0.066	0.130	0.149	0.100	-0.077	-0.080	0.125	0.091
p	0.553	0.242	0.179	0.368	0.489	0.474	0.259	0.416
Total								
Yaş (yıl)								
r	0.114	0.183	0.170	-0.006	-0.016	-0.030	-0.289	-0.440
p	0.218	0.048*	0.066	0.949	0.860	0.743	0.002**	0.000**
BKİ (kg/m²)								
r	0.338	0.341	0.383	0.323	0.307	0.278	-0.012	-0.065
p	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**	0.001**	0.002**	0.900	0.486
BKO								
r	-0.087	-0.076	-0.066	-0.046	-0.053	0.159	-0.067	-0.102
p	0.350	0.414	0.481	0.623	0.566	0.085	0.473	0.270

BKİ: Beden kitle endeksi; BKO: Bel/kalça oranı; BN cells: Binükleer hücreler; MN: Mikronukleus; NBUDs: Nükleer buds, NPBs: Nükleoplazmik köprü, NDI = Nükleer bölünme endeksi.

**Korelasyon, 0.01 seviyesinde anlamlı, * Korelasyon, 0.05 seviyesinde anlamlı (2-tailed).

5. TARTIşMA VE SONUÇ

Obezite, sadece aşırı yemek yemek olarak tanımlanamayacak kadar karmaşık etyolojik nedenlere sahiptir. Genetik ve çevresel etkileşimler, davranış bozuklukları, metabolik ve endokrin bozukluklar obezite etyolojisinde iç içe girmiş bir rol sergilerler. Genetik ve nöroendokrin etkenler oldukça seyrek karşılaşılmamasına rağmen çevresel faktörler obezite etyolojisinin temelini oluşturmaktadır (65)

Küresel boyutta hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde obezite sıklığı her geçen gün artış göstermektedir (1). Obeziteyle bağlantılı komorbitide nedeniyle yılda 2.5 milyondan fazla insan hayatını kaybetmektedir. Beklenen yaşam süresi obezite nedeniyle azalmaktadır. 25 yaşında obez bir birey, normal sağlıklı bir bireyle karşılaştırıldığında beklenen ömür süresi % 22 azalmakta ve yaşamının 12 yılını kaybetmektedir (66).

Obezitenin çeşitli hastalıklarla ilişkisi bilinmekte olup, morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Hiç sigara içmemiş 45-54 yaş arası yaklaşık 100.000 kadın ve 25.000 erkekte yapılan bir araştırmada BKİ >29 olanlarda kardiyovasküler mortalitenin 2 kat, BKİ >32 olanlarda ise 4 kat arttığı bildirilmiştir (67).

Obezite, hücrelerin büyümesi, farklılaşması ve apoptozisi ile ilişkili pek çok hormon ve büyüme faktörünün metabolizmasında değişikliklere neden olarak kanser riskini artırabilir. Pek çok vakada obezitenin kanser riskini nasıl bir mekanizma ile artırdığı

konusu tartışmalıdır. Obezite kanser riski açısından sigaradan sonra ikinci en önemli önlenabilir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. (68).

Obezite ve artan BKİ ile birçok kanser arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Obezite ile özofagus ve kolorektal kanser arasında diğer gastrointestinal sistem kanserlerine göre daha güçlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Obeziteyi azaltmak ve/veya tedavi etmek için gösterilen çabalar gelecekte bazı kanserlerin hem mortalitesinde hem de insidansında azalmaya neden olabilecektir (69). BKİ' nin meme kanseri ile ilişkisinin meta-analizi ile değerlendirildiği bir çalışmada ise, BKİ' nin premenopozal dönemdeki meme kanser oranı üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı, ancak postmenopozal dönemde BKİ'deki artışın meme kanser riskini az oranda da olsa artırabileceği vurgulanmıştır (70). Yeni tanı konmuş kanserlerin erkeklerde yaklaşık %3.2'si ve kadınlarda %8.8'i, artmış BKİ ile ilişkilidir. Ancak, birçok çalışma BKO ile kanser arasında BKİ' ye göre daha anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir (71).

Obezite kanseri artıran bir etmendir. Zararsız olduğu, kolesterol içermediği söylenen yağlı gıdaların (zeytinyağı veya kuru yemiş de dahil olmak üzere) çok miktarda alınmasının obeziteye yol açabileceği unutulmamalıdır. Fazla kalori alınması ve obezite; pankreas, safra yolları, kolon, renal hücreli kanser ve özellikle postmenopozal dönemde meme, endometriyum ve servikal kanser riskini artırmaktadır (71-74). Ayrıca, beslenme ve yaşam tarzı gibi faktörler, fazla yağ doku ile birlikte obesitenin gelişimini başlatabilir, böylece hormonların üretimi, sitokinler ve diğer faktörler kanser hücrelerinin çoğalmasını tetikleyebilir (73,75). Yağ dokunun yayılımı adipokinler ve sitokinler olarak bilinen endokrin faktörlerin kompleks bir etkileşimini içine alır. Sitokinlerin çoğu, obez yağ dokuda kontrollü olmayıp kanser kök hücrelerin kendi kendisini yenilemesini stimüle edebilir. Obez yağ dokuda artan sitokin oluşumu, tümör hücrelerinin metastatik potansiyelini artırabilir (75).

MN oluşumunun temelini, DNA hasarı oluşturmaktadır. Organizmanın çeşitli mutajenik, klastojenik ve karsinojenik ajanlara maruz kalması sonucunda DNA'da harabiyet meydana gelmektedir (7). MN 'lar çekirdek bölünmesi tamamlandıktan sonra oluştuğu için, hücre döngüsünün binükleer (iki çekirdekli, BN) safhasında ideal olarak ölçülür (6).

MN testi başlıca; kromozomları etkileyebilecek fiziksel etkenlerin (UV ve irradyasyon gibi) ve her türlü kimyasal maddenin genotoksik ve karsinojenik potansiyellerinin

tespitinde, ilaçların piyasaya sürülmeden önce toksik etkilerini ve güvenilirliğini araştırmada, kanserden korunmada ve kanserin izlenmesinde bir biyoizlem testi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (76,77). Ayrıca, MN testi genotoksik, sitotoksik ve karsinogenik ajanların hücre genomu ve viabilitesi üzerine etkilerinin analizinde başarıyla kullanılmaktadır (76,77).

Bugün, pek çok kanser tipi ile spesifik kromozom düzensizlikleri arasında bağlantı olduğu bilinmektedir. Bu amaçla kanserli olgularda mikronükleus testi yapılmakta ve anlamlı sonuçlar elde edilmektedir (78-80).

Çalışmamızda kullanılan CBMN cyt yöntemi, insan periferel kan lenfositlerinde genom instabilitesi ve DNA hasarının, hücre bölünme durumunun ve hücre canlılığının aynı zamanda sitolojik olarak değerlendirilmesine imkan sağlayan bir yöntemdir. Böylece, CBMN cyt yöntemi ile aynı preparatlarda, DNA hasarı (MN, NPB, NBUD'lu BN hücre sayıları), sitotoksisite (apoptotik ve nekrotik hücre sayıları) ve sitostazi (NDI oranları) ölçülebilmektedir (81).

Bu çalışmada, obez ve normal-kilolu ile kilolu bireylerden oluşan toplam kontroller için; DNA hasarını belirlemek üzere, 1000 kadar BN hücre sayılmış ve MN'lu, NPB'lü ve NBUD'lu BN hücreler kaydedilmiştir. Buna göre obez kişiler, normal kilolu, kilolu ve total normal kilolu/kilolu kişilerin MN, NPB ve NBUD'lu BN hücre sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu sonuç, obez kişilerde DNA hasarı ve genom instabilitesinin yaklaşık olarak 2 kat arttığının bir göstergesidir. MN sıklığı kötü beslenme, mesleki veya çevresel maruziyet, genetik polimorfizm, yaşam tarzı, sigara, çay ve kahve tüketimi gibi diğer faktörler ile de ilişkili olabilir ve bu faktörler MN, NPB ve NBUD'lu BN hücre sayılarını artırabilir (81-84). Ancak, MN sıklığını ve diğer NPB ve NBUD sayılarını etkileyebilecek (artırabilecek) tezin gereç ve yöntem kısmında belirttiğimiz gibi, mesleki veya çevresel maruziyeti bulunan, hipertansiyon, diyabet, kalp, kanser gibi herhangi bir hastalığı olan ve ailede kanser öyküsü olan kişiler, sigara, aşırı çay ve kahve alışkanlığı olan kişiler çalışmamızın dışında tutulmuştur. Ayrıca MN sıklığını etkileyen yaşın, çalıştığımız obez ve kontrol kişilerde benzer olmasına özellikle dikkat edilmiştir. DNA hasarı sonuçlarımızla tutarlı olarak, bizim çalışmamızda kullandığımız yöntemle benzer şekilde CBMN yönteminin kullanıldığı çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, kilolu ve obez çocuklarda kontrollere göre DNA hasarının kilolularda 2.5 ve obezlerde 2.7 kat arttığı

gösterilmiştir (85). DNA hasarını ölçmek için farklı bir yöntem olarak comet yönteminin (alkaline Single Cell Gel Electrophoresis assay; SCGE) kullanıldığı başka bir çalışmada ise, bizim sonuçlarımızı destekleyen yönde, obez kişiler ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında genom instabilitesinin yaklaşık olarak beş kat arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, obezlerdeki artan bu DNA hasarının erken dönemde kansere neden olabileceği ve gerekli önlemlerin alınması gerektiği de vurgulanmıştır (86).

Ayrıca, sitotoksisteyi belirlemek üzere, 1000 tane bir çekirdekli hücre sayılırken apoptotik ve nekrotik hücre sayıları da kaydedilmiş ve istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, obez kişiler, normal kilolu, kilolu ve total normal kilolu/kilolu kişilerin apoptotik ve nekrotik hücre frekansları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Obez kişilerde artan apoptotik ve nekrotik hücre frekansı, bu kişilerde artan DNA hasarı ile açıklanabilir. Çünkü bir hücrede DNA hasarının artması, o hücrede apoptozu indükleyebilir. Eğer DNA hasarının arttığı bu hücreler, apoptoz ve nekroz yolu ile yok edilmezse, bu kişilerde DNA hasarlı hücrelerin birikimi ile sonuçlanabilir. Bu da kanser gelişimine doğrudan katkıda bulunabilir. Diğer taraftan, beslenme, mitokondri ve apoptoz arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği bir derlemede, beslenmeye bağlı yüksek kalori alımının mitokondride fonksiyon bozukluğuna yol açtığı ve sonuç olarak obez kişilerin adipositlerinde mitokondriye bağlı apoptozun arttığı ortaya konmuştur (87).

Aynı preparatlarda sitostatik etkileri belirlemek üzere, 1000 tane bir çekirdekli hücre sayılırken aynı zamanda iki çekirdekli (M2), üç çekirdekli (M3), dört çekirdekli (M4) her bir hücre kaydedilmiş ve NDI oranları da hesaplanmıştır. Obez kişiler, normal kilolu, kilolu ve total normal kilolu/kilolu kişilerin NDI değerleri karşılaştırıldığında, aralarındaki fark anlamlı bulunmuştur. Ancak, obez kişiler ile kontrol (total normal kilolu/kilolu) kişilerin NDI değerleri arasındaki fark anlamlı bulunamamıştır.

Yapılan literatür araştırmasına göre, erişkinlerde obezite ile kromozomal DNA hasarını, apoptotik ve nekrotik hücre frekanslarını ve NDI oranlarını araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Çalışmamızda, obez ve kontrol kişilerin periferik kan lenfositlerinde CBMN cyt yöntemi kullanılarak bu kişilerde DNA hasarı (MN, NPB, NBUD'lu BN hücre sayıları), sitotoksiste (apoptotik ve nekrotik hücre sayıları) ve sitostazi (NDI oranları) değerlendirilerek, bu parametreler ile yaş, BKİ ve BKO

arasındaki ilişkiler de ortaya konmuştur. Bu yönüyle çalışmamız, literatüre yeni bilgiler kazandıracaktır.

Diğer taraftan, MN, NPB ve NBUD'u içeren nükleer anomalilerin oluşumu karsinogenezin erken dönemlerinde görülebilen olaylardır (81). Bu nedenle obezlerde gözlemlediğimiz MN, NPB ve NBUD gibi artan DNA hasarı parametreleri, obezlerde gelişebilecek olası kanser riski ile ilişkili olabilir. Ancak karsinogenez çok basamaklı ve multifaktöriyel bir süreçtir. Bunun için obez kişilerin kanser riski açısından takip edilmesini önerebiliriz.

6. KAYNAKLAR

1. Web_(2012).WHO. World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet No:311, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
2. Akbulut G, Özmen M, Besler T. Çağın Hastalığı Obezite. Bilim ve. Teknik Dergisi, Yeni Ufuklar Eki. 2007; Mart:1-15. 11
3. Yumuk VD. Prevalence of obesity in Turkey. Obes Rev 2005; 6: 9-10
4. Berghofer A, Pischon T, Reinhold T, et al. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. BMC Public Health 2008; 8:200
5. Orpana HM, Berthelot JM, Kaplan MS, et al. BMI and mortality: results from a national longitudinal study of Canadian adults. Obesity (Silver Spring) 2010; 18: 214-8
6. Fenech M and Morley AA, Measurement of micronuclei in lymphocytes. Mutat. Res., 1985; 147: 29-36
7. Fenech M, The cytokinesis-block micronucleus technique: A detailed description of the method and its application to genotoxicity studies in human populations. Mutat. Res. 1993; 285: 35-44
8. Fenech M. The in vitro micronucleus technique. Mutat. Res. 2000; 455: 81-95
9. Dönmez-Altuntaş H, Hamurcu Z, İmamoğlu N, Liman BC. Effects of ochratoxin A on micronucleus frequency in human lymphocytes. Nahrung, 2003; 47: 33-35

10. Donmez-Altuntas H, Dumlupinar G, Imamoglu N, Hamurcu Z, Liman B. C. Effects of the mycotoxin citrinin on micronucleus formation in a cytokinesis-block genotoxicity assay in cultured human lymphocytes. *J Appl Toxicol* 2007; 27: 337-41
11. Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *Nature Protocols* 2007; 2: 1084-1104
12. Ersoy R, Çakır B. Obezite. *Turkish Medical Journal* 2007; 1: 107-116
13. Türkiye Obezite ile Mücadele Programı ve Ulusal Eylem Taslağı (2010- 2014). TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı.İçinde: Genel Bilgiler. Ankara, 2011: 17-27
14. Harsha DW, Bray GA . Body composition and childhood obesity. *Endocrinol Metab clin North Am* 1996; 25: 871-885
15. Ozturk A, Budak N, Cicek B, Mazıcıoğlu, et al. Cross-sectional reference values for mid-upper arm circumference, triceps skinfold thickness and arm fat area of Turkish children and adolescents. *Int J Food Sci Nutr* 2008; 1 – 14
16. Pekcan G. Sismanlık tanısında antropometrik ölçümler ve yorumu. 1. Ulusal Obezite Kongresi. Diyetisyenler sempozyumu sunuları, İstanbul; 2001:13-38
17. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva:WHO, 2000
18. Bahçeci M, Tuzcu A, Arıkan Ş, Gökalp D. Obezite Rehberi. Hipertansiyon, Obezite ve Lipid Metabolizması Hekim için Tanı ve Tedavi Rehberi, Ankara 2011; 50-80
19. Arslan M, Başkal N, Çorakçı A ve ark. Ulusal Obezite Rehberi, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayını, 1999
20. Tylavsky FA, Lohman TG, Dockrell M, et al. Comparison of the effectiveness of 2 dual-energy x-ray absorptiometers with that of total body water and computed tomography in assessing changes in body composition during weight change. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 356-63
21. Utter AC, Scott JR, Oppliger RA, et al. A comparison of leg to leg bioelectrical impedance and scinfolds in assessing body fat in collegiate wrestlers *J Strength Cond Res* 2001; 157-160
22. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007; 2: 550-562

23. Satman İ, Yılmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish diabetes epidemiologic study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002; 25: 9: 1551- 1556
24. Web_(2011). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması-II (TURDEP-II) sonuçları
http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf (Ocak 2013)
25. Onat A, Sansoy V, ve ark. Türk erişkinlerde kalp sağlığı risk profili ve kalp hastalığı (TEKHARF Çalışması). 2000; 62-70
26. Ertem M, Bahceci M, Tuzcu A, et al The association between high parity and obesity in women living in South-eastern Turkey. *Eat Weight Disord*. 2008; 13: 4-7
27. Türkiye 2003 Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara 2004
28. Bayram F, Gundogan K, Ozturk A, Yazıcı C. Dünya’da ve Türkiye’de Metabolik Sendromun Dağılımı. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 18-24
29. Gundogan K, Bayram F, Capak M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Mediterranean region of Turkey: evaluation of hypertension, diabetes mellitus, obesity, and dyslipidemia. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7: 427-34
30. Krassas GE, Tsameti C, Baleki V, et al. Balkan Group for the study of obesity. Prevalence of overweight and obesity among children and adolescents in Thessaloniki-Greece and Kayseri-Turkey. *Pediatr Endoc Rev* 2004; 1: 3-460
31. Alphan E. Obezitenin etyolojisi. içinde: Baysal A, Bas M (eds), Yetişkinlerde ağırlık yönetimi (1.baskı) Ekspres baskı, İstanbul 2008;17-34
32. Kiess W, Galler A, Reich A, ve ark. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence, obesity reviews. 2000; 2: 29-36
33. Maffeis C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 35-44
34. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response, Ed. Francesco Branca, Haik Nikogosian ve Tim Lobstein, WHO, Denmark, 2007
35. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases, Technical Report Series No: 916, WHO, Geneva 2003
36. Hellerstein MK, Parks EJ. Obesity and Overweight. In: Gardner DG, Shobeck D (eds). Greenspan’s Basic and Clinical Endocrinology, New York, McGrawHill 2007; 796-816

37. Garvey WT, Birnbaum MJ Cellular insulin action and insulin resistance. *Bailliere Clin Endocrinol Metabol* 1993; 7: 785-873
38. Bjorntorp P. *International Textbook of Obesity. Türkçe (1. Baskı) And yayıncılık, İstanbul* 2002
39. Özata M. *Obezite tanı ve tedavisi. Gata Basımevi, Ankara* 2003; 1-9
40. Ard li e KG, Krugl yak L, Seielstad M. Patterns of linkage disequilibrium in the human genome. *Nat Rev Ge net* 2002;3: 299-309
41. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, at al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 529-644
42. Özata M. İnsan Obezitesinin Genetiği ve Türk Obezlerde Saptanılan Genetik Defektler. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, Ankara* 2003; 2: 5-11
43. Lee CY, Koren G. Maternal obesity: effects on pregnancy and the role of pre-conception counselling. *J Obstet Gynaecol.* 2010; 30: 101-106
44. Budak N, Ozturk A, Mazıcıoğlu MM, et al. Decreased high-density lipoprotein cholesterol and insulin resistance were the most common criteria in 12- to 19-year-old adolescents. *Eur J Nutr* 2010; 49: 219-25
45. Majumdar A, Saleh S, Candelier CK. Failure to recognise the impact of 'moderate' obesity (BMI 30-40) on adverse obstetric outcomes. *J Obstet Gynaecol.* 2010; 30(6): 567-57
46. Shaikh H, Robinson S, Teoh TG. Management of maternal obesity prior to and during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15: 77-82
47. Kızıltan G. Obezitenin Medikal Komplikasyonları. İçinde: Baysal A, Bas M (eds), *Yetişkinlerde ağırlık yönetimi (1. Baskı) Ekspres baskı, İstanbul* 2008, ss.106-137
48. Freedman DM, Ron E, Ballard-Barbash R, et al. Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort. *Int J Obes.* 2006; 30: 822-829
49. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Hücrenin Moleküler Biyolojisi (4. Baskı). Buyru N, Dalay N, Özgüç M, Öztürk M, Sakızlı M. (Edt), TÜBA , Ankara* 2008; 1530
50. Kasap H (Ed), Kasap M, Demirhan O, Alptekin D, Lüleyap Ü, Pazarbaşı A, Güzel İ. *Tıbbi Biyoloji ve Genetik, Nobel Kitabevi, Adana* 2010; 476
51. Güneş HV. *Moleküler Hücre Biyolojisi (3. baskı), İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul.* 2012; 402

52. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen Toksisitesinin Aracı Molekülleri Olarak Oksijen Radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2002; 33: 110 - 118
53. Andican G, Burçak G. Oksidatif DNA Hasarı Ve HPLC İle Analizi. II. Ulusal HPLC ve Diğer seperasyon Teknikleri sempozyumu. Özet kitabı. Ankara 2004
54. de Boer J, Hoeijmakers J. Nucleotide excision repair and human syndromes. Carcinogenesis 2000; 21: 453-460
55. Bohr VA. DNA repair fine structure and its relations to genomic instability. Carcinogenesis 1995; 16: 2885-2892
56. Gökalp FD. Kültürü Yapılan İnsan Lenfositlerinde Triasulfuron'un Genotoksik Etkileri. Doktora Tezi. Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Edirne, 2006: 9
57. Vanparys P, Vermeiren F, Sysmans M, Temmerman R. The micronucleus assay as a test for the detection of aneugenic activity. Mutat Res, 1990; 244: 95-103.
58. Demirel S, Zamani A. MN tekniği ve kullanım alanları. Genel Tıp Dergisi, 2002; 12: 123-7
59. Widel M, Kolosza Z, Jedrus S, et al. Micronucleus assay in vivo provides significant prognostic information in human cervical carcinoma: The updated analysis, Int J Radiat Biol, 2001; 77: 631-6.
60. Jagetia GC, Jayakrishnan A, Fernandes D, Vidyasagar MS. Evaluation of micronuclei frequency in the cultured peripheral blood lymphocytes of cancer patients before and after radiation treatment. Mutat Res, 2001; 491: 9-16
61. Fenech M, Crott J, Turner J, Brown S. Necrosis, apoptosis, cytostasis and DNA damage in human lymphocytes measured simultaneously within the cytokinesis-block micronucleus assay: description of the method and result for hydrogen peroxide. Mutagenesis 1999; 14: 605-612.
62. Donmez-Altuntas H, Bitgen N. Evaluation of the genotoxicity and cytotoxicity in the general population in Turkey by use of the cytokinesis-block micronucleus cytome assay. Mutat Res. 2012; 748: 1-7
63. Donmez-Altuntas H, Sut Z, Ferahbas A, Hamurcu Z, Demirtas H, Increased micronucleus frequency in phytohemagglutinin-stimulated blood cell of patients with vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008; 22: 162-7

64. Eastmond DA, Tucker JD. Identification of aneuploidy-inducing agents using cytokinesis-blocked human lymphocytes and an antikinetochore antibody. *Environ. Mol. Mutagen.* 1989; 13: 34-43
65. Hacıyanlı M, Gülay H. Bariatrik Cerrahi. Temel ve Sistemik Cerrahi. H Gülay(ed). Güven Kitapevi, İzmir 2005; 1175-1190
66. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis, 2004; 292: 1724-1737
67. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, et al. The effect of age on the association between body-mass index and mortality *N Engl J Med* 1998; 338: 1- 7
68. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1097-1105
69. Erarslan E, Yüksel İ. Obezite ve Gastrointestinal Kanseri İlişkisi. Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Yeni Tıp Dergisi, Ankara 2011; 28: 203
70. Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, et al . Effect of Body Mass Index on Breast Cancer during Premenopausal and Postmenopausal Periods: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2012; 7: 51446
71. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569-78.
72. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: Pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 71-83
73. Gu W, Chen C, Zhao KN. Obesity-associated endometrial and cervical cancers. *Front Biosci (Ed).* 2013; 5: 109-118
74. Aleksandrova K, Nimptsch K, Pischon T. Obesity and colorectal cancer. *Front Biosci (Ed).* 2013; 5: 61-77
75. Gilbert CA, Slingerland JM. Cytokines, Obesity, and Cancer: New Insights on Mechanisms Linking Obesity to Cancer Risk and Progression. *Annu Rev Med.* 2012
76. Choy WN. Genetic toxicology and cancer risk assessment. *Marcel Dekker*, 2001: 163-86.
77. Demirel S, Zamani A. MN tekniği ve kullanım alanları. *Genel Tıp Dergisi*, 2002; 12: 123

78. Bolognesi C, Filiberti R, Neri M, et al. High Frequency of Micronuclei in Peripheral Blood Lymphocytes as Index of Susceptibility to Plevral Malignant Mesothelioma, *Cancer Research*, 2002; 62: 5418-5419
79. Rothfub A, Schütz P, Bochum S, et al. Induced Micronucleus Frequencies in Peripheral Lymphocytes as a Screening Test for Carriers of a BRCA1 Mutation in Breast Cancer Families, *Cancer Research*, 2000; 60: 390-394
80. Smimizu N, Shimura T, Tanaka T. Selective elimination of acentric double minutes from cancer cells through the extrusion of micronuclei, *Mutation Research*, 2000; 448: 81-90
81. Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, et al. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis*, 2007; 28:625-631
82. Mateuca R, Lombaert N, Aka PV, Decordier I, Kirsch-Volders M. Chromosomal changes: induction, detection methods and applicability in human biomonitoring. *Biochimie*, 2006; 88: 1515-1531
83. Biasco G, Paganelli GM, Miglioli M, et al. Rectal cell proliferation and colon cancer risk in ulcerative colitis. *Cancer Res*, 1990; 1156-9
84. Kirsch-Volders M, Plas G, Elhajouji A, et al. Decordier I. The in vitro MN assay in 2011: origin and fate, biological significance, protocols, high throughput methodologies and toxicological relevance, *Arch. Toxicol.* 2011; 85: 873-99
85. Scarpato R, Verola C, Fabiani B, et al. Nuclear damage in peripheral lymphocytes of obese and overweight Italian children as evaluated by the γ -H2AX focus assay and micronucleus test. *The FASEB Journal*, 2011; 25: 685-693
86. Gandhi G, Kaur G. Assessment of DNA Damage in Obese Individuals. *Res J Biol*, 2012; 2: 37-44
87. Pintus F, Floris G, Rufini A. Nutrient availability links mitochondria, apoptosis, and obesity. *Aging (Albany NY)* 2012; 4: 734-41

KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	: ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU
AÇIK ADRES	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ
TELEFON	: 0 352 437 49 10 - 11
FAKS	: 0 352 437 52 85
E-POSTA	: byancar@erciyes.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obez hastalarda beden kitle indeksi (BKİ) oranlarına ve yaşa göre DNA hasarının sitom yöntemi ile araştırılması						
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU							
	EUDRACT NUMARASI							
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Hamiyet Dönmez						
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyoloji						
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI							
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI							
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı						
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı						
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu						
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ							
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ							
	UZMANLIK TEZİ/ AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ	☒	AKADEMİK AMAÇLI	☐			
	ARAŞTIRMA FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐					
		FAZ 2	☐					
FAZ 3		☐						
FAZ 4		☐						
BE/BY		☐						
DiĞER		☐		Diğer ise belirtiniz				
İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA		☐		Belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ	☒	ÇOKMERKEZ	☐	ULUSAL	☐	ULUSLARARASI	☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐

DEĞERLENDİRİLEN DiĞER BELGELER	BELGE ADI		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	SIGORTA	☐	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
DiĞER	☐		

ASLI GIBİDİR

Bahri YANCAR
Fakülte Sekreteri V.

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2011/06	Karar Tarihi : 04.01.2011
	Fakültemiz Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Hamiyet Dönmez'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibine ve dekanlık makamına arzına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Erciyes Üniversitesi Senatosunun 08.12.2010 tarih ve 16 nolu toplantı kararı
---------------	--

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI : Prof. Dr. Kader KÖSE

ETİK KURUL ÜYELERİ

Ünvanı / Adı Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Kader KÖSE	Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Kader Köse</i>
Prof. Dr. Halit MADENOĞLU	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Halit Madenoğlu</i>
Prof. Dr. Olgun KONTAŞ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Olgun KONTAŞ</i>
Prof.Dr. Duran ARSLAN	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Duran Arslan</i>
Doç. Dr. İrfan ÖZYAZGAN	Plastik ve Rek. Cer.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>İrfan Özyazgan</i>
Doç.Dr. Polat DURUKAN	Acil Tıp	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Polat Durukan</i>
Doç.Dr. Hasan Basri ULUSOY	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Hasan Basri Ulusoy</i>
Doç.Dr. Fatih TANRIVERDİ	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Fatih Tanriverdi</i>
Doç. Dr. Leyla HASDIRAZ	Göğüs Cerrahisi	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Leyla Hasdiraz</i>
Doç.Dr. Mehmet Güngör KAYA	Kardiyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Mehmet Güngör Kaya</i>
Doç.Dr. Ertuğrul MAVİLİ	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Ertuğrul Mavili</i>
Öğr. Gör. Dr. Ferhan ELMALI	Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Ferhan Elmalı</i>
Av. Zübeyde ÇELEBİ	Avukat	Rektörlük	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Zübeyde Çelebi</i>
Ecz. Nuran YOZGAT	Eczacı	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Nuran Yozgat</i>
Yusuf Oğuz ALTUNTAŞ			E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Yusuf Oğuz Altuntaş</i>

ASLI GİBİDİR.

Bahri YANCAR
Fakülte Sekreteri V.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Fatma Şahin
Uyruğu: Türkiye (TC)
Doğum Tarihi ve Yeri: 19.05.1986, KAYSERİ
Medeni Durumu: Bekar
e-mail: fatmasahin_86@hotmail.com

EĞİTİM

Derece Tarihi	Kurum	Mezuniyet
Lise	Behice Yazgan Kız Lisesi	2004
Lisans	E.U. Fen Fakültesi Biyoloji	2009

YABANCI DİL

İngilizce