T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Orkide PALABIYIK

FAZLA KİLOLU VE OBEZ BİREYLERDE SU YÜKLEMESİNİN SERUM KOPEPTİN VE AKUAPORİN 2 DÜZEYLERİNE ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

SERAP YANIK

Referans no: 10463215

EDİRNE-2024

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Orkide PALABIYIK

FAZLA KİLOLU VE OBEZ BİREYLERDE SU YÜKLEMESİNİN SERUM KOPEPTİN VE AKUAPORİN 2 DÜZEYLERİNE ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

SERAP YANIK

Destekleyen Kurum: TÜBAP 2022/180

EDİRNE-2024

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI ..... **İ**
ETİK BEYAN ..... **İİ**
TEŞEKKÜR ..... **İİİ**
SİMGE VE KISALTMALAR ..... **İV**
ÖZET ..... **V**
ABSTRACT ..... **Vİ**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Obezite **3**
2.1.1. Obezite Tanısı **3**
2.1.2. Obezitenin Prevalansı **6**
2.1.3. Obezitenin Patogenezi **6**
2.1.4. Obezite Komplikasyonları **7**
2.1.5. Obezitenin Çeşitli Hastalıklar ile İlişkisi **7**
2.2. Arjinin Vazopressin ve Kopeptin **9**
2.2.1. Obezitede Kopeptinin Rolü **13**
2.2.2. Çeşitli Hastalıklarda Kopeptinin Rolü **13**
2.2.3. Kopeptin Düzeyi ve Su Tüketimi İlişkisi **15**
2.3. Akuaporinler **16**
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **20**
3.1. Olgu Seçimi **20**
3.2. Çalışma Planı **20**
3.3. Anket Formu Süreci **22**
3.4. Su Yüklemesinin Uygulanması **23**
3.5. Antropometrik Ölçümler **23**
3.6. Bazal Metabolizma Hızının Ölçülmesi **24**
3.7. Kan Basıncı Ölçümü **24**
3.8. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü **25**
3.9. Serum Kopeptin Düzeylerinin Ölçümü **26**
3.10. Serum Akuaporin 2 Düzeylerinin Ölçümü **27**

3.11. İstatistiksel Analiz 28
4. BULGULAR 29
4.1. Anket Formu Verilerinin İncelenmesi 29
4.2. Sıvı Tüketim Miktarlarının İncelenmesi 29
4.3. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Bileşiminin Değerlendirilmesi 30
4.4. Bazal Metabolizma Hızı Sonuçlarının İncelenmesi 31
4.5. Kan Basıncı Ölçümleri 32
4.6. Biyokimyasal Parametreler 33
4.7. Serum Kopeptin ve Akuaporin-2 Düzeylerinin İncelenmesi 37
4.8. İnsülin Direnci Varlığına Göre Kopeptin ve Akuaporin-2 Düzeyleri 38
4.9. Korelasyon Analizi 39
5. TARTIŞMA 42
KAYNAKLAR 48
EKLER I
EK 1: Etik Kurul II
EK 2: Aydınlatılmış Onam Formu III
EK 3: Gönüllü Olur Formu VI
EK 4: Anket Formu XI
ÖZGEÇMİŞ XIV
BENZERLİK RAPORU XV

ONAY SAYFASI

ETİK BEYAN

"Fazla Kilolu ve Obez Bireylerde Su Yüklemesinin Serum Kopeptin ve Akuaporin 2 Düzeylerine Etkisi" adlı bana ait olan tez çalışmamın bütün aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, bütün verileri ve bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, verilerde ve sonuçlarda herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezimin yazımında yapay zeka yazılımları kullanmadığımı, diğer kaynaklardan elde ettiğim bilgi ve yorumlara tezimde uygun şekilde kaynak gösterdiğimi ve kaynaklar bölümünde yer verdiğimi, patent ve telif haklarını ihlal edici herhangi bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Adı Soyadı

İmza

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen hoşgörü ile destek sağlayan danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Orkide PALABIYIK'a, yüksek lisans eğitim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım gelişmemde büyük katkıları olan hocalarım Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK'e, Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR'a ve Doç. Dr. Oktay KAYA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Deney aşamasının gerçekleştirilmesinde emeği geçen tüm Fizyoloji Anabilim Dalı asistan ve öğrencilerine, araştırmanın maddi desteğini sağlayan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne ve tez çalışmama katılan tüm gönüllülere teşekkür ederim.

SİMGE VE KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

AVP: Arjinin Vazopressin

AQP2: Akuaporin-2

BİA: Biyoelektrik İmpedans Analizi

BKİ: Beden Kitle İndeksi

BMH: Bazal Metabolizma Hızı

BUN: Kan Üre Azotu

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment Index

KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar

MET: Metabolic Equivalent of Task (Metabolik Eşdeğer)

NAFLD: Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı

PCOS: Polikistik Over Sendromu

TG: Trigliserit

Tip 2 DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

ÖZET

"Fazla Kilolu ve Obez Bireylerde Su Yüklemesinin Serum Kopeptin ve Akuaporin 2 Düzeylerine Etkisi", Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Edirne, 2024.

Giriş ve Amaç: Su alımının obezite üzerinde faydalı etkileri vardır. Arjinin vazopressin hormonu vücut sıvısı homeostazını düzenler. Arjinin vazopressin ve kopeptin aynı öncü protein pre-provazopressinden türetilir ve kopeptin dolaşımdaki arjinin vazopressin konsantrasyonlarını güvenilir bir şekilde yansıtır. Akuaporin 2, böbreklerden suyun yeniden emilimini düzenleyen bir membran proteinidir. Bu çalışmada aşırı kilolu/obez bireylerde su yüklemesinin serum kopeptin ve akuaporin 2 düzeylerini nasıl etkilediğinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya otuz sağlıklı birey (15 normal kilolu ve 15 fazla kilolu/obez) dahil edildi. 12 saat açlık-susuzluk ardından tüm gönüllülerin antropometrik parametreleri, bazal metabolizma hızları ve kan basınçları ölçüldü, birinci kan örnekleri alındı ve 30 dakika içinde 10 ml/kg su içmelerine izin verildi. 90 dakika sonra kan basıncı ölçümü tekrarlandı ve ikinci kan örneği alındı. Serum örneklerinde biyokimyasal parametreler, kopeptin ve akuaporin 2 düzeyleri belirlendi.

Bulgular: Su kısıtlaması sonrası normal kilolu ve fazla kilolu/obez grupların kopeptin düzeyleri karşılaştırıldığında benzer bulundu (5.61 ±3.93 vs. 4.37 ±3.13; p=0.351). Akuaporin 2 düzeylerinde de fazla kilolu/obez grupta normal kilolu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (8.22 ±6.58 vs. 12.32 ±10.27; p=0.206). Su yüklemesi sonrasında hem kopeptin hem de akuaporin 2 düzeyleri değişiklik göstermedi. Su kısıtlaması ve su yüklemesi dönemleri karşılaştırıldığında insülin, kortizol ve glikoz değerlerinde gruplar arasında farklılıklar tespit edildi.

Sonuç: Elde edilen bulgular ile su yüklemesi için kullanılan miktarın (10ml/kg) obezite patogenezinde kopeptin ve akuaporin 2 düzeylerini değiştirmediğine dair kanıt sağlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kopeptin, akuaporin-2, arjinin vazopressin, obezite, su yüklemesi

Destekleyen Kurum: Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2022/180

Çalışmanın Physiology in Focus 2023 Tallinn, ESTONIA'da poster sunumu yapılmıştır.

ABSTRACT

"The Effect of Water Loading on Serum Copeptin and Aquaporin 2 Levels in Overweight and Obese Individuals", Trakya University, Institute of Health Science, Physiology Department, Master Thesis, Edirne, 2024.

Background and Aim: The water intake has beneficial effects on obesity. Arginine vasopressin hormone regulates body fluid homeostasis. Arginin vasopressin and copeptin derive from the same precursor peptide pre-provasopressin and copeptin is reliably mirrors arjinin vasopressin concentrations in the circulation. Aquaporin 2 is a membrane protein that regulates water reabsorption from the kidneys. In this study, it was aimed to investigate how water loading affects serum copeptin and aquaporrin 2 levels in overweight/obese individuals.

Material and Methods: Thirty healthy individuals (15 normal weight and 15 overweight/obese) were included in the study. After 12 hours of fasting and thirst, anthropometric parameters, basal metabolic rates of all volunteers and blood pressure were measured, the 1st blood samples were taken and they were allowed to drink 10 ml/kg of water within 30 minutes. After 90 minutes blood pressure measurement were repeated and 2nd blood sample was taken. Biochemical parameters, copeptin and aquaporin 2 levels were determined in serum samples.

Results: Copeptin levels in groups normal weight and overweight/obese after water restriction were similar (5.61±3.93 vs. 4.37±3.13; p=0.351). There was no statistically significant difference in aquaporin 2 levels in the overweight/obese group compared to the normal weight group (8.22±6.58 vs. 12.32±10.27; p=0.206). Both copeptin and aquaporin 2 levels did not change after water loading. When water restriction and water loading periods were compared, differences were detected between groups in insulin, cortisol and glucose values.

Conclusion: Evidence has been provided that the amount (10ml/kg) used for water loading does not change the levels of copeptin and aquaporin 2 in the pathogenesis of obesity.

Keywords: Copeptin, aquaporin-2, arginine vasopressin, obesity, water loading

Financial Support: The present study was supported by the Research Fund of Trakya University. Project No: 2022/180

A poster presentation of the study was made at Physiology in Focus 2023 Tallinn, ESTONIA.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, vücutta sağlığı bozabilecek anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1997 yılında obeziteyi önemli bir halk sağlığı sorunu ve küresel bir salgın olarak ilan etmiştir. Genel olarak, beden kitle indeksinin (BKİ) 25 kg/m^2 veya daha fazla olması fazla kilo, 30 kg/m^2 veya daha fazla olması ise obezite olarak kabul edilmektedir. DSÖ'nün tahminlerine göre, 18 yaş ve üzeri 1,9 milyardan fazla yetişkin aşırı kiloludur ve bunların 650 milyondan fazlası obezdir (1). Obeziteye sebep olan temel faktör, alınan enerjinin harcanan enerjiden çok daha fazla olması ve enerji dengesinin bozulmasıdır. Artan enerji alımı yağ dokusunda ve vücut ağırlığında artışa neden olur. Birçok olumsuz davranış kalıbı ve yanlış beslenme alışkanlıkları bu artışa katkıda bulunur. Değişen yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının yanında fiziksel hareketin azalması, yetersiz uyku süresi ve uyku düzeninin bozulması gibi olumsuz davranış kalıpları obeziteye sebep olan nedenler arasında gösterilmektedir. Obezite; diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi ve metabolik sendrom gibi birçok bulaşıcı olmayan hastalık için risk faktörü oluştururken, yaşam kalitesini bozan ve ömür süresini kısaltan kronik bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (2, 3).

Arjinin vazopressin (AVP), vücut sıvı homeostazının korunmasında, plazma osmolalitesinin belirli sınırlar içerisinde tutulmasında ve vasküler tonus ile endokrin stres yanıtının düzenlenmesinde görev alan hormondur. Hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerinde sentezlenen öncü protein pre-provazopressin, aksonlar aracılığı ile arka hipofize taşınır. Bu öncü protein taşınma sırasında proteolize uğrayarak AVP, kopeptin ve nörofizin II olarak adlandırılan üç farklı peptide ayrılır ve tüm peptitler arka hipofizde depolanır. AVP ve kopeptin, artmış plazma osmolalitesi, düşük plazma hacmi ve stres gibi uyaranlara yanıt olarak eşit oranlarda dolaşıma salınır. Kopeptin, AVP'nin plazma konsantrasyonunu güvenli bir şekilde yansıtır. AVP'ye göre daha kararlı yapıya ve uzun yarılanma ömrüne sahip olduğu için klinikte ölçümü daha kolaydır (4, 5).

Üç farklı reseptör (V1a, V1b ve V2 reseptörleri), AVP'nin periferik etkisine aracılık etmektedir. Böbrek toplayıcı tübüllerinde bulunan V2 reseptörleri akuaporin-2 (AQP2) ile vücut sıvı homeostazında önemli bir role sahiptir. Dolaşıma salınan AVP, böbreklere ulaştığında toplayıcı kanal hücrelerinin bazolateral membran üzerinde bulunan V2 reseptörüne bağlanarak protein kinaz A'yı (PKA) aktive eder. Bu aktivasyon, intraselüler

depolama veziküllerinde bulunan AQP2 su kanalının apikal plazma membranına taşınmasına neden olur. Böylece, AQP2 aracılığıyla suyun geri emiliminde hızlı bir artış meydana gelir. Plazma hacmi homeostatik düzeye ulaştığında AVP salınımı baskılanır ve AQP2, toplayıcı kanal hücrelerine geri taşınarak hücre içindeki veziküllerde depolanır (6).

Obezite ve kopeptin düzeyleri arasındaki bağlantı henüz tam olarak açıklanmamıştır. Yapılan çalışmalarda artmış kopeptin konsantrasyonu, abdominal obezite, BKİ ve bel çevresi genişliğinde artış ile ilişkilendirilmektedir. Aynı zamanda yüksek açlık kan şekeri, HbA1c, serum insülin konsantrasyonu ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon göstermektedir (7-9).

Kopeptin ve vücut sıvı homeostazı arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda ise değişen plazma hacmi ve plazma osmolalitesine yanıt olarak kopeptin seviyelerinin değiştiği gösterilmiştir (10). Su tüketim miktarını arttırmaya yönelik yapılmış çalışmalarda, artan su alımı ile dolaşımdaki kopeptin konsantrasyonunda önemli ölçüde azalma görülmüştür (11, 12). Sonuç olarak artmış kopeptin konsantrasyonun azaltılmasına yönelik ilgi giderek artmaktadır.

Yapılan literatür araştırması sonucu, uyarılmış kopeptin salınımının normal kilolu bireyler ile fazla kilolu/obez bireyler arasında farklılık gösterip göstermediği bilinmemektedir. Çalışmada fazla kilolu/obez bireylerin serum kopeptin ve AQP2 düzeylerinin tespit edilmesi ve su yüklemesi sonrası serum kopeptin ve AQP2 düzeylerindeki değişimin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Vücutta sağlığı bozabilecek anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanan obezite, yaşam kalitesini bozan ve ömür süresini kısaltan kronik bir hastalıktır. Obezite, DSÖ tarafından 1997 yılında önemli bir halk sağlığı sorunu ve küresel salgın olarak ilan edilmiştir. Dünya çapında giderek artış gösteren, önemli bir sağlık problemidir (2).

Obezite, Tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM), metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), hiperlipidemi, hipertansiyon, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, uyku apnesi, bazı kanser türleri ve depresyon gibi birçok hastalıklar için risk faktörüdür (3).

2.1.1. Obezite Tanısı

Yetişkin bireylerde obezitenin tanımlanmasında en sık antropometrik ölçümler kullanılmaktadır. Bunlar arasında BKİ hesaplaması ve vücut yağ dağılımının belirlenmesinde bel çevresi genişliği ile bel/kalça oranı gibi ölçümler kolay, pratik ve maliyeti olmadığından tercih edilmektedir. Vücut bölümlerinin daha detaylı ölçülmesine olanak tanıyan biyoelektrik impedans analizi (BİA), dual enerji x-ray absorbsiyon yöntemi (DEXA) ve radyolojik görüntüleme yöntemleri (USG, MRG, BT) gibi çeşitli cihazlar kullanılarak obezite durumu kapsamlı olarak değerlendirilmektedir (13).

Beden kitle indeksi: Obezite durumunun tespit edilmesinde pratik olarak en yaygın kullanılan BKİ hesaplama yöntemidir. Vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanmaktadır (2).

Beden Kitle İndeksi (kg/m^2) = Ağırlık (kg) / $(Boy)^2$ (m^2)

Yetişkinlerde obeziteyi tanımlamak için, DSÖ uluslararası bir BKİ sınıflandırmasını önermektedir. BKİ'nin 18,5 ile 25 arasında olması normal vücut ağırlığı olarak değerlendirilirken BKİ'nin 25 veya daha yüksek olması aşırı kilo, 30 veya daha yüksek olması ise obezite olarak tanımlanmaktadır (14). BKİ'ye göre sınıflandırma Tablo 2.1.'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Yetişkinlerde beden kitle indeksi sınıflandırması (14)

Sınıflandırma	BKİ
Zayıf	<18,5
Normal	18,5 – 24,9
Hafif Şişman	25 – 29,9
Obez I. Derece	30 – 34,9
Obez II. Derece	35 – 39,9
Obez III. Derece	> 40

BKİ: Beden kitle indeksi

Obezitenin tanımlanmasında BKİ, basit ve sık kullanılan bir ölçüm yöntemi olmasına rağmen toplam vücut yağ kütlesi ve yağsız kas kütlesinin değerlendirilmesinde sınırlamaları bulunmaktadır ve vücut yağ dağılımını yansıtmamaktadır. Obezite tanısı konulurken sadece BKİ sınıflandırmasına göre değerlendirmek obezite ile ilişkili sağlık risklerini öngörmede yetersiz kalacaktır (15).

İnsülin direnci, KVH ve çoğu metabolik hastalık için risk faktörü olan viseral yağlanma ile abdominal obezitenin tanımlanmasında BKİ sınıflandırmasına ek olarak farklı biyobelirteçlerin kullanılması önerilmektedir. BKİ'nin yanında bireylerin vücut yağ oranı ile vücut yağ dağılımı incelenmelidir. Abdominal yağlanmayı değerlendirebilmek için bel çevresi genişliğinin ölçümü ve bel/kalça oranı kullanılmaktadır (16).

Bel çevresi ölçümü: Uygulaması kolay ve abdominal yağlanmanın değerlendirmesinde kullanılabilecek basit bir yöntemdir (15). Bel çevresi ölçümü DSÖ protokolüne uygun olarak mezura yardımı ile yapılmaktadır. Elle hissedilen son kaburga kemiğinin alt kenarı ile iliak krestin en üst noktası arasındaki orta nokta bulunarak ölçüm yapılır.

Kadınlarda bel çevresi ölçümünün 88 cm ve üzeri, erkeklerde ise ölçüm sonucunun 102 cm ve üzerinde bulunması eşik değer kabul edilmekte ve yüksek risk/obezite olarak değerlendirilmektedir (16). Bel çevresi genişliği risk sınırları Tablo 2.2.'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Bel çevresi genişliği ve risk sınırları (16)

Risk Değerlendirmesi	Kadın	Erkek
Riskli	> 80 cm	> 94 cm
Yüksek Riskli	> 88 cm	> 102 cm

Bel/kalça oranı: Kalça çevresi ölçümü mezura kullanılarak, kalçanın en geniş kısmından ölçüm alınarak yapılmaktadır. Bel çevresinden alınan ölçümün, kalça çevresi ölçüm sonucuna bölünmesi ile bel/kalça oranı tespit edilmektedir. Bel/kalça oranının kadınlarda 0,85 cm ve üzerinde olması, erkeklerde ise 0,90 cm ve üzerinde olması risk olarak değerlendirilmektedir (16). Bel/kalça oranı risk sınırları Tablo 2.3.'de verilmiştir.

Tablo 2.3. Bel/kalça oranı ve risk sınırı (16)

	Kadın	Erkek
Riskli	≥ 0,85 cm	≥ 0,90 cm

Deri kıvrım kalınlıklarının ölçülmesi: Deri kıvrım kalınlığı ölçümleri skinfold caliper ile yapılmaktadır. Basit ve ucuz bir yöntem olup, vücut yağ yüzdesini değerlendirirken fikir vermektedir. Ölçüm için genellikle triseps, biseps ve supskapular bölgelerin deri kıvrım kalınlığı ölçümleri yapılır. Triseps deri kıvrım kalınlığının erkeklerde 23 mm'den, kadınlarda ise 30 mm'den yüksek olması obezite olarak tanımlanmaktadır (17, 18).

Diğer yöntemler: Vücut yağ dağılımın ayrıntılı olarak tespit edilebilmesi için BİA, DEXA ve radyolojik görüntüleme yöntemleri (USG, MRG, BT) gibi çeşitli cihazlar yardımı ile ölçümler yapılmaktadır. Cihazlar ile yapılan ölçüm sonuçları yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, vücut su miktarı, kemik kütlesi gibi değerlerin detaylı olarak vücut bölümlerindeki dağılımını göstermektedir. Ancak bu yöntemlerin klinikte uygulanması zor ve maliyetlidir (19).

2.1.2. Obezitenin Prevalansı

Giderek artış gösteren obezite prevalansı, 2016 yılı DSÖ verilere göre Dünya genelinde 18 yaş üzeri bireylerin %39'u fazla kilolu, yaklaşık %13'ü obez olarak bildirilmiştir. 1975'ten 2016 yılına kadar Dünya çapında obezite prevalansı neredeyse 3 kat artış göstermiştir. Çocuklar ver ergenler için yayınlanan verilerde ise 5-19 yaş arası 340 milyondan fazla çocuk ve ergen aşırı kilolu veya obez bulunmuştur. 1975 yılında yapılan değerlendirmede, 5-19 yaş arası grupta obezite prevalansı %4 bulunmuş ve 2016 yılı sonuçlarında bu oran %18'in üzerine çıkarak ciddi bir yükseliş göstermiştir (2).

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I), 1997-1998 yılları arasında yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre yetişkin nüfusun %22'sinde genel obezite, %34'ünde ise santral obezite olduğu tespit edilmiştir (11). TURDEP-I çalışmasının devamı olarak 2010 yılında Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-II) yapılmıştır. TURDEP-II de ise nüfusun %31,2'si obez, %68,7'sinin obez ve fazla kilolu olduğu bulunmuştur. Ülkemizde 12 yıllık süreç içerisinde obezite prevalansı %40'lık bir artış göstermiştir (20).

2.1.3. Obezitenin Patogenezi

Obeziteye sebep olan temel faktör, alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki dengenin bozulmasıdır. Alınan enerjinin harcanan enerjiden daha yüksek olması adipoziteye ve beraberinde ağırlık artışına neden olmaktadır. Bunun yanı sıra genetik, çevresel, psikolojik faktörler, hormonal bozukluklar ve mikrobiyota disbiyozisi de obezite oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Birçok davranış kalıbı ve yanlış beslenme alışkanlıkları, enerji dengesizliğine sebep olarak obezite gelişimine katkıda bulunmaktadır. Değişen yaşam tarzı ve besinlere kolay ulaşım ile yoğun enerji içeriğine sahip fastfood tüketiminde ciddi artışlar, şeker ve yağ oranı yüksek işlenmiş paketli yiyecek ve içeceklerin daha çok tercih edilmesi, rafine tahılların ve hayvansal yağın daha fazla alımına sebep olmaktadır. Değişen beslenme alışkanlıklarının yanında fiziksel hareketsizliğin artışı, yetersiz uyku süresi ve uyku düzeninin bozulması obeziteye sebep olan faktörler arasında gösterilmektedir (3, 21).

Obezite gelişimde rol oynayan bir diğer faktör ise genetik ve çevresel etkilerdir. Aile öyküsü ve çocukluk çağı obezitesi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, aile öyküsünün

obezite için risk faktörü olduğu görülmüştür. Aile üyelerinin ortak bir yaşam tarzına sahip olması ve genetik faktörler obezite gelişimine katkıda bulunmaktadır (22).

Bağırsak mikrobiyotası, bağışıklık sisteminin ve enerji dengesinin kontrolünde yer alan endokrin bir organ olarak kabul edilmekte ve obezitenin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Gıda alımının ve tokluğun kontrol edilmesinde görev alan bağırsak mikrobiyotası, peptit YY (PYY), insülin, ghrelin ve glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) üretiminin düzenlenmesinde yer almaktadır. Bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler düşük dereceli inflamatuar sürece, obeziteye ve obeziteyle birlikte gelişen metabolik bozukluklara neden olabilmektedir (23, 24). Obezite ve bağırsak mikrobiyatası arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, ağırlık artışının ve metabolik bozuklukların bağırsak mikrobiyota disbiyozisine ve azalan bakteri çeşitliliğine neden olduğu görülmüştür (25-27).

2.1.4. Obezite Komplikasyonları

Obezitenin tanımına bakacak olursak ‘‘sağlığı bozabilecek yağ birikimi’’ olarak tanımlanmaktadır. Obezite tek başına bir hastalık ve halk sağlığı problemidir. Aynı zamanda yaşam kalitesini bozmakta ve bazı kronik hastalıkların temelini oluşturabilmektedir (28, 29).

Aşırı kilo ve obezite; KVH, Tip 2 DM, dislipidemi, hipertansiyon, polikistik over sendromu (PCOS), bazı kanser türleri, karaciğer yağlanması, safra kesesi hastalıkları ve uyku apnesi gibi birçok hastalık için önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (28, 29). Obeziteyle birlikte görülen aşırı yağlanma bazı komplikasyonlara sebep olurken, morbidite ve mortalite riskini de arttırmaktadır (30).

2.1.5. Obezitenin Çeşitli Hastalıklar ile İlişkisi

Obezitenin en önemli belirtilerinden olan Tip 2 DM ve KVH, aynı zamanda Dünya genelinde en önde gelen ölüm nedenleri arasında bulunmaktadır. İnsülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi risk faktörleriyle birlikte görülen obezite, KVH riskini artırmaktadır (31). Yapılan çalışmalarda yüksek BKİ ve artmış bel çevresi genişliğinin çeşitli kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkili olduğu aynı zamanda kalp yetmezliği riskini arttırdığı bulunmuştur (32, 33).

Obezite ve hipertansiyon sıklıkla birlikte görülmekte ve obezite artışı ile hipertansiyon oranında da artış meydana gelmektedir. Obezite ile ilişkili hipertansiyon patofizyolojisinin temelini android tip obeziteyle birlikte insülin direnci oluşturmaktadır (34). İleriye dönük yapılmış kohort çalışmaları, abdominal obezite ve hipertansiyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmektedir (35, 36). 1999-2000 Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES) anket sonuçları ve Framingham Kalp Çalışması sonuçları, fazla kilo ve obezitenin hipertansiyon riski ile yüksek oranda ilişkili olduğunu göstermiştir (37, 38).

Dünya çapında giderek artış gösteren ve en önemli halk sağlığı problemleri arasında bulunan Tip 2 DM, bireylerin sağlığı üzerinde olumsuz etkisi olan ve çeşitli komplikasyonlara sebep olan uzun vadeli bir hastalıktır. Aynı zamanda Dünya çapında yüksek ölüm oranına sahip hastalıkların başında gelmektedir (39, 40). Yüksek BKİ ve bel çevresi genişliği artmış Tip 2 DM riski ile ilişkilidir (40). BKİ ile Tip 2 DM arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada obez olan bireylerin normal kilolu olan bireylere kıyasla 7 kat daha fazla Tip 2 DM riski ile karşı karşıya olduğu bulunmuştur (41).

Polikistik over sendromu (PCOS), kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluklar arasında yer almaktadır. PCOS, hiperandrojenizm, insülin direnci ve oligo-anovulasyon ile karakterizedir. Fazla kilo, abdominal obezite ve beraberinde gelişen insülin direnci, hiperandrojenizme yol açarak hastalığın oluşumuna ve hastalığın progresyonuna sebep olabilmekte ve üreme fonksiyonlarını etkilemektedir (42, 43). PCOS'a sahip olan kadınlar ile PCOS tanısı almayan kadınların karşılaştırıldığı araştırmalarda, PCOS'lu kadınların daha yüksek viseral yağ dokusuna sahip olduğu görülmüştür (42-44). Aynı zamanda PCOS'lu kadınlarda bozulmuş glikoz toleransı, Tip 2 DM ve hipertansiyon prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (45-47).

Karaciğer, viseral yağ birikiminin en yaygın olduğu bölgede bulunmaktadır. Obezite ile artan yağ doku beraberinde inflamasyona neden olarak karaciğeri etkilemektedir (48, 49). Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) dünyada en yaygın görülen hastalıklar arasında bulunmaktadır. Hepatositlerde trigliseritlerin birikmesiyle başlayan hastalık, alkolik olmayan steatohepatit (NASH), siroz ve hepatosellüler karsinoma kadar ilerleyebilmektedir (49, 50). Viseral yağ birikimi, insülin direnci ve karaciğer yağlanmasının güçlü bir belirleyicisi olarak tanımlanmaktadır. NAFLD'li kişilerde bel çevresi genişliği ve insülin direnci güçlü bir şekilde ilişkilidir. Yapılan araştırmalarda abdominal obeziteye sahip bireylerin artmış NAFLD riskine sahip oldukları bulunmuştur (51, 52). Obezite ve NAFLD arasındaki bağlantıyı araştıran çalışmalar obez olan bireylerde NAFLD prevalansının çok

daha yüksek olduğunu ve aynı zamanda BKİ artışı ile karaciğer kanser riskinde artış olduğunu bildirmiştir (50, 53).

Artan adipozite ile görülen insülin direnci, dislipidemi ve metabolik bozukluklar abdominal obeziteyi yansıtmaktadır. BKİ, bel çevresi genişliği ve bel/kalça oranı artışı abdominal obeziteyi göstermekte aynı zamanda safra kesesi hastalığı görülmesinde önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Obezite ve beraberinde görülen insülin direnci, Tip 2 DM ve metabolik sendrom artmış safra kesesi hastalığı riski ile de ilişkilendirilmektedir. Yapılan meta-analiz sonucunda diyabet hastalarında safra kesesi hastalığı riskinin artmış olduğu bulunmuştur (54, 55). Obezitede artmış yağ doku ve sebep olduğu inflamasyon, oksidatif stres ve yüksek kolesterol değerleri safra kesesi hastalıklarının gelişimine neden olmaktadır. Yapılan başka bir meta-analiz sonucuna göre yüksek BKİ, safra yolu hastalığı riski ile önemli ölçüde ilişkili bulunurken, BKİ'nin 30'un üzerinde olması daha yüksek bir risk faktörü oluşturduğu saptanmıştır. Aynı zamanda yapılan çalışmada BKİ ile safra kesesi kanseri ve safra yolu kanseri arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (56).

Fazla kilo ve obezitenin bazı kanser türlerinde önemli bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiş, güçlü kanıtlar ile desteklenmiştir. Özellikle viseral yağ miktarındaki artış kolon, karaciğer ve böbrek kanserleri için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (57, 58). Kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen kolorektal kanser, kanser ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Yapılan çalışmalarda BKİ artışı ve artmış bel çevresi genişliğinin kolorektal kanser riski ile pozitif olarak ilişkili olduğu görülmüştür (59, 60). Vücut yağ oranı artışı, yüksek BKİ ve artmış bel çevresi genişliğinin endometrial kanser ve meme kanseri riskini artırdığı yapılan meta analizler ile bulunmuş ve obezite belirteci olan bu değerler ile böbrek, karaciğer ve pankreas kanserleri arasında güçlü bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır (57, 58, 61, 62). Yaşam boyu sağlıklı vücut ağırlığının korunması, bazı kanser türlerinin önlenmesinde katkı sağlayacaktır.

Yapılan sistematik incelemelerde BKİ ve bel çevresinde görülen artışın tüm nedenlere bağlı ölüm riski ile ilişkili olduğu ve BKİ'de görülen her bir artışın riski biraz daha arttırdığı bulunmuştur (63, 64).

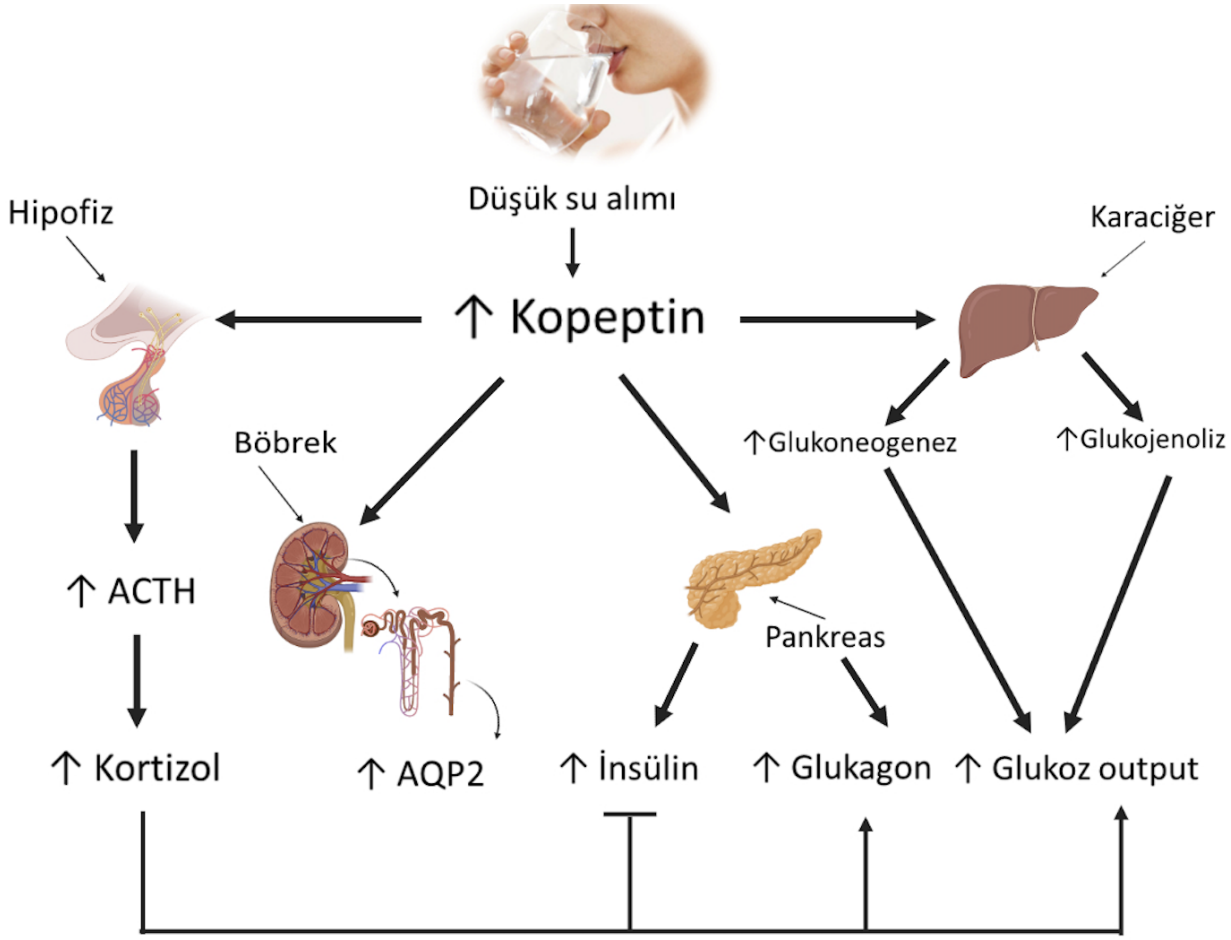
2.2. Arjinin Vazopressin ve Kopeptin

Anti-diüretik hormon (ADH) olarak da bilinen AVP, peptit yapılı bir hormondur ve 9 aminoasitten oluşmaktadır. Hipotalamusta sentezlenir ve arka hipofizde depolanır. Artmış

plazma osmolalitesi, düşük plazma hacmi ve stres gibi uyaranlar ile kan dolaşımına salınır. Plazma osmolalitesi azaldığında ise AVP salınımı da azalmaktadır. Buradan yola çıkarak AVP salınımının kontrolünde plazma osmolalitesindeki değişimlerin esas rolü oynadığı söylenebilir (65-68). AVP'nin birincil işlevi, plazma osmolalitesini belirli sınırlar içinde tutarak vücut sıvı homeostazının korunmasını sağlamaktır. Böbreklerdeki toplayıcı kanal hücrelerinde sıvı geri emilimini artırarak idrarla sıvı kaybının azaltılmasını sağlar, böylece sıvı homeostazı korunmuş olur (65, 66). Sıvı homeostazının yanında vasküler tonusun ve endokrin stres yanıtının düzenlenmesinde de görev almaktadır (5, 69, 70).

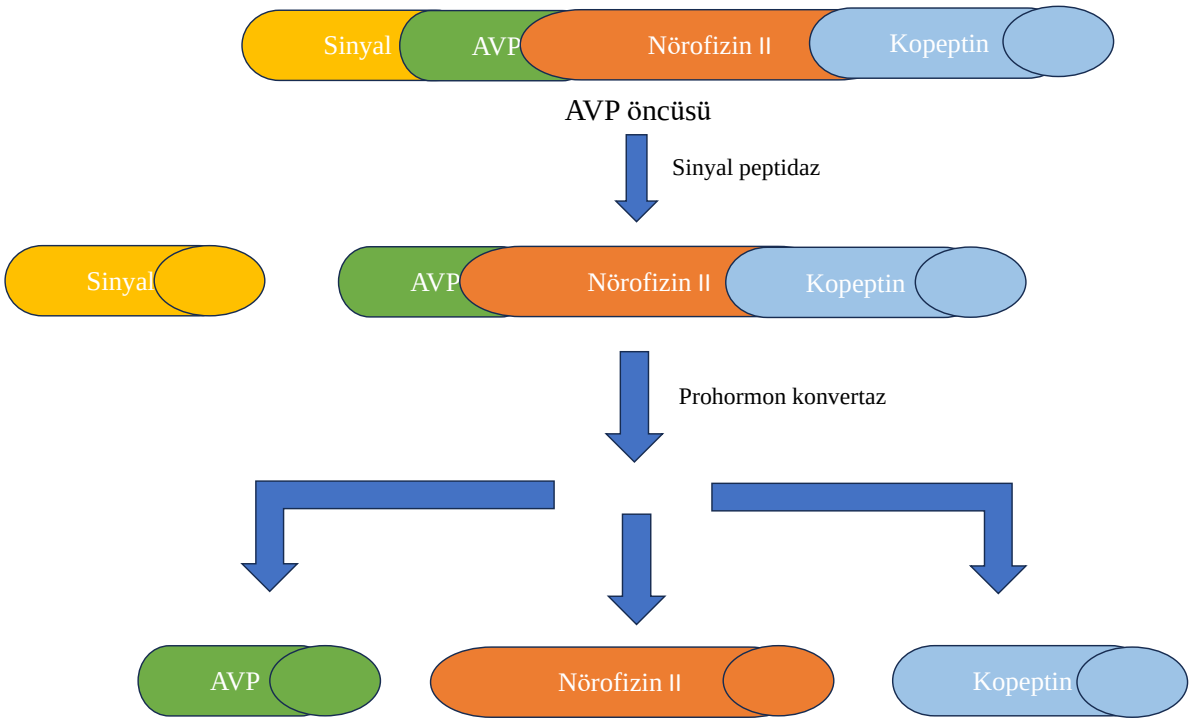
Dolaşıma salınan AVP, üç farklı transmembran reseptörüne bağlanarak etki gösterir. Bunlar V2, V1a ve V1b reseptörleridir. Böbrekler üzerine etkisini, distal tübülün sonu ve toplayıcı kanal hücrelerinde bulunan V2 reseptörlerine bağlanarak gösterir. Reseptöre bağlanan AVP, AQP2'lerin membrana yerleşmesini sağlayarak oluşan su kanallarından suyun geri emilimine yol açar ve sıvı homeostazı sağlanır (65, 67, 71-73). V1a reseptörü ise düz kas hücrelerinin, hepatositlerin ve trombositlerin üzerinde bulunmaktadır. AVP'nin V1a reseptörüne bağlanması, kan damarlarında vazokonstriksoyana aracılık ederek vasküler tonusa katkıda bulunur. Aynı zamanda hepatositlerde glikojenoliz ve glukoneogeneze aracılık eder (65, 67, 68, 71, 74).

Stres, hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal (HPA) ekseninin aktivasyonuna sebep olur. Gelen uyaran ile hipotalamustan salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve ön hipofiz bezinde V1b reseptörüne bağlanan AVP tarafından HPA ekseninin aktivasyonu başlatılır. CRH ve AVP, ön hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormonunun (ACTH) sekresyonuna aracılık eder. Dolaşıma salınan ACTH, glukokortikoid üretimini uyarır ve adrenal bezden kortizol salınır. V1b reseptörü, HPA ekseninin bir bileşenidir. Ayrıca V1b reseptörü pankreas ve kalpte de eksprese edilir, insülin ve glukagon sekresyonuna aracılık eder (67, 68, 74, 75). Düşük su alımı, AVP ve kopeptin salınımını uyarır. Artan kopeptin salınımı ACTH ve kortizol salgısının artmasına neden olur. Karaciğerde glikojenolizi ve glukoneogenezi stimüle ederek etki eder. Böbreklerde su geri emilimini arttırmak için AQP2 ekspresyonunu artırır. Ayrıca pankreasta insülin ve glukagon sekresyonunun düzenlenmesinde etkili olur. Kopeptinin tüm bu etki mekanizması Şekil 2.1.'de gösterilmektedir.



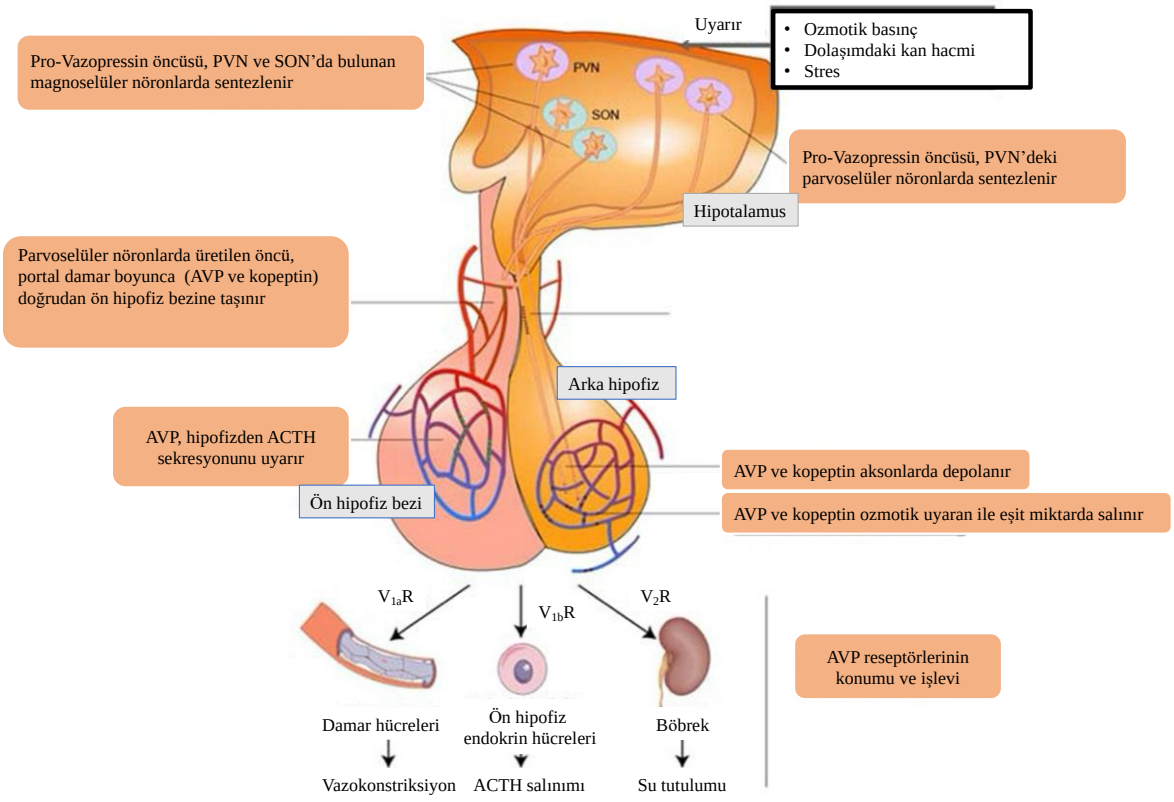
Şekil 2.1. Kopeptinin etki mekanizması (76) (kaynaktan yararlanarak Biorender.com ile oluşturuldu)
ACTH: Adrenokortikotropik hormon**; AQP2:** Akuaporin-2

Hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerinde sentezlenen pre-provazopressin, aksonlar aracılığı ile arka hipofize taşınır. Bu öncü protein taşınma sırasında proteolize uğrayarak AVP, kopeptin ve nörofizin II peptitlerine ayrılır ve tüm peptitler arka hipofizde depolanır. Hipotalamusta bulunan nöronlar ozmoreseptör veya baroreseptör uyarıları ile depolarize edildiğinde üç peptidin tümü arka hipofiz bezinden salınır. AVP, kopeptin ve nörofizin II sentezi Şekil 2.2.'de gösterilmektedir.



Şekil 2.2. Arjinin vazopressin (AVP) öncüsünün enzimatik bölünmesi (77) (kaynaktan yararlanarak çizilmiştir)

Pre-provazopressinin C-terminal ucu olan kopeptin, ilk olarak 1972 yılında Holwarda tarafından tanımlanmıştır. 39 amino asit içeren, lösin açısından zengin bir glikopeptittir. AVP'nin temel fizyolojik işlevleri bilinirken, kopeptinin işlevi tam olarak bilinmemektedir (4, 66, 67, 71, 74). Ancak artmış plazma osmolalitesi, düşük plazma hacmi ve stres gibi uyaranlar ile kopeptin ve AVP'nin eşit oranlarda dolaşıma salındığı bilinmektedir. Buradan yola çıkarak kopeptinin AVP konsantrasyonunu doğrudan yansıttığı söylenebilir. AVP'nin plazma ve serumda kararsız yapıda bulunması, kısa yarılanma ömrüne sahip olması ve yüksek oranda trombositlere bağlanması klinikte ölçümünü zorlaştırmaktadır. Buna karşın kopeptin plazmada ve saklama koşullarında çok daha kararlı olup, yarılanma ömrü uzun olduğundan ölçümü daha kolay yapılmaktadır. Yapılan son çalışmalarda, AVP konsantrasyonunu doğrudan yansıtan ve ölçümü çok daha kolay yapılan kopeptinin biyobelirteç olarak kullanıldığı görülmektedir (4, 66-68, 72, 73). AVP ile kopeptinin salınımı ve etkileri Şekil 2.3.'de verilmiştir.



Şekil 2.3. Arjinin vazopressin (AVP) ve kopeptin salınımı (67)
ACTH: Adrenokortikotropik hormon**; PVN:** Paraventriküler çekirdek**; SON:** Supraoptik çekirdek**;**

2.2.1. Obezitede Kopeptinin Rolü

Kopeptin ile obezite ilişkisinin incelendiği çalışmalarda normal kilolu ve obez bireyler karşılaştırılmış, obez bireylerin normal kilolu bireylere göre daha yüksek kopeptin konsantrasyonuna sahip olduğu görülmüştür (7, 9, 78). Çalışma sonuçlarına göre yüksek kopeptin konsantrasyonu ile BKİ, bel çevresi genişliği ve abdominal obezite güçlü bir korelasyon göstermiştir (7, 8, 79-81).

2.2.2. Çeşitli Hastalıklarda Kopeptinin Rolü

Obeziteyle birlikte görülen insülin direnci, Tip 2 DM, hipertansiyon, PCOS, karaciğer yağlanması, dislipidemi ve KVH gibi birçok kronik hastalığın kopeptin ile ilişkisi araştırılmıştır. Yüksek olan kopeptin seviyeleri artmış açlık kan şekeri, serum insülin konsantrasyonu, HbA1c, HOMA-IR düzeyi ile pozitif ilişki göstermiştir. Çalışma sonuçları

AVP sisteminin insülin direnci ve glikoz intoleransında rol alabileceğini aynı zamanda kopeptinin bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (7-9, 82, 83).

İleriye dönük yapılmış çalışmalarda ise zamanla artış gösteren kopeptin seviyeleri azalmış insülin duyarlılığı, bozulmuş açlık şekeri ve Tip 2 DM ile ilişkilendirilmiştir. Kopeptin konsantrasyonu daha yüksek olan bireylerde Tip 2 DM gelişme riskinin daha fazla olduğu ve yükselmiş kopeptin seviyesinin abdominal obeziteyi ve diyabet yatkınlığını tahmin etmede kullanılabileceği bildirilmiştir (81, 83, 84). Tip 2 DM'nin en önemli komplikasyonları arasında bulunan KVH bulunmaktadır. Yapılan örnek bir çalışmada, kopeptin ve kardiyovasküler mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (85).

İnsülin direnci, Tip 2 DM ve obezite ile ilişkili olan PCOS'un kopeptin ile arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. PCOS'lu kadınlarda sağlıklı kontrollere kıyasla kopeptin düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda kopeptin konsantrasyonu açlık insülini, trigliserit ve HOMA-IR değerleri ile pozitif korelasyon göstermiştir (86, 87).

Obez çocuklar üzerinde yapılmış çalışmada hipertansif çocukların kopeptin seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (88). Kopeptin ile 24 saatlik sistolik ve diastolik kan basınçları arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür (88, 89). Ayrıca yüksek kopeptin konsantrasyonun kan basıncı ve BKİ ile pozitif olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (90).

Metabolik sendromlu ve NAFLD'ye sahip bireylerin dahil edildiği çalışmalarda kopeptin ile ilişkileri incelenmiştir. Metabolik sendromlu ve NAFLD sahibi bireylerde kopeptin seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda obezite, artmış bel çevresi genişliği, insülin direnci, Tip 2 DM ve dislipidemi gibi metabolik sendrom ile ilişkili tüm parametreler artmış kopeptin konsantrasyonu ile pozitif korelasyon göstermiştir. Çalışma sonuçlarında kopeptinin insülin direnci, NAFLD ve metabolik sendromun tanısında yeni bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir (79, 82, 91).

Kopeptin ve böbrek sağlığı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yüksek kopeptin düzeyleri glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşüşü ile ilişkilendirilmiştir (92, 93). Aynı zamanda kopeptin düzeyi ile mikroalbüminüri arasında ilişki olduğu görülmüştür (89, 90). Kopeptin konsantrasyonundaki artışın kronik böbrek hastalığı riskini artığı bildirilmiştir (92).

2.2.3. Kopeptin Düzeyi ve Su Tüketimi İlişkisi

Kopeptin, AVP'ye benzer şekilde, artan plazma osmolalitesine ve azalan plazma hacmine yanıt olarak artış göstermektedir (10). Plazma osmolalitesinin değişiminde en önemli etkenlerden biri günlük su tüketim miktarıdır. Yapılan çalışmada günlük su alım miktarlarına bağlı olarak plazma kopeptin konsantrasyonları incelenmiştir. Çalışma sonucunda kopeptin konsantrasyonu ile su alımı arasında önemli negatif korelasyon saptanmış ve toplam su alım miktarı arttıkça idrar osmolalitesinde de önemli ölçüde azalma olduğu görülmüştür. Aynı zamanda artan idrar osmolalitesi, açlık plazma glikoz düzeyinin yükselmesiyle ilişkilendirilmiştir (94).

Su alımını arttırmaya yönelik yapılmış çalışmalarda, katılımcılara değişen sürelerde alışılmış su tüketimine ilave su alımı sağlanmıştır. Çalışma sonunda artan su alımı ile plazma kopeptin konsantrasyonunda önemli ölçüde azalma olduğu görülmüştür (11, 12). Yüksek kopeptin değerlerine sahip bireylerin dahil edildiği başka çalışmalarda yine günlük su tüketimine ilave su alımı sağlanmış ve kopeptin değerlerinde ve idrar osmolalitesinde de düşüş olduğu gözlenmiştir (95, 96).

Yapılan bir başka çalışmada Tip 2 DM'li bireyler dahil edilmiş, müdahale ve kontrol grupları oluşturulmuştur. Müdahale grubunun 8 hafta boyunca yemek yemeden 30 dakika önce su içmesi sağlanmıştır. Çalışma sonunda müdahale grubunun başlangıca ve kontrol grubuna kıyasla kopeptin seviyeleri ve açlık kan şekeri değerleri daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda kontrol grubuna kıyasla müdahale grubunun vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresi genişliği önemli ölçüde azalmıştır. Yemek öncesi su içiminin başlangıca göre enerji alımını da azalttığı görülmüştür (97).

Yetersiz su tüketimi ile yüksek kopeptin değerleri artan diyabet riski ile ilişkili bulunmuş ve kronik hastalıkların gelişmesinde risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (96, 98). NHANES ve Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi tarafından prospektif bir çalışma yürütülmüştür. Yapılan çalışmada su alımı ve mortalite ilişkisi incelenmiş, sıvı alım miktarı ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (99).

Sonuç olarak günlük su tüketim miktarının artırılması, kopeptin konsantrasyonun düşürülmesinde güvenli ve ucuz bir müdahale yöntemi olarak değerlendirilmektedir.

2.3. Akuaporinler

Vücut sıvı homeostazının korunmasında önemli rol oynayan böbrekler, suyun geri emilimini sağlayarak su kaybının en az seviyeye indirilmesinde görev almaktadır. Vücut su dengesi, böbreklerde bulunan su kanalları ve sodyum taşıyıcıları yolu ile düzenlemektedir (100).

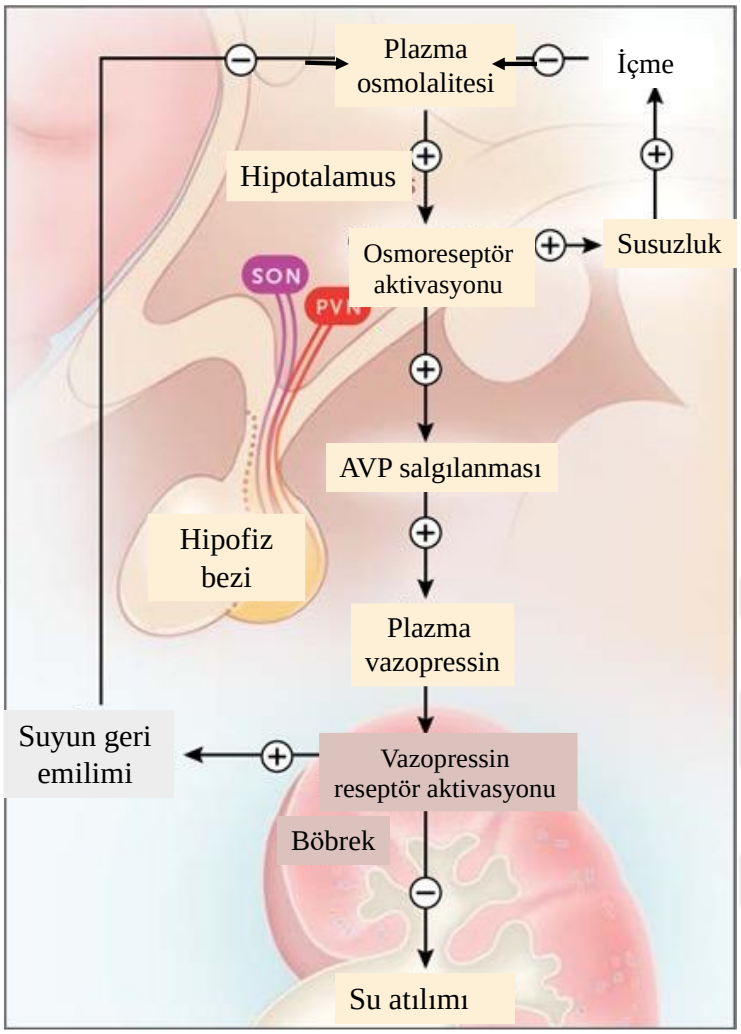
Akuaporinler, su moleküllerinin hücre membranından taşınmasını sağlayan su kanalı proteinleridir. Temel olarak 270 aminoasitten oluşan akuaporinler, su moleküllerinin geçişi için dar bir por oluştururlar. Su moleküllerinin geçiş yönü ozmotik gradiyent ve/veya hidrostatik basınca bağlı olarak değişmektedir. Akuaporin, 1992 yılında kırmızı kan hücre zarında tesadüfen keşfedilmiştir. 1993 yılında ise böbrekte bulunan ve AVP tarafından düzenlendiği belirlenen AQP2 bulunmuştur. Şu anda memelilerde 13 akuaporin alt türü (AQP0 – AQP12) tanımlanmıştır (101-103).

Tanımlanan akuaporinler 3 ana alt gruba ayrılmaktadır.

1. Klasik akuaporinler: Su moleküllerini taşıyan, su seçici kanallardır (AQP0, -1, -2, -4, -5, -6 ve -8).
2. Akuagliseroporinler: Su moleküllerine ek olarak gliserol ve üre gibi küçük yüksüz moleküllerin geçişine izin verirler (AQP3, -7, -9 ve -10).
3. Alışılmışın dışında akuaporinler: İşlevleri belirsizdir ve hala incelenmektedirler (AQP11 ve -12).

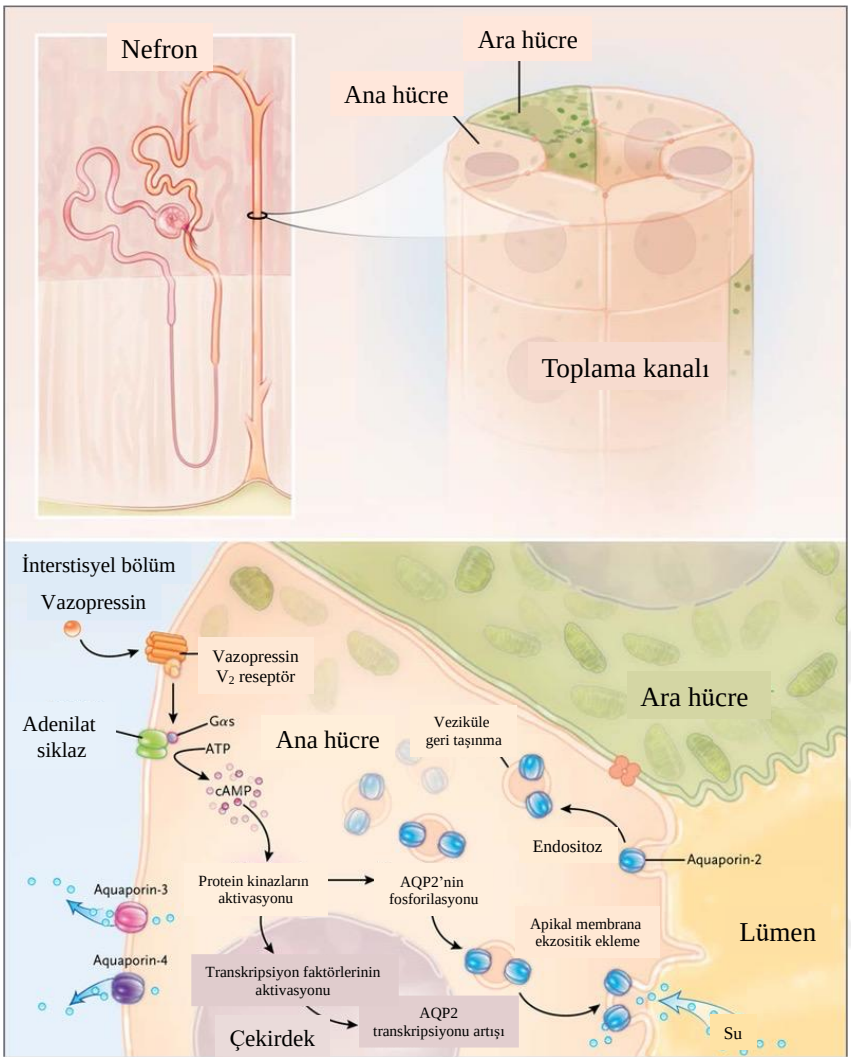
Bilinen tüm akuaporinlerden sekiz tanesi (AQP1, -2, -3, -4, -6, -7, -8 ve -11) memeli böbreğinde ifade edilmektedir. Bu renal akuaporinler, henle inen kolunda, proksimal tübüllerde ve toplayıcı kanallarda dağılım göstermektedirler (100, 102, 104).

Toplayıcı kanallarda su geçirgenliği AVP'nin plazma konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Plazma osmolalitesindeki artışa yanıt olarak dolaşıma salınan AVP, AQP2'nin ana düzenleyicisidir. AVP'nin toplayıcı tübüllerdeki reseptörüne bağlanması ile su geri emilimi artar (Şekil 2.4.). Toplayıcı kanal hücrelerinde bulunan AQP2, AVP ile vücut su dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (100, 102, 104) .



Şekil 2.4. Arjinin vazopressin (AVP) salınımı ve plazma osmolalitesinin düzenlenmesini yöneten geri bildirim döngüsü (105)

Dolaşıma salınan AVP, böbreklere ulaştığında toplayıcı kanal hücrelerinin bazolateral membran üzerindeki kendine özgü V2 reseptörüne bağlanır ve G proteini yolu ile hücre içi sinyal iletimi başlar. AVP'nin bağlanması ile G proteini alt birimlerine ayrılır ve hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyelerinde artış görülür. Artan cAMP, AQP2'yi fosforile eden PKA'nın aktivasyonunu sağlar. Fosforile edilmiş AQP2, hücre içi depolama veziküllerinden apikal membrana taşınır ve su kanalları oluşur. Bunun sonucunda AQP2 su geçişini sağlayarak suyun geri emilimini gerçekleştirir. AVP'nin uyarısı bittikten sonra AQP2 toplayıcı kanal hücrelerine geri taşınarak hücre içindeki veziküllerde depolanır (Şekil 2.5.). Sonuç olarak AVP, AQP2'nin apikal membran ve hücre içi depo vezikülleri arasındaki döngüyü düzenlemektedir (6, 106).



Şekil 2.5. Toplayıcı kanal ana hücresi (105)
AQP2: Akuaporin-2**; cAMP:** Siklik adenozin monofosfat

Toplayıcı kanal hücrelerinde su geçirgenliğini artıran AVP, suyun geri emiliminde hızlı ve ciddi bir artışa sebep olmaktadır. AQP2 ise AVP aracılı su geçirgenliğini, kısa ve uzun süreli olarak iki şekilde gerçekleştirmektedir. Kısa süreli düzenleme, AVP konsantrasyonu arttıktan sonra birkaç dakikalık süre içerisinde gerçekleşmektedir. AVP tarafından reseptörün uyarılması ile AQP2'nin hücre membranına translokasyonu gerçekleşir ve su geçirgenliğinin hızla artış gösterir. Uzun süreli düzenleme ise saatler ile günler arasında gerçekleşmektedir. Dolaşımda bulunan AVP seviyelerinin uzun bir süre artış göstermesi, AQP2 yarı ömrünün uzamasına ve AQP2 translokasyon oranında artışa sebep olur. Bunun sonucunda toplayıcı kanal hücrelerinde AQP2 bolluğu görülür. (6, 100, 101, 105).

Vücut sıvı homeostazında görevli olan AVP ile eşit oranda dolaşıma salınan kopeptin, obezite ve birçok metabolik hastalıkta değişen konsantrasyonlar göstererek bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. Aynı zamanda böbrek toplayıcı kanal hücrelerindeki V2 reseptörüne bağlanan AVP, AQP2'nin fosforilasyonu ile suyun geri emilimine yardımcı olan su kanallarının oluşumuna neden olur. Bu nedenle obezite patogenezinde serum kopeptin ve AQP2 konsantrasyonları birlikte değerlendirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Ocak 2023-Nisan 2023 tarih aralığında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.05.2022 tarihinde TÜTF-GOBAEK 2022/227 protokol kodu ve 12/16 karar numarası ile etik onay alınmıştır (Ek-1). Aynı zamanda çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (TÜBAP 2022/180).

3.1. Olgu Seçimi

Çalışma örneklem büyüklüğünü belirlemek için çalışma öncesi güç analizi yapıldı. Analiz sonucuna göre örneklem büyüklüğü 30 olarak tespit edildi (107). Çalışmaya 18-35 yaş aralığında 30 sağlıklı gönüllü birey dahil edildi. Gönüllü olmayı kabul eden bireylere çalışma hakkında detaylı bilgi verildi. Tıbbi özgeçmişleri, boy ve kilo bilgileri alındı. Kronik hastalığı ve sabit ilaç kullanımı olan kişiler ve gebe kadınlar çalışmaya alınmadı. Fazla kilolu/obez tanısı BKİ'ye göre belirlendi. BKİ'nin 18,5 ile 25 arasında olması normal vücut ağırlığı olarak değerlendirilirken, 25 veya daha yüksek olması fazla kilolu, 30 veya daha yüksek olması ise obezite olarak tanımlandı. BKİ aşağıdaki denklem ile hesaplandı (108).

BKİ (kg/m^2) = Ağırlık (kg) / $(Boy)^2$ (m^2)

Normal kilolu (BKİ 18,5 – 24,9) 15 birey ve fazla kilolu/obez (BKİ ≥ 25) 15 birey olarak iki grup belirlendi. Katılımcılar Aydınlatılmış Onam Formu (Ek-2) ve Gönüllü Olur Formu'nu (Ek-3) imzalayarak çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışma Planı

Gönüllü bireyler deney hakkında bilgilendirildikten sonra her katılımcı için çalışmaya katılacağı tarih ve saat belirlendi. Kadın gönüllülerin hangi menstrüel fazda oldukları (foliküler, erken luteal ve geç luteal faz) sorgulanarak katılım tarihi planlandı ve foliküler fazda oldukları dönemde çalışmaya dahil edildi. Çalışma gününde bir gün öncesinde tüm gönüllü bireylere çalışmaya katılım kriterleri için hatırlatma yapıldı. Gönüllü bireyler 12

saatlik açlık-susuzluk, son 12 saat içerisinde sigara içmeme ve son 48 saat içinde yoğun fiziksel aktivite yapmama koşulu ile çalışmaya katıldı.

Çalışma günü gönüllü birey saat 08.30 da Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'na geldi ve çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Spor Fizyolojisi Laboratuvarı'nda yürütüldü. Her bir çalışma günü laboratuvar havalandırılarak, sessiz, loş bir ortam olması ve oda sıcaklığının çalışma boyunca 22-26 °C aralığında tutulması sağlandı. İlk olarak antropometrik ölçümler (boy, bel çevresi, kalça çevresi) yapıldı ve BİA (kilo, vücut yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi, yağsız vücut ağırlığı ve total vücut suyu) yöntemi kullanıldı. Ardından bazal metabolizma hızı ölçümü hakkında bilgi verilerek 20 dakika boyunca bazal metabolizma hızı ölçümü alındı. Tamamlanan ölçümlerin ardından kan basıncı ölçülerek ilk kan örneği alındı. İlk alınan kan örneğinde hematolojik parametreler ve HbA1c için Mor Kapaklı Vakumlu Tüp, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), trigliserit (TG), kolesterol, üre, kreatinin, kortizol, sodyum (Na), açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, AQP2 ve kopeptin değerleri için Vakumlu Jelli Tüp kullanıldı. Kan örneği alındıktan sonra gönüllünün 30 dakika içinde 10 ml/kg (vücut ağırlığı) suyu gözetim altında içmesi sağlandı. Su tüketimini tamamlayan gönüllünün 90 dakika boyunca herhangi bir başka sıvı içmemesi ve istirahat etmesi istendi. Standart ölçülerde hazırlanmış sandviç verildi. Ayrıca genel bilgiler ve fiziksel aktivite anketi kısa formunu içeren anket formunu doldurduldu. Gönüllünün 90. dakikada tekrar kan basıncı ölçümü yapıldı ve Na, üre, AKŞ, kopeptin, AQP2 değerleri için Vakumlu Jelli Tüp ile kan örnekleri alındı. Mor kapaklı vakumlu tüpe alınan kan örneği Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Laboratuvarı'na analiz için götürülürken, vakumlu jelli tüpe alınan kan örnekleri Trakya Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda 2500 devir ve +4 ºC de 15 dakika boyunca santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serum örnekleri -80 ºC'de saklandı. Deney aşaması bittikten sonra -80 ºC'de saklanan serum örnekleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında analiz edildi. Kopeptin ve AQP2 seviyelerini ölçmek için Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) tekniği kullanıldı.

3.3. Anket Formu Süreci

Bireylerden veri toplamak için 2 bölümden oluşan 9 soruluk anket formu kullanıldı. Anket formunun ilk bölümünde genel bilgileri içeren sorular, ikinci bölümde ise fiziksel aktivite ölçeği bulunmaktadır (Ek-4).

Bu çalışmada, bireylerin fiziksel aktivite düzeyini tespit etmek için Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi; International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) kısa formu kullanıldı. Uluslararası geçerlilik ve güvenirlik çalışmaları Craig ve arkadaşları tarafından yapılan bu anket için (109), Türkiye'deki geçerlilik ve güvenirlik çalışmaları Öztürk tarafından üniversite öğrencilerine yapılmıştır (110). Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi Kısa Formu; yürüme, orta şiddetli ve şiddetli aktivitelerde harcanan zaman ve otururken harcanan zaman hakkında bilgi sağlamaktadır.

Kısa formun toplam skorunun hesaplanması yürüme, orta şiddetli aktivite ve şiddetli aktivitenin süre (dakika) ve frekans (günler) toplamını içermektedir. Aktiviteler için gerekli olan enerji (Metabolic Equivalent of Task (Metabolik Eşdeğer)) MET-dakika skoru ile hesaplanır. Bu aktiviteler için standart MET değerleri oluşturulmuştur, Tablo 3.1.'de gösterilmektedir.

Tablo 3.1. Aktiviteler için standart metabolik eşdeğerleri

Oturma	1.5 MET
Yürüme	3.3 MET
Orta Şiddetli Fiziksel Aktivite	4.0 MET
Şiddetli Fiziksel Aktivite	8.0 MET

MET: Metabolic Equivalent of Task

Bu değerler kullanılarak günlük ve haftalık fiziksel aktivite seviyesi hesaplanmaktadır. Örneğin; 3 gün, 30 dakika yürüyen bir kişinin yürüme MET-dk/hafta skoru: 3.3 X 3 X 30 = 297 MET-dk/hafta olarak hesaplanmaktadır.

Yürüme MET-dk/hafta = 3.3 X yürüme dakikası X yürüme gün sayısı

Orta şiddetli MET-dk/hafta = 4.0 X orta şiddetli aktivite dakikası X orta şiddetli aktivite yapılan gün sayısı

Şiddetli MET-dk/hafta = 8.0 X şiddetli aktivite dakikası X şiddetli aktivite yapılan gün sayısı

Toplam, MET-dk/hafta = (yürüme + orta şiddetli + şiddetli + oturma) MET-dk/hafta

Bu sürekli skorlamanın yanı sıra elde edilen sayısal verilere göre sınıflandırma yapılmaktadır. Buna göre üç aktivite seviyesi vardır:

1 – İnaktif (Kategori 1): En alt fiziksel aktivite seviyesidir. Kategori 2 ve 3 içine dahil edilemeyen durumlar inaktif olarak düşünülür.

2 – Minimal Aktif (Kategori 2): Aşağıdaki kriterlerden herhangi birine girenler minimal aktiftir.

a. 3 veya daha fazla gün en az 20 dakika şiddetli aktivite yapmak
b. 5 veya daha fazla gün orta şiddetli aktivite veya yürümenin günde en az 30 dakika yapılması
c. Minimum 600 MET-dk/haftayı sağlayan 5 veya daha fazla gün yürüme ve orta şiddetli aktivitenin birleşimi

3 – Çok Aktif (Kategori 3): Bu ölçüm yaklaşık olarak en az günde bir saat veya daha fazla olan orta şiddetli bir aktiviteye eşittir. Bu kategori, sağlıkla ilgili yararların sağlanmasında gereken düzeydir.

a. Minimum 1500 MET-dk/haftayı sağlayan en az 3 gün şiddetli aktivite veya daha fazla gün
b. Minimum 3000 MET-dk/haftayı sağlayan 7 veya daha fazla gün yürüme, orta şiddetli veya şiddetli aktivitenin kombinasyonu

3.4. Su Yüklemesinin Uygulanması

Gönüllünün ölçüm sonucu elde edilen kg cinsinden ağırlığı 10 ml ile çarpılarak içeceği su miktarı ml cinsinden (örneğin 70 kg bir birey için 70 X 10 = 700 ml su) hesaplandı. Hesaplanan su miktarının 30 dakika içerisinde tüketilmesi sağlandı (107).

3.5. Antropometrik Ölçümler

Gönüllülerin boy ölçümleri duvara sabit laboratuvar stadiyometresi (Stadiometer, Seca 220, Hamburg, Germany) ile 0,5 cm hassasiyetle ölçüldü. Katılımcının ayakkabıları çıkarıldıktan sonra ayakta ölçüm alındı. Vücut ağırlık ölçümü ve vücut bileşiminin değerlendirilmesi için BİA yöntemi (Tanita BC-418MA, Tokyo, Japan) kullanıldı. BİA yöntemi ile kişinin vücudundan bir elektrik akımı geçirilir ve monitör aracılığı ile kişinin vücudundaki toplam

yağ, kas ve su kütlesi tespit edilir. Gönüllülerden 12 saat açlık-susuzluk ile analiz alındı. Katılımcının üzerinde bulunan metal eşyaları çıkarması istendi, ayakkabı ve çoraplarını çıkarmış olarak kıyafetleri ile ölçüme alındı. Cihaza katılımcının bilgileri (boy, yaş, cinsiyet) girildi, alüminyum tabanlıklara basarak dikey durumda durması ve konuşmaması istendi. Sağ ve sol yandaki kolları avuç içerisinde tutarak ölçüm gerçekleştirildi. Bel ve kalça çevresi ölçümü mezura yardımı ile yapıldı. Bel çevresi ölçümü elle hissedilen son kaburganın alt kenarı ile iliak krestin tepesi arasındaki yaklaşık orta noktadan yapıldı. Kalça çevresi ölçümü için kalçanın en geniş kısmından ölçüm alındı. Bel çevresi genişliğinin ölçüm sonucu kalça çevresinin ölçüm sonucuna bölünmesi ile (bel çevresi (cm) / kalça çevresi (cm)) bel/kalça oranı hesaplandı (111, 112).

3.6. Bazal Metabolizma Hızının Ölçülmesi

Katılımcıların bazal metabolizma hızları metabolik analizör (Cortex Metalyzer 3B, Leipzig, Almanya) yardımıyla ölçüldü. Gönüllülerin deney gününden 48 saat önce yoğun fiziksel aktivite yapmaması ve 12 saat öncesinde alkol, kafein ve sigara tüketmemesi istendi. Gönüllüler 12 saat aç-susuz olarak ve istenilen tüm koşulları sağlayarak çalışmaya katıldı. Ayrıca kadın gönüllülerin foliküler fazda olmasına dikkat edildi.

Oda sıcaklığı ölçüm esnasında 22-26 °C arasında tutularak ve düşük ışıklı, gürültüsüz bir ortamda, gönüllü yatar pozisyonda ve hareketsiz iken ölçüm yapıldı. BMH ölçümünde katılımcılar sedyede sırtüstü pozisyonda 20 dakika sessizce dinlendikten sonra ağız-burun maskesi takılarak ölçüme başlandı ve 20 dakika süreyle aldığı oksijen, çıkardığı karbondioksit miktarı ölçüldü. BMH ölçümü tamamlanan gönüllüler cihazdan ayrıldı. Tüm katılımcıların bazal metabolizma hızı ölçümü sabah 09.00 – 10.00 saatleri arasında alındı (113).

3.7. Kan Basıncı Ölçümü

Gönüllü oturur pozisyonda ve kol kalp hizasındayken oskültasyon yöntemi ile brakial arterden manuel olarak ölçüm alındı. Gönüllü ölçüm öncesi 15 dakika dinlendirildi. Manşon antekubital fossanın 2-3 cm kadar üstüne bağlanmış stetoskobun diyaframı a. brachialis üzerine yerleştirildi. Hava verildi ve sonrasında saniyede 1-3 mmHg düşürülerek basınç

sesleri dinlenmeye başlandı. İlk ses duyulduğu andaki basınç sistolik basınç olarak, seslerin kaybolduğu andaki basınç ise diastolik basınç olarak kaydedildi.

3.8. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Çalışmada 12 saat açlık-susuzluk ardından ilk kan örneği vakumlu mor ve sarı kapaklı tüplere alındı. Mor kapaklı tüplere alınan kan örnekleri yaklaşık 1 saat sonra Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Laboratuvarında bulunan analizörler ile hematolojik parametreler (Sysmex XN-1000, Kobe, Japonya) ve HbA1c (Tosoh G8, South San Francisco, USA) değerleri belirlendi. Sarı kapaklı tüplere alınan kan örnekleri +4 dereceye kaldırıldı ve yaklaşık 3 saat sonra soğutmalı santrifüjde 2500 devirde 15 dakika santrifüj (MPW 350R, Polonya) edildi. Santrifüj işleminin ardından serum örnekleri porsiyonlara ayrılarak analizler yapılıncaya kadar -80 °C derin dondurucuya (Aucma DW -86L630, Shanghai, China) yerleştirildi.

Elde edilen serum örnekleri -80 °C'den çıkarılarak oda ısısında çözüldükten sonra Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Laboratuvarı'nda bulanan otoanalizörler ile HDL-C, TG, kolesterol, üre, kreatinin, Na, AKŞ düzeyleri (Roche cobas 8000 c 702 module, Mannheim, Almanya) ve insülin ile kortizol düzeyleri (Roche cobas e 801 module, Mannheim, Almanya) ölçüldü. İnsülin direnci değerleri Homeostasis Model Assessment Index (HOMA-IR) düzeyi hesaplanarak aşağıdaki şekilde belirlendi (114).

HOMA-IR: Açlık İnsülini (mIU/L) X Açlık Kan Şekeri (mmol/L) / 22.5

(HOMA-IR hesaplamasında mg/dL yerine mmol/L birimi kullanıldığından açlık kan şekeri düzeyleri 0,0555 sabiti ile çarpıldı.)

Kan üre azotu (BUN) ve plazma osmolalite değerleri aşağıda bulunan formüller ile hesaplanarak belirlendi (115, 116).

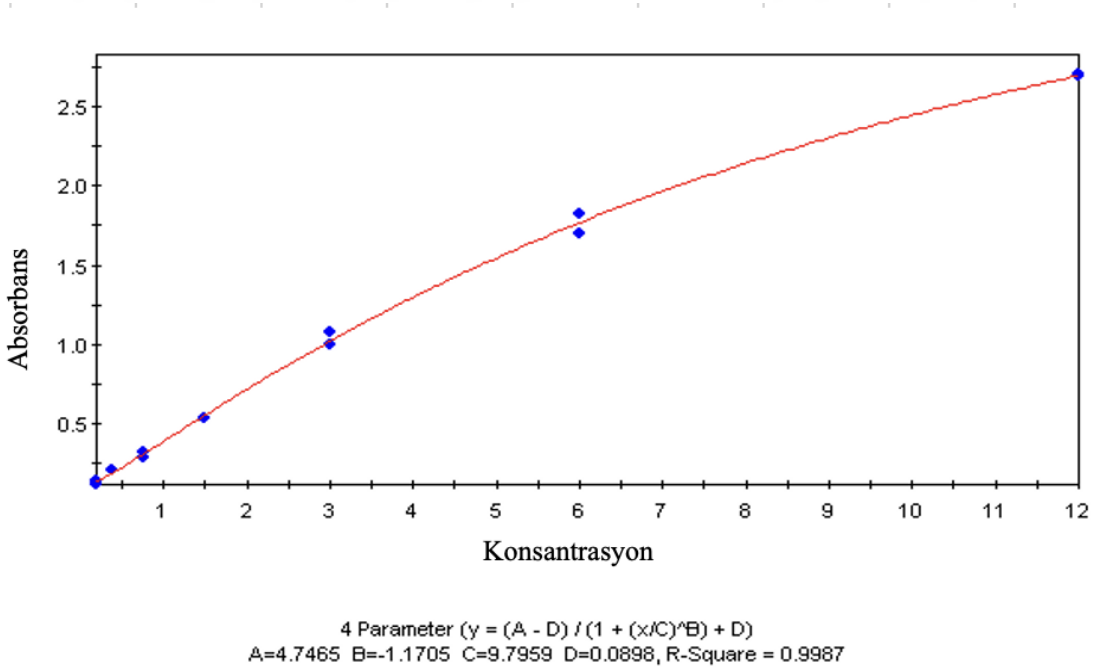
BUN (mg/dL): Üre (mg/dL) / 2.14

Plazma Osmolalitesi (mOsm/L): (2 X Na(mmol/L)) + (Açlık Kan Şekeri(mg/dL) / 18) + (BUN (mg/dL) / 2,8)

Kopeptin ve AQP2 düzeyleri Trakya Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda ELISA yöntemi ile ölçüldü.

3.9. Serum Kopeptin Düzeylerinin Ölçümü

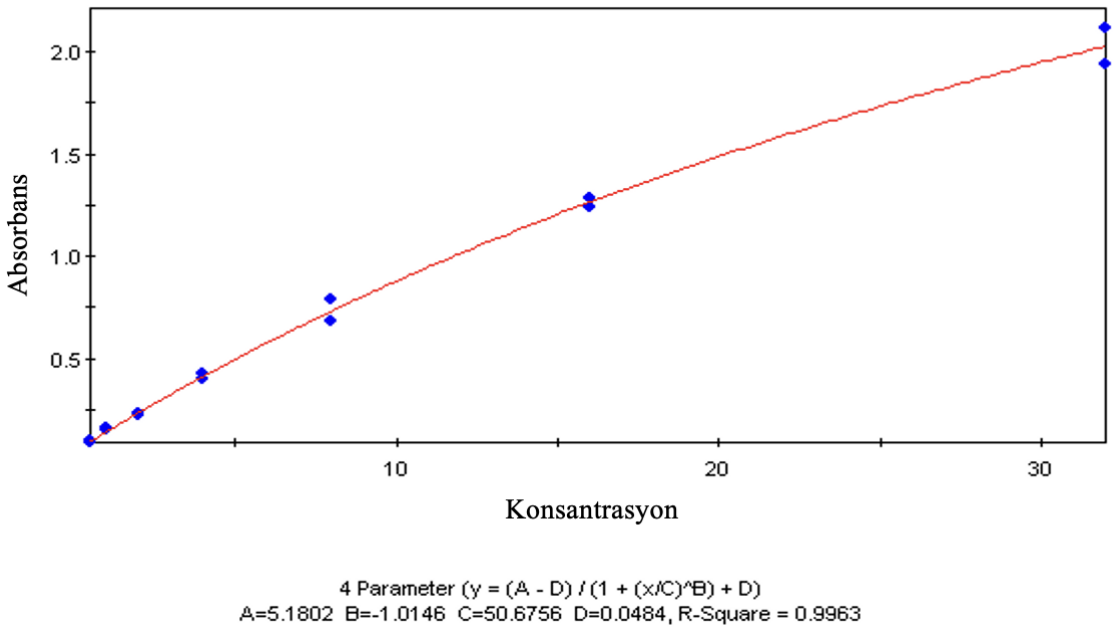
Serum örneklerinde kopeptin ölçümü Nepenthe Human Copeptin ELISA (katalog no: NE010112901-Nepenthe, İstanbul, Türkiye) ticari test kiti kullanılarak yapıldı. Ölçüm yapılıncaya kadar -80 °C' de saklanan serum örnekleri ve kit malzemeleri oda sıcaklığına getirildi. Kit prosedüründe belirtilen standartlar hazırlanarak ilgili kuyucuklara 50 µL, örnekler ise 40 µL olacak şekilde pipetlendi. Örneklerin bulunduğu kuyucuklara 10 µL anti-Copeptin antibody eklendi, ardından blank kuyucukları hariç tüm kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklendi. Yavaş bir şekilde karıştırıldıktan sonra plaka kapatıcı ile örtülerek 37 °C' de 60 dakika etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından kapatıcı çıkarıldı ve plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Her yıkama için kuyucuklar en az 350 µL yıkama tamponu ile 30 saniye ile 1 dakika süreyle yıkama işlemi gerçekleştirildi. Plaka emici malzeme üzerinde kurulandı. Yıkama sonunda, tüm kuyucuklara 50 µL substrat A ve 50 µL substrat B solüsyonu eklendi. Yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plaka ışıktan korunacak şekilde 37 °C'de 10 dakika etüvde inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm dalga boyunda ELISA reader cihazında (Bio Tek Instruments, Inc, USA) absorbans okumaları yapıldı. Çalışmanın standart regresyon grafiği Şekil 3.1.'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Kopeptin düzeyinin standart çalışması regresyon grafiği

3.10. Serum Akuaporin 2 Düzeylerinin Ölçümü

Serum örneklerinde akuaporin 2 ölçümü Nepenthe Human Akuaporin 2 ELISA (katalog no: NE010064401-Nepenthe, İstanbul, Türkiye) ticari test kiti kullanılarak yapıldı. Ölçüm yapılıncaya kadar -80 °C'de saklanan serum örnekleri ve kit malzemeleri oda sıcaklığına getirildi. Kit prosedüründe belirtilen standartlar hazırlanarak ilgili kuyucuklara 50 µL, örnekler ise 40 µL olacak şekilde pipetlendi. Örneklerin bulunduğu kuyucuklara 10 µL anti-AQP-2 antibody eklendi, ardından blank kuyucukları hariç tüm kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklendi. Yavaş bir şekilde karıştırıldıktan sonra plaka kapatıcı ile örtülerek 37 °C'de 60 dakika etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından kapatıcı çıkarıldı ve plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Her yıkama için kuyucuklar en az 350 µL yıkama tamponu ile 30 saniye ile 1 dakika süreyle yıkama işlemi gerçekleştirildi. Plaka emici malzeme üzerinde kurulandı. Yıkama sonunda, tüm kuyucuklara 50 µL substrat A ve 50 µL substrat B solüsyonu eklendi. Yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plaka, ışıktan korunacak şekilde 37 °C'de 10 dakika etüvde inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm dalga boyunda ELISA reader cihazında (Bio Tek Instruments, Inc, USA) absorbans okumaları yapıldı. Çalışmanın standart regresyon grafiği Şekil 3.2.'de verilmiştir.



Şekil 3.2. Akuaporin-2 düzeyinin standart çalışması regresyon grafiği

3.11. İstatistiksel Analiz

Nicel değişkenler için normal dağılım varsayımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. İki bağımsız grup karşılaştırmalarında normal dağılım varsayımının sağlandığı durumlarda Student t testi, normal dağılım varsayımının sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki bağımlı grup karşılaştırmalarında eşleştirilmiş t testi uygulandı. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson Korelasyon Analizi ile araştırıldı. Normal dağılım varsayımına uyan nicel değişkenler ortalama ve standart sapma ile normal dağılım varsayımına uymayan değişkenler ise ortanca ve dağılım aralığı ile özetlendi. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlendi. Analizler SPSS 22.0 istatistiksel paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 18–35 yaş aralığında, 15 kadın ve 15 erkek olmak üzere 30 gönüllü birey dahil edildi. Katılımcılar BKİ sınıflandırmasına göre, çalışma grubu 15 fazla kilolu/obez birey ve kontrol grubu obezitesi olmayan 15 normal kilolu birey olmak üzere iki gruba ayrıldı. BKİ ≥ 25 olan bireyler fazla kilolu/obez gruba dahil edilirken, kontrol grubuna dahil edilen bireylerin BKİ değerleri 18,5–24,9 aralığında idi. Fazla kilolu/obez bireylerin yaş ortalaması 24,40 ±4,99, normal kilolu bireylerin ise 25,40 ±5,35 olarak belirlendi (p=0,601). Katılımcılar 12 saat açlık-susuzluk şartı ile çalışmaya alındı. Birinci ölçümler (antropometrik ölçümler, BİA, kan basıncı ölçümü, kan örneği alınması) 12 saat açlık-susuzluk ile yapılırken, ikinci ölçümler (kan basıncı ölçümü, kan örneği alınması) su yüklemesinin 90 dakika ardından gerçekleştirildi.

4.1. Anket Formu Verilerinin İncelenmesi

Fiziksel aktivite anketi kısa formu cevaplarına göre grupların fiziksel aktivite durumu incelendi ve kontrol grubunun %33,33'ü inaktif, %46,66'sı minimal aktif ve %20'si çok aktif bulundu. Fazla kilolu/obez grubun ise %33,33'ü inaktif, %60'ı minimal aktif ve %6,6'sı çok aktif bulundu (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Grupların fiziksel aktivite durumu

	Kontrol Grubu (n =15)		**Fazla Kilolu/Obez Grup (n = 15)**	
	S	**Yüzde (%)**	**S**	**Yüzde (%)**
İnaktif	5	%33,33	5	%33,33
Minimal aktif	7	%46,66	9	%60
Çok aktif	3	%20	1	%6,66

4.2. Sıvı Tüketim Miktarlarının İncelenmesi

12 saat açlık-susuzluk ardından tüm gönüllü bireylere 10 ml/kg miktarında su yüklemesi yapıldı ve fazla kilolu/obez grubun su tüketim miktarı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p <0,001). Grupların su tüketim miktarları Tablo 4.2.'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2. Grupların su tüketim miktarları

	Kontrol Grubu (n=15)	**Fazla Kilolu/Obez Grup (n=15)**	**p***
İçilen su miktarı (ml)	593 (510 – 878)	939 (700 – 1164)	**<0,001**

*Mann-Whitney test
Median değerleri (minimum – maksimum değerleri) verilmiştir.

4.3. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Bileşiminin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen bireylerin kontrol ve fazla kilolu/obez grup olarak sınıflandırılmasına göre antropometrik ölçümleri ve vücut bileşimi sonuçları Tablo 4.3.'de verilmiştir.

Kilo (p <0,001), BKİ (p <0,001), bel çevresi (p <0,001), kalça çevresi (p <0,001), bel/kalça oranı (p <0,001), vücut yağ kütlesi (p <0,001), yağsız vücut kütlesi (p=0,011), vücut sıvı miktarı (p=0,011) ve vücut yağ oranı (p = 0,001) fazla kilolu/obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Tablo 4.3. Grupların antropometrik ölçümleri ve vücut bileşiminin değerlendirmesi

	Kontrol Grubu (n=15)	**Fazla Kilolu/Obez Grup (n=15)**	**p**
Kilo (kg)	59,30 (51,00 – 87,80)	93,90 (70,10 – 116,40)	**<0,001****
BKİ (kg/m^2)	21,55 ±1,82	31,39 ±4,71	**<0,001***
Bel Çevresi (cm)	72 (67 – 96)	105 (84 – 124)	**<0,001****
Kalça Çevresi (cm)	96,66 ±5,20	114,53 ±10,48	**<0,001***
Bel/kalça oranı	0,78 ±0,06	0,87 ±0,06	**<0,001***
Vücut Yağ Kütlesi (kg)	12,56 ±4,73	31,71 ±13,46	**<0,001***
Yağsız Vücut Kütlesi (kg)	46,80 (38,90 – 72,60)	59,40 (44,30 – 83,60)	**0,011****
Vücut Sıvı Miktarı (kg)	34,30 (28,50 – 53,20)	43,50 (32,40 – 61,20)	**0,011****
Vücut yağ oranı (%)	20,06 ±7,30	32,93 ±10,72	**0,001***

BKİ: Beden kitle indeksi
*****Student t testi (Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.)
**Mann-Whitney test (Median değerleri (minimum – maksimum değerleri) verilmiştir.)

4.4. Bazal Metabolizma Hızı Sonuçlarının İncelenmesi

Grupların BMH sonuçları Tablo 4.4.'de verilmiştir. İki grup arasında BMH değeri için anlamlı fark bulunmadı. Kilogram başına düşen BMH skoru kontrol grubunda fazla kilolu/obez gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p <0,001).

Tablo 4.4. Grupların bazal metabolizma hızı sonuçları

	Kontrol Grubu (n=15)	**Fazla Kilolu/Obez Grup (n=15)**	**p***
BMH (kcal/d)	1841,33 ±338,43	2060,86 ±434,42	0,134
BMH/kg (kcal/d/kg)	29,44 ±4,27	22,10 ±3,94	**<0,001**

BMH: Bazal metabolizma hızı
***Student t testi
Ort ± ss: ortalama ± standart sapma

4.5. Kan Basıncı Ölçümleri

12 saat açlık-susuzluk sonrası ve su yüklemesinin 90 dakika ardından alınan sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Kontrol grubunda su yüklemesi sonrası sistolik kan basıncı birinci ölçüm ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmazken, diastolik kan basıncı anlamlı bir azalma gösterdi (p=0,036). Fazla kilolu/obez grupta su yüklemesi sonrası sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri birinci ölçüm ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Kan basıncı ölçümleri

		Kontrol Grubu (n=15)	Fazla Kilolu/Obez Grup (n=15)	p*
Sistolik kan basıncı (mmHg)	Birinci ölçüm	110,33±10,43	117,66 ±9,79	0,089
	İkinci ölçüm	114,66 ±8,12	122,00 ±10,82	0,074
p**		0,084	0,060	
Diastolik kan basıncı (mmHg)	Birinci ölçüm	70,33 ±6,11	74,00 ±7,36	0,267
	İkinci ölçüm	66,66 ±8,99	71,66 ±6,98	0,148
p**		**0,036**	0,388	

Birinci ölçüm: 12 saat açlık-susuzluk ardından**; İkinci ölçüm:** Su yüklemesinin 90 dakika ardından
*****Mann-Whitney test
******Student t testi
Ort ± ss: ortalama ± standart sapma

4.6. Biyokimyasal Parametreler

12 saat açlık-susuzluk ardından hematolojik parametreler incelenmiş ve Tablo 4.6.'da belirtilmiştir. Lökosit, eritrosit, PLT, PCT, RDW-CV, NE%, NEO# ve MONO# düzeyleri fazla kilolu/obez grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p=0,020, p=0,019, p=0,006, p=0,019, p=0,041, p=0,020, p=0,015, p=0,009). MCV, MCH, MPV ve LYM% düzeyleri ise fazla kilolu/obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunurken (sırasıyla p=0,011, p=0,009, p=0,026, p=0,008) diğer değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4.6. Grupların hematolojik parametreleri

	Kontrol Grubu (n=15)	Fazla Kilolu/Obez Grup (n=15)	p
Lökosit (10^3/uL)	5,68 ±1,84	7,46 ±2,10	**0,020***
Eritrosit	4,56 ±0,44	5,04 ±0,59	**0,019***
Hemoglobin (g/dl)	13,39 ±1,54	13,49 ±2,39	0,893*
HCT (%)	40,02 ±4,38	42,21 ±6,08	0,543*
PLT (10^3/uL)	216,33 ±60,05	301,80 ±92,83	**0,006***
MCV	87,54 ±3,73	81,72 ±7,32	**0,011***
MCHC	33,00 (32,50-35,70)	33,00 (30,60-34,90)	0,174**
MCH	29,30 ±1,56	26,70 ±3,10	**0,009***
MPV	10,40 (9,20-12,50)	9,60 (8,70-11,70)	**0,026****
PCT (%)	0,22 ±0,04	0,27 ±0,06	**0,019***
RDW-CV	12,80 (11,70-13,30)	13,20 (11,90-19,40)	**0,041****
RDW-SD	40,10 (36,90-44,30)	40,90 (30,20-57,30)	0,653**
NE%	54,47 ±7,90	61,02 ±6,58	**0,020***
NEO# (10^3/uL)	3,00 (1,47-5,64)	4,66 (2,59-8,72)	**0,015****
LYM%	34,45 ±5,99	28,48 ±5,34	**0,008***
LYM#	1,88 ±0,44	2,06 ±0,39	0,265*
MONO#	0,37 (0,21-1,24)	0,57 (0,32-0,88)	**0,009****
EO%	1,80 (0,50-7,80)	1,90 (0,40-5,50)	0,870**
EO#	0,09 (0,04-0,31)	0,14 (0,05-0,38)	0,267**
BA%	0,78 ±0,27	0,64 ±0,28	0,203
BASO#	0,04 (0,02-0,08)	0,04 (0,02-0,14)	0,870**
PDW	11,50 (9,30-18,30)	10,50 (8,60-15,00)	0,070**

HCT: Hematokrit**; PLT:** Trombosit**; MCV:** Ortalama eritrosit hacmi**; MCHC:** Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu**; MCH:** Ortalama eritrosit hemoglobini**; MPV:** Ortalama trombosit hacmi**; PCT:** Kandaki trombosit yoğunluğu**; RDW-CV:** Eritrosit dağılım genişliği-katsayı değişimi**; RDW-SD:** Eritrosit dağılım genişliği-standart sapma**; NE%:** Nötrofil yüzdesi**; LYM%:** Lenfosit yüzdesi**; MONO#:** Monosit**; EO%:** Eozinofil yüzdesi**; BA%:** Bazofil yüzdesi**; PDW:** Trombositlerin dağılım genişliği

***Student t testi (Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.)

**Mann-Whitney test (Median değerleri ve minimum – maksimum değerleri verilmiştir.)

12 saat açlık-susuzluk sonrası biyokimyasal parametreler incelendiğinde; kreatinin, trigliserit, kolesterol, HDL-C ve HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı. İnsülin ve HOMA-IR düzeyleri fazla kilolu/obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, kortizol düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla p=0,006, p=0,004, p=0,020). Çalışma grubundaki bireylerin serum parametreleri Tablo 4.7.'de belirtilmiştir.

Tablo 4.7. Grupların biyokimyasal parametreleri

	Kontrol Grubu (n=15)	**Fazla Kilolu/Obez Grup (n=15)**	**p***
Kreatinin (mg/dL)	0,73 ±0.10	0,75 ±0,18	0,677
Trigliserit (mg/dL)	81,33 ±40,42	101,46 ±53,99	0,257
Kolesterol (mg/dL)	164,86 ±29,21	163,86 ±33,91	0,932
HDL-C (mg/dL)	52,33 ±10,07	47,00 ±7,39	0,110
HbA1c (%)	5,53 ±0,31	5,7 ±0,33	0,171
İnsülin (mlU/L)	7,91 ±3,01	15,61 ±8,99	**0,006**
Kortizol (µg/dl)	16,60 ±7,53	11,11 ±4,22	**0,020**
HOMA-IR	1,70 ±0,69	3,44 ±1,88	**0,004**

HDL-C: Yüksek yoğunluklu lipoprotein**; HOMA-IR:** Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
*****Student t testi
Ort ± ss: ortalama ± standart sapma

Birinci ölçüm 12 saat açlık-susuzluk sonrası ve ikinci ölçüm su yüklemesinin 90 dakika ardından alınan serum örneklerinde Na, üre, BUN ve plazma osmolalite düzeyleri iki grupta benzer bulundu, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı. 12 saat açlık susuzluk ardından ölçülen AKŞ düzeyi iki grupta da benzer bulunurken, su yüklemesinin 90 dakika ardından ölçülen AKŞ düzeyi fazla kilolu/obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,019).

Her iki grubun kendi içinde, su yüklemesi sonrası ölçülen Na, üre, BUN ve plazma osmolalite düzeyleri birinci ölçüm ile karşılaştırıldığında her iki grupta da azalma görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kontrol grubunda su yüklemesi ardından ölçülen AKŞ düzeyi birinci ölçüm ile karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma görüldü (p=0,022), fazla kilolu/obez grupta ise su yüklemesi ardından ölçülen AKŞ düzeyi birinci ölçüm sonucuna göre artış gösterdi ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışma grubundaki bireylerin 12 saat açlık-susuzluk ve su yüklemesi ardından ölçülen biyokimyasal parametreleri Tablo 4.8.'de belirtilmiştir.

Tablo 4.8. Grupların 12 saat açlık susuzluk ve su yüklemesi ardından ölçülen biyokimyasal parametreleri

		Kontrol Grubu (n=15)	**Fazla Kilolu/Obez Grup (n=15)**	**p***
Na (mmol/L)	Birinci ölçüm	139,66 ±1,54	139,26 ±3,89	0,715
	İkinci ölçüm	137,73 ±4,35	138,40 ±2,22	0,602
p*		0,129	0,351	
AKŞ (mg/dL)	Birinci ölçüm	86,60 ±7,11	89,93 ±8,11	0,242
	İkinci ölçüm	78,26 ±12,31	90,20 ±13,94	**0,019**
p*		**0,022**	0,940	
Üre (mg/dL)	Birinci ölçüm	22,93 ±4,19	23,86 ±5,22	0,594
	İkinci ölçüm	22,26 ±3,57	23,13 ±4,64	0,571
p*		0,191	0,085	
BUN (mg/dL)	Birinci ölçüm	10,71 ±1,96	11,15 ±2,43	0,593
	İkinci ölçüm	10,40 ±1,67	10,80 ±2,16	0,571
p*		0,190	0,084	
Plazma Osmolalitesi (mOsm)	Birinci ölçüm	287,97 ±3,37	287,51 ±7,99	0,839
	İkinci ölçüm	283,53 ±8,52	285,67 ±4,57	0,399
p*		0,092	0,346	

Na: Sodyum**; AKŞ:** Açlık kan şekeri**; BUN:** Kan üre azotu**; Birinci ölçüm:** 12 saat açlık-susuzluk ardından**; İkinci ölçüm:** Su yüklemesinin 90 dakika ardından
***Student t testi (**Ort ± ss:** ortalama ± standart sapma)

4.7. Serum Kopeptin ve Akuaporin-2 Düzeylerinin İncelenmesi

Alınan serum örneklerinde 12 saat açlık-susuzluk sonrası ve su yüklemesinin 90 dakika ardından kopeptin ve AQP2 düzeyleri incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Kopeptin ve akuaporin-2 düzeyleri

		Kontrol Grubu (n=15)	**Fazla Kilolu/Obez Grup (n=15)**	**p***
Kopeptin (ng/ml)	Birinci ölçüm	5,61 ±3,93	4,37 ±3,13	0,351
	İkinci ölçüm	5,57 ±3,81	4,73 ±3,51	0,535
AQP2 (ng/ml)	Birinci ölçüm	12,32 ±10,27	8,22 ±6,58	0,206
	İkinci ölçüm	11,45 ±9,99	9,15 ±8,58	0,504

AQP2: Akuaporin-2**; Birinci ölçüm:** 12 saat açlık-susuzluk ardından**; İkinci ölçüm:** Su yüklemesinin 90 dakika ardından
***Student t testi
Ort ± ss: ortalama ± standart sapma

Kontrol grubunda su yüklemesinin 90 dakika ardından ölçülen kopeptin ve AQP2 düzeylerinde azalma görülürken, fazla kilolu/obez grubun kopeptin ve AQP2 düzeylerinde artış görüldü ancak her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kontrol grubu ve fazla kilolu/obez grubun, kopeptin ve AQP2 düzeylerinin iki ölçüm arasında görülen farkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Grupların kopeptin ve akuaporin-2 düzeylerinin su yüklemesi öncesi ve sonrası farklarının karşılaştırılması

		Birinci ölçüm	İkinci ölçüm	p*	Δ Fark
Kopeptin (ng/ml)	Kontrol Grubu (n=15)	5,61 ±3,93	5,57 ±3,81	0,895	0,09 (-1,79/1,26)
	Fazla Kilolu/Obez Grup (n=15)	4,37 ±3,13	4,73 ±3,51	0,200	-0,13 (-2,15/2,16)
	p**				0,137
AQP2 (ng/ml)	Kontrol Grubu (n=15)	12,32 ±10,27	11,45 ±9,99	0,127	0,50 (-1,10/6,97)
	Fazla Kilolu/Obez Grup (n=15)	8,22 ±6,58	9,15 ±8,58	0,168	-0,17 (-8,58/0,93)
	p**				0,106

AQP2: Akuaporin-2**; Birinci ölçüm:** 12 saat açlık-susuzluk ardından**; İkinci ölçüm:** Su yüklemesinin 90 dakika ardından
***Student t testi
Ort ± ss: ortalama ± standart sapma
****Mann-Whitney test
Δ Fark: Median değerleri (minimum – maksimum değerleri)

4.8. İnsülin Direnci Varlığına Göre Kopeptin ve Akuaporin-2 Düzeyleri

Tüm katılımcılar insülin direnci varlığına göre gruplandırılmıştır. İnsülin direnci olan bireylerde 12 saat açlık-susuzluk ardından ölçülen kopeptin ve AQP2 düzeyleri insülin direnci olmayan bireylere göre daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. İnsülin direnci varlığına göre kopeptin ve akuaporin-2 düzeyleri

	İnsülin Direnci (+) (n=12)	İnsülin Direnci (-) (n=18)	p*
Kopeptin (ng/ml)	4,19 (0,19 – 10,51)	2,34 (1,05 – 11,86)	0,439
AQP2 (ng/ml)	7,02 (1,82 – 17,32)	4,73 (1,37 – 29,88)	0,851

AQP2: Akuaporin-2
*Mann-Whitney test
Median değerleri (minimum – maksimum değerleri)

4.9. Korelasyon Analizi

Gruplardan bağımsız olarak 30 katılımcı arasında yapılan korelasyon analizinde AKŞ düzeyi ile bel çevresi genişliği ve bel/kalça oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon (sırasıyla p=0,035, p=0,017); HOMA-IR düzeyi ile BKİ, bel çevresi genişliği ve bel/kalça oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p=0,001); trigliserit düzeyi ile HOMA-IR, BKİ, bel çevresi genişliği ve kolesterol düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon (sırasıyla p=0,001, p=0,017, p=0,020, p=0,002); kolesterol düzeyi ile HOMA-IR, BKİ, bel çevresi genişliği ve bel/kalça oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon (sırasıyla p<0,001, p=0,001, p<0,001, p=0,002); sistolik kan basıncı değeri ile bel çevresi genişliği ve bel/kalça oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon (sırasıyla p=0,021, p=0,003); diastolik kan basıncı değeri ile bel/kalça oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p=0,026). Diastolik kan basıncı düzeyi ile bel çevresi genişliği arasında pozitif korelasyon bulundu ancak anlamlı değildi. HDL-C ile BKİ ve bel çevresi genişliği arasında negatif korelasyon bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Korelasyon analiz verileri Tablo 4.12.'de verilmiştir.

Tablo 4.12. Gruplardan bağımsız su yüklemesi öncesi biyokimyasal parametreler, kan basıncı ölçümleri ve antropometrik ölçümler arasındaki korelasyonlar

	r	p
AKŞ – bel çevresi	0,386	**0,035**
AKŞ – bel/kalça oranı	0,433	**0,017**
HOMA-IR – BKİ	0,631	**<0,001**
HOMA-IR – bel çevresi	0,650	**<0,001**
HOMA-IR – bel/kalça oranı	0,570	**0,001**
Trigliserit – HOMA-IR	0,567	**0,001**
Trigliserit – BKİ	0,431	**0,017**
Trigliserit – bel çevresi	0,421	**0,020**
Trigliserit – kolesterol	0,545	**0,002**
Kolesterol – HOMA-IR	0,986	**<0,001**
Kolesterol – BKİ değeri	0,596	**0,001**
Kolesterol – bel çevresi	0,607	**<0,001**
Kolesterol – bel/kalça oranı	0,532	**0,002**
HDL-C – BKİ	-0,353	0,056
HDL-C – bel çevresi	-0,349	0,059
Sistolik kan basıncı – bel çevresi	0,419	**0,021**
Sistolik kan basıncı – bel/kalça oranı	0,523	**0,003**
Diastolik kan basıncı – bel çevresi	0,354	0,055
Diastolik kan basıncı – bel/kalça oranı	0,405	**0,026**

HDL-C: Yüksek yoğunluklu lipoprotein**; Na:** Sodyum**; AKŞ:** Açlık kan şekeri**; BUN:** Kan üre azotu**; BKİ:** Beden kitle indeksi**; HOMA-IR:** Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
r = pearson correlation

Gruplardan bağımsız olarak 30 katılımcı ile yapılan korelasyon analizinde, 12 saat açlık-susuzluk ardından ölçülen serum kopeptin düzeyi ile AQP2 düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (p<0,001). 12 saat açlık-susuzluk ardından ölçülen serum kopeptin düzeyi ile su yüklemesinin 90 dakika ardından ölçülen serum kopeptin düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (p<0,001). 12 saat açlık-susuzluk ardından ölçülen serum AQP2 düzeyi ile su yüklemesinin 90 dakika ardından ölçülen serum AQP2 düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (p<0,001). Su yüklemesinin 90 dakika ardından ölçülen serum kopeptin düzeyi ile AQP2 düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p<0,001). İki ölçüm arasında görülen kopeptin farkı ve AQP2 farkı arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (p=0,001). Korelasyon analiz verileri Tablo 4.13.'de verilmiştir.

Tablo 4.13. Gruplardan bağımsız serum kopeptin ve akuaporin-2 düzeyleri arasındaki korelasyonlar

	r	**p**
Birinci ölçüm kopeptin – birinci ölçüm AQP2	0,940	**<0,001**
Birinci ölçüm kopeptin – ikinci ölçüm kopeptin	0,962	**<0,001**
Birinci ölçüm AQP2 – ikinci ölçüm AQP2	0,965	**<0,001**
İkinci ölçüm kopeptin – ikinci ölçüm AQP2	0,905	**<0,001**
Kopeptin farkı – AQP2 farkı	0,560	**0,001**

AQP2: Akuaporin-2**; Birinci ölçüm:** 12 saat açlık-susuzluk ardından**; İkinci ölçüm:** Su yüklemesinin 90 dakika ardından
r = pearson correlation

5. TARTIŞMA

Kopeptin, pre-provazopressinin C-terminal kısmını oluşturan, AVP ile hipofiz bezinden eşit oranlarda dolaşıma salınan bir glikopeptittir. Vücut sıvı homeostazında etkili olan kopeptin ve AQP2 düzeylerinin fazla kilolu/obez bireylerde nasıl değiştiğini araştırmayı amaçladığımız çalışmada, 12 saat açlık-susuzluk sonrası kopeptin ve AQP2 düzeylerini iki grupta da benzer bulduk. Su yüklemesi sonrasında normal kilolu grubun kopeptin ve AQP2 düzeylerinde azalma, fazla kilolu/obez grupta ise artış görüldü. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı. Bu tez çalışması sağlıklı bireylerin susuzluk anında ve su yüklemesi sonrasında serum kopeptin ve AQP2 düzeylerinin incelendiği ilk çalışmadır.

Çalışmamızda, obezite tanısında kullanılan ölçümler (BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, BİA) fazla kilolu/obez grupta normal kilolu gruba göre beklendiği gibi anlamlı olarak yüksekti. Yapılan BMH ölçüm sonucuna göre kontrol grubunun kilogram başına düşen BMH skoru fazla kilolu/obez gruba göre anlamı olarak yüksek ölçüldü. Bu ölçüm sonuçları kontrol grubunun fazla kilolu/obez gruba göre daha yüksek BMH sahip olduğunu gösterdi.

Obezitede görülen risk faktörlerinden biri olan hipertansiyonun prevalansı her yaş grubunda giderek artış göstermektedir. Bu sebeple son zamanlarda yapılan çalışmalarda vasküler tonus üzerine etkileri bilinen AVP'nin ölçüm zorluğu nedeniyle yarı ömrü daha uzun olan kopeptin, hipertansiyon biyobelirteci olarak değerlendirilmektedir. Kopeptin düzeyleri ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, hipertansif bireylerde kopeptin düzeyleri daha yüksek bulunmuş aynı zamanda sistolik ve diastolik kan basıncı ölçüm sonuçlarının kopeptin düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (88, 89). Ancak yapılan literatür taraması sonucunda, su yüklemesiyle birlikte kan basıncı değişiminin ilişkisi tam olarak belirlenememiştir. Çalışmada 12 saat açlık-susuzluk sonrası ve su yüklemesi ardından ölçülen sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri iki grupta da benzer bulundu. Her iki grubun kendi içinde su yüklemesi öncesi ve sonrası kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında sistolik kan basıncında anlamlı farklılık görülmezken, kontrol grubunun diastolik kan basıncı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı.

Hipotalamustan salgılanan CRH ve ön hipofiz bezinde V1b reseptörüne bağlanan AVP tarafından HPA ekseninin aktivasyonu başlatılır. CRH ve AVP sinerjistik etki göstererek ön hipofiz bezinden ACTH salgılanmasında artışa sebep olur. Dolaşıma salınan ACTH, glukokortikoid üretimini uyarır ve adrenal bezden kortizol salgılanır (75). Çalışmada

fazla kilolu/obez grubun kortizol düzeyi normal kilolu gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Chang ve ark. (117) yaptığı çalışmada, zayıf ve obeziteli erkeklerde 24 saatlik açlık-susuzluk ardından Na ve plazma osmolalite düzeylerini karşılaştırmış ve iki grup arasında farklılık göstermediğini bulmuştur. Bu tez çalışmasında da benzer şekilde normal kilolu ve fazla kilolu/obez grubun 12 saat açlık-susuzluk ardından Na, üre, BUN ve plazma osmolalite düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Oral su yüklemesinin yapıldığı benzer çalışmalar incelendiğinde, su yüklemesi ardından serum Na ve plazma osmolalite değerlerinde düşüş olduğu görülmüştür (70, 107, 117). Bu tez çalışmasında da beklenildiği gibi Na, üre, BUN ve plazma osmolalite düzeyleri her iki grupta da su yüklemesi ardından düşüş gösterdi ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı.

Glikoz metabolizması üzerine AVP'nin etkili olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Dolaşıma salınan AVP, hepatositlerde bulunan V1a reseptörü ve pankreas hücrelerinde bulunan V1b reseptörüne bağlanarak glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Hepatositlerde V1a reseptörüne bağlanan AVP, glikojenoliz ve glukoneogenezde etkili olurken, pankreas hücrelerinde ise V1b reseptörüne bağlanarak insülin ve glukagon sekresyonunu uyarmaktadır. Perfüze edilmiş sıçan pankreasında yapılan çalışmada, AVP'nin insülin ve glukagon salınımına etkisi çeşitli glikoz konsantrasyonlarında araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, AVP'nin glikoz kaynaklı insülin salınımını ve fizyolojik olarak glukagon salınımını arttırdığı aynı zamana bazal glikoz seviyesinde bile insülin salınımını başlattığı bildirilmiştir. Sonuç olarak reseptörüne bağlanan AVP, hücrelere doğrudan etki etmekte, glikoz düzeyine bağlı olarak insülin ve glukagon salınımını arttırmaktadır (118). Plazma AVP konsantrasyonu, su alım miktarı ve susuzluğa bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Düşük su alımı ile görülen yüksek AVP düzeyleri, V1a reseptörü ve V1b reseptörünü uyararak daha yüksek plazma glikoz düzeylerine yol açabilmektedir. Enhörning ve ark. (96) yaptığı çalışmada, 6 haftalık arttırılmış su alımı ile suyun indüklediği AVP konsantrasyonundaki azalmanın, artmış plazma glikoz düzeylerine etkisini araştırmıştır. Günlük su alımının artırılması ile plazma AVP düzeyini yansıtan kopeptin konsantrasyonunda ve açlık plazma glikozunda anlamlı azalma olduğu gözlemlenmiştir. Tip 2 DM'li bireyler üzerine yapılmış başka bir örnek çalışmada, yemek öncesi su alımının etkisi araştırılmıştır. 8 hafta boyunca her ana yemekten önce günde 1 litre su içirilen müdahale grubunun, kontrol grubuna kıyasla AKŞ düzeyinde anlamlı düşüş olduğu görülmüştür (97). Enhörning ve ark. (11) sağlıklı bireyler ile yaptığı çalışmada, bir hafta boyunca alışılmış su tüketimlerinden daha

yüksek su almalarını sağlamıştır. Yüksek kopeptin konsantrasyonuna sahip olan bireylerde, bir haftalık artan su alımı ile açlık glukagon düzeyinde azalma görülmüştür. Uzun süreli artırılmış su alımının glikoz metabolizması üzerine yararlı etkilerini gösteren mevcut çalışmalar bulunurken, yapılan literatür araştırmasında oral su yüklemesinin glikoz metabolizmasına akut etkisini araştıran çalışmalara rastlanmamıştır. Bu tez çalışmasında katılımcıların 12 saat açlık-susuzluk sonrasında ve su yüklemesinin 90 dakika ardından AKŞ düzeyleri ölçüldü. 12 saat açlık-susuzluk ardından ölçülen AKŞ düzeyi iki grupta da benzer bulunurken, su yüklemesi ardından ölçülen AKŞ düzeyi fazla kilolu/obez grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Her iki grubun kendi içinde AKŞ düzeyi değişimi incelendi ve fazla kilolu/obez grupta su yüklemesi ardından AKŞ'nin arttığı görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı. Kontrol grubunda ise su yüklemesi sonrası AKŞ düzeyi anlamlı olarak azaldı. Ayrıca iki grup arasında insülin ve HOMA-IR düzeyleri değerlendirildiğinde fazla kilolu/obez grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunması, glikoz metabolizmasında bozukluk olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre fazla kilolu/obez grubun su yüklemesi ardından kopeptin ve AKŞ düzeyinde azalma olmamasının nedeni HPA ekseninin azalmış aktivitesine bağlı olabilir.

Plazma osmolalite düzeyindeki artışlar ile arka hipofiz bezinden dolaşıma salınan AVP, vücut sıvı homeostazının korunmasında önemli rol oynamaktadır. Sağlıklı bireylerde su alım miktarındaki değişikler AVP salınımını kontrol eden en önemli faktörlerden birisidir. Su alımının düşük olduğu durumlarda artan plazma osmolalitesine yanıt olarak AVP sekresyonu artış gösterirken, su alımının yüksek olduğu durumlarda AVP sekresyonu baskılanmaktadır. Düşük su alımı ve yüksek plazma osmolalitesinde dolaşıma salınan AVP, böbrek toplayıcı kanal hücrelerinde bulunan V2 reseptörüne bağlanır. AVP reseptörüne bağlandıktan sonra AQP2'ler depo veziküllerinden ayrılarak apikal membrana taşınır ve su kanalları oluşturulur. Membrana yerleşen AQP2'lerden suyun geri emilimi gerçekleşir. Serumda ve saklama koşullarında stabil olmayan aynı zamanda yarılanma ömrü kısa olan AVP'nin çalışmalarda kullanımı oldukça güçtür. Öncü protein pre-provazopressinin C-terminal ucu olan kopeptin, AVP ile eşit oranlarda dolaşıma salınmaktadır. Yapılan çalışmalarda serum kopeptin ve serum AVP sekresyonunun korele olduğu gösterilmiştir. AVP konsantrasyonunu güvenli bir şekilde yansıtan ve yarılanma ömrü daha uzun olup, daha kararlı yapıda olan kopeptinin biyobelirteç olarak kullanımı günümüzde giderek artan bir ilgi görmektedir (6, 94, 95, 119). Obezite ve kopeptin ilişkisinin araştırıldığı kohort çalışmasında artan kopeptin konsantrasyonu abdominal obezite ile ilişkilendirilmiş aynı zamanda artan kopeptin düzeyinin abdominal

obeziteyi öngördüğü belirtilmiştir (81). Asferg ve ark. (9) yapmış olduğu çalışmada obez ve normal kilolu erkeklerin kopeptin konsantrasyonlarını karşılaştırmış, obez erkeklerin daha yüksek kopeptin konsantrasyonuna sahip olduğunu bulmuştur. Chang ve ark. (117) ise yaptığı çalışmada, 24 saatlik susuzluk ve oruç ardından obez erkeklerin (BKİ >35 kg/m^2) kopeptin konsantrasyonunun zayıf erkeklerden (BKİ <25 kg/m^2) daha düşük olduğunu bildirmiş aynı zamanda susuzluk koşulu olmadan ölçülen kopeptin konsantrasyonları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu tez çalışmasında katılımcıların, 12 saat açlık-susuzluk sonrası serum kopeptin düzeyleri incelendi ve iki grup arasında kopeptin konsantrasyonları benzer bulundu, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı. Çalışmanın bir kısıtlılığı, 12 saat açlık-susuzluk koşulunun gözlemlenmemesi ve kişinin beyanına dayalı olarak kabul edilmiş olmasıdır.

Yapılan literatür araştırması sonucunda, oral su yüklemesi ile serum kopeptin konsantrasyonundaki değişimlerin incelendiği çoğu çalışmanın BKİ sınıflandırmasına göre normal kilo aralığında olan bireyler ile yapıldığı bulunmuş, obez bireylerde yapılan bir örnek çalışma saptanmıştır. Sağlıklı ve BKİ değerlerine göre normal kilo aralığında olan bireylerde oral su yüklemesinin kopeptin konsantrasyonu üzerine akut etkisini araştıran çalışmalar, katılımcıların <30 dakika içerisinde 30 ml/kg vücut ağırlığı su alımı (70), ≤30 dakika içerisinde 20 ml/kg vücut ağırlığı su alımı (107) ve maksimum 20 dakika içerisinde 1 litre su alımı (11) ile gerçekleştirilmiştir. Obez bireyler ile yapılmış benzer çalışmada ise su alımı serbest miktarda bırakılmıştır (117). Bu tez çalışmasında tüm katılımcılar 10 ml/kg miktarında suyu oral yoldan 30 dakika içerisinde tüketmiştir. Yapılan çalışmalarda, oral su yüklemesinin 90 dakika ardından kopeptin konsantrasyonu ölçülmüş ve anlamlı olarak azalma göstermiştir (11, 70, 107). Bu tez çalışmasında da benzer şekilde su yüklemesinin 90 dakika ardından serum örnekleri alındı ve kopeptin ile AQP2 konsantrasyonları değerlendirildi. Kopeptin ve AQP2 düzeyleri kontrol grubunda su yüklemesinin ardından azalma gösterirken, fazla kilolu/obez grupta artış gösterdi ancak her iki grupta da anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubu ve fazla kilolu/obez grubun iki ölçüm zamanı arasında oluşan kopeptin ve AQP2 düzeylerinin farkları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Hipertonik salin infüzyon sonrası AQP2 düzeylerindeki değişimi idrar AQP2 örnekleri ile incelemiş çalışmanın sonuçlara göre, hipertonik infüzyon sonrası idrar osmolalitesinde ve idrar AQP2 düzeylerinde önemli artışlar görülmüştür (120). Yapılan literatür araştırmasında, su yüklemesi ardından serum kopeptinle AQP2'nin serum düzeylerindeki değişimi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Yapılan benzer çalışma sonuçlarında, oral su yüklemesi ardından kopeptin konsantrasyonunda azalış görülmüştür. Bu çalışmada kopeptin konsantrasyonunda beklenen azalışın olmaması, çalışmanın olası sınırlılığı olarak 10 ml/kg miktarında su içirilmesidir.

Dolaşıma salınan AVP ve kopeptinin ana uyaranı hiperosmolalitedir. Dehidrasyon durumu oluşturulan örnek çalışmalarda serum osmolalite düzeyleri pik noktalara ulaşmış ve bu artış plazma kopeptin düzeyinin de zirve noktada tepkisine sebep olmuştur. Aynı zamanda yükselen plazma osmolalite ve kopeptin düzeyleri anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Çalışma sonuçları incelendiğinde plazma osmolalite düzeyi 290 mOsm/kg ve üzerine çıktığında kopeptin salınımının arttığı görülmüştür (10, 70). Chang ve ark. (117) yaptığı çalışmada zayıf ve obez erkeklerde dehidrasyon durumunu sağlamak için farklı günlerde hipertonik salin infüzyon ayrıca 24 saatlik su yoksunluğu uygulamıştır. Hipertonik salin infüzyondan iki saat sonra ölçülen plazma osmolalite düzeyleri incelendiğinde her iki grupta da 295 mOsm/kg'ın üzerinde değerler görülmüştür. 24 saatlik su yokluğu ve hipertonik salin infüzyon uygulamasından sonra ölçülen ortalama kopeptin konsantrasyonları incelendiğinde kopeptin düzeylerinde görülen artış oranı obez bireylerde daha düşük düzeyde bulunmuştur. Yapılan çalışma ile AVP salınımını yansıtan kopeptin konsantrasyonun, dehidrasyon durumunda obez bireylerde daha düşük düzeyde olduğu ve obezitenin kopeptin yanıtının azalmasına neden olduğu sonucuna ulaşılmıştır (116). Bu tez çalışmasında 12 saat açlık-susuzluk ardından ölçülen plazma osmolalite düzeyi her iki grupta da benzer (287,97 ±3,37 ve 287,51 ±7,99) bulundu. Su yüklemesi ardından kopeptin düzeylerinde beklenildiği gibi anlamlı azalma görülmemesinin nedeni, 12 saat-açlık susuzluk sonrası plazma osmolalite değerlerinin yüksek seviyelere ulaşmaması ve buna bağlı olarak kopeptin salınımında da bir artışa neden olmaması olarak düşünülmektedir. Sonuç olarak su yüklemesi ardından kopeptin düzeylerinin değişim göstermeyerek medyan değer aralığını koruduğu söylenebilir.

Asferg ve ark. (9) yaptığı çalışmada, çalışmaya dahil olan obez erkekleri kopeptin konsantrasyonlarının dörtte birlik dilimlerine göre gruplandırmıştır. Gruplandırılmış kopeptin çeyreklerinde plazma glikozu, serum insülini ve HOMA-IR değerlerinin artan kopeptin düzeyiyle birlikte anlamlı bir şekilde artış gösterdiği bulunmuştur. Yapılan bir başka çalışmada yine katılımcılar kopeptin konsantrasyonuna göre üçte birlik dilimlere ayrılmıştır. Kopeptinin artan üçte birlik dilimi ile insülin düzeyi ve HOMA-IR değerinin arttığı ve artan kopeptin düzeyi ile anlamlı şekilde ilişkili oldukları görülmüştür (8). Bu tez çalışmasında, katılımcılar insülin direnci varlığına (HOMA-IR >2,5) göre sınıflandırıldı ve bu iki sınıflandırmada 12 saat açlık-susuzluk sonrası elde edilen serum kopeptin ile AQP2 düzeyleri

incelendi. İnsülin direncine sahip bireylerin kopeptin ve AQP2 düzeyleri daha yüksek bulundu ancak bu sonuçlar anlamlılığa ulaşmadı.

Gruplardan bağımsız olarak yapılmış korelasyon analizinde obezite tanısında kullanılan BKİ, bel çevresi genişliği ve bel/kalça oranının biyokimyasal parametreler ile ilişkisi incelendi. HOMA-IR, trigliserit ve kolesterol düzeyleri BKİ değeri ile anlamlı pozitif korelasyon; AKŞ, HOMA-IR, trigliserit, kolesterol ve sistolik kan basıncı bel çevresi ile anlamlı pozitif korelasyon; AKŞ, HOMA-IR, kolesterol, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı bel/kalça oranı ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. Yine gruplardan bağımsız olarak serum kopeptin ve AQP2 düzeylerinin korelasyon analizi incelendiğinde 12 saat açlık-susuzluk sonrası serum kopeptin ve AQP2 düzeyleri anlamlı pozitif korelasyon gösterdi, aynı zamanda su yüklemesinin 90 dakika ardından alınan serum kopeptin ve AQP2 düzeyleri anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. Sonuç olarak artan kopeptin salınımı ile su geri emiliminde görev alan AQP2 düzeylerinin de artış gösterdiği söylenebilir.

Sonuç olarak çalışmadan elde edilen veriler, normal kilolu ve fazla kilolu/obez bireylerin serum kopeptin ve AQP2 düzeyleri arasında belirgin bir fark olmadığını ve 12 saat açlık-susuzluk sonrası uygulanan oral su yüklemesinin serum kopeptin ve AQP2 düzeylerinde anlamlı bir azalmaya sebep olmadığını gösterdi. Oral su yüklemesi, normal kilolu bireylerin AKŞ düzeyinde anlamlı azalmaya yol açtı. Çalışma kısıtlılıkları dikkate alınarak, obezite grubunun BKİ değerinin daha yüksek belirlenerek, susuzluk süresi daha uzun tutularak ve su yüklemesi anında tüketilen su miktarının tekrardan hesaplanması ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılan çalışma sonucu, su alımının AKŞ düzeyi üzerine akut etkisi normal kilolu bireylerde gösterilmiştir. Su alımının glikoz metabolizması üzerine etkilerini araştıracak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Haththotuwa RN, Wijeyaratne CN, Senarath U. Worldwide epidemic of obesity. Editor: Obesity and obstetrics. ed.: Elsevier; 2020. p.3-8.

2. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. [Cited Date: Available from.

3. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:706978. doi:10.3389/fendo.2021.706978.

4. Christ-Crain M. Vasopressin and Copeptin in health and disease. Rev Endocr Metab Disord. 2019;20:283-94. doi:10.1007/s11154-019-09509-9.

5. Christ-Crain M, Fenske W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. Nat Rev Endocrinol. 2016;12:168-76. doi:10.1038/nrendo.2015.224.

6. Noda Y, Sasaki S. Updates and Perspectives on Aquaporin-2 and Water Balance Disorders. Int J Mol Sci. 2021;22. doi:10.3390/ijms222312950.

7. Yin C, Liu W, Xu E, Zhang M, Lv W, Lu Q, et al. Copeptin and Nesfatin-1 Are Interrelated Biomarkers with Roles in the Pathogenesis of Insulin Resistance in Chinese Children with Obesity. Ann Nutr Metab. 2020;76:223-32. doi:10.1159/000508883.

8. Enhorning S, Malan L. Copeptin relates to a fatty liver and measures of obesity in a South African population with mixed ethnicities. Endocrine. 2019;65:304-11. doi:10.1007/s12020-019-01977-y.

9. Asferg CL, Andersen UB, Linneberg A, Goetze JP, Jeppesen JL. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin secretion, is associated with higher glucose and insulin concentrations but not higher blood pressure in obese men. Diabet Med. 2014;31:728-32. doi:10.1111/dme.12411.

10. Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, Struck J, Muller B, Keller U, et al. Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:3973-8. doi:10.1210/jc.2007-0232.

11. Enhorning S, Tasevska I, Roussel R, Bouby N, Persson M, Burri P, et al. Effects of hydration on plasma copeptin, glycemia and gluco-regulatory hormones: a water intervention in humans. Eur J Nutr. 2019;58:315-24. doi:10.1007/s00394-017-1595-8.

12. Lemetais G, Melander O, Vecchio M, Bottin JH, Enhorning S, Perrier ET. Effect of increased water intake on plasma copeptin in healthy adults. Eur J Nutr. 2018;57:1883-90. doi:10.1007/s00394-017-1471-6.

13. Nimptsch K, Konigorski S, Pischon T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. Metabolism. 2019;92:61-70. doi:10.1016/j.metabol.2018.12.006.

14. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity Epidemiology Worldwide. Gastroenterol Clin North Am. 2016;45:571-9. doi:10.1016/j.gtc.2016.07.012.

15. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. Nat Rev Endocrinol. 2020;16:177-89. doi:10.1038/s41574-019-0310-7.

16. World Health O. Waist circumference and waist-hip ratio : report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. ed. Geneva: World Health Organization; 2011. p.39 p.

17. Bahadır M. Obezite ve Hafif Şişmanlığın Değerlendirilmesinde Vücut Cüssesinin önemi. 2019.

18. Taşli H, SAĞIR S. Obezitenin belirlenmesinde kullanılan beden kitle indeksi, bel çevresi, bel-kalça oranı metotlarının karşılaştırılması. Ahi Evran Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2021;7:138-50.

19. Peppa M, Stefanaki C, Papaefstathiou A, Boschiero D, Dimitriadis G, Chrousos GP. Bioimpedance analysis vs. DEXA as a screening tool for osteosarcopenia in lean, overweight and obese Caucasian postmenopausal females. Hormones (Athens). 2017;16:181-93. doi:10.14310/horm.2002.1732.

20. Bakanlığı TS, Kurumu HS. Türkiye diyabet programı 2015-2020. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Yayın. 2014;816:13.

21. Hruby A, Manson JE, Qi L, Malik VS, Rimm EB, Sun Q, et al. Determinants and Consequences of Obesity. Am J Public Health. 2016;106:1656-62. doi:10.2105/AJPH.2016.303326.

22. Corica D, Aversa T, Valenzise M, Messina MF, Alibrandi A, De Luca F, et al. Does Family History of Obesity, Cardiovascular, and Metabolic Diseases Influence Onset and Severity of Childhood Obesity? Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:187. doi:10.3389/fendo.2018.00187.

23. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. Gut Microbes. 2018;9:308-25. doi:10.1080/19490976.2018.1465157.

24. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. Nutrients. 2019;11. doi:10.3390/nu11112690.

25. Haro C, Rangel-Zuniga OA, Alcala-Diaz JF, Gomez-Delgado F, Perez-Martinez P, Delgado-Lista J, et al. Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass Index. PLoS One. 2016;11:e0154090. doi:10.1371/journal.pone.0154090.

26. Yun Y, Kim HN, Kim SE, Heo SG, Chang Y, Ryu S, et al. Comparative analysis of gut microbiota associated with body mass index in a large Korean cohort. BMC Microbiol. 2017;17:151. doi:10.1186/s12866-017-1052-0.

27. Zeng Q, Li D, He Y, Li Y, Yang Z, Zhao X, et al. Discrepant gut microbiota markers for the classification of obesity-related metabolic abnormalities. Sci Rep. 2019;9:13424. doi:10.1038/s41598-019-49462-w.

28. De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, Cammarano A, Bertucci P, Di Renzo L. Why primary obesity is a disease? J Transl Med. 2019;17:169. doi:10.1186/s12967-019-1919-y.

29. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. J Am Coll Cardiol. 2018;71:69-84. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.011.

30. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ. 2020;192:E875-E91. doi:10.1503/cmaj.191707.

31. Bae JC, Cho NH, Kim JH, Hur KY, Jin SM, Lee MK. Association of Body Mass Index with the Risk of Incident Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality: A Community-Based Prospective Study. Endocrinol Metab (Seoul). 2020;35:416-24. doi:10.3803/EnM.2020.35.2.416.

32. Masmiquel L, Leiter LA, Vidal J, Bain S, Petrie J, Franek E, et al. LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADER trial. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:29. doi:10.1186/s12933-016-0341-5.

33. Aune D, Sen A, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, et al. Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. Circulation. 2016;133:639-49. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016801.

34. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15:14-33. doi:10.1111/jch.12049.

35. Liu T, Wang Y, Gao N, Zhou J, Wang Y, Fu C, et al. Central Adiposity Indicators Maintain a Stronger Association With the Risk of Hypertension: A Prospective Cohort Study in Southwest China. Int J Public Health. 2022;67:1605305. doi:10.3389/ijph.2022.1605305.

36. Lee JW, Lim NK, Baek TH, Park SH, Park HY. Anthropometric indices as predictors of hypertension among men and women aged 40-69 years in the Korean population: the Korean Genome and Epidemiology Study. BMC Public Health. 2015;15:140. doi:10.1186/s12889-015-1471-5.

37. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem. Arch Intern Med. 2004;164:2126-34. doi:10.1001/archinte.164.19.2126.

38. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med. 2002;162:1867-72. doi:10.1001/archinte.162.16.1867.

39. Zhao Y, Qie R, Han M, Huang S, Wu X, Zhang Y, et al. Association of BMI with cardiovascular disease incidence and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31:1976-84. doi:10.1016/j.numecd.2021.03.003.

40. Jangipour Afshar P, Najafipour H, Shadkam Farokhi M, Shahesmaeili A. How Much Excess Body Weight, Blood Pressure, Triglyceride, or Age Can Double the Likelihood of Diabetes Type 2? Iran J Public Health. 2022;51:939-45. doi:10.18502/ijph.v51i4.9256.

41. Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. Diabetes Res Clin Pract. 2010;89:309-19. doi:10.1016/j.diabres.2010.04.012.

42. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. Metabolism. 2019;92:108-20. doi:10.1016/j.metabol.2018.11.002.

43. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, Mo ZC. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. Clin Chim Acta. 2020;502:214-21. doi:10.1016/j.cca.2019.11.003.

44. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2012;18:618-37. doi:10.1093/humupd/dms030.

45. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. Hum Reprod Update. 2018;24:455-67. doi:10.1093/humupd/dmy007.

46. Wekker V, van Dammen L, Koning A, Heida KY, Painter RC, Limpens J, et al. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2020;26:942-60. doi:10.1093/humupd/dmaa029.

47. Anagnostis P, Paparodis RD, Bosdou JK, Bothou C, Macut D, Goulis DG, et al. Risk of type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome is associated with obesity: a meta-analysis of observational studies. Endocrine. 2021;74:245-53. doi:10.1007/s12020-021-02801-2.

48. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. Metabolism. 2019;92:82-97. doi:10.1016/j.metabol.2018.11.014.

49. Luo Y, Lin H. Inflammation initiates a vicious cycle between obesity and nonalcoholic fatty liver disease. Immun Inflamm Dis. 2021;9:59-73. doi:10.1002/iid3.391.

50. Milic S, Lulic D, Stimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. World J Gastroenterol. 2014;20:9330-7. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9330.

51. Pang Q, Zhang JY, Song SD, Qu K, Xu XS, Liu SS, et al. Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index. World J Gastroenterol. 2015;21:1650-62. doi:10.3748/wjg.v21.i5.1650.

52. Kuang M, Lu S, Xie Q, Peng N, He S, Yu C, et al. Abdominal obesity phenotypes are associated with the risk of developing non-alcoholic fatty liver disease: insights from the general population. BMC Gastroenterol. 2022;22:311. doi:10.1186/s12876-022-02393-9.

53. Sohn W, Lee HW, Lee S, Lim JH, Lee MW, Park CH, et al. Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis. Clin Mol Hepatol. 2021;27:157-74. doi:10.3350/cmh.2020.0176.

54. Aune D, Norat T, Vatten LJ. Body mass index, abdominal fatness and the risk of gallbladder disease. Eur J Epidemiol. 2015;30:1009-19. doi:10.1007/s10654-015-0081-y.

55. Aune D, Vatten LJ. Diabetes mellitus and the risk of gallbladder disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Diabetes Complications. 2016;30:368-73. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.11.012.

56. Park M, Song DY, Je Y, Lee JE. Body mass index and biliary tract disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Prev Med. 2014;65:13-22. doi:10.1016/j.ypmed.2014.03.027.

57. Fang Z, Giovannucci EL. The timing of adiposity and changes in the life course on the risk of cancer. Cancer Metastasis Rev. 2022;41:471-89. doi:10.1007/s10555-022-10054-2.

58. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevaidis E, Gabra H, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. BMJ. 2017;356:j477. doi:10.1136/bmj.j477.

59. Song M, Hu FB, Spiegelman D, Chan AT, Wu K, Ogino S, et al. Long-term status and change of body fat distribution, and risk of colorectal cancer: a prospective cohort study. Int J Epidemiol. 2016;45:871-83. doi:10.1093/ije/dyv177.

60. Abar L, Vieira AR, Aune D, Sobiecki JG, Vingeliene S, Polemiti E, et al. Height and body fatness and colorectal cancer risk: an update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies. Eur J Nutr. 2018;57:1701-20. doi:10.1007/s00394-017-1557-1.

61. Freuer D, Linseisen J, O'Mara TA, Leitzmann M, Baurecht H, Baumeister SE, et al. Body Fat Distribution and Risk of Breast, Endometrial, and Ovarian Cancer: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. Cancers (Basel). 2021;13. doi:10.3390/cancers13205053.

62. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, Vingeliene S, Abar L, Vieira AR, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Ann Oncol. 2015;26:1635-48. doi:10.1093/annonc/mdv142.

63. Jayedi A, Soltani S, Zargar MS, Khan TA, Shab-Bidar S. Central fatness and risk of all cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of 72 prospective cohort studies. BMJ. 2020;370:m3324. doi:10.1136/bmj.m3324.

64. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. BMJ. 2016;353:i2156. doi:10.1136/bmj.i2156.

65. Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. J Intern Med. 2017;282:284-97. doi:10.1111/joim.12645.

66. Kanbay M, Yilmaz S, Dincer N, Ortiz A, Sag AA, Covic A, et al. Antidiuretic Hormone and Serum Osmolarity Physiology and Related Outcomes: What Is Old, What Is New, and What Is Unknown? J Clin Endocrinol Metab. 2019;104:5406-20. doi:10.1210/jc.2019-01049.

67. Mu D, Ma C, Cheng J, Zou Y, Qiu L, Cheng X. Copeptin in fluid disorders and stress. Clin Chim Acta. 2022;529:46-60. doi:10.1016/j.cca.2022.02.002.

68. Bolignano D, Cabassi A, Fiaccadori E, Ghigo E, Pasquali R, Peracino A, et al. Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology. Clin Chem Lab Med. 2014;52:1447-56. doi:10.1515/cclm-2014-0379.

69. Christ-Crain M, Refardt J, Winzeler B. Approach to the Patient: "Utility of the Copeptin Assay". J Clin Endocrinol Metab. 2022;107:1727-38. doi:10.1210/clinem/dgac070.

70. Fenske WK, Schnyder I, Koch G, Walti C, Pfister M, Kopp P, et al. Release and Decay Kinetics of Copeptin vs AVP in Response to Osmotic Alterations in Healthy Volunteers. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:505-13. doi:10.1210/jc.2017-01891.

71. Jalleh R, Torpy DJ. The Emerging Role of Copeptin. Clin Biochem Rev. 2021;42:17-25. doi:10.33176/AACB-20-00001.

72. Lukaszyk E, Malyszko J. Copeptin: Pathophysiology and potential clinical impact. Adv Med Sci. 2015;60:335-41. doi:10.1016/j.advms.2015.07.002.

73. Guelinckx I, Vecchio M, Perrier ET, Lemetais G. Fluid Intake and Vasopressin: Connecting the Dots. Ann Nutr Metab. 2016;68 Suppl 2:6-11. doi:10.1159/000446198.

74. Enhorning S, Melander O. The Vasopressin System in the Risk of Diabetes and Cardiorenal Disease, and Hydration as a Potential Lifestyle Intervention. Ann Nutr Metab. 2018;72 Suppl 2:21-7. doi:10.1159/000488304.

75. Yoshimura M, Conway-Campbell B, Ueta Y. Arginine vasopressin: Direct and indirect action on metabolism. Peptides. 2021;142:170555. doi:10.1016/j.peptides.2021.170555.

76. Muscogiuri G, Barrea L, Annunziata G, Vecchiarini M, Orio F, Di Somma C, et al. Water intake keeps type 2 diabetes away? Focus on copeptin. Endocrine. 2018;62:292-8. doi:10.1007/s12020-018-1680-7.

77. Abdelmageed M, Guzelgul F. Copeptin: Up-to-date diagnostic and prognostic role highlight. Anal Biochem. 2023;673:115181. doi:10.1016/j.ab.2023.115181.

78. Lundegaard Asferg C, Bjorn Andersen U, Linneberg A, Goetze JP, Holst JJ, Jeppesen JL. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin secretion, is positively associated with glucagon. Diabet Med. 2019;36:1408-11. doi:10.1111/dme.13820.

79. Barchetta I, Enhorning S, Cimini FA, Capoccia D, Chiappetta C, Di Cristofano C, et al. Elevated plasma copeptin levels identify the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in obesity. BMC Med. 2019;17:85. doi:10.1186/s12916-019-1319-4.

80. van der Valk ES, van der Voorn B, Iyer AM, van den Berg SAA, Savas M, de Rijke YB, et al. In adults with obesity, copeptin is linked with BMI but is not associated with long-term exposure to cortisol and cortisone. Eur J Endocrinol. 2020;183:669-76. doi:10.1530/EJE-20-0077.

81. Enhorning S, Bankir L, Bouby N, Struck J, Hedblad B, Persson M, et al. Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria: the prospective Malmo Diet and Cancer Study cardiovascular cohort. Int J Obes (Lond). 2013;37:598-603. doi:10.1038/ijo.2012.88.

82. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Mosley TH, Jr., et al. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:2558-64. doi:10.1210/jc.2008-2278.

83. Enhorning S, Wang TJ, Nilsson PM, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, et al. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. Circulation. 2010;121:2102-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909663.

84. Roussel R, El Boustany R, Bouby N, Potier L, Fumeron F, Mohammedi K, et al. Plasma Copeptin, AVP Gene Variants, and Incidence of Type 2 Diabetes in a Cohort From the Community. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:2432-9. doi:10.1210/jc.2016-1113.

85. Riphagen IJ, Boertien WE, Alkhalaf A, Kleefstra N, Gansevoort RT, Groenier KH, et al. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes (ZODIAC-31). Diabetes Care. 2013;36:3201-7. doi:10.2337/dc12-2165.

86. Taskin MI, Bulbul E, Adali E, Hismiogullari AA, Inceboz U. Circulating levels of obestatin and copeptin in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;189:19-23. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.03.006.

87. Karbek B, Ozbek M, Karakose M, Topaloglu O, Bozkurt NC, Cakir E, et al. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. J Ovarian Res. 2014;7:31. doi:10.1186/1757-2215-7-31.

88. Gor Z, Bezen D, Turkmenoglu Y, Vurgun E, Irdem A, Dursun H. Serum copeptin as a biomarker of hypertension in children with obesity. Pediatr Int. 2022;64:e15355. doi:10.1111/ped.15355.

89. Tenderenda-Banasiuk E, Wasilewska A, Filonowicz R, Jakubowska U, Waszkiewicz-Stojda M. Serum copeptin levels in adolescents with primary hypertension. Pediatr Nephrol. 2014;29:423-9. doi:10.1007/s00467-013-2683-5.

90. Meijer E, Bakker SJ, Halbesma N, de Jong PE, Struck J, Gansevoort RT. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort. Kidney Int. 2010;77:29-36. doi:10.1038/ki.2009.397.

91. Vintila M, Gheorghiu ML, Caragheorgheopol A, Baculescu N, Lichiardopol C, Badiu C, et al. Increased copeptin levels in metabolic syndrome from a Romanian population. J Med Life. 2016;9:353-7.

92. Tasevska I, Enhorning S, Christensson A, Persson M, Nilsson PM, Melander O. Increased Levels of Copeptin, a Surrogate Marker of Arginine Vasopressin, Are Associated with an Increased Risk of Chronic Kidney Disease in a General Population. Am J Nephrol. 2016;44:22-8. doi:10.1159/000447522.

93. Wannamethee SG, Welsh P, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH, Sattar N. Copeptin, Insulin Resistance, and Risk of Incident Diabetes in Older Men. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:3332-9. doi:10.1210/JC.2015-2362.

94. Brunkwall L, Ericson U, Nilsson PM, Enhorning S. High water intake and low urine osmolality are associated with favorable metabolic profile at a population level: low vasopressin secretion as a possible explanation. Eur J Nutr. 2020;59:3715-22. doi:10.1007/s00394-020-02202-7.

95. Enhorning S, Vanhaecke T, Dolci A, Perrier ET, Melander O. Investigation of possible underlying mechanisms behind water-induced glucose reduction in adults with high copeptin. Sci Rep. 2021;11:24481. doi:10.1038/s41598-021-04224-5.

96. Enhorning S, Brunkwall L, Tasevska I, Ericson U, Persson Tholin J, Persson M, et al. Water Supplementation Reduces Copeptin and Plasma Glucose in Adults With High Copeptin: The H2O Metabolism Pilot Study. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104:1917-25. doi:10.1210/jc.2018-02195.

97. Sedaghat G, Montazerifar F, Keykhaie MA, Karajibani M, Shourestani S, Dashipour A. Effect of pre-meal water intake on the serum levels of Copeptin, glycemic control, lipid profile and anthropometric indices in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. J Diabetes Metab Disord. 2021;20:171-7. doi:10.1007/s40200-020-00724-9.

98. Johnson RJ, Garcia-Arroyo FE, Gonzaga-Sanchez G, Velez-Orozco KA, Alvarez-Alvarez YQ, Aparicio-Trejo OE, et al. Current Hydration Habits: The Disregarded Factor for the Development of Renal and Cardiometabolic Diseases. Nutrients. 2022;14. doi:10.3390/nu14102070.

99. Zhou HL, Wei MH, Cui Y, Di DS, Song WJ, Zhang RY, et al. Association Between Water Intake and Mortality Risk-Evidence From a National Prospective Study. Front Nutr. 2022;9:822119. doi:10.3389/fnut.2022.822119.

100. Park EJ, Kwon TH. A Minireview on Vasopressin-regulated Aquaporin-2 in Kidney Collecting Duct Cells. Electrolyte Blood Press. 2015;13:1-6. doi:10.5049/EBP.2015.13.1.1.

101. Jung HJ, Kwon TH. Molecular mechanisms regulating aquaporin-2 in kidney collecting duct. Am J Physiol Renal Physiol. 2016;311:F1318-F28. doi:10.1152/ajprenal.00485.2016.

102. Ikeda M, Matsuzaki T. Regulation of aquaporins by vasopressin in the kidney. Vitam Horm. 2015;98:307-37. doi:10.1016/bs.vh.2014.12.008.

103. Brown D. The Discovery of Water Channels (Aquaporins). Ann Nutr Metab. 2017;70 Suppl 1:37-42. doi:10.1159/000463061.

104. Kwon TH, Frokiaer J, Nielsen S. Regulation of aquaporin-2 in the kidney: A molecular mechanism of body-water homeostasis. Kidney Res Clin Pract. 2013;32:96-102. doi:10.1016/j.krcp.2013.07.005.

105. Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular physiology of water balance. N Engl J Med. 2015;372:1349-58. doi:10.1056/NEJMra1404726.

106. Boone M, Deen PM. Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption. Pflugers Arch. 2008;456:1005-24. doi:10.1007/s00424-008-0498-1.

107. Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB, Morgenthaler NG, Schindler C, Rutishauser J. Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar States. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1046-52. doi:10.1210/jc.2010-2499.

108. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1995;854:1-452.

109. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc. 2003;35:1381-95. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.

110. Saglam M, Arikan H, Savci S, Inal-Ince D, Bosnak-Guclu M, Karabulut E, et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. Percept Mot Skills. 2010;111:278-84. doi:10.2466/06.08.PMS.111.4.278-284.

111. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. ed. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988. p.vi, 177 p.

112. TÜBER TrBR. TC Sağlık Bakanlığı Yayın. 2015.

113. Wahrlich V, Anjos LA. [Validation of predictive equations of basal metabolic rate of women living in Southern Brazil]. Rev Saude Publica. 2001;35:39-45. doi:10.1590/s0034-89102001000100006.

114. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28:412-9. doi:10.1007/BF00280883.

115. Worthley LI, Guerin M, Pain RW. For calculating osmolality, the simplest formula is the best. Anaesth Intensive Care. 1987;15:199-202. doi:10.1177/0310057X8701500214.

116. Higgins C. Urea and the clinical value of measuring blood urea concentration. Acutecaretesting Org. 2016:1-6.

117. Chang DC, Penesova A, Bunt JC, Stinson EJ, Kavouras SA, Gluck ME, et al. Water intake, thirst, and copeptin responses to two dehydrating stimuli in lean men and men with obesity. Obesity (Silver Spring). 2022;30:1806-17. doi:10.1002/oby.23520.

118. Abu-Basha EA, Yibchok-Anun S, Hsu WH. Glucose dependency of arginine vasopressin-induced insulin and glucagon release from the perfused rat pancreas. Metabolism. 2002;51:1184-90. doi:10.1053/meta.2002.34052.

119. Franzen A, Pikkemaat M, Melander O, Bennet L, Enhorning S. The association of copeptin with metabolic risk markers is modified by region of origin. Sci Rep. 2023;13:19651. doi:10.1038/s41598-023-46908-0.

120. Graffe CC, Bech JN, Pedersen EB. Effect of high and low sodium intake on urinary aquaporin-2 excretion in healthy humans. Am J Physiol Renal Physiol. 2012;302:F264-75. doi:10.1152/ajprenal.00442.2010.

EKLER

EK 1: Etik Kurul

EK 2: Aydınlatılmış Onam Formu

EK 3: Gönüllü Olur Formu

EK 4: Anket Formu

EK 1: Etik Kurul

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2022/227	
	PROTOKOL ADI	Fazla Kilolu ve Obez Bireylerde Su Yüklemesinin Serum Kopeptin ve Aquaporin 2 Düzeylerine Ekisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Dr. Ör. Üyesi Orkide PALABIYIK	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:12/16**		**Tarih:23.05.2022**
	Üniversitemiz Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dr. Öğr. Üyesi Orkide PALABIYIK'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans Öğrencisi Serap YANIK'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye	Endotonti	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E H	E H
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

EK 2: Aydınlatılmış Onam Formu

KİŞİSEL VERİLERİN İŞLENMESİ VE VERİ PAYLAŞIMI İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sayın Katılımcı;

Sizin kişisel verileriniz, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nda ifade edilen araştırmanın yapılabilmesi için kaydedilmekte ve işlenmektedir.

Kişisel verilerin hangi yöntemler ile toplanabileceği;

Size ait kişisel veriler, açık rızanız ile onay verilmesi durumunda sizin tarafınızdan verilen veriler ve ilgili tedavi kurumundan derlenen veriler dâhil olmak ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere otomatik ya da otomatik olmayan yollarla sözlü, yazılı olarak veya elektronik ortamda toplanabilir.

Kişisel verilerin aktarılabileceği kişi, şirket ve kurum/kuruluşlar;

Trakya Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı, fazla kilolu ve obez bireylerde serum kopeptin düzeylerini belirlemek ve su yüklemesi sonrası serum kopeptin ile akuaporin 2 düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile ‘’Fazla Kilolu ve Obez Bireylerde Su Yüklemesinin Serum Kopeptin ve Akuaporin 2 Düzeylerine Etkisi’’ isimli bir araştırma yapmaktadır. Bu kapsamda sizin hastalığınız ile ilgili bilgiler bir veri tabanına yüklenerek başka araştırıcıların kullanımına açılacaktır.

Veri tabanı Trakya Üniversitesi bünyesinde oluşturulacaktır. Araştırma sonuçları eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Veriler kodlanarak bilgisayara girilecek kimlik bilgileriniz saklı tutulacaktır. Ancak ilgili veriler çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Verilerinizin veri tabanına eklenmesi için sizden herhangi bir ödeme talep edilmeyecek size de bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılmayı reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Kayıt sisteminden herhangi bir aşamada yazılı bildirim yaparak onayınızı çekme hakkına sahipsiniz.

6698 Sayılı Kişisel Verilerin Korunması Hakkındaki Kanun'unun 11'inci maddesi çerçevesinde aşağıda yer alan haklara sahipsiniz. Bu yöndeki taleplerinizi mail adresine yazılı olarak bildirebilirsiniz.

Kişisel verilerinizin;

a) İşlenip işlenmediğini öğrenme,

b) İşlenmişse bilgi talep etme,

c) İşlenme amacını ve amacına uygun kullanılıp kullanılmadığını öğrenme,

d) Eksik / yanlış işlenmişse düzeltilmesini isteme,

e) Kanun'un 7'nci maddesinde öngörülen şartlar çerçevesinde silinmesini, yok edilmesini isteme,

f) Kişisel verilerin (d) bendi uyarınca düzeltildiği veya (e) bendi uyarınca silindiği/yok edildiği durumlarda, kişisel verilerin aktarıldığı üçüncü kişilere de söz konusu durumun bildirilmesini isteme,

g) Münhasıran otomatik sistemler ile analiz edilmesi nedeniyle aleyhinize bir sonucun ortaya çıkmasına itiraz etme,

ğ) Kanuna aykırı olarak işlenmesi sebebiyle zarara uğramanız hâlinde zararın giderilmesini talep etme,

h) Kişisel Verileri Koruma Kanunu'nun 13'üncü maddesi kapsamında başvurunuzun reddedilmesi, verilen cevabın yetersiz bulunması veya süresinde başvuruya cevap verilmemesi durumunda Kurula şikâyet, hakkına sahipsiniz.

MUVAFAKATNAME:

Kanun uyarınca tarafıma yapılan araştırma ile ilgili olarak araştırmacı veri sorumlusunun ve bulunduğu durumda temsilcisinin kimliğine, benim kişisel verilerimin hangi amaçla işleneceğine, işlenen kişisel verilerin kimlere ve hangi amaçla aktarılabileceğine,

kişisel veri toplamanın yöntemine ve hukuki sebebine ilişkin bilgilendirme yapıldığını beyan ve kabul ederim. Bu çerçevede, kişisel verilerimin toplanmasına, kaydedilmesine, depolanmasına, işlenmesine, veri tabanında tutularak periyodik olarak güncellenmesine ve yeniden düzenlenmesine, sınıflandırılmasına, anonim hale getirilmesine, Kanun'da sayılan diğer şekillerde işlenebilmesine ve mevzuatın izin verdiği durumlarda ve ölçüde üçüncü kişilere açıklanmasına, devredilmesine, aktarılmasına ve/veya paylaşılmasına muvafakat ediyorum.

Tarih:

İmza :

Ad : …….

Soyad : …….

TC Kimlik No:……

Adres : ……

……

EK 3: Gönüllü Olur Formu

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın katılımcı

Siz aşağıdaki bilgileri verilen bir araştırma projesine davet edilmektesiniz.

Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun …… tarih ve …….. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:** Fazla Kilolu ve Obez Bireylerde Su Yüklemesinin Serum Kopeptin ve Akuaporin 2 Düzeylerine Etkisi
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Vücut Su Dengesi Korunmasında Etki Gösteren Kopeptin ve Hücre Su Kanalları Üzerine Su Alımının Etkisi
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Orkide PALABIYIK, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji** Anabilim Dalı
- **Araştırmanın amacı:** Araştırmanın amacı fazla kilolu ve obez bireylerde serum kopeptin düzeylerini belirlemek ve su yüklemesi sonrası serum kopeptin ile akuaporin 2 düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Yüksek lisans tez çalışması
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 30. Haziran 2022. 1 yıl
- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 30
- **Araştırma sırasında gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** Araştırma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Fizyolojisi Bilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirilecektir.

Çalışma grubu ve düzeni

18-35 yaş arası, sağlıklı, genç yetişkin bireyler bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzaladıktan sonra sabah aç ve susuz olarak laboratuvara alınacaktır. Laboratuvarda antropometrik ölçümler, vücut kompozisyon analizi, bazal metabolizma hızı ölçümü, kan basıncı ölçümü yapılıp, kan örnekleri alınacaktır. Tüm ölçümler tamamlandıktan sonra katılımcıların 30 dakika içinde 10 ml/kg (vücut ağırlığı) su içmesi istenecektir. Su tüketimi gerçekleştikten sonra katılımcılar 90 dakika boyunca istirahat edecektir. 90 dakikanın sonunda katılımcıların tekrar kan basıncı ölçülecek ve kan örnekleri alınacaktır.

Vücut Ölçümleri

Vücut ölçümleriniz laboratuvarda gerçekleştirilecektir. Boy ölçümü stadiyometre ile yapılacak, bel ve kalça çevresi ölçümü için mezura kullanılacaktır. Vücut kompozisyon analizi için çıplak ayak ile çıkacağınız tanita cihazı kullanılacak, vücut ağırlığınız, vücut yağ ve su oranınız ölçülecektir.

Bazal Metabolizma Hızı Ölçümü

En az 12 saatlik açlık ve susuzluk ile katılmanız, en az 12 saattir sigara içmemiş ve son 48 saatte yoğun fiziksel aktivite yapmamış olmanız gerekmektedir. Enerji ölçümleriniz ağız-burun maskesi kullanılarak nefes alıp vermeniz ile yapılacaktır. Sedyede sırt üstü yatarak 20 dakika sessizce dinlendikten sonra 15 dakika süreyle ölçüm yapılacaktır.

Kan Basıncı Ölçümü

Oturur pozisyonda, kolunuz kalp hizasındayken oskültasyon yöntemi ile brakial arterden manuel olarak ölçüm yapılacaktır. Katılımcılar ölçüm öncesi 15 dakika dinlendirilecektir. Manşon antekubital fossanın 2-3 cm kadar üstüne bağlanmış stetoskobun diyaframı a. brachialis üzerine yerleştirilecektir. Hava verilmiş ve sonrasında saniyede 1-3 mmHg düşürülerek basınç sesleri dinlenmeye başlanacaktır. İlk ses duyulduğu andaki basınç sistolik basınç olarak, seslerin kaybolduğu andaki basınç diastolik basınç olarak kaydedilecektir.

Kan Örnek Alımı

Katılımcılardan 12 saatlik açlık- susuzluk sonrası ve 10 ml/kg (vücut ağırlığı) su içtikten 90 dakika sonra olacak şekilde 2 defa venöz kan örneği alınacaktır. Alınan kanlar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD. Laboratuvarında 1000 g'de 15 dakika +4 ºC'de santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri analiz edilene kadar -80 °C'de saklanacaktır.

Su Alımı

30 dakika içinde 10 ml/kg (10 ml × vücut ağırlığı) su tüketilecektir.

- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** 18 – 35 yaş arası sağlıklı genç yetişkin olmak. Herhangi bir kronik hastalığın bulunmaması ve düzenli ilaç kullanmıyor olmak.
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** Gönüllüler vücut kompozisyonu ve bazal metabolizma hızı hakkında bilgi sahibi olacaktır.
- **Gönüllünün sorumlulukları:** En az 12 saattir sigara içmemiş olmanız, son 48 saatte yoğun fiziksel aktivite yapmamış olmanız ve en az 12 saatlik açlık - susuzluk ile laboratuvara gelmeniz gerekmektedir. 30 dakika içinde 10 ml/kg miktarında su içmeniz gerekmektedir.
- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Araştırma hamileler veya lohusalarda yapılmayacaktır.
- **Risklere karşı alınan önlemler:** Kan alımı esnasında gerekli hijyen kurallarına uyulacak ve işlem sonrası kan alınan bölgenin bakımı yapılacaktır.
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Bu araştırmaya gönüllü olduğunuz zaman, araştırmanın herhangi bir aşamasında kendi isteğinizle çalışmadan ayrılma özgürlüğüne sahipsiniz. Ayrıca çalışma sırasında çalışma kurallarına uymadığınız zaman bizim tarafımızdan da çalışma kapsamı dışında bırakılabilirsiniz.
- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Bu araştırmada sizin vücut ölçüleriniz alınacak, vücut kompozisyon analizi ve kan basıncı ölçümünüz yapılacak, kan örnekleriniz alınacaktır. Ölçüm sonuçları sizinle paylaşılacak ve alınan kan örnekleri sonucunda herhangi bir hastalık yönünde bulgu bulunması halinde gerekli yönlendirmeler yapılacaktır.
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için**

temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası: Bu çalışmaya katılmanız durumunda çalışma boyunca aklınıza gelebilecek sorular ve çalışma ile ilgili diğer konularda araştırmacılardan Serap Yanık'a 0545 819 1321 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz.

- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:** Elde edilecek biyolojik materyaller (kan örneği), serum kopeptin ve akuaporin 2 düzeylerinin belirlenmesinde ve su yüklemesi ile değişimlerinin gözlemlenmesi amacı ile kullanılacaktır.

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni okudum. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- ***Gönüllünün; (El yazısı ile)***

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)***

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Açıklamaları yapan araştırmacının***

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih:

EK 4: Anket Formu

FAZLA KİLOLU VE OBEZ BİREYLERDE SU YÜKLEMESİNİN SERUM KOPEPTİN VE AKUAPORİN 2 DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Çalışmamızın amacı fazla kilolu ve obez bireylerde serum kopeptin düzeylerini belirlemek ve su yüklemesi sonrası serum kopeptin ile akuaporin 2 düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemektir. Ankete katılım ile verilecek bilgiler gizli tutulacak ve çalışma dışında hiçbir kişi veya kurumla paylaşılmayacaktır. Tüm ifadeleri okuyup, eksik işaretleme yapmamaya özen gösteriniz. Katılımınız için teşekkür ederiz.

A) GENEL BİLGİLER

1. Cinsiyet

a – Erkek b – Kadın

2. Yaş: ……yıl

B) ULUSLARARASI FİZİKSEL AKTİVİTE ANKETİ (KISA FORM)

İnsanların günlük hayatlarının bir parçası olarak yaptıkları fiziksel aktivite tiplerini bulmayla ilgileniyoruz. Sorular son 7 gün içerisinde fiziksel olarak harcanan zamanla ilgili olarak sorulacaktır. Lütfen yaptığınız aktiviteleri düşünün; işte, evde, bir yerden bir yere giderken, boş zamanlarınızda yaptığınız spor, egzersiz veya eğlence aktiviteleri.

Son 7 günde yaptığınız şiddetli aktiviteleri düşünün. Şiddetli fiziksel aktiviteler zor fiziksel efor yapıldığını ve nefes almanın normalden çok daha fazla olduğu aktiviteleri ifade eder. Sadece herhangi bir zamanda en az 10 dakika yaptığınız bu aktiviteleri düşünün.

1. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız?

Haftada___gün

Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. → (3.soruya gidin.)

2. Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Orta dereceli aktivite orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün.

3.Geçen 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya çiftler tenis oyunu gibi orta dereceli fiziksel aktivitelerden yaptınız? Yürüme hariç.

Haftada___gün

Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. → (5.soruya gidin.)

4. Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5. Geçen 7 gün,bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

Haftada___gün

Yürümedim. → (7.soruya gidin.)

6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim

Son soru, geçen 7 günde hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7. Gecen 7 gün içerisinde,günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim

ÖZGEÇMİŞ

Unvanı / Adı Soyadı:

Doğum Tarihi / Yeri:

Öğrenim Durumu:

Derece	**Alan**	**Üniversite/Fakülte/Enstitü**	**Yıl**
Lisans			

İş Deneyimi

Görevi	**Kurum**	**Süre** (Başlangıç – Bitiş Yılı)

Yabancı Dili	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**Yabancı Dil Puanı (KPDS/ÜDS/…..)**
İngilizce				

BENZERLİK RAPORU

FAZLA KİLOLU VE OBEZ BİREYLERDE SU YÜKLEMESİNİN SERUM KOPEPTİN VE AKUAPORİN 2 DÜZEYLERİNE ETKİSİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%12	%10	%5	%4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
2	"Poster Presentations", Acta Physiologica, 2023 Yayın	%2
3	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	%1
4	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
5	acikerisim.sakarya.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
6	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<%1
7	dspace.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	Submitted to Eskisehir Osmangazi University Öğrenci Ödevi	<%1
	i-rep.emu.edu.tr:8080	