



T. C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ERİŞKİNLERDE PUTRESİN VE GALANİN SEVİYELERİNİN
OBEZ VE DİYABETİK OBEZ GRUPLARA BAĞLI DEĞİŞİMİNİN
SAPTANMASI**

Hanife Döne ÇİMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖRKMEZ

Gaziantep

2024



T. C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ERİŞKİNLERDE PUTRESİN VE GALANİN SEVİYELERİNİN
OBEZ VE DİYABETİK OBEZ GRUPLARA BAĞLI DEĞİŞİMİNİN
SAPTANMASI**

Hanife Döne ÇİMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖRKMEZ

Gaziantep

2024

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

ERİŞKİNLERDE PUTRESİN VE GALANİN SEVİYELERİNİN OBEZ VE
DİYABETİK OBEZ GRUPLARA BAĞLI DEĞİŞİMİNİN SAPTANMASI

HANİFE DÖNE ÇİMAN

Tez Savunma Tarihi: 24.06.2024

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖRKMEZ
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmzası

Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK

Doç. Dr. Ömer ERDOĞAN

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖRKMEZ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

24.06.2024

Hanife Döne ÇİMAN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenim sürecimde bilgi ve deneyimlerini her zaman paylaşan ve akademik olarak gelişmemi sağlayan çok kıymetli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖRKMEZ'e sonsuz teşekkür ederim.

Bu araştırmanın sonuçlanması ve değerlendirilmesi aşamalarında her zaman desteğini, fikirlerini ve tecrübelerini sunan Öğr. Gör. Demet KAHRAMAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitim ve çalışmam boyunca her zaman destek olan yüksek lisans arkadaşlarıma, özellikle bu çalışma aşamalarını beraber kat ettiğimiz değerli arkadaşım Feride KOCA'ya sonsuz teşekkür ederim.

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile desteğini eksik etmeyen değerli arkadaşım Efsane YAVUZ'a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında, hiçbir konuda desteklerini esirgemeyen Derya YILMAZ ve Göknur Tuba KILINÇ'a sonsuz teşekkür ederim.

Bu uzun ve zorlu sürecin her anında yanımda olan, bana destek olan ve benim için her türlü fedakarlığı yapan, desteklerini ve sevgilerini her zaman hissettiğim canım aileme ise en büyük teşekkürü ederim.

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından TF.YLT.23.28 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR VE SEMBOLLER	5
ŞEKİLLER LİSTESİ	6
TABLolar LİSTESİ	7
ÖZET	8
ABSTRACT	9
1. GİRİŞ	10
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. Obezite.....	12
2.1.1. Tanım.....	12
2.1.2. Tarihçe	12
2.1.3. Tanı ve sınıflandırma.....	15
2.1.4. Prevalans.....	17
2.1.5. Etyoloji ve patogeneze	18
2.1.5.1. Yaş ve cinsiyet	19
2.1.5.2. Sosyokültürel farklılıklar	20
2.1.5.3. Genetik faktörler	21
2.1.5.4. Doğum öncesi faktörler	23
2.1.5.5. Açlık ve tokluk sistemini etkileyen faktörler.....	23
2.1.5.6. Diyet ve beslenme alışkanlıkları	30
2.1.5.7. Hareketsizlik	33
2.1.5.8. Uyku düzeni	34
2.1.5.9. Sigara içme alışkanlığı.....	36
2.1.5.10. Virüsler	37
2.1.5.11. Hastalıklar	37
2.1.6. Obeziteye eşlik eden hastalıklar.....	39
2.1.6.1. Obezite ve tip 2 diyabet	39
2.1.6.2. Obezite ve kardiyovasküler hastalıklar.....	40
2.1.6.3. Obezite ve hipertansiyon	41
2.1.6.4. Obezite ve kanser	41
2.1.6.5. Obezite ve dislipidemi	41

2.1.6.6.	Obezite ve solunum hastalıkları	42
2.1.6.7.	Obezite ve infertilite	42
2.1.6.8.	Obezite ve kas-iskelet sistemi bozuklukları.....	43
2.1.6.9.	Obezite ve mortalite	43
2.1.7.	Obezite tedavisi.....	43
2.1.7.1.	Beslenme.....	44
2.1.7.2.	Fiziksel aktivite	45
2.1.7.3.	Farmakolojik tedavi.....	45
2.1.7.4.	Obezite cerrahisi.....	46
2.2.	Tip 2 Diyabet.....	47
2.3.	Putresin	51
2.4.	Galanin	54
1.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	57
2.5.	Hasta ve Kontrol Grupları Seçimi.....	57
2.5.1.	Çalışmaya dahil edilme kriterleri	57
2.5.2.	Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	57
2.6.	Değerlendirme kriterleri.....	58
2.7.	Katılımcıların Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi.....	58
2.7.1.	Materyallerin toplanması	58
2.7.2.	Biyokimyasal verilerin toplanması.....	58
2.7.3.	Serum putresin değerlerinin ölçümü	58
2.7.4.	Serum galanin değerlerinin ölçümü	60
2.8.	İstatistiksel Analiz	62
3.	BULGULAR	63
3.1.	Grupların Demografik Özellikleri.....	63
3.2.	Grupların Biyokimyasal Değerler Açısından Karşılaştırılması	64
3.3.	Grupların Putresin ve Galanin Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri .	66
3.4.	Serum Putresin Konsantrasyonlarının Değerlendirilmesi	68
3.5.	Serum Galanin Konsantrasyonlarının Değerlendirilmesi	70
4.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	73
	KAYNAKLAR.....	78
	EKLER	84

ÖZGEÇMİŞ.....	85
----------------------	-----------



KISALTMALAR VE SEMBOLLER

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BMH	Bazal metabolizma hızı
CDC	Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CKK	Kolesistokinin
DNA	Deoksiriboz nükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELİSA	Enzim bağlı immunosorbent ölçüm yöntemi
Gİ	Glisemik indeks
GLP-1	Glukagon benzeri peptid-1
GLUT4	Glukoz taşıyıcı tip 4
HbA1c	Glikolize hemoglobin
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
KAH	Koroner arter hastalığı
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OXM	Oksintomodulin
PKOS	Polikistik over sendromu
RNA	Ribonükleik asit
TEF	Besinlerin termik etkisi
TGA	Triaçilgliserol
VKİ	Vücut kütle indeksi
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Willendorf Venüs'ü	13
Şekil 2 Merkezi sinir sistemini etkileyen bazı sinyaller [36]	25
Şekil 3 Putresin yapısı [68].....	51
Şekil 4 Poliamin metabolik yolağı [73].....	53
Şekil 5 Galanin yapısı	55
Şekil 6 Putresin ortalama konsantrasyon değerleri	67
Şekil 7 Galanin ortalama konsantrasyon değerleri	68



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1 VKİ sınıflandırması [1]	15
Tablo 2 Hastalık Önleme Merkezi'ne göre yaşlara göre önerilen günlük uyku süreleri [33]	35
Tablo 3 Diyabet tanı kriterleri [65].....	49
Tablo 4 Galanın standart hazırlama tablosu	61
Tablo 5 Çalışma gruplarının demografik özellikleri	63
Tablo 6 Grupların biyokimyasal değerleri	65
Tablo 7 Grupların putresin ve galanın seviyeleri	66
Tablo 8 Obez, diyabetik obez ve kontrol grupları putresin konsantrasyonları	68
Tablo 9 Obez ve kontrol grupları putresin konsantrasyonları.....	69
Tablo 10 DM-obez ve kontrol grupları putresin konsantrasyonları	69
Tablo 11 Obez ve DM-obez grupları putresin konsantrasyonları	70
Tablo 12 Obez, diyabetik obez ve kontrol grupları galanın konsantrasyonları	70
Tablo 13 Obez ve kontrol grupları galanın konsantrasyonları	71
Tablo 14 DM-obez ve kontrol grupları galanın konsantrasyonları	71
Tablo 15 Obez ve DM-obez grupları galanın konsantrasyonları	72

ÖZET

ERİŞKİNLERDE PUTRESİN VE GALANİN SEVİYELERİNİN OBEZ VE DİYABETİK OBEZ GRUPLARA BAĞLI DEĞİŞİMİNİN SAPTANMASI

Hanife Döne ÇİMAN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖRKMEZ

04.06.2024, 89 sayfa

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanan obezite çeşitli sağlık risklerine sebep olan bir sağlık durumudur. Dünya genelinde obezite görülme sıklığının 1900'li yıllardan itibaren hızla artması sonucuyla DSÖ, obeziteyi evrensel bir salgın olarak tanımıştır. Obezitenin fizyolojik ve psikolojik olarak vücutta pek çok etkisi olmaktadır. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, kas-iskelet sistemi hastalıkları, kanser türleri gibi pek çok hastalıkla birlikte diyabet görülme riskini de arttırmaktadır. Diyabet de obezite gibi pek çok sağlık problemlerine yol açan, vücutta yeterince insülin üretilmemesi veya üretilen insülinin etkili bir şekilde kullanılamaması sonucu ortaya çıkan bir kronik hastalıktır. Obezite ve diyabetin vücut biyokimyası üzerinde de önemli etkileri olmakta, biyokimyasal yolların işleyişinde farklılıklara neden olabilmektedir. Vücutta sentezlenebilen biyomoleküllerden olan galanin adlı nöropeptid ve putresin adlı poliaminin, özellikle enerji metabolizması olmak üzere vücutta pek çok önemli görevi olduğu bilinmektedir. Yine bu biyomoleküllerin obezite ve diyabetle de ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Biz de bu çalışmamızda obez, diyabetik obez ve sağlıklı gruplarda serum putresin ve galanin düzeylerini karşılaştırmayı ve rutin biyokimyasal parametrelerle arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Çalışmada 25 obez, 25 diyabet tanısı almış obez ve 25 sağlıklı kontrol grubunda serum putresin ve galanin düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçülmüştür. Çalışma sonucunda serum putresin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla obez ve diyabetli obez gruplarında daha yüksek bulunmuştur. Serum galanin düzeyleri obez, diyabetli obez ve kontrol grupları için karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmuş ancak gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Sonuç olarak putresin ve galanin parametrelerinin obezite ve tip 2 diyabet gelişimiyle ilişkisi olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu ilişkinin daha detaylı incelenebilmesi ve ileride obezite tanı ve tedavisine katkı sağlayabilecek bir yöntem geliştirilebilmesi için bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Fazla kilo, Galanin, Obezite, Putresin, Tip 2 diyabet

ABSTRACT

DETERMINATION OF THE CHANGES IN PUTRESCINE AND GALANIN LEVELS IN ADULTS DEPENDING ON OBESE AND DIBETIC OBESE GROUPS

Hanife Döne ÇİMAN

Master's thesis, Department of Medical Biochemistry

Mustafa ÖRKMEZ

04.06.2024, 89 page

Obesity, defined by the World Health Organization (WHO) as abnormal or excessive fat accumulation, is a health condition that causes various health risks. As a result of the rapid increase in the prevalence of obesity worldwide since the 1900s, WHO has recognized obesity as a universal epidemic. Obesity has many physiological and psychological effects on the body. It also increases the risk of diabetes along with many diseases such as cardiovascular diseases, musculoskeletal system diseases, and cancer types. Diabetes is a chronic disease that causes many health problems such as obesity and occurs as a result of not producing enough insulin in the body or not being able to use the insulin produced effectively. Obesity and diabetes also have significant effects on body biochemistry and may cause differences in the functioning of biochemical pathways. It is known that neuropeptide galanin and polyamine putrescine, which are biomolecules that can be synthesized in the body, have many important functions in the body, especially in energy metabolism. Studies have also been conducted showing that these biomolecules are also associated with obesity and diabetes. In this study, we aimed to compare serum putrescine and galanin levels in obese, diabetic obese and healthy groups and to investigate the relationship between them and routine biochemical parameters. In the study, serum putrescine and galanin levels were measured by ELISA method in 25 obese, 25 obese people diagnosed with diabetes and 25 healthy control groups. As a result of the study, serum putrescine levels were found to be higher in the obese and diabetic obese groups compared to the control group. A significant difference was found when serum galanin levels were compared for the obese, obese with diabetes and control groups, but no significant result was found when the groups were compared among themselves. As a result, it was concluded that putrescine and galanin parameters may be related to the development of obesity and type 2 diabetes. More studies are needed on this subject to examine this relationship in more detail and to develop a method that can contribute to the diagnosis and treatment of obesity in the future.

Key words: Overweight, Galanin, Obesity, Putrescine, Type 2 diabetes

1. GİRİŞ

Aşırı kilo ve obezite, sağlık açısından risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Vücut kitle indeksinin (VKİ) 25'in üzerinde olması aşırı kilolu, 30'un üzerinde olması ise obez olarak değerlendirilmektedir. 2019 yılında, optimalin üzerindeki VKİ nedeniyle tahmini 5 milyon bulaşıcı olmayan hastalık (BOH) ölümü meydana gelmiştir [1].

Aşırı kilo ve obezite oranları yetişkinlerde ve çocuklarda artmaya devam etmektedir [1]. 1990'dan 2022'ye kadar, obeziteyle yaşayan 5-19 yaş arası çocuk ve ergenlerde obezite sıklığı küresel olarak %2'den %8'e dört kat artarken, obeziteyle yaşayan 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin yüzdesi 7'den %16'ya iki kat artmıştır. Bugün Güneydoğu Asya Bölgesi hariç her bölgede daha fazla insan zayıf kilolulardan daha fazla obezdır [1]. Bir zamanlar yalnızca yüksek gelirli ülkelerde görülen bir sorun olarak kabul edilirken, bugün bazı orta gelirli ülkeler dünya çapında aşırı kilo ve obezitenin en yaygın olduğu ülkeler arasında yer almaktadır [1].

Aşırı kilo ve obezite, dünya çapında ölümün önde gelen nedenleri olan kalp hastalığı ve felç gibi kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere bir dizi kronik hastalık için önemli risk faktörleridir. Aşırı kilolu olmak aynı zamanda diyabet ve körlük, uzun ampütasyonları ve diyalize ihtiyaç duyma gibi çeşitli sağlık durumlarına da yol açabilmektedir. Obezite ayrıca endometriyal, meme, yumurtalık, prostat, karaciğer, safra kesesi, böbrek ve kolon gibi bazı kanserlerle de ilişkilidir. Bu hastalıklara yakalanma riski VKİ artışı ile birlikte artmaktadır [1].

Tip 2 diyabet de obezitenin sebep olduğu hastalıklardan önemli bir tanesidir. Diyabet vücudun yeterli insülin sentezleyememesi veya insülinin etkili bir şekilde kullanılamaması sonucu oluşan otoimmün bir hastalıktır.

2014 yılında 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin %8,5'inde diyabet bulunmaktadır. Sadece 2019 yılında diyabet 1,5 milyon ölümün doğrudan sebebi olmuştur ve diyabete bağlı ölümlerin yüzde 48'i 70 yaşından önce meydana gelmiştir. Düşük-orta gelirli ülkelere diyabete bağlı ölüm oranı %13 artmıştır. Böbrek hastalığından kaynaklanan diğer 460.000 ölüm ise diyabetten kaynaklanmıştır ve yüksek kan şekeri, kardiyovasküler ölümlerin yaklaşık %20'sine neden olmaktadır [2, 3].

Tip 2 diyabette belirtiler hafif olabilir ve fark edilmesi uzun yıllar alabilmekte ve belirtiler aniden ortaya çıkabilmektedir. Genellikle diyabetin belirtileri çok susama, fazla idrara çıkma, bulanık görme, yorgunluk olmaktadır [3].

Diyabetle görülen yüksek kan şekeri olarak da adlandırılan hiperglisemi, kontrolsüz diyabetin yaygın bir etkisidir ve zamanla vücudun birçok sisteminde, özellikle sinirler ve kan damarlarında ciddi hasara yol açar ve pek çok sağlık sorunlarına sebep olabilmektedir [3].

Putresin, bütün ökaryotik ve prokaryotik hücrelerde bulunan, çürüten dokularda aminoasitlerden sentezlenen, çürümeye özgü kötü kokuyu veren, memelilerde her hücrede arjinin ve ornitin aminoasitleri kullanılarak sentezlenebilen bütan-1,4-diamin yapısında bir poliamindir. Çok sayıda çalışma polikasyonik yapıları nedeniyle poliaminlerin DNA, RNA, proteinler ve fosfolipitler dahil olmak üzere negatif yüklü biyomoleküllere kolayca bağlanabildiğini ve çoğu durumda bu makromoleküllerin işlevlerini modüle ettiğini göstermiştir. Putresinin ve diğer poliaminlerin DNA stabilizasyonu, translasyon, transkripsiyon, sinyal iletimi, iyon kanal fonksiyonu, hücre proliferasyonu ve farklılaşması, apoptoz veya hücre stres yanıtı gibi pek çok biyokimyasal ve hücresel süreçte rol oynadığı bilinmektedir [4, 5].

Galanin ise 29-30 aminoasit uzunluğunda bir nöropeptiddir, galanin benzeri peptid (GALP), galanin mesaj ilişkili peptid (GAMP), alarin ve galanin reseptörleriyle birlikte galaninerjik ailesini oluşturur. Bu nöropeptid bütün dokularda sentezlenmesine rağmen özellikle merkezi ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak bulunur ve çok çok sayıda fizyolojik aktivitede yer alır. Bir açlık hormonu olarak galanin, enerji metabolizmasını düzenleyip, iştahı uyarabilir; ayrıca galanin hipofiz bezi hormonlarının, insülin duyarlılığının ve acı eşiğinin düzenlenmesi, hormon ve insülin salınımı, üreme gibi pek çok metabolik yolakta etkindir [6, 7].

Obezite ve tip 2 diyabetin putresin ve galanin ile ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle biz de çalışmamızda sadece obez tanılı, tip 2 diyabet tanısı almış ve obez tanılı hasta grupları ile sağlıklı, normal kilolu bireylerde serum putresin ve galanin düzeylerini araştırarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Obezite insanlarda görülen yaygın bir patolojik süreçtir [8]. Artan prevalansı, yüksek ekonomik maliyetleri ve çeşitli sağlık problemlerine sebep olan bir halk sağlığı sorunudur [9]. Mevcut senaryoda obezite, dünya çapında artan hastalık ve ölüm riskini de içeren 21. yüzyılda hüküm süren en önemli küresel sağlık sonuçlarından biridir [10]. Obezite genetik ve çevresel faktörler nedeniyle yüzyıllardır varlığını sürdürmüş ve artık sağlık açısından ciddi sonuçlar doğuran bir salgın haline gelmiştir [8].

2.1.1.Tanım

Obezite dünya sağlık örgütü tarafından sağlığı bozabilecek, kalori alımı ve yakımı arasındaki dengesizliğin sebep olduğu aşırı yağ birikimiyle tanımlanan kronik ve karmaşık bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [1, 11]. Bu durum akut bir durum değildir, bir kişinin kilo alıp vermesi zaman almaktadır [11]. Obezite genel olarak vücut kütle indeksi (VKİ) ile sınıflandırılmaktadır. VKİ, kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanır (kg/m^2) [12]. Yüksek VKİ genel olarak yüksek vücut yağının göstergesidir [13].

2.1.2.Tarihçe

Obezite eski zamanlarda nadir görülse de uzun zamandır ortada olan bir durumdur [14]. Orta Çağ ve Rönesans boyunca obezite, bir zenginlik göstergesi olarak kabul edilmiştir (Rubenesk vücut tipi) [14]. Çağlar boyunca estetik yönden insan figürüne bakıldığında, obeziteye verilen değer ve kültürel önem, doğurganlığın anaerkil simgeleri veya ana tanrıça olarak kabul edilen, geçmişi 20000 yıl öncesine dayanan Taş Devri Avrupa'sının gizemli kadın heykelticiklerinde görülmektedir [8, 9, 14, 15]. En bilineni olan Willendorf Venüs'ü gibi bahsettiğimiz Paleolitik kadın figürinleri, Leroi-Gourhan'ın (1965) temsil ettikleri anatomik yapı hakkında bir teori geliştirdiği figürlerdir (Şekil 1) [8, 9, 14, 15]. Bu teori, figürlerin hepsinin vücut şekillerine dairesel biçimin hakim olduğu, dolgun hatlı, göğüs, karın ve kalçaların hipertrofik olduğu, belirgin göbeğe sahip olduğu şeklindedir [8, 9, 15]. O zaman toplumunda yaşayan avcı-toplayıcı kadınların yaygın olarak düşük VKİ'ye sahip olmasının kısırlığa yol açtığını düşünmesi ve Venüs'ü ideal

olan (ama ulaşılamayan) bir model olarak arzuladıkları düşünülmektedir [15]. Bugün, tarih öncesinden bu yana sanatta temsil edilen bu vücut tipinin, günümüz insanlarındaki mevcut obezite modellerine yakın olduğu görülmektedir [8, 15].



Şekil 1 Willendorf Venüs'ü

Yine Paleolitik Çağ'da obeziteyi inceleyen bir çalışmada 100 adet heykel incelenmiş ve bu heykellerin yarısının fazla kilolu veya obez olduğu görülmüştür [15].

Temel olarak vücutta yağ birikmesi; teknolojik gelişmeler ile değişen, besinlerin bulunabilirliği ile vücudun enerji harcaması, özellikle de gıda elde etmek için enerji harcanması arasındaki dengenin bozulmasıyla ortaya çıkan, uyumsuz bir fizyolojik enerji depolama sürecidir [9, 16]. Bu nedenle obezitenin hikayesi gıdanın geçmişiyle sıkı bir şekilde bağlantılıdır [9]. Veba ve kıtlığın olduğu tarih öncesi çağlarda doğal seçim, o zamanlarda sınırlı bulunan besinlerin en az miktarından en fazla yağı depolayan ve bunu uzun vadede tutumlu bir şekilde kullanabilen “hesaplı” genotipleri ödüllendirmiştir [9]. Bu mümkün olan en az miktarda besinden en fazla yağı depolama yeteneği yalnızca birey için değil, aynı zamanda türler için de yaşamla ölüm arasındaki farkı yaratmış olabilir, kolayca yağ depolayabilenler, ilk avcı ve toplayıcıların zorlu ortamında evrimsel bir avantaja sahiptir [9].

Yaklaşık 10.000 yıl önce, Neolitik Çağ'da tarımın keşfi ve hayvanların evcilleştirilmesi ile o zamana kadar avcılık ve toplayıcılığın getirdiği gıdanın sınırlı teminini yavaş yavaş azaltmıştır [9, 15]. İnsanoğlu, ziyafet ile kıtlık arasında çok az seçeneğin sunulduğu bir ortamda hayatta kalma mücadelesi veren bir tür olarak mütevazı başlangıcından beri yiyecek yetiştiremiyordu, avcı ve toplayıcı bir hayat sürdürmekteydi [9, 15]. Ancak çiftçilerden ve çobanlardan oluşan yeni toplum, gıda üretimi üzerindeki kontrolü geliştirip sonunda şehir devletleri ve imparatorlukların yolunu açarken, gıda temini kıt, düzensiz ve doğanın değişkenliklerine bağlı kalmaya devam etmiştir [9, 15]. Tarımsal yerleşimlerin avcı-toplayıcı kabilelerin yerini almaya başlamasıyla birlikte obezitenin daha yaygın hale geldiği düşünülebilir [15]. Her zaman egzersiz yapmaktan (avlanma ve toplayıcılık) çiftliklerde periyodik çalışmaya ve hareketsiz yaşam tarzına ve daha fazla yiyeceğe sahip olmaya geçiş, aşırı kiloya ve sonunda obeziteye yol açan pozitif enerjinin birikmesiyle enerji dengesizliğine yol açacaktır [15].

Daha ileriki zamanlarda, Bizans'ta yaşayan pek çok yazarın yazılarında obeziteden bahsedildiği görülmektedir. Obezitenin etiyolojisi, belirtileri ve tedavi yöntemlerinden bahseden yazarlar, obezite tedavisi için temel olarak kilo kaybı, diyet değişiklikleri (o zamanlar Bizans'ın konumu göz önüne alındığında da öngörülebileceği gibi özellikle Akdeniz diyeti), yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaçlar tavsiye etmiştir [15].

Yine Orta Çağ Avrupa'sında yaşayan kişilerden obezitenin örnekleri görülmeye devam edilmiştir (Martin Luther, Peter Paul Rubens'in bazı portreleri, 8. Henry'nin portresi gibi) [9, 15].

On sekizinci yüzyıldaki teknolojik gelişmeler ile birlikte tarımdaki kademeli gelişmelerden sonra yiyecek tedarikinde artış gerçekleşmiştir ve şeker, karbonhidrat ve yağ ağırlıklı bir diyetle geçişi başlatmıştır [9, 15]. Tam da halk sağlığı tedbirlerinin bu dönemde uygulamaya konulmaya başlanmasıyla birlikte gıdanın mevcut miktarı, kalitesi ve çeşitliliğindeki kademeli artış, insanların ortalama ömrünün uzamasına olanak sağlamıştır [9]. Daha gelişmiş ve sağlıklı insanlar ekonomik büyümeyi hızlandırmış, bu da iş yükünün azalmasına ve boş zamanın artmasına neden olmuştur [9, 15]. Ayrıca ulaşımın da yürümeden ziyade atlı araçlar, trenler, arabalarla sağlanmaya başlanması sedanter yaşamı getirmiştir [8, 15]. Dolayısıyla, fiziksel aktivitenin azalmasıyla birlikte bol bulunan gıdaya erişimin kolaylaşması, İkinci Dünya Savaşından bu yana fazla kilolu ve obez sayısının artışının sebebi olmuştur [9, 16]. Bir zamanlar yaşamı yolu tesadüfen

kesişen bitkilere ve av hayvanlarına bağlı olan aç avcı ve toplayıcılar, bugün, dünyanın her yerinden gelen sonsuz yiyecek çeşitlerine, bunlara ulaşmak için sadece buzdolabı veya süpermarkete kadar yürüyerek ulaşabilmektedir [9].

2.1.3.Tanı ve sınıflandırma

Obezite, sağlığı bozacak derecede anormal yağ birikimi olarak tanımlanabilmektedir [12, 17, 18]. Genç yetişkinlerde vücut yağının normal seviyeleri erkeklerde vücut ağırlığının %12-20'si ve kadınlarda vücut ağırlığının %20-30'u olarak kabul edilirken, erkeklerde vücut ağırlığının > %25'i ve kadınlarda vücut ağırlığının > %33'ü üzerinde olması obez olarak kabul edilir [18].

Vücuttaki yağı ölçmek zor ve pahalı olmakla birlikte rutin klinik kullanımda tercih edilebilecek çeşitli vücut ölçüm yöntemleri bulunmaktadır [18, 19]. Bel çevresi, merkezi ve periferik yağ kütlesi gibi diğer yöntemler de obezite ölçümünde kullanılmaktadır ancak şu anda obezitenin sınıflandırılmasında uluslararası olarak da kabul edilmiş VKİ kullanılmaktadır [1, 12, 18-20]. VKİ kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine (kg/m^2) bölünmesi ile hesaplanmaktadır [1, 10, 12, 18-20]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) de dahil olmak üzere pek çok resmi kuruluş ve sağlık kuruluşlarının ortak görüşüne göre 18,5-24,99 kg/m^2 arası normal kilo, 25-29,99 kg/m^2 arası fazla kilo, ≥ 30 üstü ise obez olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1) [1, 10, 18, 20]. 30 kg/m^2 üzeri için de yine yarı bir sınıflandırma yapılmaktadır [1, 10, 18]. Hem yüksek hem de düşük VKİ, kronik hastalık ve ölüm riskinin artmasıyla ilişkili bulunmaktadır [17, 19, 20]. Ayrıca VKİ'nin artışıyla kanser riski ve kardiyovasküler hastalıklar arasında da bir korelasyon olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir [20].

Tablo 1 VKİ sınıflandırması [1]

VKİ	Durum
$\leq 18,5$	Normalden zayıf
18,5-24,9	Normal

25-29,9	Fazla kilolu
30-34,9	1. derece obez
35-39,9	2. derece obez
≥ 40	3. derece obez (morbid obez)

Ancak VKİ, vücut ağırlığının yağ oranı veya yağın dağılımı gibi aşırı kilonun sağlık risklerini etkileyen vücut kompozisyonu hakkında kesin bir fikir vermemektedir [12, 17, 20]. Vücut kitle indeksi toplam vücut yağının tahmininde kullanılan bir ölçektir ve bel çevresi gibi yapılabilecek ek ölçümler obezite tanısında yardımcı olmaktadır [1, 20]. VKİ'nin vücut yağı ile korelasyonu oldukça yüksek olmasına rağmen yüksek VKİ'ye sahip olmasına rağmen normal vücut yağ yüzdesine sahip olabilen sporcular gibi istisnai durumlar bulunmaktadır [18-20]. Yine yaşlanma ile vücut yağ yüzdesinin artması ile ileri yaşlarda VKİ ölçümünün güvenilirliği azalmaktadır [20]. Ayrıca aşırı vücut ağırlığıyla ilişkili morbiditenin de benzer VKİ'ye sahip ve farklı etnik kökene sahip kişiler arasında farklılık gösterdiği gösterilmiştir [20]. Yüksek VKİ değerleri yüksek sağlık riski ve ölüm oranlarıyla ilişkilendirilmesine rağmen çeşitli çalışmalar, VKİ ile karşılaştırıldığında, merkezi obezite ölçümlerinin (bel çevresi, bel:kalça oranı ve bel:boy oranı dahil) visseral yağlanmayı, kardiyometabolik hastalığı ve mortaliteyi öngörmeye daha iyi olduğunu ileri sürmektedir [17, 19]. VKİ değer aralıkları yaygın olarak, hasta yönetimine rehberlik etmek için kullanılmaktadır [19].

Bel çevresi ölçümü, başlangıçta sağlığın geliştirilmesinde kullanılmak üzere daha basit bir ölçüm yöntemi ve potansiyel olarak VKİ'den daha iyi bir sağlık riski göstergesi olarak geliştirilmiştir [19]. Tek başına bel çevresi, toplam yağ oranı ve iç organ çevresindeki yağlanma ile hastalık riskleri hakkında daha iyi bir tahmin sağlamaktadır [19]. Karın çevresinde yağ artışı olan veya büyük kas gruplarında azalma bulunan kişilerin bel çevresi kalçalara göre daha geniş olma eğilimindedir [19]. Beli geniş olan insanların, normal VKİ aralıklarında olmalarına rağmen metabolik sendrom, diyabet,

hipertansiyonun yanı sıra nefes darlığı ve düşük yaşam kalitesi de dahil olmak üzere çeşitli hastalık riskleriyle daha çok karşı karşıya olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [19].

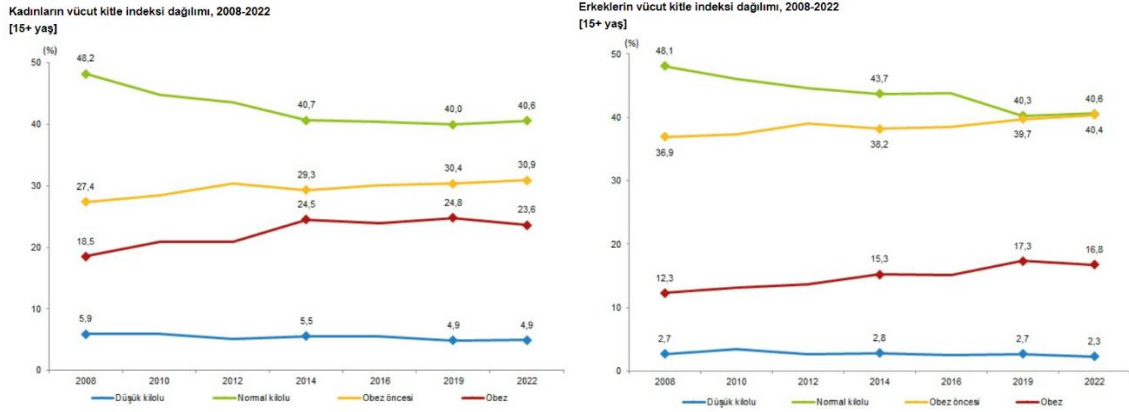
Bel-kalça oranı, visseral yağlanmayı gösteren bir yöntemdir. Bel çevresinin kalça çevresine oranlanması ile bulunur. Bel-kalça oranı, artan ölüm riski, kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet ile ilişkilendirilmiştir. DSÖ, bel-kalça oranının kadınlar için $<0,8$, erkeklerden için <1 olmasını önermektedir [10, 20].

Özellikle çocuklarda boy ve kilo ölçümleri, büyüme ve gelişme değerleri hesaplanarak, yaş ve cinsiyete göre standartlaştırılmıştır [1, 17, 18, 20]. 2-20 yaş arasında yaş ve cinsiyete göre 85-94 persentil arası fazla kilolu, 95 persentil ve üzeri ise obez olarak sınıflandırılmaktadır [21].

2.1.4.Prevalans

DSÖ'ye göre 1990 yılından günümüze obezite prevalansı yetişkinlerde 2 katına çıkmış, çocuk ve adolesanlarda ise artış 4 katına ulaşmıştır [1, 12]. 2022 yılında yetişkinlerin %43'ü fazla kilolu olurken, dünya genelinde 2,5 milyar fazla kilolu insan bulunmakta, bu sayının 1 milyarını obezler oluşturmaktadır [1, 21]. Bu sayının 2030 yılında 3 milyara ulaşması beklenmektedir [21]. Yine çocuklarda 5 yaş altı çocuklarda 37 milyon obez çocuk bulunmaktadır [1]. 5-19 yaş arasında ise 390 milyon kişi fazla kiloluyken, 160 milyon obez çocuk ve adolesan bulunmaktadır [1].

Obezite prevalansındaki bu artış gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında fark etmeyip her ülkede obezite sıklığı artmaktadır [12]. Türkiye'de de son 20 yılda fazla kilo/obezite görülme prevalansı hem yetişkinlerde hem de çocuklarda önemli derecede artmıştır [12]. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2022 yılı verilerine göre 15 yaş ve üzeri kişilerin % 36'sının fazla kilolu, %20'sinin ise obez olduğu görülmüştür [22]. Cinsiyete göre obezite oranı incelendiğinde, kadınların %30,9'unun fazla kilolu, %23,6'sının obez, erkeklerin ise %40,4'ünün fazla kilolu ve %16,8'inin obez olduğu görülmüştür (Şekil 2) [22].



Şekil 2 TÜİK 2008-2022 kadın ve erkeklerin VKİ dağılımı (18+ yaş) [22]

2.1.5.Etyoloji ve patogenezi

Açıkçası, obezitenin patogenezi, basit bir mevcut gıda değişiminden ve onu elde etmek için harcanan çabadan daha karmaşıktır [9]. Diyet ve egzersizin ötesinde farklı faktörler obeziteyi etkiler ve kötü beslenme ve sınırlı egzersizin sonuçlarını, olabileceğinden çok daha kötü hale getirebilir [9].

Günümüz teknolojisiyle obezitenin etyopatogenezinin karmaşık bir olgu olarak değerlendirebiliyoruz [1, 8]. Vücudun enerji harcama yeteneğinin üzerinde kalori alımı, fazla kaloringin yağ dokusunda depolanmasının anahtarı olsa da, obezite, pozitif enerji dengesi durumunu meydana getirmek için çoklu biyolojik, çevresel ve davranışsal obezojenik faktörlerin etkileşime girdiği heterojen bir hastalıktır [1, 23]. Enerji dengesi; enerji alımı, enerji harcaması ve enerji depolanmasından oluşur ve enerji homeostazisinin düzenlenmesi nörobiyoloji, klasik endokrinoloji ve metabolizmayı kapsayan bir alandır. [14, 23, 24]. Enerji, protein, karbonhidrat, yağ ve alkol gibi kalori içeren besinlerin alımı yoluyla elde edilir [14, 23]. Enerji 3 metabolik süreç yoluyla harcanır: bazal metabolizma hızı (BMH), gıdanın termik etkisi (TEF) ve fiziksel aktivitenin neden olduğu enerji harcaması [14, 23]. BMH, vücudun istirahat halindeki metabolik faaliyetler için kullandığı enerji miktarını belirler ve vücut ağırlığına, özellikle de yağsız kütleye bağlıdır [23]. TEF (toplam kalori alımının %8-10'u), yutulan gıdanın sindirilmesi ve metabolize edilmesi için kullanılan enerjiyi temsil eder [23]. Fiziksel aktivite yoluyla harcanan enerji, söz konusu aktivitenin enerji maliyetine ek olarak fiziksel aktivitenin süresiyle de orantılı olduğundan, enerji harcamasının en değişken bileşenidir [23].

Kararlı enerji homeostazisi, enerji alımı enerji harcamasına eşit olduğunda elde edilir, böylece sabit bir vücut ağırlığı elde edilir [23, 24]. Belirli bir zaman diliminde enerji alımı ve enerji harcaması eşit olmadığında vücut ağırlığında değişiklikler meydana gelir [23, 24]. Böylece, enerji harcamasından fazla enerji alımı, pozitif bir enerji dengesi durumu yaratarak, ağırlıklı olarak yağ kütlesi olmak üzere vücut ağırlığında artışa yol açar [23, 24]. Dolayısıyla vücut ağırlığını etkileyen biyolojik, çevresel veya davranışsal faktörler bunu enerji alımını veya harcamasını değiştirerek yapar [23]. Ancak bu faktörler kişiden kişiye farklı şekilde etkili olmaktadır.

2.1.5.1.Yaş ve cinsiyet

İspanya'da yaşayan yetişkinlerde yapılan çalışmaların neredeyse tamamında obezite prevalansı erkek grupta daha yüksek bulunmuştur ve yaş ilerledikçe prevalansta da artış görülmüştür [25]. Amerika'da yapılan bir araştırmada ise erkeklerde fazla kiloluluk oranı daha yüksekken, kadınlarda obezite oranının daha yüksek olduğu görülmüştür [15, 16, 23, 26, 27]. Kilo indeksleri ve obezite prevalansı hem erkeklerde hem de kadınlarda yaşla birlikte artmakta ve özellikle 60 yaş civarında maksimuma ulaşmaktadır [16, 25, 27, 28]. Kadınlarda menopozun da bu kilo artışı ile ilgisi olduğu görülmüştür [23, 29]. Menopoz öncesi kadınlara kıyasla 50 yaşın üzerindeki menopoz sonrası Amerikalı kadınlar arasında obezite prevalansının daha yüksek olduğu rapor edilmiş, menopoz sonrası kadınların tahminen %48'inin fazla kilolu olduğu ve bunların %25'inden fazlasının obeziteye sahip olduğu raporlanmıştır [23]. Menopozun, yağsız kütlede azalma ve yağ kütlelerinde artış gibi vücut kompozisyonundaki değişikliklerle ilişkili olduğu bilinmektedir ve bu yağsız vücut ağırlığı kaybının, enerji harcamasını azaltarak kilo alımını tetiklediği düşünülmektedir [23].

Genel olarak ev için alışveriş ve yemek pişirme sorumluluğu kadınların elindedir ve toplumda, uygun vücut şekli ve ağırlığıyla ilgili kadınlara karşı daha kısıtlayıcı normlar bulunmaktadır [30]. Yapılan çalışmalarda kadınların genel olarak sağlıklı beslenmeye daha dikkat ettiği görülmüştür [30]. Sanayileşme sonrası toplumlarda ideal kadın bedeni zayıflık ve daha ince vücut hatları ile karakterize edilir ve Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan araştırmalar, kadınların vücut ağırlığından ve şeklinden daha az memnun olduklarını, kilo vermek için daha sık diyet yaptıklarını ve yeme bozukluklarının görülme sıklığının erkeklere göre oldukça yüksek olduğunu belgelemiştir [30].

2.1.5.2.Sosyokültürel farklılıklar

Son birkaç on yılda obezite prevalansındaki artışın tüm yaş ve ırk gruplarında arttığı yapılan çalışmalarla belgelenmiştir [16, 28]. Obezite prevalansındaki artışlar tüm ırk ve cinsiyet gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen kadınlarda obezite oranlarındaki artış en fazla Afrikalı-Amerikalı kadınlarda görülmüş, bunu Hispanik kadınlar ve ardından beyaz kadınlar izlemiştir [16, 28]. Erkeklerde de benzer sonuçlar gözlenmiştir [16, 28]. Hem çocuklar hem de ergenler arasında obezite prevalansı, hem erkeklerde hem de kadınlarda beyaz ırka kıyasla Afrikalı-Amerikalılarda ve Meksikalı Amerikalılarda daha yüksek bulunmuştur [16, 27, 28]. Obezite görülme sıklığı en çok siyahi yetişkinlerde görülürken bu grubu sırasıyla beyaz, Asyalı ve Hispanik yetişkinler takip etmektedir [23, 27]. Yapılan çalışmalarda genel olarak Amerika'da yaşayan Asyalılarda obezite görülme sıklığı normalden daha düşük bulunmuştur [27]. Ancak bitki bazlı, daha sağlıklı olan bir diyetten Batılı tarzda daha işlenmiş, yüksek kalorili ve yüksek yağ içerikli bir diyetle geçilmesi, daha sedanter bir yaşam tarzının benimsenmesi sonucunda Çin'de de obezite gelişiminin arttığı görülmüştür [15].

Bu farklılıklar daha çok kültür nedeniyle oluşmaktadır (örneğin beyaz kadınlar Hispanik veya siyahi kadınlara kıyasla daha çok vücut memnuniyetsizliği yaşarlar) [15, 23, 27, 31]. Yeme alışkanlıkları, sigara içme düzeyi, içki kullanma ve anne sütü ile beslenme süresi, fazla kilo ve zayıflık ile ilgili toplum görüşleri etnik gruplara göre değişebilmektedir ve bütün bu faktörler obezite gelişimi ile ilişkili bulunan etmenlerdir [15, 31].

Çok sayıda çalışma, düşük sosyoekonomik konumun sanayileşme sonrası toplumlarda obezite ve sağlıksız beslenme alışkanlıklarının daha yaygın olduğunu göstermiştir [26, 30, 31]. Sosyoekonomik konum, bireylerin ve grupların toplum yapısı içinde hangi konum(lar)da bulunduğunu etkileyen sosyal ve ekonomik faktörler olarak tanımlanabilir [23, 30]. Genel olarak eğitim, gelir ve meslek açısından ölçülür ve her farklı grup sosyoekonomik konumun farklı bir boyutunu yansıtır [23, 30]. Sosyoekonomik konum arasındaki farklılıklar uzun süredir incelenmektedir ve sosyoekonomik açıdan avantajlı bireylerin daha iyi sağlığa sahip olduğuna dair çok sayıda kanıt mevcuttur [30]. Temel olarak sosyoekonomik konumu yüksek kişilerin sağlığa zarar veren etmenlere daha az maruz kaldığı, sağlığı iyileştirici olanaklara daha rahat ulaşabilmesinin belirleyici unsurlar olduğu düşünülmektedir [30]. Sonuç olarak obezite prevalansı sosyoekonomik açıdan en dezavantajlı grupta daha fazla görülmektedir [25, 31]. Ve yapılan istatistiklerde

azınlık grupların genel olarak daha düşük gelir düzeylerine, daha düşük eğitim seviyelerine, genelde daha düşük sosyoekonomik düzeye sahip olduğu görülmüştür [27, 31, 32].

Gelir ve eğitim gibi bireysel faktörler obezitede gözlenen ırksal/etnik farklılıkların bazılarını açıklasa da çok sayıda bireysel özellik sabit tutulduktan sonra bile büyük farklılıkların devam ettiği görülmektedir [32]. Farklı ülkeye göç etmiş grupların belli bölgelerde ikamet etmesi ve bu bölgelerin genelde daha yoksul kısımlarda yer almasının da obeziteyle ilişkisi olduğu düşünülmektedir [31, 32]. ABD’de ve Birleşik Krallık’ta yapılan araştırmalar, kaldırımların, parkların ve eğlence tesislerinin mevcudiyeti ve erişilebilirliği ile yiyecek seçimi ve maliyeti gibi topluluk düzeyindeki özelliklerin, bireysel özelliklerden bağımsız olarak obezite ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir [31, 32]. Yine Birleşik Krallık’ta yaşayan farklı etnik kökenli gruplarda yapılan bir çalışmada gerçekleşen göçün, yaşam tarzı davranışlarında, tutumlarda veya sosyoekonomik konumda değişikliklere yol açabileceği ve bunun da daha sonra vücut ağırlığında değişikliklere yol açabileceği düşünülmüştür [31]. Yine farklı etnik gruplarda göçün obezite ve diyabet üzerindeki etkisini inceleyen uluslararası bir literatür taramasında, göçmen gruplarda, doğdukları ülkede yaşayanlara kıyasla daha yüksek obezite düzeylerine dair kanıtlar bulmuştur [31]. Çalışma, göç ile artan obezite arasındaki ilişkide çevresel faktörlerin (örneğin beslenme ve yaşam tarzı davranışları ve kentleşme) önemli bir role sahip olduğu sonucuna varmıştır [31].

2.1.5.3.Genetik faktörler

Obezitenin aileden geçme eğiliminde olduğuna dair sıklıkla yapılan gözlem artık hem moleküler genetik hem de genetik epidemiyoloji tarafından desteklenmektedir [21, 24]. Moleküler genetik araştırmalardan elde edilen sonuçlar, aşırı obezitenin bazı genetik mutasyonlarla ilişkili olduğunu göstermektedir [14, 21, 24]. Vakaların büyük çoğunluğunda, vücut yağlanması, enerji alımı, enerji harcanması ve depolanması (kalorilerin yağ, glikojen ve proteinlerde depolanması) süreçlerini etkileyen çok sayıda genin dahil olduğu varsayılmaktadır [21, 24]. Bazı genlerdeki varyantların, açlığı ve gıda alımını artırarak obeziteye katkıda bulunabildiği düşünülmektedir [24, 33]. Ancak bu etkileşimin, tüm morbid obez bireylerden ($VKİ \geq 40$) yalnızca %3-5’i için geçerli olduğu gösterilmiştir [14, 24]. Yine Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)’ne göre insan popülasyonundaki genetik değişimler obezite salgınının nedeni olamayacak

kadar yavaş gerçekleşmektedir [21, 33]. Son zamanlarda aşırı kilo ve obezitede görülen artışın temel sebebi ise genlerden daha ziyade, ne kadar yediğimizi ve ne kadar aktif olduğumuzu etkileyen fiziksel, sosyal, politik ve ekonomik çevresel değişimlerdir [21].

Obezitenin kalıtsallığı, yani obezitedeki popülasyon varyasyonunun genetik aktarımla açıklanabilen kısmı, çok sayıda ikiz, evlat edinme ve aile araştırmasında dikkate alınmıştır [21, 24]. Tek yumurta veya çift yumurta ikizleriyle yapılan çalışmalarda, farklı yetiştirilme koşulları da göz önüne alındığında ikizlerdeki VKİ benzerliğinin %70 olduğu görülmüştür [14, 21, 24]. Bu sonuçların yorumlanması konusunda tartışmalar vardır ve bazıları bunları obezitenin etiyolojisinde genetik faktörlerin rolüne dair güçlü bir kanıt olarak görmektedir [24]. Bazıları ise genetiğin obezite varyansının yaklaşık üçte birini oluşturduğunu ve yaşam tarzındaki değişikliklerin varyansın büyük bölümünü etkilediği sonucuna varmaktadır [21, 24].

Yine ailede obezite varlığının obezite yatkınlığını artırması konusunda yapılan çalışmalarda, aile obez bir bireyin varlığının normale göre obezite gelişme ihtimalini iki katı artırdığını göstermiştir [24, 25]. Ancak bu etkinin obezitenin şiddetiyle ilişkili olduğu görülmüştür [24]. Örneğin yakınların VKİ'sinin yükselmesiyle ailede obezite görülme riskinin 5 katına kadar artabileceğini göstermiştir [8, 24, 25]. Sonuçlar aynı zamanda obez olma riskinin tamamen genetik faktörlerden kaynaklanmadığını, çalışmaya katılan katılımcıların birlikte yaşadıkları eşlerinde de obezite riskinin arttığını ortaya koymuştur [24]. Özellikle bu son sonuç, bir fenotipin diyet veya fiziksel aktivite seviyeleri gibi çevresel değişikliklere tepkisinin bireyin genotipine bağlı olduğu karmaşık bir genotip-çevre etkileşimini ortaya koymaktadır [21, 24, 25].

Sonuç olarak, genotipin obezitenin etiyolojisi üzerindeki etkisi ne olursa olsun, özellikle obezogenik bir ortamın varlığında genetik olmayan çevresel faktörler tarafından obezite görülme sıklığı zayıflayabilir veya şiddetlenebilir [21, 24]. Aslında bu durum yalnızca obeziteye neden olan genlerle obeziteye yatkın olan genler arasında ayırım yapılmasının önemini vurgulamaktadır. Yapılan çalışmalarda daha çok obeziteye neden olan genlerin çalışıldığı düşünüldüğünde, obezite gelişme riskine daha açık olan genlere çevresel faktörlerin ne denli ve nasıl etki edebileceği daha detaylı şekilde ele alınmalıdır [21, 24].

2.1.5.4.Doğum öncesi faktörler

Çok sayıda kanıt, fetal ve neonatal yaşam sırasında çevresel ve beslenmeye maruz kalmanın, önemli organların yapısını ve işlevini kalıcı olarak etkileyebileceğini ve böylece obezite gibi kronik metabolik hastalıklara yatkınlığı etkileyebileceğini göstermektedir [8, 21, 23-25]. Bu etkinin faktörlerin genleri etkileyişinden değil, rahimde veya yaşamın ilerleyen dönemlerinde genlerin ifade edilme şeklinin değişmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir [24]. Örneğin, hamilelik öncesi yüksek VKİ ve gebelikte aşırı kilo alımı, çocuğun gelecekteki vücut kompozisyonunu etkileyebilir ve aslında gelecekteki obezitenin habercisi olabilmektedir [21, 23, 25]. Yine çok düşük veya yüksek doğum ağırlığı ile çocukluk çağı fazla kilo alımı ile yüksek korelasyon gösterdiği görülmüştür [21, 24, 25]. Ayrıca özellikle insülin bağımlı, gestasyonel diyabetin, çocuklukta aşırı kilo alımı ile ilişkili olduğu görülmüştür [21, 23-25]. Benzer şekilde gebelikte sigara kullanımının da ileri yaşta çocuğun kilo artışına yatkınlığını artırdığı görülmüştür [21, 23, 25]. Yine doğum şeklinin de çocuğun ileriki yaştaki kilo alımının artmasıyla ilişkili olduğu, sezaryen doğum ile çocukluk adipozitesi arasında pozitif bir ilişki olduğu; sezaryen doğum ile yetişkinlikte yüksek VKİ'nin yüksek bir korelasyon gösterdiği yapılan çalışmalarda ortaya koyulmuştur [23].

Bu sonuçlar gen-çevre etkileşimlerinin düşünüldüğünden daha da önce, rahimde başladığını, doğum kilosunun da ileride obezite gelişme riskiyle ilişkili olduğunu göstermektedir [24, 25]. Altta yatan metabolik süreçler oldukça çeşitli olsa da temel olarak enerji dengesinin ve vücut ağırlığının gelecekteki düzenlenmesinin etkilendiği görülmektedir [8, 24].

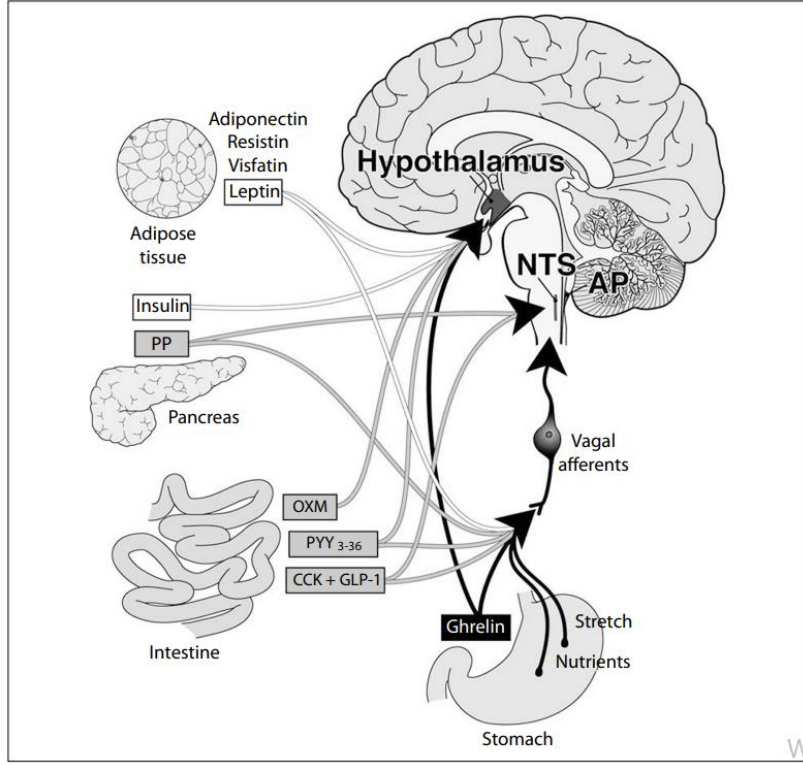
Yine doğum sonrası bebeğin ilk haftalarda hızlıca fazla kilo almasının da ileriki yaşlarda obezite görülme riskini artırdığına yönelik bulgular, yapılan çalışmalarla bulunmuştur [21]. Ayrıca doğum sonrası en az 1 yıl anne sütü ile beslenmenin bebekte ileriki dönemlerde obezite görülme riskini azaltabileceği görülmüştür ve hem bebeğe hem de anneye olan faydalarından dolayı yenidoğan bebeklerde anne sütü ile beslenme önerilmektedir [21, 25].

2.1.5.5.Açlık ve tokluk sistemini etkileyen faktörler

Vücut ağırlığının düzenlenmesi davranışsal, endokrin ve otonom sinyaller ile merkezi sinir sistemi (MSS) ile, özellikle de hipotalamus ile sağlanır [23, 34]. Merkezi sinir

sisteminin yanında karaciğer, pankreas, adipoz doku, mide ve kaslar gibi organlar enerji metabolizmasının düzenlenmesine katılır (Şekil 3) [23, 34]. Enerji tüketimi, enerji harcaması ve besin metabolizması bu sinyaller ile düzenlenir [23, 34]. Özellikle hipotalamus ve beyin sapı nöral, besinsel veya hormonal olabilen periferik sinyallerin yorumlanmasında ve bu sinyallere sempatik ve parasempatik sinir sisteminin aktivasyonu, gastrik fonksiyon ve hormon salgılanmasının düzenlenmesi yanıtları ile açlık, tokluk ve doyumluğu düzenlemede önemli bir rol oynar [23, 34, 35]. Sinyal üretmedeki veya bu sinyallerin beyin tarafından yorumlanmasındaki bozuklukların, yeme bozukluklarının ortaya çıkmasının yanı sıra obezite için de bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir [34].

Bu sinyaller temel olarak kısa ve uzun süreli olarak ikiye ayrılabilirler [35, 36]. Uzun süreli periferik sinyaller yağ dokusunun boyutu hakkında bilgi aktarırlar, adipositlerden salgılanan doyumluk hormonu leptin ve pankreastan salgılanan insülin bu sinyallerdir [34-36]. Genel olarak plazma seviyeleri, vücut yağı ile orantılı düzeyde bulunur [35]. Kısa süreli sinyaller, beslenme ve açlığa yanıt olarak enteroendokrin hücrelerden salgılanan bir dizi peptid hormonunun salınması yoluyla enerji homeostazisini düzenlerler [34, 35]. Ghrelin, motilin gibi mide hormonları ayrıca kolesistokinin, peptid-YY, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gibi hormonlar kısa süreli sinyallerdendir [34-36]. Enteroendokrin hücreler bağırsak lümenindeki besin içeriğini algılar ve bağırsaktan türetilen hormonların salınımını düzenlerler [34]. Hepatik portal vene salındıktan sonra bu hormonlar sistemik dolaşıma yayılır [34]. Kısa ve uzun süreli sinyaller doğrudan kan dolaşımı yoluyla veya vagal sinir ile beyni aktive edebilmektedir [34, 35]. Vagus siniri ayrıca mideye giren besinlerin yarattığı şişkinliğe yanıt olarak tokluk sinyali üretir [34, 35]. Yapılan çalışmalarda obez farelerde aşırı gıda tüketimine karşı vagus sinirinin şişkinliğe karşı azalmış bir sinyal üretimi gerçekleştirdiği gözlemlenmiştir [35].



Şekil 2 Merkezi sinir sistemini etkileyen bazı sinyaller [36]

2.1.5.5.a. Leptin

Leptin, ilk yapılan çalışmalarda obez geninin bir ürünü olarak tanımlanmış daha sonra Yunanca zayıf (leptos) kelimesinden türetilerek adlandırılmış, özellikle beyaz adipoz doku tarafından sentezlenen ve vücut yağ kütlesiyle orantılı olarak salgılanan bir adipozittir [34, 37-39]. Doğrudan beyinle iletişim kurar, beyne yağ depo düzeyi hakkında bilgi verir ve ağırlıklı olarak hipotalamusta etki eder [34, 39]. Besin alımı, toplam vücut yağı ve insülin gibi hormonlar leptin salgılanmasını düzenlemektedir [34, 37, 39]. 24 saat boyunca yüksek yağlı diyet uygulanmasına bağlı olarak glikoz metabolizmasında meydana gelen değişiklikler, insan dolaşımındaki azalmış leptin seviyesini açıklamaktadır ve dolayısıyla yüksek yağlı diyetin kilo alımını ve obeziteyi teşvik etmesine katkıda bulunmaktadır [37]. Yüksek enerji tüketimi sırasında dolaşımda gözlenen leptin seviyesinin azalması açlıkla ilişkilendirilmektedir [37].

Leptin gıda alımını, vücut kütlesini, üreme fonksiyonunu düzenler ve fetal büyüme, proinflatuar immün yanıtlar, anjiyogenez ve lipolizde hayati bir rol oynar [14, 34, 37,

39]. Yapılan çalışmalar, leptinin, enerji alımını azaltmak için iştah uyarıcıları (oreksijenik) tarafından aktive edilen nöral yolları inhibe edebildiğini ve iştahı bastırmak için anoreksijenik tarafından hedeflenen yolları aktive edebildiğini göstermiştir [34, 37].

Yapılan çalışmalarda leptin sinyalinin etkilenmesinin şiddetli obeziteye yol açabileceği bulunmuştur [37]. Leptin, obez bireylerin yağ dokusunda gen düzeyinde aşırı eksprese edilir ve obezite ile leptinin etkilerinin bozulduğu ve leptin direncine sebep olduğu görülmüştür [37, 39]. Fazla leptin salgılanması vücut kütlelerinin azalmasına karşı direnç oluşumuyla birlikte gerçekleşir [37]. Leptin eksikliği olan hayvanlarda besin alımının arttığı, enerji harcamasının azaldığı ve şiddetli obezite geliştiği görülmüştür [34].

Konjenital leptin eksikliği olan kemirgenlere ve insanlara leptin verilmesinin, gıda alımını azaltarak obeziteyi giderdiği görülmüştür [14, 34, 37]. Ancak leptin direnci olan obezlerde leptin takviyesinin etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [14, 39]. Bariatrik cerrahi sonrası, diyet ile enerji alımının kısıtlanması ve egzersiz ile birlikte leptin seviyelerinin düştüğü ve bu düşüşün istatistiksel olarak kilo vermeyle ilişkili olduğu bulunmuştur [34].

2.1.5.5.b.İnsülin

İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarının β hücreleri tarafından sentezlenen, polipeptid yapıda bir hormondur. Vücutta dolaşımdaki glukoz ve yağ asitleri miktarını azaltır, glikojen, triaçilgliserol (TGA) sentezini artırır ve protein sentezini uyarır. Sentezlenmesini dolaşımdaki glukoz ve amino asit düzeyleri, sekretin, epinefrin gibi hormonlar etkilemektedir [39].

İnsülinin glikoz homeostazisinin korunmasında iyi bilinen periferik etkilerine ek olarak, beyindeki insülin sinyali de enerji dengesi için önemlidir [34]. İnsülin salgılanması da leptin gibi enerji dengesine göre düzenlenir ve hem açlık hem de 24 saatlik insülin düzeyleri vücut yağıyla orantılıdır [34]. Leptine benzer şekilde insülin gıda alımını azaltır ve düşük insülin düzeylerinde gıda alımı artışı görülmektedir [34]. Leptinin aksine, dolaşımdaki insülin seviyeleri, deri altı yağ dokusundan ziyade iç organ yağları ile daha yüksek düzeyde ilişkilidir [34, 40, 41]. Vücut ağırlığındaki bir artışın, hepatik ve periferik insülin duyarlılığında orta derecede bir azalma ile ilişkili olduğu görülmüştür [40].

Obezitedeki en karakteristik endokrin değişiklik insülin sekresyonunun artmasıdır [40, 41]. Yapılan çalışmalarda 24 saatlik insülin sekresyonu zayıf kontrol grubuyla karşılaştırıldığında obezlerde 3 ila 4 kat daha yüksek bulunmuştur [41]. Yine insülin direnci hem obeziteyle hem de tip-2 diyabet ile sıklıkla ilişkili bulunmuştur [41]. Esterleşmemiş yağ asitlerinin yağ dokusundan salınımı, insülin duyarlılığını modüle eden en önemli faktördür ve obezite ve tip-2 diyabette görülen yüksek esterleşmemiş yağ asitleri salınımı ikisinde de görülen insülin direnciyle ilişkili bulunmuştur [41]. Özetle, obezitede hiperinsülinemi yaygın olarak görülmektedir ve belirgin kilo artışının olduğu her yerde insülin direnci karakteristik olarak ortaya çıkmaktadır [41].

2.1.5.5.c.Kolesistokinin (CKK)

Kolesistokinin (CCK), doymuş yağ asitleri, uzun zincirli yağ asitleri, amino asitler ve küçük peptitlere yanıt olarak yemek sonrası duodenum ve jejunumdaki endokrin hücrelerinden dolaşıma salınır [34, 35, 38]. Hormon, yağların ve proteinlerin sindirimini destekleyen pankreas enzimlerinin ve safra tuzlarının duodenuma salınmasını artırır [34]. Salgılanan CCK düzeyi yemekteki yağ ve protein miktarıyla orantılı olarak değişmektedir [34, 35]. İştah kontrolündeki rolüyle CCK, besin alımını azaltır ve düşük CCK düzeyleri artmış açlık ve azalmış tokluk hissiyle ilişkili bulunmuştur [34, 35].

2.1.5.5.d.Peptid YY (Peptid tirozin tirozin)

Peptid YY, yemek sonrası bağırsak hücreleri tarafından salgılanan bir peptittir [35]. Peptid YY salgılanması için en etkili uyaran yemek ile alınan proteinlerdir, alınan besin daha bağırsağı ulaşmadan nöral sinyaller ile peptid YY seviyeleri yükselmeye başlar [34, 35]. Bu bağırsak peptiti tokluğu tetikler ve enerji harcamasında rol oynar, mide boşalmasını, bağırsak hareketliliğini, pankreas salgılarını ve ileumdan sıvı ve elektrolitlerin emilimini azaltır. [14, 34]. Besin alımını azaltan peptid YY reseptörlerinin, normal kilolu bireylere kıyasla obezlerde daha düşük seviyelerde olduğu, dolayısıyla obezlerde daha az tokluk hissi olduğu görülmüştür [14, 34, 35].

2.1.5.5.e.Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1)

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), besinlere yanıt olarak ince bağırsak ve kolon tarafından salgılanan proglukagondan türetilmiş bir hormondur [14, 34-36]. Gıda alımı sonrası GLP-1 seviyeleri hızla yükselir [14, 35, 36]. GLP-1, esas olarak merkezi

reseptörleri yerine vagal yol ile etki eden bir tokluk sinyalidir [34, 35]. GLP-1, β -hücreleri üzerindeki GLP-1 reseptörlerine bağlanarak glikoza bağımlı insülin sekresyonunu uyaran önemli bir inkretin hormonudur [14, 34-36]. Temel olarak besin alımını azaltır, tokluk hissi sağlar, mide boşalmasını yavaşlatarak ve mide asidi sekresyonunu inhibe ederek sindirim ve besinlerin emilimini kolaylaştırır, çevresel ve merkezi eylemleri yoluyla kilo kaybına katkıda bulunur [14, 34].

Yapılan bir çalışma, normal kilolu bireylerle karşılaştırıldığında obez hastalarda oral glukozaya verilen GLP-1 yanıtında %20'lik bir azalma olduğunu göstermiştir [34-36]. Yine yapılan çalışmalarda yaş ve cinsiyetin de GLP-1 düzeylerini etkileyebileceği görülmüş, menopoza öncesi kadınların menopoza sonrası kadınlar ve aynı yaşta erkeklere göre daha yüksek GLP-1 seviyelerine sahip olduğu görülmüştür; bu durumun menopoza öncesi kadınlarda metabolik hastalıklara karşı göreceli bir koruma sağlayabileceği düşünülmektedir [35].

2.1.5.5.f.Motilin

Motilin, açlık durumunda ince bağırsak tarafından salgılanan ve gastrointestinal hareketliliği (motilite) uyaran bir peptittir [35, 42]. Mide ve bağırsağın kasılma hareketlerini düzenlemede görev alır [35, 42]. Yakın zamanlarda motilinin insanlarda önemli bir açlık sinyali olduğu tanımlanmıştır [35]. Yapılan çalışmalarda obez hastalarda açlık durumunda daha yüksek plazma motilin seviyeleri bildirilmiştir [35, 42].

2.1.5.5.g.Oksintomodulin (OXM)

Bağırsak peptiti oksintomodulin gıda alımına yanıt olarak ve alınan kalori miktarına bağlı olarak bağırsak hücrelerinden salgılanır ve bir preproglukagon ürünüdür [34, 36, 41, 42]. Oksintomodulin mide boşalmasını geciktirir ve mide asidi salgısını azaltır [34]. Oksintomodulinin gıda alımını azalttığı ve kronik yemek öncesi periferik uygulamasının insanlarda kilo kaybını arttırdığı bilinmektedir [34, 36, 41, 42]. Sıçanlarda yapılan bir çalışmayla bu ağırlık kaybının aktiviteye bağlı enerji harcamasını arttırması nedeniyle artan enerji harcamasına atfedilebileceği düşünülmektedir [34, 36, 38, 42].

2.1.5.5.h.Obestatin

Obestatin, mideden salınan preproghrelinin translasyon sonrası bölünmesinden türetilen bir peptid hormondur [34, 43]. Yapılan çalışmalarda obestatinin kemirgenlerde besin alımını azaltan, gastrik boşalmayı ve jejunal motiliteyi yavaşlatan ve vücut ağırlığı artışını azaltan anorektik bir hormon gibi davrandığı görülmüştür ayrıca hafızayı iyileştirmede, uykuyu düzenlemede, hücre çoğalmasını etkilemede, pankreas enzimlerinin salgılanmasını arttırmada, pankreas β hücrelerini desteklemede ve glikozun neden olduğu insülin salgılanmasını engellemede rol oynadığı gösterilmiştir [34, 36, 43]. İnsanlarda yapılan çalışmalar, zayıf kontrol grubuyla karşılaştırıldığında obez bireylerde plazma obestatin düzeylerinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir; bu da obestatinin uzun vadeli vücut ağırlığı düzenlemesindeki rolünü göstermektedir [43].

2.1.5.5.i.Ghreltin

Açlık hormonu olarak da bilinen 28 amino asitlik bir peptit olan Ghreltin, iştahı artıran ve dolayısıyla oreksijenik etki gösteren tek bağırsak hormonudur [34, 36, 38, 42]. Hormon, açlık sırasında çoğunlukla mide enteroendokrin hücreleri tarafından salgılanır ve gıda alımından sonra azalır, mide boşalmasını ve mide- bağırsak hareketlerini artırır, glukoz homeostazı ve pankreasın ekzokrin sekresyonunu etkiler, bağışıklık, inflamasyon üzerine etkiler bulunur, ayrıca enerji alımında ve iştah artışı açar [34-36, 38, 41, 42]. Yemek sonrası ghreltin seviyeleri, yemeğin kalori yükü ve makro besin bileşimi ile orantılı olarak azalır; yağ, ghreltin seviyelerini düşürmede en az etkili olurken, protein en etkili olan makro besindir [35, 36, 41, 42]. Bu durum, yüksek yağlı diyetlerle ilişkili olarak azalan tokluğu ve artan kilo alımını kısmen açıklayabilmektedir [36]. Bu hormon aynı zamanda hipotalamusa etki ederek kilo alımını ve yağlanmayı da teşvik eder ayrıca vagal nöronlara bağlanarak da iştahı etkiler. [34-36, 42].

Obezlerde ghreltin seviyelerinin normal kilolu kişilere göre daha düşük olduğu ve vücut yağı, insülin seviyesi ve leptin düzeyi yüksek olan kişilerde ghreltin düzeyinin de daha düşük olduğu, bu azalmanın nedensel olmaktan ziyade telafi edici olduğu ve pozitif enerji dengesi için bir adaptasyon olduğu düşünülmektedir [34-36, 41]. Ayrıca kilo verimini takiben vücut ghreltin düzeylerinin yükseldiği görülmüştür [34-36, 41]. Ghreltinin merkezi ve periferik olarak uygulanması iştahı, gıda alımını ve kilo alımını uyardığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [34, 36]. Diyetle indüklenen obez farelerde yapılan

alışmalar, gıda alımını kontrol eden hipotalamik sinyallerin, obezite ile ghreline dirençli hale geldiğini göstermektedir [35].

2.1.5.6.Diyet ve beslenme alışkanlıkları

Diyet alışkanlıklarında enerji dengesi faktörü ön plana çıkmaktadır. Eğer vücudun yaktığı miktarda enerji (bazal enerji) alınırsa beden sabit bir kiloda kalır, ancak harcanandan az kalori alınırsa vücut ağırlığında azalma, tam tersi harcanan kalori miktarından fazla kalori alındığında ise vücut ağırlığında artış meydana gelmektedir [16, 21, 44].

Enerji alımı düzeyinde sadece ne kadar yediğimizin değil, ne yediğimizin de önemli olduğuna dair kanıtlar artmaktadır [21, 24]. Örneğin son 10 yılda yapılan geniş çaplı araştırmalar, karbonhidrat yağlanması olarak adlandırılan sürecin, yani karbonhidratlardan lipogenezin, obezite gelişiminde önemli bir metabolik yolu temsil etmediğini göstermiştir [24]. Diğer türlerin aksine, insanlarda karbonhidratlar ancak birkaç gün boyunca günde 500 gramdan fazla karbonhidrat tüketildikten sonra yağa dönüştürölür [24]. Büyük gruplar üzerinde yapılan çeşitli saha çalışmaları, vücut ağırlığı ile yağ tüketimi arasında pozitif bir doğrusal ilişki olduğunu göstermiştir [24, 44]. Obez bireylerde genel nüfusa önerilenden farklı olarak karbonhidrattan ziyade yağlardan daha fazla kalori üretimi gerçekleşir [15, 24]. Bu sonuçlar, makro besin kaynağına bakılmaksızın kalori alımını azaltma eğiliminde olan önceki kilo verme müdahaleleriyle çelişmektedir [21, 24]. Vücut yağı temel olarak karbonhidratlardan değil de diyetteki yağdan üretildiğinden, birçok aşırı kilolu ve obez bireyin diyetteki yağ tercihi önemli bir etiyolojik faktörü temsil eder ve kilo verme müdahaleleri için geniş kapsamlı sonuçlara sahiptir [24]. Yapılan çalışmalarda trans yağ veya doymuş yağ gibi sağlıksız yağların tüketiminin kilo artışı ile ilişkili olduğu ancak tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri gibi daha sağlıklı yağların tüketiminin vücut ağırlığı artışıyla ilişkisinin olmadığı görölmüştür [21, 25]. Temel olarak tek tip makro besine ağırlık vererek değil (proteinden yüksek karbonhidrattan düşük diyetler gibi), her makro besin ögesine diyetle yer vererek ve tam tahıllar, sebze, meyve, süt ürünleri gibi her besin grubundan yeterli miktarda tüketmenin kilo verme ve kilo kontrolünü sağlamada önemli olduğu gösterilmiştir [1, 21, 33, 44]. Şekerli içecekler, yüksek yağ içerikli işlenmiş gıdalar, basit karbonhidratlar gibi yiyeceklerin ise fazla tüketimi kilo artışına sebep olduğu için bu tarz gıdalardan uzak durulmasına dikkat edilmelidir [1, 8, 15, 21, 23, 33, 44].

Ayrıca günlük alınan kaloringin hangi düzende alındığı gibi diyetel faktörler de yine obezite gelişimini etkilemektedir. Ergenlerin beslenme alışkanlıklarında en sık görülen değışikliklerden birinin düzensiz beslenme kalıpları olduğu görölmektedir [25]. Bu değışiklikler incelendiğinde, daha az kahvaltı yapma alışkanlığının obeziteyle ilişkili olabileceğı, özellikle çocukluk obezitesiyle ilgili olduğu görölmüştür [21, 25]. Obez çocuklar ve ergenlerin, obez olamayan yaşlılarına göre daha az kahvaltı yaptığı görölmüştür [25]. Amerika Birleşik Devleti'nde (ABD) son 30 yılda yemek sıklığı ve gün içinde atıştırma oranının arttığı, çocukların günlük kalorilerinin ortalama %27'sinin tatlı, şekerli içecekler, tuzlu atıştırmalıklardan ve şekerden alındığı görölmektedir [15, 21].

Yine gece yeme sendromunun da obezite gelişimiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir [23]. Gece yeme sendromu uyku sırasında uyanarak yemek yeme veya akşam yemeğinden sonra fazla miktarda yemek yeme atakları olarak ortaya çıkmaktadır ve yapılan çalışmalarda obezite veya fazla kilo artışı ile gece yeme sendromu arasında pozitif bir ilişki görölmektedir [23].

Günümüzün gıda açısından zengin ortamında, yemenin giderek artan bir oranı, yalnızca vücudun enerji eksikliğinden değil, zevkten de kaynaklanmaktadır [23, 30]. Gıda tedarik zinciri aşırı yemeye, kalori açısından zengin gıdaları tüketmeye ve dolayısıyla kilo almaya uygun bir ortam yaratmıştır [16, 23]. Dolayısıyla yiyecek seçimi genetik, fizyolojik, psikolojik, durumsal, sosyal ve kültürel faktörler de dahil olmak üzere birçok faktörün etkileşiminden etkilenen karmaşık bir süreçtir [30]. Dahası, araştırmalar çoğu insanın günde 200'den fazla yemek kararı verdiğini tahmin ediyor; bu da yiyecek seçiminin hem bilinçli kararları hem de otomatik ve alışılmış tepkileri gerektirdiğini vurgulamaktadır [30]. Psikologların insanların neden çok fazla yemek yediğini anlamaya yönelik ilk çalışmaları, çok fazla yemenin bilinçdışı ihtiyaçlara hizmet ettiğini öne süren psikodinamik yönelimli modellere odaklanılmıştır [24]. Yeme davranışına ilişkin bilişsel teoriler, açlık ve tokluk deneyimindeki ve dolayısıyla yeme davranışının düzenlenmesindeki farklılıkları öngörmektedir [24]. Yeme ve yemek seçimlerini neyin etkilediğine dair öne sürülen, fazla yemeye neden olan psikolojik süreci açıklayan ve kompleks yemek seçim sürecini açıklamaya çalışan olarak iki farklı grupta teoriler öne sürölmüştür [24, 30].

Psikolojik yeme davranışlarını açıklayan teorilere baktığımızda temel olarak duygusal yeme, dışsal yeme ve kısıtlanmış yeme konseptlerini açıklamaktadır [30]. Kısıtlanmış

yeme, kilo vermek veya kilo almayı önlemek amacıyla gıda alımını bilişsel olarak kısıtlama eğilimini ifade ederken, duygusal yeme, olumsuz duygusal durumlara yanıt olarak yemek yeme eğilimini, dışsal yeme ise dış yeme uyaranlarında yanıt olarak yemek yeme eğilimi olarak tanımlanabilir [24, 30].

Obezitenin, muhtemelen erken öğrenme deneyimlerinden dolayı, açlığı diğer rahatsız edici içsel durumlardan ayırt edememenin veya duygusal sıkıntıyı azaltmak için yiyecek kullanmanın bir sonucu olduğu ileri sürülmüştür [24, 30]. Deneysel olarak tetiklenen kaygı veya stres duygularına yanıt olarak normal kilolu ve obez katılımcıların yemek yemelerini karşılaştırmak için çok sayıda yapılan laboratuvar çalışmasında duygusal yeme teorisiyle tutarlı olarak obez katılımcıların, özellikle olumsuz duyguların varlığında yemek yemeye yöneldiği görülmüştür [30]. Obez bireylerde ruhsal bozuklukların yaygınlığını araştıran çalışmalardan elde edilen bulgulara, ileri düzeyde obez bireylerde depresyon ve anksiyete düzeylerinin yüksek olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur [24, 30]. Ancak bu bulgunun obezitenin nedeninden çok bir sonucu olabileceği ve yaşadıkları pek çok sorun ve toplum tarafında damgalanma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [24].

Aksine, dışsallık teorisi, aşırı yemenin ve dolayısıyla obezitenin, yemeğin görüntüsü, kokusu ve tadı gibi dış gıda ipuçlarına daha fazla tepki verilmesinden ve açlık ve toklukla ilgili iç ipuçlarına daha az tepki verilmesinden kaynaklandığını ileri sürmüştür [24, 30]. Bu teoriyle ilgili yapılan çalışmalarda dışsallık teorisinin, dış gıda ipuçlarının aşırı kilolu/obez kişilerin gıda alımı üzerinde normal kilolu kişilerin gıda alımına göre daha büyük bir etkiye sahip olduğu düşünülmüştür [30]. Laboratuvar çalışmalarından elde edilen sonuçlarda, obez ve normal kilolu yetişkinler arasında gıdalara verilen yanıtta farklılıklar olduğu tespit edilmiş ve teori, obeziteyle ilgili yapılan hayvan modeli çalışmalarıyla da desteklenmiştir [24].

Kısıtlanmış yeme durumunda ise kilo durumuna bakılmaksızın tüm insanların kronik yeme durumunun olumsuz etkilerine karşı savunmasız olduğu düşünülmektedir [30]. Kısıtlanmış yeme durumunda, kişinin gıda alımını bilişsel kontrol altına almasının biyolojik açlık ve tokluk sinyallerine karşı duyarsızlığa neden olması nedeniyle ters etki yarattığı öne sürülmektedir [24, 30]. Kısıtlanmış yiyicilerin, motivasyonları veya yemelerini kontrol etme yetenekleri, lezzetli yiyecekler veya olumsuz duygular gibi belirli olaylar nedeniyle bozulduğunda, aşırı yeme dönemlerine karşı savunmasız oldukları varsayılmıştır [24, 30]. Bundan dolayı kısıtlanmış yemenin işlevsiz olduğu ve

yeme bozukluğu ve kilo alımı için bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür [30]. Yalnızca kalori azaltımına dayalı kilo verme programlarına katılanlarla yapılan bir çalışmada, çalışmaya katılanların %85'e kadarının başlangıçtaki kilolarına ve programın bitiminden sonraki beş yıllık bir süre içinde daha fazla kilo artışına ulaştıkları gözlemi bu düşünceyi bir miktar desteklemektedir [24].

Yemek seçimlerinin de obezite gelişimini etkileyen bir diğer faktör olduğu bilinmektedir [30]. Bu seçimleri etkileyen faktörleri yemekle ilgili faktörler (görünüm, besin içerikleri gibi), seçimi yapan kişi ile ilgili etmenler (duyusal özellikler, psikolojik etkiler ve faktörler gibi) ve harici ekonomik ve çevresel faktörler olarak sınıflandırabiliriz [30]. Yiyecek tercihleri duruma göre değişkenlik gösterebilir ve yaşam değişikliklerinin veya deneyimlerin bir sonucu olarak zaman içinde de değişebilir [30]. Avrupa ve ABD’de yapılan bir çalışmada yetişkinlerin yiyecek seçimini etkileyen en önemli faktörlerin tadı, sağlıklı olması, fiyatı ve alım ve hazırlanmasının rahatlığı olduğunu göstermiştir [23, 30].

Yemek tercihlerinin yeme davranışlarıyla ilişkili olduğu da göz önüne alınmalıdır [30]. Kısıtlanmış yeme, günlük yiyecek seçimlerinde sağlığın veya kilo kontrolünün önemli olduğunu düşünmenin, duygusal yeme ise yiyecekleri ruh halini kontrol etmek için kullanmanın bir sonucu olabilir [30]. Bununla birlikte, yiyecek seçimi güdüsü yiyecek seçimiyle ilgili bilinçli değerlendirmeleri yansıtırken, aşırı yeme eğilimleri daha çok yiyeceklerle ilgili otomatik davranışları tanımlamaktadır [30].

2.1.5.7.Hareketsizlik

Son yıllardaki genel popülasyonda fiziksel aktivite düzeylerinin azalması ve daha fazla televizyon izleme gibi sedanter davranışların yaygınlaşması obezite prevalansındaki artışı açıklamaktadır [1, 21, 23-25, 33]. Fiziksel olarak aktif olmanın kilo kontrolünün sağlanmasının yanı sıra kalp hastalıkları, diyabet, felç, yüksek kan basıncı, kemik erimesi, belli kanser türleri riskini azalttığı, stresi azalttığı ve ruh halini iyileştirdiği bilinmektedir [21, 23-25, 33]. Hareketsiz (sedanter) yaşam tarzı ise tam tersi etkilere neden olmaktadır [21, 23-25, 33]. Fiziksel aktivitenin sağlığa olan tüm faydalarına rağmen, dünya çapında insanlar iş yerinde, evde ve bir yerden bir yere seyahat ederken daha az hareket etmektedir [21, 23, 25]. Dünya Sağlık Örgütü'nün son ulusal araştırmaları ve raporları, 50 yıl önce yaşamının gerektirdiği ekstra fiziksel aktivitenin bugüne kıyasla haftada bir maraton koşmaya eşdeğer olduğu sonucuna varmaktadır [24]. Küresel olarak yaklaşık her üç

kişiden biri çok az fiziksel aktivite yapmakta ya da hiç yapmamaktadır [21]. Fiziksel aktivite seviyeleri yalnızca ABD gibi zengin ülkelerde değil, aynı zamanda düşük ve orta gelirli ülkelerde de düşmektedir [21]. En son Birleşik Krallık Ulusal Seyahat Araştırmasına göre, ortalama bir insanın şu anda yılda 300 km yürüdüğünü göstermekte, bu rakamın son 25 yılda 100 km azaldığı göstermiştir [24]. Çocuklarda yapılan araştırmalarda her 10 çocuktan 2'sinin günde 30 dakikadan az aktivite yaptığını göstermektedir [24, 25]. Fiziksel aktivitedeki bu düşüşün küresel obezite salgınına ve dolayısıyla her yerde artan obezite ve kronik hastalık oranlarına önemli katkı sağladığı oldukça açıktır [21, 23, 25]. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre her yıl en az 1,9 milyon kişi fiziksel hareketsizlik nedeniyle ölmektedir [25].

Televizyon izleme, mevcut hareketsizlik seviyelerine katkıda bulunan bir başka faktördür: 1960'larda ortalama bir kişi haftada 13 saat televizyon izlerken bu süre şu anda 26 saati bulmaktadır [23-25]. Günde 5 saatten fazla televizyon izleyen ergenlerin obez olma olasılığının, 2 saat veya daha az televizyon izleyen ergenlere göre 4,6 kat daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [24].

Normal kilonun korunmasında ve obeziteden korunmak için düzenli fiziksel aktivitenin önemi pek çok çalışma ile ortaya konulmuştur [1, 21, 23, 25]. Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ve Amerikan Spor Hekimliği Koleji'ne göre haftalık 150 dakika veya günlük 30 dakikalık tempolu yürüyüşe karşılık gelen yoğunlukta fiziksel aktivitenin kilo kontrolünü sağlamak ve sağlığı korumak için yeterli olduğunu önermektedir [21, 24, 33]. Dünya Sağlık Örgütü, ABD Sağlık ve İnsani Hizmetler Departmanı ve diğer yetkililer, yetişkinlerin iyi bir sağlık için her hafta iki buçuk saate eşdeğer orta ila şiddetli fiziksel aktivite yapmalarını, çocukların bu sürenin en az 1 saat daha fazlasında aktif olmasını önermektedir [21].

2.1.5.8.Uyku düzeni

Çok az uyuyan kişilerin, gecede yedi ila sekiz saat uyuyan kişilere göre kilo alma ve obezite riskinin daha yüksek olduğuna dair giderek artan kanıtlar bulunmaktadır [21, 23, 25, 45, 46]. Toplum genelinde 1998'de Amerikalı yetişkinlerin yüzde 35'i gecede 8 saat uyurken bu oran 2005'te yüzde 26'ya düşmüştür ve uyku eksikliği, obezite salgınına önemli bir katkıda bulunmaktadır (Tablo 2) [21, 46].

Tablo 2 Hastalık Önleme Merkezi'ne göre yaşlara göre önerilen günlük uyku süreleri [33]

Yaş	Önerilen Günlük Uyku Süresi
0-3 ay	14-17 saat
4-12 ay	12-16 saat
1-2 yaş	11-14 saat
3-5 yaş	10-13 saat
6-12 yaş	9-12 saat
13-17 yaş	8-10 saat
18-60 yaş	7+ saat
60+ yaş	7-8 saat

Daha az uyumanın uyku üzerine, enerji alımını artırarak veya enerji harcanmasını azaltarak etki ettiği düşünülmektedir [21, 45, 46]. Az uyku ve enerji alımı arasındaki ilişki incelendiğinde az uykunun; açlığı kontrol eden hormonları (özellikle ghrelin ve leptin) etkileyerek açlık hissinin artışına sebep olabildiği, uyanık olunan ekstra saatlerde yemek yenilebilecek sürenin de artmasıyla daha fazla atıştırma yapılabileceği veya daha düzensiz yemek yeme saatleri dolayısıyla daha sağlıksız bir diyet tercih edebileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [21, 45, 46]. Uzun süreli uyku kısıtlaması veya 6,5 saatten az uyku süresi, yüksek glisemik indeksli (GI) yiyecek ve içeceklerin artan tüketimiyle karakterize edilen sağlıksız beslenme kalıplarıyla ilişkilendirilmiştir [45].

Enerji harcamasına bakıldığında ise az uyuyan insanların daha yorgun hissedecekleri için günlük fiziksel aktivitelerinin azalabileceği veya az uyku nedeniyle vücut sıcaklıklarının düşebileceği ve bu düşüşün günlük enerji harcanmasını azaltabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır [21, 45, 46].

Çocuklarda yapılan pek çok çalışma çok az uyku ile kilo atışı arasında bir ilişki bulmuştur [21, 23, 25, 46]. Örneğin Britanya’da 8000’den fazla çocuğun doğumdan itibaren takip edildiği bir araştırmada, 3 yaşında gecede 10 buçuk saatten az uyuyan çocukların, 12 saatten fazla uyuyanlara kıyasla 7 yaşında obez olma riskinin %45 daha yüksek olduğu bulunmuştur [21]. Yine ABD’de yapılan benzer bir çalışmada günde ortalama 12 saatten az uyuyan bebeklerin, 12 saat veya daha fazla uyuyanlara kıyasla 3 yaşında obez olma ihtimalinin iki katı fazla olduğunu ortaya çıkarmıştır [21]. Hamilelik sırasında annenin depresyonu, 4 aydan önce katı gıdalara başlanması ve bebeklerin televizyon izlemesi de uyku süresinin kısalması ile ilişkili bulunmuştur [21]. Yine farklı bir çalışmada çocukluk döneminde uyku süresindeki her bir saatlik azalmanın, 32 yaşında obezite riskinin yüzde 50 oranında artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur [21].

Yetişkinlerin uyku alışkanlıklarını ölçen çalışmaların çoğunda da, kısa uyku süresi ile obezite arasında bir bağlantı bulunmuştur [21, 23, 25]. ABD’de 68.000 orta yaşlı kadının 16 yaşından itibaren izlendiği geniş bir araştırmada, gecede 7 saat uyuyan kadınlarla karşılaştırıldığında, 5 saat veya daha az uyuyan kadınların çalışma boyunca obez olma ihtimalinin yüzde 15 daha fazla olduğu görülmüştür [21, 46]. Yine yapılan farklı bir çalışmada, dönüşümlü vardiyalarda çalışma ile tip-2 diyabet ve obezite gelişme riskinin arttığı bulunmuştur [21, 45]. VKİ’si 25 altında olan sağlıklı erkeklerle yapılan bir çalışmada ise uyku kısıtlanmasının iştah üzerine olan etkisi incelenmiştir ve bulunan bulgulara uyku kısıtlanmasıyla leptin düzeylerinin azaldığı, ghrelin düzeylerinin yükseldiği, iştah ve açlığın arttığı görülmüştür [23].

2.1.5.9.Sigara içme alışkanlığı

Sigara içmenin kilo kontrolüne yardımcı olduğu görüşü uzun zamandır söylenmektedir [23]. Yetişkin sigara içenler, sigara içmeyenlere göre ortalama 4-5 kg daha hafiftir ve aşırı kilo alma veya obeziteye yakalanma olasılıkları daha düşük olmaktadır [23]. Nikotin iştah bastırıcı ve metabolik uyarıcı özellikleri olduğu bilinmektedir [47]. Bu özelliklerinden dolayı, sigara içen kişilerin sigarayı bıraktıktan sonra nikotin

yoksunluğundan kaynaklanan gıda alımının artması ve enerji harcamasını azalması genellikle kilo artışı ile sonuçlanmaktadır [23, 25, 47]. Yapılan bir çalışmada sigarayı bıraktıktan sonra kadınların %13'ü, erkeklerin %10'una yakınında önemli kilo artışı görülmüş, kadınlarda ortalama kilo artışı 3,8 kg, erkeklerde ise ortalama kilo alımı 2,8 kg olarak bulunmuştur [23, 47]. Farklı çalışmalarda 4-5 kg veya daha fazla olarak ağırlık artışı gözlenmiştir [23, 25, 47].

2.1.5.10. Virüsler

Son yıllarda hayvanlarda bazı viral enfeksiyonların bir sonucu olarak obezite gelişebileceği kanıtlanmıştır [23, 38]. Adenovirüsler, hayvan modellerinde özellikle adipojenik patojenler olarak gösterilmiştir [23]. Bir başka çalışmada köpek hastalığını (canine distemper) atlatan farelerde, hipotalamusun etkilenmesi ve nörokimyasal değişikliklerden kaynaklanan ileri derecede obezite geliştiği görülmüştür [38]. Bu virüslerden bazılarının insanlarda da artan adipoziteyle ilgili olabildiği görülmüştür [23, 38]. Adipojenik etkisi olan bir adenovirüsün, obez olan kişilerde obez olmayanlara kıyasla daha fazla miktarda bulunduğu çalışmalarda görülmüştür [23, 38]. Ayrıca şiddetli obezitesi ($VKI \geq 50$) olan katılımcıların yaklaşık %60'ında bu virüs tespit edilmiştir [23]. İnsanlarda ve hayvanlarda bu, enfekte olanlarda daha yüksek kolesterol, trigliserit düzeyleri ve daha düşük insülin duyarlılığı bulunduğu bildirilmiştir [38]. Bu nedenle bazı enfeksiyonların insanlarda obezite için risk faktörü olabileceği ihtimali bulunmaktadır [23].

2.1.5.11. Hastalıklar

Bir dizi nöroendokrin durumun, farklı mekanizmalar yoluyla aşırı kilo alımına neden olduğu bilinmektedir [1, 21, 23, 48].

2.1.5.11.a. Hipotalamik obezite

Hipotalamik obezite, insanlarda ve hayvanlarda obezitenin nadir bir alt tipi olup, vücut ağırlığını ve enerji tüketimini düzenleyen hipotalamik merkezlerin hasar görmesinden kaynaklanır [23, 48, 49]. Bu bozuklukta, çeşitli mekanizmalardan (tümörler, cerrahi, travma vb.) kaynaklanan hipotalamik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, anoreksijenik ve oreksijenik yollarda dengesizlik gelişir [23, 49]. Bu nedenle şiddetli hiperfaji ve azalan enerji harcaması ortaya çıkar ve aşırı, kronik kilo alımıyla sonuçlanır [23, 48, 49].

Hipotalamik obezite hastalarındaki hipotalamik hasar, hipotalamusun birçok ek fonksiyonunu tehlikeye atar ve uyku hali, davranış değişiklikleri, büyüme hormonu eksikliği ile hipopituitarizm, hipogonadotropik hipogonadizm, sekonder hipokortizolizm, merkezi hipotiroidizm ve diyabet insipidus ile sonuçlanabilir [48, 49]. Hastalarda leptin ve insülin sentezinde artış, sempatik sinir sistemin bozuklukları ve melatonin düzensizliği ve bunlara bağlı komplikasyonlar görülür [48, 49].

2.1.5.11.b.Cushing sendromu

Bazen hiperkortizolizm olarak da adlandırılan Cushing sendromu, endojen (ör. hipofiz adenomu) veya eksojen (ör. kortikosteroid tedavisi) kaynaklı glikokortikoidlere uzun süreli aşırı maruz kalma sonucu ortaya çıkar [23, 38, 48]. Cushing sendromu insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon, hiperlipidemi, merkezi lokalize yağ dokusu ve kas zayıflığı ile karakterize edilebilir [40, 48]. Cushing sendromunda azalan lipoliz, abdominal yağ hücrelerinin yağ mobilizasyonunu aktive etme kapasitesinin azalmasına neden olur ve bu da abdominal adipositlerin genişlemesine katkıda bulunur, bu durum hastalığın klinik belirtilerinden biri olan aşırı yağlanmayı oluşturur [23, 40]. Hastalığın en belirgin semptomu ani kilo artışı olur [23]. Hastalar genellikle omurga, yüz, boyun, gövde ve karın bölgesinde yağlanma yaşarlar [23, 48].

2.1.5.11.c.Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, tiroit bezinin yeterli miktarda tiroit hormonu üretmediği yaygın bir endokrin bozukluğudur [23]. Yetişkin kadınların %2'sinde, erkeklerin %0,2'sinde görülmektedir ve hastaların %58'inde kilo alımı gözlenmiştir [38, 48]. Tiroit hormonları bazal metabolizmayı, termojenezi düzenler ve lipid ve glikoz metabolizmasında, gıda alımında ve yağ oksidasyonunda önemli bir rol oynar [50]. Hipotiroidizmi olan bireyler, fiziksel aktiviteden bağımsız olarak düşük enerji harcarlar ve hastalar sıklıkla geri dönüşü olmayan kilo alımından şikayet ederler [23, 48, 50]. Hipotiroidizm, bağırsak problemleri ile ortaya çıkan kabızlığa sebep olması, diğer hormon metabolizmalarını etkilemesi (büyüme hormonu, leptin, katekolaminler) ile kilo artışıyla sonuçlanmaktadır [48]. Yapılan çalışmalarda tiroit hormonları ile vücut ağırlığı arasında sıkı bir ilişki bulunmuştur [23]. Hafif tiroit fonksiyon bozukluğunun bile vücut ağırlığındaki önemli değişikliklerle bağlantılı olduğu ve aşırı kilo ve obezite için bir risk faktörü temsil ettiğini gösteren klinik kanıtlar bulunmaktadır [50].

2.1.5.11.d.Polikistik over sendromu (PKOS)

Polikistik over sendromu menopo z öncesi kadınların %10'unda görülen en yaygın görülen endokrin problemidir [23, 38, 48]. PKOS, çok faktörlü etiyolojiye sahip heterojen bir hastalık olarak g r lmektedir [48]. PKOS'un en belirgin özelliği düzensiz adet görülmesi, hirsutizm, akne ve obezitedir [23, 38, 48]. PKOS'lu kadınların %50'si obezdir ve farklı çalışmalarda bu oran daha da yüksek bulunmuştur (%38 ila %88 arası) bu kilo fazlalığı yüksek kardiyovasküler hastalık ve tip-2 diyabet riski ile ilişkili bulunmuştur [48]. PKOS'a eşlik eden diğer metabolik anormallikler arasında insülin direnci, dislipidemi ve arteriyel hipertansiyon yer alır ve bunların tümü obezite tarafından tetiklenir [23, 38]. PKOS'ta görülen yüksek androjen seviyelerinin merkezi obezite gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [23, 38, 48]. PKOS'lu kadınların çoğunda, aynı yaştaki sağlıklı kontrol grubuna göre insülin direnci daha yüksek bulunmuş, VKİ artışı ile bu farkın daha da belirginleştiği görülmüştür [38, 48].

2.1.6.Obeziteye eşlik eden hastalıklar

Aşırı kilo, özellikle de obezite, üreme ve solunum fonksiyonlarından hafıza ve ruh haline kadar sağlığın neredeyse her yönünü olumsuz etkilemektedir [21]. Obezite, diyabet, kalp hastalığı ve bazı kanserler dahil olmak üzere birçok kronik ve ölümcül hastalık riskini artırır [21].

2.1.6.1.Obezite ve tip 2 diyabet

Tip 2 diyabet prevalansındaki artış obezitedeki artışla yakından bağlantılıdır [51]. Fazla kilodan en çok etkilenen durum tip 2 diyabettir ve tip-2 diyabet hastalarının %75'inin fazla kilolu veya obez olduğu görülmüştür [21, 52, 53]. Obezite ve diyabeti birbirine bağlayan patofizyoloji temel olarak iki faktöre atfedilir: insülin direnci ve insülin eksikliği [51]. Obezitenin insülin direnci ve diyabete neden olmasında karın bölgesindeki yağ birikiminin etkisinden söz edilebilmektedir [21, 52, 53]. Yağ hücrelerinin tetiklediği inflamasyon, hücre sayısı artışıyla artınca vücudun insüline daha az tepki vermesine neden olabilir ve vücudun yağları ve karbonhidratları metabolize etme şeklini değiştirebilir, bu da daha yüksek kan şekeri seviyelerine ve sonuçta diyabet ve onun birçok komplikasyonuna yol açabilmektedir [21, 52, 53].

Kadınlarda yapılan bir çalışmada, vücut kütle indeksi 35 veya daha yüksek olan kadınlarda diyabet gelişme riski, VKİ'si 22'nin altında olan kadınlara kıyasla 93 kat daha yüksek bulunmuştur [21, 52]. Yetişkinlerde yapılan farklı bir çalışmada da normal VKİ aralığındaki erkek ve kadınlarla karşılaştırıldığında, VKİ'si 30 veya daha yüksek olan erkeklerde tip 2 diyabet gelişme riski yedi kat, VKİ'si 30 veya daha yüksek olan kadınlarda ise 12 kat daha yüksek bulunmuştur [21, 52].

2.1.6.2.Obezite ve kardiyovasküler hastalıklar

Obezitenin en yaygın ve en zararlı etkilerinin kardiyovasküler sistem üzerindedir ve vücut ağırlığı çeşitli kardiyovasküler risk faktörleriyle doğrudan ilişkilidir [21, 52, 53]. Yapılan çeşitli çalışmalarda VKİ'deki her 2 birimlik artışın kardiyovasküler hastalık riskini %11 artırdığı gösterilmiştir [52]. VKİ arttıkça kan basıncı, kolesterol, trigliseritler, kan şekeri ve inflamasyon da artmaktadır [21]. Bu değişiklikler koroner kalp hastalığı, felç ve kardiyovasküler ölüm riskinin artmasına neden olmaktadır [21, 53].

Çok sayıda çalışma aşırı vücut ağırlığı ile koroner arter hastalığı (KAH) arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir [21]. 300.000'den fazla katılımcıyla yapılan, 16 yıl süren bir çalışmada fazla kilolu katılımcılarının normal kilolu katılımcılarla karşılaştırıldığında KAH geliştirme riskinin %32 daha yüksek olduğu, obez olan katılımcılarda ise bu artışın %81 olduğu görülmüştür [21, 53].

İnme ve koroner arter hastalığı, aynı hastalık süreçlerinin ve risk faktörlerinin çoğunu paylaşmaktadır [21, 52]. 2,3 milyon kişinin takibiyle yapılan geniş bir çalışmada aşırı kilonun iskemik felç riskini %22, obezitenin ise %64 artırdığı görülmüştür [21, 52]. İnsülin direncinin de felç riskiyle ilişkili olduğu görülmüştür [52].

Çeşitli çalışmalar konjestif kalp yetmezliğini obezitenin yaygın bir komplikasyonu ve önemli bir ölüm nedeni olarak tanımlamıştır [53]. Kabaca obeziteden kaynaklanan aşırı ölümlerin yarısı, artan kardiyovasküler mortaliteye bağlanabilmektedir [53]. Normal vücut kitle indeksine sahip kişilerle karşılaştırıldığında obez kişilerde kalp yetmezliği riski iki katına çıktığı görülmüştür [53]. 390.000 erkek ve kadını, çeşitli ırk ve etnik grupları ve ABD ve diğer ülkelerden örnekleri içeren 26 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde, obezitenin KAH ve kardiyovasküler hastalıktan ölümle önemli ölçüde ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır [52]. VKİ'si 30 veya daha yüksek olan kadınların, normal VKİ aralığında olan kadınlara kıyasla KAH'tan erken ölme riski %62 daha fazla bulunmuş,

ayrıca herhangi bir kardiyovasküler hastalıktan erken ölme riski de %53 daha yüksek olarak bulunmuştur [52]. VKİ ≥ 30 olan erkeklerde de benzer şekilde yüksek risk bulunmuştur [52].

2.1.6.3.Obezite ve hipertansiyon

Obez yetişkinlerin üçte birinden fazlasında hipertansiyon bulunmaktadır (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg) ve vücut ağırlığındaki her %10'luk artışa karşılık, sistolik kan basıncında 6 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 4 mmHg artış olduğu tahmin edilmektedir [52, 53]. Obezlerde hipertansiyonun, renin-anjiyotensin sistemindeki değişiklikler, insülin direncin ve artan periferik sempatik sinir sistemi aktivitesine bağlı olarak artan sodyum tutulumu ve vasküler direnç sonucu geliştiği düşünülmektedir [52, 53]. Aşırı kilo ve obezite, hipertansiyon için en önemli değiştirilebilir risk faktörleridir ve bazı popülasyonlarda riskin %66'sından fazlasını oluşturmaktadır [52].

2.1.6.4.Obezite ve kanser

2007 yılında yayınlanan verilerin kapsamlı bir incelemesinde, Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü tarafından bir araya getirilen bir uzman paneli, obezite ile yemek borusu, pankreas, kolon ve mide kanserleri arasında bir ilişki olduğuna dair ikna edici kanıtlar olduğu, rektum, meme, endometriyum ve böbrek ve obezite ile safra kesesi kanseri arasında olası bir ilişki olabileceği sonucuna varmıştır [21, 52, 53]. Yetişkinlikte karın bölgesindeki yağlanma ve kilo alımı da çeşitli kanserlerle ilişkili bulunmuştur [21]. Daha sonra yapılan sistematik bir inceleme ve meta-analiz de obezite ile meme, kolon ve rektum, endometriyum, yemek borusu, böbrek, yumurtalık ve pankreas kanserleri arasındaki doğrudan ilişkileri doğrulamıştır [21, 52, 53]. Ayrıca obezitesi olan kanser hastalarının prognozunun daha kötü olduğuna, bazı kanserlerin (ör. prostat) tekrarlama riskinin yüksek olduğuna ve tedaviye zayıf bireylere göre daha zayıf yanıt verdiğine dair kanıtlar da vardır [53]. Obezite ile kanser riskinin ilişkisinin, obezitenin metabolik ve endokrin etkileri ve peptit ve steroid hormonlarının üretiminde neden olduğu değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir [52].

2.1.6.5.Obezite ve dislipidemi

Dislipidemi obezite ile ilişkili en yaygın metabolik bozukluklardan biridir [52]. Birçok çalışmada vücut ağırlığı ve yağlanma hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve düşük

HDL kolesterol ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur [52]. Obezite ile dislipidemi arasındaki ilişkinin insülin direnci ile ilgisi olduğu düşünülmektedir, normal fizyolojik koşullarda insülin, yağ asitlerinin yağ dokusundan salınmasını ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) üretimini baskılamaktadır ve insülin direnciyle bu baskılama azalmaktadır [52].

2.1.6.6.Obezite ve solunum hastalıkları

Aşırı kilo, mekanik ve metabolik yollarla solunum fonksiyonunu bozmaktadır [21, 53]. Örneğin karın yağının birikmesi diyaframın inişini ve dolayısıyla akciğer genişlemesini sınırlayabilir, iç organlarda yağ birikmesi ise göğüs duvarının esnekliğini azaltabilir, solunum kas gücünü azaltabilir ve akciğerlerdeki hava yollarını daraltabilir, ayrıca obeziteye ile üretilen sitokinler de akciğer fonksiyonunu engelleyebilmektedir [21, 53]. Bu durumlar sonucunda oluşan nefes darlığı obezlerde sık görülen bir şikayettir [53].

Astım ve obstrüktif uyku apnesi obeziteyle bağlantılı iki yaygın solunum yolu hastalığıdır [21, 53, 54]. Yapılan bir analizde obezitenin hem erkeklerde hem de kadınlarda astım gelişme riskini yüzde 50 artırdığı ortaya çıkmıştır [21]. ABD’de çocuklarla yapılan bir çalışmada fazla kilolu çocuklarda, normal kilolu çocuklara kıyasla astım gelişme riskinin %77 arttığı bulunmuştur [53]. Obezite aynı zamanda yaklaşık beş yetiştikinden birini etkilediği tahmin edilen obstrüktif uyku apnesine de önemli bir katkıda bulunmaktadır, ortalama 15 yetiştikenden birinde orta veya şiddetli obstrüktif uyku apnesi bulunmaktadır ve uyku apnesi bulunan yetişkinlerin %50-75’inin obez olduğu gösterilmiştir [21, 53, 54].

2.1.6.7.Obezite ve infertilite

Obezite, cinsel aktiviteden gebe kalmaya kadar üremenin çeşitli yönlerini etkileyebilmektedir [21]. Kadınlarda kısırılık, VKİ 20 ila 24 arasında olan kadınlarda en düşük oranda bulunmuş ve VKİ’nin daha düşük veya yüksek olmasıyla birlikte artmıştır [21]. Erkeklerde yapılan bir çalışmada düşük sperm sayısı (oligospermi) ve zayıf sperm motilitesi (astenospermi) görülme sıklığı VKİ ile birlikte normal kilolu erkeklerde sırasıyla yüzde 5,3’ten obez erkeklerde yüzde 15,6’ya yükselmiştir [21]. Ayrıca cinsel aktivite de obezite ile etkilenebilmekte, örneğin artan VKİ ile birlikte erektil disfonksiyon gelişme olasılığının arttığı görülmektedir [21].

2.1.6.8.Obezite ve kas-iskelet sistemi bozuklukları

Aşırı kilo, kemiklere, kaslara ve eklemlere mekanik ve metabolik yük bindirmektedir [21, 54]. Obezitenin, kıkırdak üzerinde etkili olan inflamatuvar faktörlerin üretiminin artmasına yol açtığı ve bunun da kıkırdak bozulmasına ve ardından eklem ağrısına yol açtığı düşünülmektedir [54]. Diz ve kalçadaki osteoartrit obezite ile pozitif ilişkisi bulunmaktadır ve obez hastalar tüm eklem replasman ameliyatlarının üçte birini oluşturmaktadır [21]. Obezite aynı zamanda sırt ağrısı, alt ekstremitte ağrısı ve kas-iskelet sistemi sorunlarına bağlı sakatlık riskini de artırmaktadır [21, 54].

2.1.6.9.Obezite ve mortalite

Büyük araştırmalardan elde edilen bulgular, artan kilonun kardiyovasküler hastalık, kanser ve diğer nedenlerden ölüm riskini artırdığını açıkça göstermektedir [1, 16, 21, 52]. VKİ, erkeklerde 23,5 ila 24,9 ve kadınlarda 22,0 ila 23,4 arasındaki en sağlıklı aralığın üzerine çıktıkça tüm nedenlerden, kardiyovasküler hastalıklardan, kanserden veya diğer hastalıklardan ölüm riski artmaktadır [21]. ABD’de yapılan bir çalışmada yılda gerçekleşen 280.000 ölümün obezite kaynaklı olabileceği tahmin edilmiştir [16, 52]. 2019’da yüksek VKİ, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanserler, nörolojik bozukluklar, kronik solunum hastalıkları ve sindirim bozuklukları gibi bulaşıcı olmayan hastalıklardan dolayı tahmini 5 milyon ölüme neden olmuştur [1].

2.1.7.Obezite tedavisi

Obezite, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve bazı kanserler için bir risk faktörüdür ve ayrıca uyku apnesi ve osteoartrit gibi çok sayıda eşlik eden hastalıkla ve yaşam kalitesinin düşmesiyle ilişkilidir [55]. Ancak fazla kilo ve obezitenin yanı sıra bunlarla bağlantılı hastalıklar da büyük ölçüde önlenebilir ve yönetilebilir durumlardır [1]. Bireysel düzeyde insanlar, gebelik öncesi dönemden başlayarak ilk yıllarda devam eden yaşam döngüsünün her adımında önleyici müdahaleler benimseyerek risklerini azaltabilmektedirler [1]. Aşırı kilolu ve obez bireylere yönelik tedavi hedefleri, fiziksel işlevi, sağlığı ve yaşam kalitesini iyileştirmek için vücut ağırlığını azaltmayı hedefler [1]. Günümüzde obezite tedavisine en etkili yaklaşım ilaç tedavisi veya bariatrik cerrahiyle desteklenebilen yaşam tarzı değişiklikleridir [55].

2.1.7.1.Beslenme

Diyet yapmak, genellikle artan fiziksel aktiviteyle birlikte kilo vermenin en yaygın yöntemidir [54, 56]. Diyetle kilo verme programları vücut ağırlığında önemli azalmaları sağlayabilir ancak önemli davranış değişiklikleri gerektirmektedir [54].

Diyetimizin üç ana bileşeni (yağ, protein ve karbonhidrat) temel enerji kaynağımızı oluşturmaktadır [54, 57]. Dengeli bir beslenme, amino asitler, yağ asitleri, vitaminler, mineraller ve vitamin benzeri maddeler de dahil olmak üzere temel besin öğelerinin minimum gereksinimlerinin tamamını karşılayan bir beslenmedir ve kilo vermek için vücudun yapısı ve ihtiyaçlarına uygun bir beslenme programı oluşturulmalıdır [58]. Diyet tedavisinin temelinde, toplam enerji alımını ortalama 500 ila 1.000 kcal/gün kadar azaltmak bulunmaktadır [55, 57]. Günlük 500 kalorilik bir açığın 6 ay içinde vücut ağırlığında %8'lik bir kayıpla sonuçlanması beklenmektedir [55]. Ayrıca günlük alınan enerjinin %25-35'inin yağdan gelmesi, doymuş yağ asitlerinden gelen enerjinin $\leq$ %7, trans yağ alımının ise $\leq$ %1 olması önerilmektedir [24, 55, 57]. Protein alımının, günlük alınan enerjinin %15-20, karbonhidratların ise %50-60 arasında olması sağlıklı kilo verimi için önerilen enerji dengesi değerleridir [59].

Temel olarak sağlıklı kilo vermeye yardımcı bir beslenme programında;

- Basit karbonhidrat ve yağ alımını azaltmak
- Tam tahıllar, baklagiller, sebze ve meyveler gibi yüksek lif içeren gıdalara daha fazla yer vermek
- Sağlıklı protein kaynaklarını (balık, kümes hayvanları, bitkisel protein kaynakları) daha çok tercih etmek
- Fastfood gıdalara ve işlenmiş ürünleri ve şekerli içecekleri daha az tüketmek
- Yeterli miktarda su içmek

önerilmektedir [1, 21, 24, 59].

2.1.7.2.Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivite obezite tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır [56]. Fiziksel aktivite tek başına başlangıçtaki vücut ağırlığı kaybının %3'ünün azalmasını sağlayabilir ancak diyet tedavisiyle birleştirildiğinde daha fazla kilo kaybını sağlayabilmektedir [24, 55, 58, 60]. Fiziksel aktivite ile birlikte diyet değişikliğine odaklanan davranışsal müdahalelerin kilo kaybında etkili olduğu gösterilmiş olsa da uzun vadeli kilo kaybının artırılması ve tekrar kilo alınmasının önlenmesi için fiziksel aktivite özellikle önemli olmaktadır [24, 60]. Uzun vadeli kilo kaybını artırmak ve kilo verdikten sonra yeniden kilo almayı en aza indirmek için haftada 200 ila 300 dakika arasında en az orta şiddette fiziksel aktivitenin gerekli olduğu görülmektedir [24, 60]. Kilo veriminin sağlanması ve fazla kilo alımının önlenmesi için haftada 150 dakika orta yoğunlukta veya 75 dakika yüksek yoğunlukta egzersiz yapılması, çeşitli sağlık kuruluşu tarafından önerilmektedir [1, 21, 58, 61].

2.1.7.3.Farmakolojik tedavi

Optimum etkinlik için farmakoterapinin uzun vadeli olması gerekmekte ve doktor, seçilen ilaçların, istenmeyen yan etkilerin olmaması veya varsa kontrol edilebilir olması koşuluyla, ilaç etkili olduğu sürece kullanılması gerektiği konusunda karşılıklı olarak anlaşmalıdır [58]. Geçmişte başarısız kilo verme girişimleri olan hastalar obezite farmakoterapisine adaydır [34]. Obezite için ilaç tedavisi vücut kitle indeksi en az 30 kg/m² olan veya obezite ile ilişkili bir komorbiditenin eşlik ettiği durumlarda en az 27 kg/m² olan erişkinlerde diyet ve egzersize ek olarak önerilmektedir [55, 56, 58]. Sonuç olarak, diyet ve egzersize ek farmakoterapinin ilk hedefi, hastaların %5 veya daha fazla kilo kaybına ulaşmalarına yardımcı olmaktır; bunun hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı gibi önemli sağlık risklerini azaltmada yeterli olduğu gösterilmiştir [34].

Orlistat, yağın bağırsakta sindirimini azaltan güçlü bir seçici pankreatik lipaz inhibitörüdür [24, 54]. Diyetteki yağları emilebilir serbest yağ asitlerine parçalayan pankreatik lipazları geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek, dışkıyla atılan sindirilen yağların %32'sine kadar emilimini engeller [24, 55, 57]. İlacın yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E ve K vitaminleri) alımını engelleyebileceğine dair göstergeler vardır ve bu nedenle vitamin takviyeleriyle birlikte kullanılması önerilebilmektedir [24, 54]. Ayrıca

önemli gastrointestinal yan etkileri önleyebilmek için orlistat kullanımıyla birlikte az yağlı bir diyet sürdürmenin gerekli olduğu bildirilmektedir [55].

Yapılan çalışmalarda, ortalama tedavi süresinin 2 ay ile 3 yıl arasında değişmesine rağmen, orlistat kullanımı ile vücut ağırlığında ortalama 2,12 kg'lık bir azalma olduğunu göstermiştir [24, 57]. Orlistat tedavisi aynı zamanda kolesterol ve trigliserit seviyelerinde de ılımlı düşümlere yol açmıştır [24, 57]. Yine farklı bir çalışmada orlistatın, kilo kaybıyla birlikte tip-2 diyabet gelişme riskinde %37'lik bir azalmayla birlikte kardiyovasküler risk faktörlerinde de azalma sağladığı görülmüştür [24, 55, 57].

Liraglutid, günde bir kez deri altından uygulanan bir glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistidir [34, 54, 57, 58]. GLP-1, hem periferik (GI geçişini yavaşlatır, glikoz homeostazisini değiştirir) hem de merkezi (iştahın bastırılması) etki gösteren, glikoz ve yağ alımına yanıt olarak gastrointestinal sistemden salınan bir inkretin hormondur [34, 54, 57, 58]. Gastrointestinal rahatsızlık en sık karşılaşılan yan etkidir ancak akut pankreatit vakaları da ilaç kullanımında rapor edilmiştir [57]. GLP-1 tedavisi ortalama 3,2 kg kilo kaybına ve glisemik kontrolde (glikolize hemoglobinde (HBA1c) %1 azalma), kolesterol düzeyinde ve kan basıncında iyileşmeye yol açmaktadır [34, 57].

2.1.7.4.Obezite cerrahisi

Bariatrik cerrahi, diğer tüm müdahalelerin başarısız olduğu durumlarda tercih edilen tedavi yöntemidir [24, 54, 57]. Yapılan obezite cerrahisinin türü ne olursa olsun, kilo verme ve buna bağlı hastalıklar üzerindeki etkileri, ameliyatsız müdahalelere göre daha olumludur [57]. Obez hastalarla yapılan kapsamlı bir çalışmada bariatrik cerrahi yapılan hastalarda, özellikle Tip 2 diyabette 2 yıl sonra %72'lik bir iyileşme oranı olduğu ve bu oranın 10 yılda %36'ya düştüğü gözlemlenmiştir [57]. Yine Daha yeni çalışmalarda, obezite cerrahisinin, obez diyabet hastalarında tek başına tıbbi tedaviye kıyasla kilo kaybı ve diyabetin çözümü açısından daha iyi uzun vadeli sonuçlara sahip olduğunu göstermiştir [57]. Mevcut kılavuzlarda, aşağıdaki kriterlerin karşılanması durumunda hastaların bariatrik cerrahiye yönlendirilmesi tavsiye edilmektedir [24, 57]:

- $VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$
- $VKİ \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ve eşlik eden kilo kaybıyla iyileştirilebilecek hastalıklar

- Yakın zamanda başlayan Tip 2 diyabeti olan VKİ'si 30–34,9 kg/m² aralığındaki hastalar
- Diğer konservatif ve tıbbi kilo verme yöntemlerinin başarısız olması
- Hasta anestezi almaya uygun, ameliyat önerilebilecek ve uzun vadeli takip konusunda kararlılık göstermekte ise

Mide kelepçesi, mide bypass ameliyatı, mide balonu gibi çeşitli yöntemler obezitenin cerrahi tedavisinde uygulanabilmektedir ve sağlık görevlilerinin gözetiminde hastaya uygun tedavi yöntemi tercih edilmektedir [24, 54, 57]. Obezite cerrahisine ilişkin kapsamlı bir çalışma, çeşitli prosedürlerin kilo kaybı sağlamada açıkça etkili olduğunu göstermiştir, ortalama VKİ'si 46 olan obez erkek ve kadınlarda gerçekleştirilen 160.000'den fazla bariatrik cerrahi ameliyatının incelenmesine göre, ameliyattan sonraki 5 yıla kadar VKİ'de 12-17 kg/m² arası bir azalma görülmüştür [54].

Diğer cerrahi prosedürlerde olduğu gibi obezite cerrahisinde de, özellikle diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi önceden mevcut rahatsızlıkları olan kişilerde komplikasyon riski vardır ayrıca diğer kilo verme yöntemlerinde olduğu gibi obezite cerrahisi sonrasında da tekrar kilo alma riski bulunmaktadır [54]. Mide kelepçesi uygulanan çok sayıda kişi üzerinde yapılan çalışmalarda, işlemten sonra 8 yıla kadar süren önemli kilo kaybının olduğunu göstermiştir ancak belirli süre sonrası tekrar kilo alımı da pek çok hastada gözlemlenmiştir [54].

2.2. Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet, pankreatik β -hücre fonksiyon bozukluğu ve hedef organlardaki insülin direncinin neden olduğu göreceli insülin eksikliği ve yüksek kan şekeri değerleri ile karakterize kronik bir hastalıktır [2, 62, 63]. İnsüline bağımlı olmayan diyabet veya çoğunlukla orta ve geç yetişkinlik döneminde başladığı için yetişkin başlangıçlı diyabet olarak da adlandırılmaktadır [2, 64]. Ancak giderek daha fazla çocuk ve gençte görülmeye başlamıştır [2]. Tip-2 diyabet tip-2 diyabete göre daha sık görülmektedir ancak ikisi de yüksek kan şekeri değerleri ile karakterizedir [2, 63, 64].

1980 ile 2004 yılları arasında obezitedeki küresel artış, hareketsiz yaşam tarzı ve yaşlanan nüfus, tip 2 diyabetin görülme sıklığını ve prevalansını dört katına çıkarmıştır [62]. 2015

yılında engelliliğin altıncı önde gelen nedeni olan diyabet, bireyler üzerinde ciddi sosyoekonomik yük oluşturmakta ve küresel sağlık ekonomilerine 825 milyar ABD doları olduğu tahmin edilen çok büyük maliyetler getirmektedir [62].

2015 yılında 415 milyon kişinin diyabet hastasıyken bu sayının %90'ından fazlası tip 2 diyabet hastasıydı ve 2040 yılına kadar bu sayının 642 milyona çıkması öngörülmektedir [62-64]. Tip 2 diyabetin görülme sıklığı ve prevalansı coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte hastaların %80'inden fazlası düşük-orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır, ancak genel olarak 1980'den bu yana her ülkede diyabet prevalansında artış gerçekleşmektedir [62-64]. Amerika Birleşik Devletleri'nde tahminen 23,6 milyon kişinin diyabet hastası olduğu ve bu vakaların yalnızca 17,9 milyonuna teşhis konulduğu belirtilmektedir [64]. İlave 318 milyon kişide de bozulmuş glukoz durumu bulunmakta olduğu düşünülmektedir ancak yoğun yaşam tarzı değişikliği, farmakoterapi veya her ikisi ile birlikte tip 2 diyabetin gelişimi tersine çevrilebilmekte veya geciktirilebilmektedir [62]. Diyabet hastası olmayan kişilerle karşılaştırıldığında, tip 2 diyabetli hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm riski %15 daha fazladır [62]. Diyabetli hastalarla yapılan kapsamlı bir çalışmada diyabet yükselmiş koroner kalp hastalığı, inme ve kalp-damar hastalıklarına bağlı ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur [62].

Tip 2 diyabetin epidemiyolojisi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir [62, 63]. Genetik faktörler, hareketsiz davranış ve aşırı şeker ve yağ tüketimi ile karakterize edilen obezogenik bir ortama maruz kalmanın ardından etkilerini göstermektedir [62, 63]. Gen çalışmaları ile tip 2 diyabet ve obezite ile ilişkili çok sayıda gen bulunmuştur [62]. Diğer etnik gruplarla karşılaştırıldığında özellikle Hispanik olmayan beyaz tip 2 diyabetlilerde çeşitli nedenlere bağlı ölüm oranının daha yüksek olduğu görülmüştür [62].

Tip 2 diyabet, hiperinsülinemi, insülin direnci ve pankreatik β -hücre yetmezliği ile karakterize bir hastalıktır [2, 62, 63]. Tip 2 diyabet gelişiminde rol oynayan organlar arasında pankreas (β hücreleri ve α hücreleri), karaciğer, iskelet kası, böbrekler, beyin, ince bağırsak ve yağ dokusu bulunmaktadır [62, 63]. İncretin etkisi, kolon ve mikrobiyomda değişiklikler, bağışıklık düzensizliği ve inflamasyon önemli patofizyolojik faktörler olarak ortaya çıkmaktadır [62, 63]. Genellikle, diyabetin klasik semptomları (poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı) ile retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlar ile birlikte diyabet tanısı konulmaktadır [2, 64]. Diyabet tanısı, açlık plazma glukoz düzeyinin ≥ 126 mg/dl olmasıyla veya klasik semptomların olması

durumunda, tokluk glukoz düzeyinin >200 mg/dl yüksek olmasıyla teşhis edilebilmektedir [2, 63, 64]. Açlık glikoz seviyeleri 100 ila 125 mg/dl arasında olan kişilerde, bozulmuş açlık glikozu veya prediyabet tanısı konulabilmektedir [63, 64]. Kullanım kolaylığı (açlık gerekmediği için) ve açlık şekeri ölçümüne göre güvenilirliği nedeniyle artık tip 2 diyabet tanısı için %6,5 veya daha yüksek bir hemoglobin A1c düzeyi de önerilmektedir, prediyabetli bireylerin HbA1c düzeyleri ise %5,7-6,4 arasındadır (Tablo 3) [2, 63, 64].

Tablo 3 Diyabet tanı kriterleri [65]

Açlık plazma glukozu	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal plazma glukozu + diyabet semptomları	≥ 200 mg/dl
Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukozu	≥ 200 mg/dl
HbA1c	$\geq \% 6,5$

Başta diyet ve egzersiz olmak üzere yaşam tarzı değişiklikleri, tip 2 diyabetin tedavisinin temel taşlarıdır ve ciddi hiperglisemi acil ilaç tedavisini gerektirmediği sürece birinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir [2, 63, 64]. Yeni teşhis edilen tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, diyet başlangıçta hemoglobin A1c düzeylerini yüzde 2,25 puan artırdığı gösterilmiştir [64]. Yine farklı bir çalışmada tip-2 diyabetli hastalarda egzersizin, kilo kaybı olmadan bile glisemik kontrolü önemli ölçüde iyileştirdiğini, iç organ yağ dokusunu azalttığını ve plazma trigliserit düzeylerini azalttığını göstermiştir [63, 64]. Eğer diyet ve egzersiz yaklaşık 6 hafta içinde glisemik değerlerde hedeflenen azalmayı sağlayamadıysa ayrıca ciddi hiperglisemi gibi semptomların bulunması gibi durumlarda da farmakolojik tedaviye başlanması gerektiği önerilmektedir [2, 63, 64]. Tek başına veya kombinasyon halinde oral ilaçlarla yeterli

glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda insülin tedavisi düşünülmelidir [2, 63, 64]. Çoğu hastada insüline başladıktan sonra hemoglobin A1c seviyesinde yüzde 1 ila 2 puanlık bir düşüş elde edildiği görülmüştür [64]. İnsülinin birincil riskleri hipoglisemi ve kilo alımıdır ve hastalar bu olasılıklar konusunda uyarılmalı ve hipoglisemiye tanıma ve tedavi etme konusunda eğitilmelidir [64]. Tip 2 diyabet kontrol altına alınmazsa, oluşabilecek komplikasyonlar arasında görme kaybı, böbrek hasarı, enfeksiyonlar, ayak ülserlerin ve amputasyona yol açabilecek zayıf dolaşım ve sinir hasarı yer alabilmektedir [63, 64].

Tip 2 diyabetin önlenmesi, aksi takdirde onlarca yıl boyunca ilaç tedavisine ve komplikasyonlara maruz kalacak olan hastaya önemli faydalar sağlamaktadır [2, 62-64]. Önemli kanıtlar, tip 2 diyabetin obezite ve bozulmuş glukoz regülasyonunu diyet ve egzersiz müdahaleleriyle ve daha az ölçüde metformin ve tiyazolidinedionlarla farmakolojik tedaviyle yöneterek önlenebileceğini göstermektedir [2, 62-64]. ABD Diyabet Önleme Programının bulguları, yoğun yaşam tarzı değişikliklerinin (kilo vermeyi amaçlayan fiziksel aktivite ve düşük yağlı diyet) ve metformin tedavisinin, aşırı kilolu veya obez ve prediyabete sahip 3234 yetişkinde tip 2 diyabet riskini azalttığını göstermiştir [2, 62-64]. Bu çalışmalar sonucunda Metformin, tıbbi gestasyonel diyabet geçmişi olan kadınlarda en etkili olurken, yaşam tarzı değişiklikleri 60 yaşın üzerindeki hastalarda en büyük faydayı sağlamıştır [62].

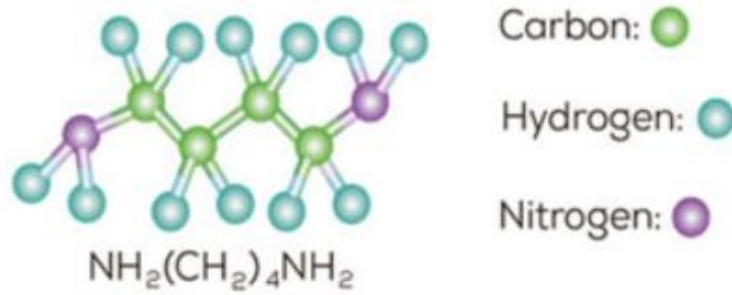
Mevcut veriler, diyabetli yaklaşık 4 kişiden 1'inin hastalığının farkında olmadığını göstermektedir [63, 64]. Diyabetin oldukça uzun bir asemptomatik evresi vardır ve bu dönemde birçok hastada erken hastalık komplikasyonları gelişmektedir [63, 64]. Bu nedenle, diyabet risk faktörleri bulunan 45 yaş üstü ve 45 yaş altı kişilerde her 3 yılda bir diyabet taraması yapılmasını önerilmektedir [64]. Tip-2 diyabet risk faktörleri ise şunlardır [63, 64]:

- >45 yaş
- Tip-2 diyabete sahip 1. derece akrabaya sahip olmak
- Afrikalı-Amerikalı, Hispanik, Asyalı, Pasifik Adalı veya Yerli Amerikalı etnik kökene sahip olmak
- Gestasyonel diyabet öyküsü veya ≥ 4 kg ağırlığında doğum öyküsü

- Polikistik over sendromu
- Fazla kilo, özellikle göbek bölgesinde yağlanma
- Kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi veya metabolik sendrom öyküsü
- Sağlıksız beslenme düzeni (şekerli içeceklerin ve kırmızı etin fazla tüketimi, tam tahıllar ve diğer lif açısından zengin gıdaların az tüketilmesi)
- Sedanter yaşam
- Sigara kullanımı
- Düzensiz uyku

2.3. Putresin

Putresin, sistematik adı 1,4-diaminobutan olan düşük moleküler ağırlıklı azotlu bir bazdır (Şekil 4) [66, 67]. Biyojenik aminler grubuna ait bir alifatik diamindir ve bütün hücrelerde bulunmaktadır [66-68].



Şekil 3 Putresin yapısı [68]

İnsanlarda putresinin 3 kaynağı bulunmaktadır [66, 69];

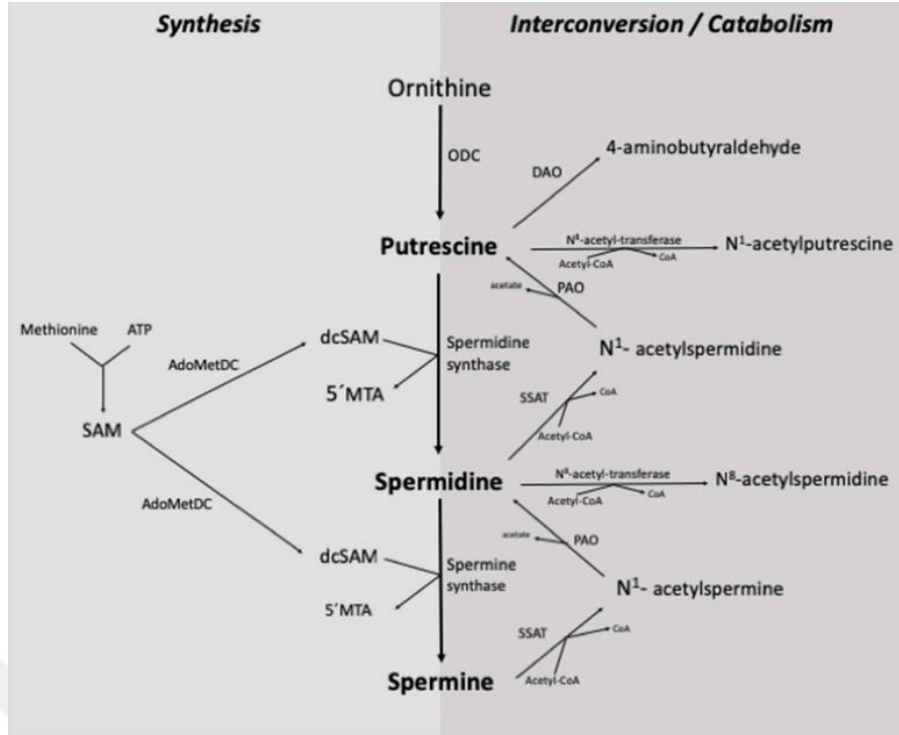
1. Hücrelerde endojen sentezlenmesi

2. Besinlerle alınan

3. Bağırsak mikroflorasındaki bakteriler tarafından üretimi

Putresin, gıdalarda en yaygın bulunan biyogenik aminlerden biridir ve gıdalardaki artan varlığı, mikrobiyotik aktivitenin neden olduğu gıda bozulmasını gösterir ve gıdaya çürük kokusunu verir [66, 69]. Toksikolojik açıdan bakıldığında, gıda maddelerinde putresin oluşumunun ciddi bir yönü, nitritlerle reaksiyona girerek kanserojen nitrozaminler oluşturabilmesidir [66]. Toksik etkilerinin yanı sıra, putresinin gıda maddelerinde bulunması, istenmeyen organoleptik özelliklere yol açmakta ve gıdanın tat ve aromasını olumsuz yönde etkilemektedir [66, 69].

Memelilerde putresin L-ornitin dekarboksilaz enzimi ile üretilir [67, 70, 71]. Ornitin dekarboksilaz, ornitinin putresine dönüşümünü katalize eder [69, 72]. Poliamin sentezindeki ilk adımı katalize eden ornitin dekarboksilaz çok hızlı bir dönüşüme sahiptir ve sentezi hücre içi poliamin seviyeleri tarafından düzenlenir [5, 71, 72]. Poliamin sentezinde ikinci hız sınırlayıcı enzim, S-adenosilmetiyonin dekarboksilasyonunu katalize eden S-adenosilmetiyonin dekarboksilazdır [69, 72]. Spermidin sentaz enzimi ise putresinden spermidin sentezini katalizler [69, 72]. Spermin sentaz enzimi ile de spermidinden spermin sentezi gerçekleşir (Şekil 5) [69, 72].



Şekil 4 Poliamin metabolik yolağı [73]

Putresin fizyolojik olarak metabolize edildikten sonra aminooksidazlar tarafından poliamid türevlerine çevrilir ve fazlası idrarla vücuttan atılır [5, 66]. Ancak gıdalarla putresin alımının artması ciddi toksikolojik sonuçlara yol açabilmektedir [66]. Putresin gibi diaminler, diğer biyojenik aminleri metabolize eden enzimlerle etkileşime girerek histamin, tiramin ve feniletilaminin toksik etkisini artırıp güçlendirebildiklerinden, besin zehirlenmesinde çok önemli bir role sahiptirler [66]. Putresinle birlikte diğer poliaminlerin sentezi hücre içerisinde sıkı bir kontrolle gerçekleşir; hücresel poliaminlerin çok düşük konsantrasyonları, DNA, RNA ve protein sentezi gibi anabolik olayları olumsuz yönde etkileyebilir ve sonuçta hücre büyümesinin durmasına neden olabilir, öte yandan çok yüksek konsantrasyonları hücre için toksiktir ve hücre ölümüne neden olabilmektedir [70, 71].

Putresin, çok çeşitli canlı hücrelerde önemli fizyolojik işlevlerde görev alır ve diğer poliaminlerin (spermidin ve spermin) öncüsüdür [66, 68, 70]. Putresin ve diğer poliaminlerin fizyolojik fonksiyonları, DNA, RNA, proteinler, fosfolipitler gibi negatif yüklü moleküllerle etkileşimleri belirleyen polikasyonik doğalarıyla ilgilidir [66, 68, 70]. Putresin, diğer poliaminler ve fosfat iyonlarıyla birlikte hücre çekirdeğinde DNA'nın 3

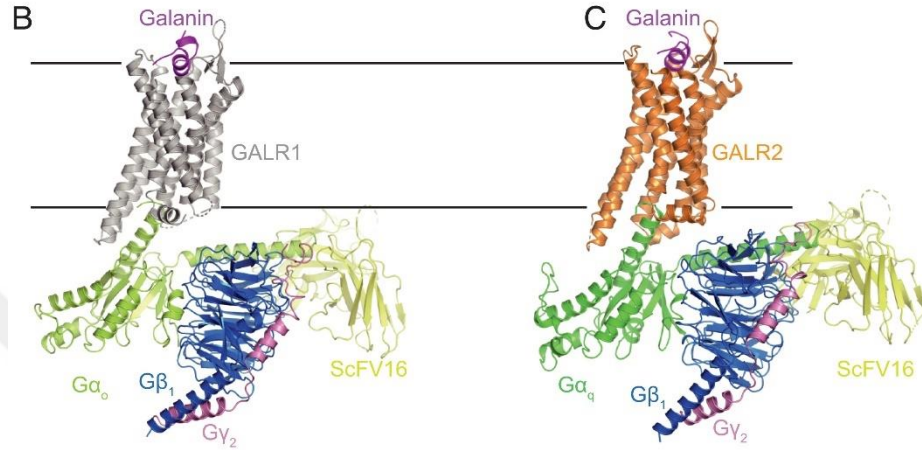
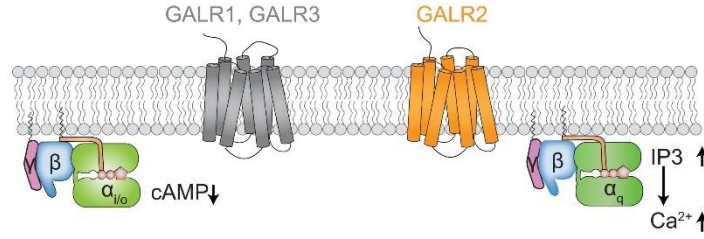
boyutlu yapısını etkileyen nükleer poliamin agregatları oluşturur, bu etkileşimler de nükleik asitlerin yapısının düzenlenmesi ve protein sentezini etkiler dolayısıyla hücre büyümesinde ve hücre çoğalmasında rol oynar [66-68, 70, 71]. Putresin, diğer poliaminlerle birlikte, esas olarak eritrositlerdeki fosfolipidler gibi membran yapılarına bağlanarak membran akışkanlığı ve dayanıklılığını da etkiler [66, 67]. Aynı zamanda serbest radikallerin uzaklaştırılmasında da görev alırlar [66]. Ayrıca birçok memelide bağırsak olgunlaşması ve büyümesinde luminal büyüme faktörleri olarak önemli görev alırlar ve gıda alerjilerinin önlenmesinde önemli bir rol oynayabilmektedirler [66]. Yine memelilerde poliaminlerin çeşitli iyon kanalları ve reseptörleri üzerinde doğrudan etkileri vardır ve bunun sonucunda Ca^{2+} , Na^{+} ve K^{+} homeostazisinin düzenlenmesi sağlarlar [66, 67]. Fizyolojik açıdan bakıldığında, putresin vazodilatör aminlere aittir ve bu nedenle kalp debisini artırabilir, bu da kalp yetersizliği veya beyin kanamasının yanı sıra taşikardi veya hipotansiyona yol açabilmektedir [66].

Çeşitli farelerde yapılan çalışmalarda, poliamin metabolizmasındaki düzensizliğin glikoz, lipid ve enerji homeostazisinin düzenlenmesinde bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir [69, 74]. Ortaya çıkan kanıtlar, beyaz yağ dokusu, karaciğer veya iskelet kasındaki artan poliamin düzeylerinin, enerji tüketimini uyarabileceğini ve diyetle bağlı obezite, tip 2 diyabet ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı patogeneğinde rol alabileceğini ileri sürmektedir [69, 74]. Ayrıca obez çocuklarda kan poliaminlerinin obez olmayan kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir [69]. Obezitede adipozitede rol alan poliaminlerin adipoz doku artışında rol oynayabileceği düşünülmektedir [69, 74]. Hayvan modellerinde poliamin takviyesinin, hücre içinde otofajiyi aktifleştirerek hafıza kaybı, nöroinflamasyon ve kardiyovasküler hastalık gibi yaşa bağlı çeşitli bozukluklar üzerinde yararlı bir etkisi olabileceği gösterilmiştir [69, 74]. Ancak farklı insan tümör türlerinde poliamin sentezinin anormal şekilde uyarıldığı ve bunun tümörün ilerlemesine fayda sağlayabileceği düşünülmektedir [69].

2.4. Galanin

29 amino asitli bir nöropeptid olan galanin, 1983 yılında domuz bağırsağından izole edilmiştir (Şekil 6) [75-79].

A Galanin: GWTLSAGYLLGPHAVGNHRSFSDKNGLTS
Galanin receptor (GALR)



Şekil 5 Galanin yapısı

Bu biyoaktif peptit merkezi ve periferik sinir sistemi ile diğer dokulara geniş çapta dağılmıştır [75, 77, 79]. Beynin yanı sıra omurilikte, bağırsakta makrofajlar, iskelet kası, kalp kası, yağ dokusu ve pankreas adacığı gibi dokularda da bulunmaktadır [75, 77, 78]. Galaninerjik aile, galanin, GALP, galanin mesaj ilişkili peptid (GMAP), alarin ve 3 galanin reseptöründen oluşur [75, 79]. Galaninin, bir sinyal peptidi, galanin ve 59 amino asitlik galaninle ilişkili bir peptid içeren 123 amino asitlik bir öncü (prepro galanin) olarak sentezlendiği görülmüştür [77].

Galanin, hipofiz hormonlarının ve insülin salınımının modüle edilmesi, öğrenme, hafıza, uyku, ağrı eşiği, enerji homeostazisi ve insülin duyarlılığı gibi çok çeşitli fizyolojik işlevlerde rol oynamaktadır [76, 78]. Özellikle besin alımını ve kilo alımını artırır [79]. Galanin; insülin, glukagon, prolaktin, somatostatin ve growth hormon gibi hormonların salınımını düzenleyerek cinsellik ve yemek yeme gibi nöroendokrin etkiler ortaya çıkarmaktadır [61]. Galanin, üç alt tip galanin reseptörüne bağlanarak biyolojik etkisini gösterir [78, 79]. Artan galanin konsantrasyonlarının nöroprotektif olduğu ve nörojenezi teşvik ettiği görülmektedir [6].

Yapılan çalışmalarda epilepsi, Alzheimer, diyabet gibi hastalıkların galaninerjik sistem bozukluğu ile ilişkili olduğu görülmüştür [61]. Galanin, pankreastan glikozun indüklediği insülin salgısının güçlü bir inhibitörüdür [6, 78]. Galanin, insülin sekresyonunun düzenleyicisi rolünün ötesinde, tip 2 diyabetin başlamasıyla birlikte galanin düzeylerinin azaldığını gösteren kanıtlara rağmen, tip 2 diyabet koşullarında insülin duyarlılığı üzerinde de yararlı etkilere sahip gibi görünmektedir [78]. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda galanin enjeksiyonuyla kan şekeri seviyelerinin azaldığı, adipoz doku ve kaslarda glikoz metabolizmasını ve insülin duyarlılığını artırabildiğini göstermiştir [78]. Ayrıca insülinle birlikte galanin takviyesi yapılan tip 2 diyabetli farelerde, hormonların tek başlarına kullanılmalarına kıyasla glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) seviyelerini artırdığı görülmüştür [78]. Yine klinik çalışmalar, galanin konsantrasyonunun insanlarda tip 2 diyabetin morbiditesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir [78]. Galanin düzeyleri, sağlıklı gönüllülerde, diyabetli hastalarda, obez, diyabetik olmayan erkek deneklerde vücut kitle indeksi, iç organ yağı, toplam yağ, toplam kolesterol, trigliseritler, leptin, insülin direnci değerleri ile birlikte HbA1c düzeyleriyle pozitif korelasyon göstermiştir [78].

1. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 21.12.2022 tarih ve 2022/443 karar numarası ile onaylanmış ve Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından TF.YLT.23.28 proje numarası ile desteklenmiştir. Katılımcılara çalışma ile ilgili detaylı bilgilendirme yapılmış ve katılımcılardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair aydınlatılmış onam formları alınmıştır.

2.5. Hasta ve Kontrol Grupları Seçimi

Bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğine başvuran 25 sadece obezitesi olan , 25 diyabet ve obezitesi olan gönüllü hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak, 25 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundan 8 saatlik açlık sonrası kan örnekleri toplandı. Hasta dosyaları taranarak yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı ve rutin laboratuvar testleri gibi bilgiler retrospektif olarak elde edildi. Deney ve kontrol gruplarından kan örnekleri alınmadan önce yaş, boy, ağırlık, ilaç kullanımı, kronik bir hastalığının bulunup bulunmadığına dair bilgiler bir anket yardımı ile toplandı.

2.5.1.Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Obez ve diyabetik obez tanısı almış olmak
- Sağlıklı olmak

2.5.2.Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- 18 yaş altı hastalar
- Gebeler, emziren anneler
- Malignite varlığı
- Böbrek yetersizliği (Kreatinin klirensi <60 ml/dk)
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Kronik inflamatuvar hastalık

- Son 3 hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olması
- Mide ve intestinal operasyon öyküsü

2.6. Değerlendirme kriterleri

Çalışmaya alınan deney grubu ve sağlıklı gönüllülerin sosyodemografik verileri kaydedildi. Tüm katılımcıların gerekli laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi yapıldı.

2.7. Katılımcıların Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi

2.7.1. Materyallerin toplanması

Deney grubu ve kontrol grubunun venöz kan örnekleri jelli serum (sarı kapaklı) tüplerine (BD Vacutainer, Becton Dickinson, İngiltere) alındı. Gaziantep Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğine başvuran gönüllülerden sabah, 8 saatlik açlık sonrası kan örneği alındı. Alınan kan numuneleri 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı ayrıldı, ependorflara porsiyonlanarak çalışma gününe kadar -80°C’de muhafaza edildi.

2.7.2. Biyokimyasal verilerin toplanması

Hastalara ait açlık kan glukozu, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), toplam kolesterol, low density lipoprotein (LDL) kolesterol, high density lipoprotein (HDL) kolesterol, trigliserid, glikolize hemoglobin (HbA1c), insülin gibi biyokimyasal veriler hasta kayıtlarından elde edildi.

2.7.3. Serum putresin değerlerinin ölçümü

Serum örneklerinin putresin düzeyleri üreticinin kit protokolüne göre sandviç enzim bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA) yöntemi (Shangai Coon Koon Biotech, Cat. No: CK-bio-28709, Çin) ile ölçüldü.

Deney Prensipleri

Analiz için kullandığımız Human Putresin ELISA Kiti, “sandviç enzim bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA)” yöntemine dayanarak putresin analizi yapmaktadır. Bu yöntemle göre, putresin yakalama antikoru ile daha önceden kaplanmış kuyucuklara

numuneler, standartlar ve numune seyreltici eklenir. İmmun-kompleks oluşturmak üzere streptavidin–HRP konjugat eklenir. İnkübasyon ve yıkamadan sonra bağlı olmayan enzimler uzaklaştırılır. Ardından enzimatik reaksiyonu gerçekleştirmek için kromojen A ve B solüsyonları eklenir. İnkübasyon ile mavi renk değişimi görülür, daha sonra asidik stop solüsyonu eklenir ve maviden sarıya dönen renk değişimi gözlenir. Bir mikrolaka okuyucuda 450 nm'de OD absorbansını okunur. Numunedeki hedef antijenin konsantrasyonu OD450 ile pozitif korelasyon gösterir ve standart eğri çizilerek hesaplama yapılır.

Çalışma öncesi 2-8 °C'de muhafaza edilen ELISA kit reaktiflerinin ve -80°C'de muhafaza edilen serum örneklerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı.

Test prosedürü aşağıdaki gibi uygulandı.

1. Plate planı ve ölçüm parametreleri (Biotek Elx800, ABD) cihaza girildi ve deney protokolü oluşturuldu.
2. İlk olarak hazırladığımız standartlar ve numuneler kuyucuklara plate planına göre eklendi. Standartlardan 50 ul, numunelerden 10 ul, ardından 40 ul numune seyreltici kuyucuklara eklendi. Daha sonra tüm kuyucuklar 100 ul HRP-konjugat solüsyonu eklendi. Ardından tüm kuyucukları kapatacak şekilde plate yüzeyi kapatıldı ve 37 °C'de 60 dakika karanlık ortamda inkübe edildi.
3. İnkübasyon süresi bittikten sonra 4 kez yıkama (20X) yapıldı (Her bir yıkama işlemi için: her kuyucuğa 350 ul yıkama solüsyonu eklendi ve dikkatlice boşaltıldı.)
4. Her kuyucuğa önce 50 ul kromojen A solüsyonu ardından 50 ul kromojen B solüsyonu eklendi. Sonra tüm kuyucukları kapatacak şekilde plate yüzeyi kapatıldı ve 37 °C'de 15 dakika karanlık ortamda inkübe edildi.
5. Son olarak her kuyucuğa 50 ul stop solüsyonu eklendi ve sonrasında bekletmeden plate okuyucuda 450 nm dalga boyunda okuma işlemi yapıldı ve standart eğri oluşturuldu.

2.7.4.Serum galanin değerlerinin ölçümü

Serum örneklerinin galanin düzeyleri üreticinin kit protokolüne göre sandviç enzim bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA) yöntemi (SunRedBio, Cat. No: 201-12-1333, Çin) ile ölçüldü.

Deney Prensipleri

Analiz için kullandığımız Human Galanin ELISA Kiti, “sandviç enzim bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA)” yöntemine dayanarak putresin analizi yapmaktadır. Bu yöntemle göre, galanin yakalama antikoru ile daha önceden kaplanmış kuyucuklara numuneler, standartlar ve GAL antikoru eklenir. İmmun-kompleks oluşturmak üzere streptavidin–HRP konjugat eklenir. İnkübasyon ve yıkamadan sonra bağlı olmayan enzimler uzaklaştırılır. Ardından enzimatik reaksiyonu gerçekleştirmek için kromojen A ve B solüsyonları eklenir. İnkübasyon ile mavi renk değişimi görülür, daha sonra asidik stop solüsyonu eklenir ve maviden sarıya dönen renk değişimi gözlenir. Bir mikrolakaya okuyucuda 450 nm’de OD absorbansını okunur. Numunedeki hedef antijenin konsantrasyonu OD450 ile pozitif korelasyon gösterir ve standart eğri çizilerek hesaplama yapılır.

Çalışma öncesi 2-8 °C’de muhafaza edilen ELISA kit reaktiflerinin ve -80°C’de muhafaza edilen serum örneklerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı.

Test prosedürü aşağıdaki gibi uygulandı.

1. Standartların hazırlanması (Tablo 4):

Standart no. 5 tüpüne 120 µl standart seyreltici eklendi. Yavaşça karıştırmak için tüpü birkaç kez ters düz edip sonra 3-5 saniye vorteks ile iyice homojenize olması sağlandı.

Standart no. 5 tüpünden 120 µl standart alındı ve standart no. 4 tüpüne eklendi. Yavaşça karıştırmak için tüpü birkaç kez ters düz edip sonra 3-5 saniye vorteks ile iyice homojenize olması sağlandı.

Standart no. 4 tüpünden 120 µl standart alındı ve standart no. 3 tüpüne eklendi. Yavaşça karıştırmak için tüpü birkaç kez ters düz edip sonra 3-5 saniye vorteks ile iyice homojenize olması sağlandı.

Standart no. 3 tüpünden 120 µl standart alındı ve standart no. 2 tüpüne eklendi. Yavaşça karıştırmak için tüpü birkaç kez ters düz edip sonra 3-5 saniye vorteks ile iyice homojenize olması sağlandı.

Standart no. 2 tüpünden 120 µl standart alındı ve standart no. 1 tüpüne eklendi. Yavaşça karıştırmak için tüpü birkaç kez ters düz edip sonra 3-5 saniye vorteks ile iyice homojenize olması sağlandı.

Tablo 4 Galanin standart hazırlama tablosu

64 ng/L	Standard No. 5	120 µl Orijinal Standart Solüsyonu + 120 µl Standart Seyreltici
32 ng/L	Standard No. 4	120 µl Standart No. 5 + 120 µl Standart Seyreltici
16 ng/L	Standard No. 3	120 µl Standart No. 4 + 120 µl Standart Seyreltici
8 ng/L	Standard No. 2	120 µl Standart No. 3 + 120 µl Standart Seyreltici
4 ng/L	Standard No. 1	120 µl Standart No. 2 + 120 µl Standart Seyreltici

2. Plate planı ve ölçüm parametreleri (Biotek Elx800, ABD) cihaza girildi ve deney protokolü oluşturuldu.
3. İlk olarak hazırladığımız standartlar ve numuneler kuyucuklara plate planına göre eklendi. Standartlardan 50 ul, numunelerden 40 ul, ardından 10 ul GAL antikoru kuyucuklara eklendi. Daha sonra tüm kuyucuklar 50 ul HRP-konjugat solüsyonu

eklendi. Ardından tüm kuyucukları kapatacak şekilde plate yüzeyi kapatıldı ve 37 °C’de 60 dakika karanlık ortamda inkübe edildi.

4. İnkübasyon süresi bittikten sonra 4 kez yıkama (30X) yapıldı (Her bir yıkama işlemi için: her kuyucuğa 350 ul yıkama solüsyonu eklendi ve dikkatlice boşaltıldı.)
5. Her kuyucuğa önce 50 ul kromojen A solüsyonu ardından 50 ul kromojen B solüsyonu eklendi. Sonra tüm kuyucukları kapatacak şekilde plate yüzeyi kapatıldı ve 37 °C’de 10 dakika karanlık ortamda inkübe edildi.
6. Son olarak her kuyucuğa 50 ul stop solüsyonu eklendi ve sonrasında bekletmeden plate okuyucuda 450 nm dalga boyunda okuma işlemi yapıldı ve standart eğri oluşturuldu.

2.8. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmadan elde edilen datalar IBM SPSS Statics 25 paket programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistiklerde sayısal değişkenlerin ortalama, standart sapma ve minimum maksimum değerleri verildi. Sayısal verilerin dağılımları değerlendirildikten sonra parametrik veya non-parametrik testler uygulandı. Grupların dağılımına göre bağımsız gruplarda Student-t, bağımlı gruplarda da Wilcoxon veya Mann Whitney U testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

3. BULGULAR

Bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğine başvuran 25 obez, 25 diyabetik obez gönüllü hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak, 25 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundan 8 saatlik açlık sonrası kan örnekleri toplandı. Hasta dosyaları taranarak yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı ve rutin laboratuvar testleri gibi bilgiler retrospektif olarak elde edildi. Deney ve kontrol gruplarından kan örnekleri alınmadan önce yaş, boy, ağırlık, ilaç kullanımı, kronik bir hastalığının bulunup bulunmadığına dair bilgiler bir anket yardımı ile toplandı.

3.1. Grupların Demografik Özellikleri

Çalışmaya katılan gruplar yaş, ağırlık, boy ve BKİ (kg/m^2) değerleri açısından değerlendirildi.

Çalışmaya yaşları 18-65 arası olan 25 obez ($\text{VKİ} \geq 30$), 25 tip 2 diyabet tanısı almış ve obez hasta ile yaşları 18-65 arası olan 25 sağlıklı birey dahil edildi. Obez hasta grubunun yaş ortalaması $33,84 \pm 2,992$, diyabetik obez hasta grubunun yaş ortalaması $46,72 \pm 10,348$ iken kontrol grubunun yaş ortalaması $34,44 \pm 8,294$ idi (tablo 1).

Bu çalışmada obez hasta grubunun (obez ve DM obez) VKİ değerleri $30,0-56,0 \text{ kg/m}^2$ arasında değişirken VKİ ortalaması obez hasta grubu için $36,99 \pm 5,682$, DM obez hasta grubu için $39,42 \pm 6,824$ (obez ve dm obez grup için $38,2 \pm 6,395$) idi. Kontrol grubu için VKİ ortalaması $25,11 \pm 3,188$ idi (tablo 1).

Grupların demografik özellikleri tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5 Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Değişkenler	Obez (n=25)	Hasta Grubu	DM + Obez (n=25)	Hasta Grubu	Kontrol (n=25)	Grubu
	(Ort. $\pm$ SD)		(Ort. $\pm$ SD)		(Ort. $\pm$ SD)	

Yaş (yıl)	33,84 ± 2,992	46,72 ± 10,348	34,44 ± 8,294
Ağırlık (kg)	96,77 ± 13,259	98,08 ± 15,686	70,92 ± 13,593
Boy (m)	161,96 ± 5,610	158,76 ± 9,369	167,36 ± 8,744
VKİ (kg/m ²)	36,99 ± 5,682	39,42 ± 6,824	25,11 ± 3,188

3.2. Grupların Biyokimyasal Değerler Açısından Karşılaştırılması

Glukoz değerleri obez grup için 90,52 ± 11,489 mg/dl iken diyabetik obez grup için 138,6 ± 56,985 idi.

Kreatinin değerleri obez grup için 2,968 ± 11,234 mg/dl iken diyabetik obez grubu için 0,761 ± 0,207 idi.

CKD-EPI değerleri obez grup için 114,4 ± 15,924 ml/dk/1.73m² iken diyabetik obez grubu için 95,6 ± 20,846 ml/dk/1.73m² idi.

ALT değerleri obez grup için 20,92 ± 9,557 U/L iken diyabetik obez grup için 26,72 ± 11,428 U/L idi.

AST değerleri obez grup için 19,56 ± 4,445 U/L iken diyabetik obez grup için 22,16 ± 8,278U/L idi.

Total kolesterol değerleri obez grup için 215,428 ± 42,452 mg/dl iken diyabetik obez grup için 213,652 ± 40,722 mg/dl idi.

LDL kolesterol değerleri obez grup için 127,68 ± 32,693 mg/dl iken diyabetik obez grup için 134,16 ± 32,728 mg/dl idi.

HDL kolesterol değerleri obez grup için 51,714 ± 9,113 mg/dl iken diyabetik obez grup için 50,739 ± 8,060 mg/dl idi.

Trigliserit değerleri obez grup için $136,52 \pm 70,184$ mg/dl iken diyabetik obez grup için $191 \pm 101,317$ mg/dl idi.

HbA1c değerleri obez grup için $136,52 \pm 70,184$ mg/dl iken diyabetik obez grup için $7,212 \pm 2,218$ idi.

İnsülin değerleri obez grup için $21,255 \pm 27,473$ mU/L iken diyabetik obez grup için $17,185 \pm 19,171$ mU/L idi.

CRP değerleri obez grup için $5,539 \pm 3,849$ mg/L iken diyabetik obez grubu için $6,83 \pm 4,425$ mg/L idi (Tablo 6).

Tablo 6 Grupların biyokimyasal değerleri

	Obez Hasta Grubu	DM-Obez Hasta Grubu
Glukoz (mg/dl)	$90,52 \pm 11,489$	$138,6 \pm 56,985$
Kreatinin (mg/dl)	$2,968 \pm 11,234$	$0,761 \pm 0,207$
CKD-EPI (ml/dk/1.73m ²)	$114,4 \pm 15,924$	$95,6 \pm 20,846$
ALT (U/L)	$20,92 \pm 9,557$	$26,72 \pm 11,428$
AST (U/L)	$19,56 \pm 4,445$	$22,16 \pm 8,278$
Total Kolesterol (mg/dl)	$215,428 \pm 42,452$	$213,652 \pm 40,722$
LDL (mg/dl)	$127,68 \pm 32,693$	$134,16 \pm 32,728$
HDL (mg/dl)	$51,714 \pm 9,113$	$50,739 \pm 8,060$

Trigliserit (mg/dl)	136,52 ± 70,184	191 ± 101,317
HbA1c (%)	5,38 ± 0,494	7,212 ± 2,218
İnsülin (mU/L)	21,255 ± 27,473	17,185 ± 19,171
CRP (mg/L)	5,539 ± 3,849	6,83 ± 4,425

3.3. Grupların Putresin ve Galanin Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

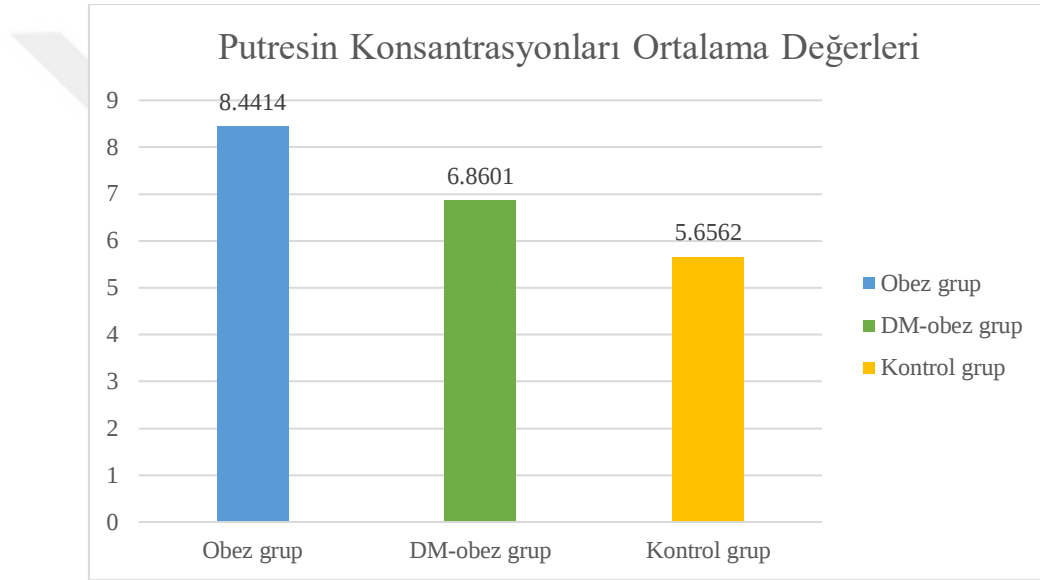
Tablo 7’de obez hasta, diyabetik obez hasta ve kontrol grubunun serum putresin ve galanin seviyeleri ortalaması ile minimum-maksimum konsantrasyon değerleri verilmiştir.

Tablo 7 Grupların putresin ve galanin seviyeleri

	Gruplar	Ort. ± SD
Putresin (nmol/ml)	Obez grup	8,4414 ± 9,60666
	DM-obez grup	6,8601 ± 1,23927
	Kontrol grup	5,6562 ± 2,12075
Galanin (ng/L)	Obez grup	37,7730 ± 14,71616
	DM-obez grup	34,4696 ± 8,34895

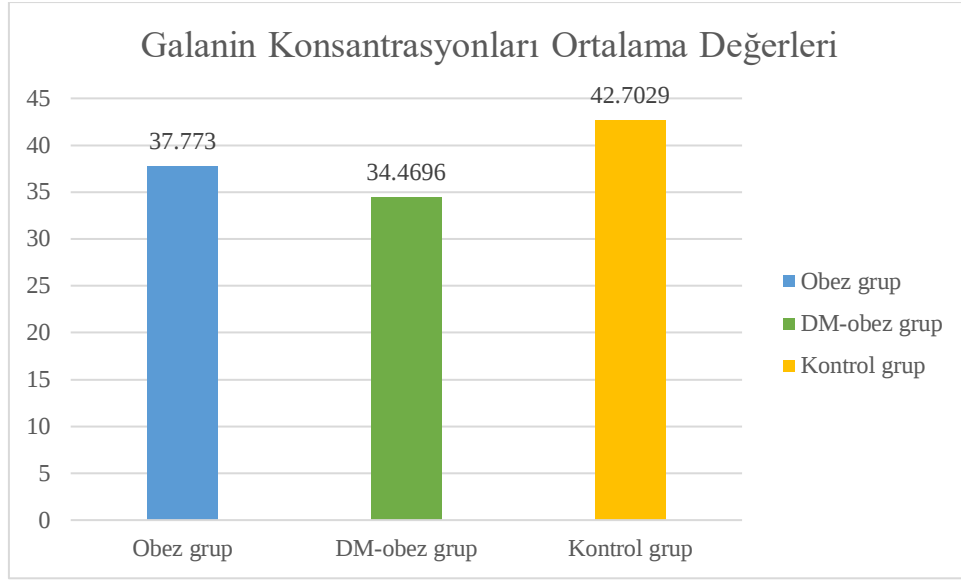
Kontrol grup	42,7029 ± 11,28042
--------------	--------------------

Obez hasta grubunda egzersiz öncesi ortalama serum putresin konsantrasyonu $8,4414 \pm 9,60666$ nmol/L, DM-obez hasta grubu ortalama serum putresin konsantrasyonları $6,8601 \pm 1,23927$ nmol/L olarak ölçüldü. Kontrol grubunda ise ortalama serum putresin konsantrasyonu $5,6562 \pm 2,12075$ nmol/L idi (Şekil 7).



Şekil 6 Putresin ortalama konsantrasyon değerleri

Obez hasta grubunda egzersiz öncesi ortalama serum galanin konsantrasyonu $37,7730 \pm 14,71616$ ng/L, DM-obez hasta grubu ortalama serum galanin konsantrasyonları $34,4696 \pm 8,34895$ ng/L olarak ölçüldü. Kontrol grubunda ise ortalama serum galanin konsantrasyonu $42,7029 \pm 11,28042$ ng/L idi (Şekil 8).



Şekil 7 Galanin ortalama konsantrasyon değerleri

3.4. Serum Putresin Konsantrasyonlarının Değerlendirilmesi

Obez, diyabetik obez ve kontrol gruplarının putresin konsantrasyonları Kruskal-Wallis testi kullanılarak analiz edilmiştir (Tablo 8). 3 grubun karşılaştırılması sonucu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,00$).

Tablo 8 Obez, diyabetik obez ve kontrol grupları putresin konsantrasyonları

	PUTRESİN (nmol/L)			p değeri
	Obez Hasta Grubu (n=25)	DM-Obez Hasta Grubu (n=25)	Kontrol Grubu (n=25)	
Ort. ± SD	8,4414 ± 9,60666	6,8601 ± 1,23927	5,6562 ± 2,12075	<0.05*

Kontrol grubu ve obez grubu serum putresin konsantrasyonları Mann Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. İki grubun karşılaştırılması sonucunda obez grubun serum putresin konsantrasyonları kontrol grubunun serum putresin konsantrasyonlarından daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 9) (p=0,034).

Tablo 9 Obez ve kontrol grupları putresin konsantrasyonları

PUTRESİN (nmol/L)			p değeri
Obez Hasta Grubu (n=25) Kontrol Grubu (n=25)			
Ort. ± SD	8,4414 ± 9,60666	5,6562 ± 2,12075	0,034*

Kontrol grubu ve DM-obez grubu serum putresin konsantrasyonları Mann Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. İki grubun karşılaştırılması sonucunda DM-obez grubun serum putresin konsantrasyonları kontrol grubunun serum putresin konsantrasyonlarından daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 10) (p=0,006).

Tablo 10 DM-obez ve kontrol grupları putresin konsantrasyonları

PUTRESİN (nmol/L)			p değeri
DM-obez Hasta Grubu (n=25) Kontrol Grubu (n=25)			
Ort. ± SD	6,8601 ± 1,23927	5,6562 ± 2,12075	0,006*

Obez grubu ve DM-obez grubu serum putresin konsantrasyonları Mann Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. İki grubun karşılaştırılması sonucunda obez grubun serum putresin konsantrasyonları ile DM-obez grubunun serum putresin konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 11) ($p=0,07$).

Tablo 11 Obez ve DM-obez grupları putresin konsantrasyonları

PUTRESİN (nmol/L)			p değeri
	Obez Hasta Grubu (n=25)	DM-obez Hasta Grubu (n=25)	
Ort. $\pm$ SD	8,4414 $\pm$ 9,60666	6,8601 $\pm$ 1,23927	0,07

3.5. Serum Galanin Konsantrasyonlarının Değerlendirilmesi

Obez, diyabetik obez ve kontrol gruplarının galanin konsantrasyonları Oneway Anova testi kullanılarak analiz edilmiştir (Tablo 12). 3 grubun karşılaştırılması sonucu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,04$).

Tablo 12 Obez, diyabetik obez ve kontrol grupları galanin konsantrasyonları

GALANİN (ng/L)			p değeri
Obez Hasta Grubu (n=25)	DM-Obez Hasta Grubu (n=25)	Kontrol Grubu (n=25)	

Ort. ± SD	37,7730 ± 14,71616	34,4696 ± 8,34895	42,7029 ± 11,28042	<0.05*
------------------	--------------------	-------------------	--------------------	------------------

Kontrol grubu ve obez grubu serum galanin konsantrasyonları Mann Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. İki grubun karşılaştırılması sonucunda obez grubun serum galanin konsantrasyonları kontrol grubunun serum galanin konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 13) (p=0,138).

Tablo 13 Obez ve kontrol grupları galanin konsantrasyonları

GALANİN (ng/L)			p değeri
Obez Hasta Grubu (n=25) Kontrol Grubu (n=25)			
Ort. ± SD	37,7730 ± 14,71616	42,7029 ± 11,28042	0,138

Kontrol grubu ve DM-obez grubu serum galanin konsantrasyonları student t testi kullanılarak analiz edilmiştir. İki grubun karşılaştırılması sonucunda DM-obez grubun serum galanin konsantrasyonları kontrol grubunun serum galanin konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 14) (p=0,05).

Tablo 14 DM-obez ve kontrol grupları galanin konsantrasyonları

GALANİN (ng/L)	p değeri
-----------------------	-----------------

DM-obeze Hasta Grubu (n=25) Kontrol Grubu (n=25)			
Ort. ± SD	34,4696 ± 8,34895	42,7029 ± 11,28042	0,05

Obez grubu ve DM-obeze grubu serum galanin konsantrasyonları Mann Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. İki grubun karşılaştırılması sonucunda obez grubun serum galanin konsantrasyonları ile DM-obeze grubunun serum galanin konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 15) (p=0,8).

Tablo 15 Obez ve DM-obeze grupları galanin konsantrasyonları

GALANİN (ng/L)			p değeri
Obez Hasta Grubu (n=25) DM-obeze Hasta Grubu (n=25)			
Ort. ± SD	37,7730 ± 14,71616	6,8601 ± 1,23927	0,8

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Aşırı kilo ve obezite, sağlık açısından risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır ve vücut kitle indeksi ile sınıflandırılmaktadır. VKİ 25 üstü fazla kilolu, 30 üstü ise obez olarak değerlendirilmektedir. 2019 yılında, optimalin üzerindeki VKİ nedeniyle tahmini 5 milyon bulaşıcı olmayan hastalık ölümü meydana gelmiştir. Ayrıca obezite kalp hastalığı, diyabet, yüksek tansiyon, yüksek kolesterol, karaciğer hastalığı, uyku apnesi ve bazı kanserler dahil pek çok hastalığın gelişimine yol açmaktadır [1].

Tip 2 diyabet de obezitenin sebep olduğu hastalıklardan önemli bir tanesidir. Diyabet vücudun yeterli insülin sentezleyememesi veya insülinin etkili bir şekilde kullanılamaması sonucu oluşur. Diyabetle görülen yüksek kan şekeri olarak da adlandırılan hiperglisemi, kontrolsüz diyabetin yaygın bir etkisidir ve zamanla vücudun birçok sisteminde, özellikle sinirler ve kan damarlarında ciddi hasara yol açar ve pek çok sağlık sorunlarına sebep olabilmektedir. Sadece 2019 yılında diyabet 1,5 milyon ölümün doğrudan sebebi olmuştur [2].

Vücutta sentezlenen, her hücrede bulunan biyoaminlerden birisi olan putresin, pek çok fizyolojik süreçte görev alır. Diğer poliaminlerle birlikte putresin, özellikle protein sentezi, hücre büyümesi ve çoğalması yanı sıra iyon homeostazisinin sağlanması, hücre duvarının yapısına katılması, serbest radikallerin uzaklaştırılması gibi pek çok süreçte görev almaktadır. Vücuttaki poliamin dengesizliği ise başta obezite olmak üzere pek çok hastalık ile ilişkili bulunmuştur [66, 69].

Önemli nöropeptitlerden birisi olan galanin ise özellikle sinir sisteminde yaygın olarak bulunmakla birlikte pek çok dokuda sentezlenmektedir. Galanin, hipofiz hormonlarının ve insülin salınımının modüle edilmesi, öğrenme, hafıza, uyku, ağrı eşiği, enerji homeostazisi ve insülin duyarlılığı gibi çok çeşitli fizyolojik işlevlerde rol oynamaktadır [76, 78]. Özellikle besin alımını ve kilo alımı üzerine etkileriyle obezite oluşumunda önemli bir işlevi olabileceği düşünülmektedir [79]. Obezite, tip 2 diyabet, epilepsi Alzheimer gibi hastalıkların oluşumunda etkisi olduğu düşünülmektedir [61].

Biz bu çalışmamızda 18-65 yaş arası obez, diyabetik obez ($VKI \geq 30$) ve ek hastalığı olmayan normal kilolu ($VKI: 20-25$) bireylerde fazla kilo ve tip 2 diyabet varlığının, serum putresin ve galanin düzeylerine etkilerini araştırdık.

Codoñer-Franch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obez çocuklarda poliamin düzeyleri ile oksidatif/nitrozatif stres ve anjiyogenez belirteçleri ilişkisi araştırılmış. Çalışmaya 7-14 yaş aralığında 60 obez ve 42 obez olmayan çocuk dahil edilmiş. Diğer poliaminlerle birlikte putresin düzeyleri obez olmayan gruba kıyasla obez grupta daha yüksek çıkmıştır [74].

Ocaña-Wilhelmi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obezite cerrahisinin serum poliamin düzeyleri üzerine olan etkisi incelenmiş. Çalışmaya metabolik sendromu olan 32 morbid obez ($VKI \geq 40$) hasta dahil edilmiş. Çalışmaya katılan hastaların, ameliyat öncesi ve tüp mide ameliyatı geçirdikten 6 ay sonra serum poliamin düzeyleri incelenmiş. Ameliyat sonrası diğer poliamin düzeyleri ile birlikte serum putresin düzeylerinin önemli derecede arttığı gözlenmiş. Bu artışın bariatrik cerrahi sonrası metabolik sendromun düzelmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiş [80].

Göktürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise obez ve diyabetik obez hastalarda serum putresin seviyeleri araştırılmış. Çalışmaya 29 diyabetik obez ($VKI \geq 30$) ve 56 obez ($VKI \geq 30$) hasta yanında 29 sağlıklı kontrol grubu ($VKI: 18,5-25$) dahil edilmiş. Çalışmada putresin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla obez grupta önemli derecede daha düşük bulunduğunu bildirmiştir. Obez ve diyabetik obez grupları karşılaştırıldığında putresin düzeylerinin diyabetik obez gruba kıyasla obez grupta çok daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak diyabetik obez grubunda oksidatif stresin artmasıyla birlikte poliaminlerin arttığı gözlenmiştir [81].

Fernandez-Garcia ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tip 2 diyabet ile serum poliamin düzeyleri ilişkisi araştırılmış. 70 tip 2 diyabet tanısı almış hasta grubu ve 70 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiş. Çalışma sonucunda serum putresin düzeyleri sağlıklı gruba kıyasla tip 2 diyabetli hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca serum putresin düzeylerinin HbA1c düzeyi ile de önemli derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir [82].

Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise gestasyonel diyabeti olan kadınlarda birinci trimesterde değişen serum putresin seviyeleri araştırılmış. Çalışmaya 47

gestasyonel diyabeti olan gebe kadınlar ile 47 diyabeti olmayan, normoglisemik gebe katılımcı dahil edilmiş. Çalışma sonucunda daha sonradan gestasyonel diyabet gelişen katılımcılarda ilk trimesterde serum putresin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Çalışma hamileliğin ilerleyen dönemindeki gestasyonel diyabet gelişimini tahmin etmek için tek başına putresin değerlerine bakılmasının oldukça tutarlı olduğunu bildirmiştir [4].

Fang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obez ve normal kilolu gruplarda galanın düzeyleri ile kan lipid düzeyleri incelenmiş. Çalışmaya 41 obez ($VKİ \geq 30$) ve 38 sağlıklı kontrol ($VKİ:20-25$) grubu dahil edilmiş. Çalışma sonucunda plazma galanın düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla obez grupta anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiş. Ayrıca galanın ve trigliserit düzeyleri arasında bir ilişki olduğu bildirilmiş. Obezite gelişimini öngörmek için galanın konsantrasyonlarının potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği önerilmiştir [83].

Legakis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise sağlıklı gönüllülerde oral glukoz testi sırasında galanın seviyeleri araştırılmış. Çalışmaya $VKİ$ 'si 20-30 aralığında olan 4 erkek, 7 kadın 11 sağlıklı gönüllü dahil edilmiş. Çalışma sonucunda galanın seviyelerinin oral glukoz testinin 0-90. dakikaları arasında yükseldiği, 3. saatte bazal düzeylerine geri döndüğü, kan glukozu düzeyi ile galanın seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendiği bildirilmiş [84].

Sandoval-Alzate ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise sağlıklı gönüllüler ile diyabeti olmayan obez katılımcıların oral glukoz testi sırasında serum galanın seviyeleri araştırılmış. Çalışmaya 30 diyabeti olmayan obez ($VKİ \geq 30$) hasta ile 30 sağlıklı ve normal kiloda ($VKİ:20-25$) katılımcı dahil edilmiş. Çalışma sonucunda oral glukoz testi sırasında normal kilolu grupta test başlangıcına göre serum galanın düzeylerinin azaldığı görülmüş. Obez grupta ise oral glukoz testi sırasında test başlangıcına göre serum galanın düzeylerinin önemli derecede arttığı gösterilmiş. Normal kilolu grup ve diyabeti olmayan obez grup karşılaştırıldığında testin her aşamasında ve ayrıca açlık durumunda normal kilolu gruba kıyasla obez grubun serum galanın düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Serum galanın seviyeleri $VKİ$, toplam yağ, iç organ yağlanması, insülin direnci, toplam kolesterol, trigliserit ve leptin düzeyi ile pozitif korelasyon gözlemlendiği bildirilmiştir [85].

Milewicz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obez kadınlarda farklı metabolit seviyeleri incelenmiş. Çalışmaya 8 diyabetli (VKİ:25-35), 10 diyabeti olmayan obez (VKİ $\geq$ 30) ve 12 sağlıklı kontrol grubu (VKİ:25-30) dahil edilmiş. Çalışma sonucunda obez grupta galanın düzeyleri ve bel-kalça oranı arasında pozitif, galanın ve insülin seviyeleri arasında negatif korelasyon bulunmuş. Kontrol grubunda ise galanın seviyeleri ve insülin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir [86].

Takmet'in yaptığı bir çalışmada obez bireylerde galanın ve vaspin düzeyleri incelenmiş. Çalışmaya 40 obez hasta (VKİ $\geq$ 40) ve 40 sağlıklı kontrol (VKİ:20-25) grubu dahil edilmiş. Çalışma sonucunda obez grupta, kontrol grubuna kıyasla galanın düzeylerinin daha yüksek olduğu ve galanın ile glukoz, insülin ve VKİ'nin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiş. Obez grupta bulunan yüksek galanın seviyesinin kilo artışı sonucu olabileceği veya obezite patogeneziyle ilgisi olabileceği düşünülmüş [61].

Biz de yaptığımız bu çalışmada obez, diyabetik obez ve sağlıklı kontrol gruplarında serum putresin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulduk. Kontrol grubuna kıyasla serum putresin seviyelerinin obez (sadece obez ve diyabetik obez) grupta daha yüksek olduğunu; obez grup ile diyabetik obez grup arasında ise, obez gruba kıyasla diyabetik obez grubunda serum putresin düzeylerinin daha yüksek olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızda obez, diyabetik obez ve sağlıklı kontrol gruplarında serum galanın düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulduk. Gruplar arasında karşılıklı karşılaştırmalarımızda ise obez grup ve diyabetli obez grup arasında bir farklılık bulmayı beklerken, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Bu sonucun analiz hatasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu durumun kanıtlanabilmesi için çalışmanın yeniden yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Bu çalışma; putresin ve galanın ile obezite ve tip 2 diyabet ile arasında bir ilişki bulunduğu, kilo alımı veya kan glukoz homeostazisinin bozulmasının sonucunda bu moleküllerin serum seviyelerinin artışının gerçekleşebileceği veya artmış serum putresin ve galanın düzeylerinin obezite ve tip 2 diyabet etiyopatogenezinde etkili olabileceğini göstermektedir.

Putresin ve galanınin obezite ve tip 2 diyabet ile olan ilişkisinin açıklığa kavuşturulabilmesi için yapılacak ileriki çalışmalar obezite ve tip 2 diyabet tanı ve

tedavisine, ayrıca bu hastalıklara eşlik edebilen çeşitli sağlık problemlerinin çözümüne önemli katkı sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

1. Obesity and overweight, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Type 2 diabetes mellitus, <https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/type-2-diabetes-mellitus-a-to-z>, Erişim tarihi: 07.06.2024.
3. Diabetes, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>, Erişim tarihi: 05.04.2023.
4. Liu C, Wang Y, Zheng W, Wang J, Zhang Y, Song W, Wang A, Ma X, Li G. Putrescine as a novel biomarker of maternal serum in first trimester for the prediction of gestational diabetes mellitus: A nested case-control study. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:759893.
5. Büyükslu N, Öztürk Rİ. Polyamine metabolism and obesity: polyamine metabolic enzymes involved in obesity. *ACTA Pharmaceutica Scientia*. 2018.
6. Mitsukawa K, Lu X, Bartfai T. Galanin – 25 years with a multitalented neuropeptide. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008;65(12):1796-1805.
7. Zhu S, Hu X, Bennett S, Charlesworth O, Qin S, Mai Y, Dou H, Xu J. Galanin family peptides: Molecular structure, expression and roles in the neuroendocrine axis and in the spinal cord. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13.
8. González Jiménez E. Obesity: Etiologic and pathophysiological analysis. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2013;60(1):17-24.
9. Eknayan G. A history of obesity, or how what was good became ugly and then bad. *Advances in chronic kidney disease*. 2006;13(4):421-427.
10. Asra Fathima FK. OBESITY – An Overview. *International Journal of Life Sciences Research*. 2019;7(2):6.
11. Onal F. The Obesity Epidemic in Turkey: A System Dynamics and Behavioral Economics Approach in the context of an Obesogenic System. 2022, The University of Bergen, System Dynamics, master, 243, The University of Bergen.
12. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. Springer International Publishing, 2017: s.1-17.
13. Defining Adult Overweight & Obesity, <https://www.cdc.gov/obesity/basics/adult-defining.html>.
14. Lustig RH, Fennoy I. The History of Obesity Research. *Hormone Research in Paediatrics*. 2022;95(6):638-648.
15. Malomo K, Ntlholang O. The evolution of obesity: From evolutionary advantage to a disease. *Biomed Res Clin Prac*. 2018;3:1-5.

16. Baum CL. The effects of race, ethnicity, and age on obesity. *Journal of Population Economics*. 2007;20(3):687-705.
17. Adab P, Pallan M, Whincup PH. Is BMI the best measure of obesity? : British Medical Journal Publishing Group; 2018.
18. Xavier Pi-Sunyer F. Obesity: criteria and classification. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2000;59(4):505-509.
19. Han TS, Sattar N, Lean M. Assessment of obesity and its clinical implications. *BMJ*. 2006;333(7570):695-698.
20. Piqueras P, Ballester A, Durá-Gil JV, Martinez-Hervas S, Redón J, Real JT. Anthropometric Indicators as a Tool for Diagnosis of Obesity and Other Health Risk Factors: A Literature Review. *Frontiers in Psychology*. 2021;12.
21. Obesity Prevention Source, <https://www.hsph.harvard.edu/obesity-prevention-source/about-us/>.
22. Türkiye Sağlık Araştırması, 2022, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Türkiye-Saglik-Arastirmasi-2022-49747>, Erişim tarihi: 01.06.2023.
23. Kadouh HC, Acosta A. Current paradigms in the etiology of obesity. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;19(1):2-11.
24. Obesity and Binge Eating Disorder. Simone Munsch CB (Editör). Switzerland: Karger, 2005.
25. Serra-Majem L, Bautista-Castaño I. Etiology of obesity: two “key issues” and other emerging factors. *Nutricion hospitalaria*. 2013;28(5):32-43.
26. Paeratakul S, Lovejoy J, Ryan D, Bray G. The relation of gender, race and socioeconomic status to obesity and obesity comorbidities in a sample of US adults. *International Journal of Obesity*. 2002;26(9):1205-1210.
27. Wang Y, Beydoun MA. The Obesity Epidemic in the United States Gender, Age, Socioeconomic, Racial/Ethnic, and Geographic Characteristics: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Epidemiologic Reviews*. 2007;29(1):6-28.
28. Cossrow N, Falkner B. Race/Ethnic Issues in Obesity and Obesity-Related Comorbidities. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2590-2594.
29. Menegoni F, Galli M, Tacchini E, Vismara L, Caviglioli M, Capodaglio P. Gender - specific Effect of Obesity on Balance. *Obesity*. 2009;17(10):1951-1956.

30. Konttinen H. Dietary habits and obesity : the role of emotional and cognitive factors. 2012, University of Helsinki, Department of Social Research, Doctoral dissertation, 103, Publications of the Department of Social Research.
31. Higgins V, Nazroo J, Brown M. Pathways to ethnic differences in obesity: The role of migration, culture and socio-economic position in the UK. *SSM - Population Health*. 2019;7:100394.
32. Kirby JB, Liang L, Chen H-J, Wang Y. Race, Place, and Obesity: The Complex Relationships Among Community Racial/Ethnic Composition, Individual Race/Ethnicity, and Obesity in the United States. *American Journal of Public Health*. 2012;102(8):1572-1578.
33. Causes of Obesity, <https://www.cdc.gov/obesity/basics/causes.html#:~:text=Obesity%20affects%20children%20as%20well,medications%20also%20play%20a%20role>.
34. Miller GD. Appetite Regulation: Hormones, Peptides, and Neurotransmitters and Their Role in Obesity. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2019;13(6):586-601.
35. Farhadipour M, Depoortere I. The Function of Gastrointestinal Hormones in Obesity—Implications for the Regulation of Energy Intake. *Nutrients*. 2021;13(6):1839.
36. Wren AM. Gut and Hormones and Obesity. *KARGER*, 2008: s.165-181.
37. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, Gojobori T, Isenovic ER. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12.
38. Lustig RH, Collier D, Kassotis C, Roepke TA, Kim MJ, Blanc E, Barouki R, Bansal A, Cave MC, Chatterjee S, Choudhury M, Gilbertson M, Lagadic-Gossmann D, Howard S, Lind L, Tomlinson CR, Vondracek J, Heindel JJ. Obesity I: Overview and molecular and biochemical mechanisms. *Biochemical Pharmacology*. 2022;199:115012.
39. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Lippincott's Illustrated Review Serisinden: Biyokimya. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR (Editörler). Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: s.347-354.
40. Kopelman PG. 4 Hormones and obesity. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1994;8(3):549-575.
41. Álvarez-Castro P, Sangiao-Alvarellos S, Brandón-Sandá I, Cordido F. Endocrine function in obesity. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2011;58(8):422-432.
42. Alhabeeb H, Alfaiz A, Kutbi E, Alshahrani D, Alsu hail A, Alrajhi S, Alotaibi N, Alotaibi K, Alamri S, Alghamdi S, Aljohani N. Gut Hormones in Health and Obesity: The Upcoming Role of Short Chain Fatty Acids. *Nutrients*. 2021;13(2):481.

43. Lacquaniti A, Donato V, Chirico V, Buemi A, Buemi M. Obestatin: An Interesting but Controversial Gut Hormone. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2011;59(2-4):193-199.
44. Hasselbalch AL. Genetics of dietary habits and obesity. *Dan Med Bull*. 2010;57:B4182.
45. Muscogiuri G, Barrea L, Annunziata G, Di Somma C, Laudisio D, Colao A, Savastano S. Obesity and sleep disturbance: the chicken or the egg? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2019;59(13):2158-2165.
46. Ogilvie RP, Patel SR. The epidemiology of sleep and obesity. *Sleep Health*. 2017;3(5):383-388.
47. Courtemanche C, Tchernis R, Ukert B. The effect of smoking on obesity: Evidence from a randomized trial. *Journal of Health Economics*. 2018;57:31-44.
48. Weaver JU. Classical Endocrine Diseases Causing Obesity. KARGER, 2008: s.212-228.
49. Hochberg I, Hochberg ZE. Hypothalamic Obesity. KARGER, 2009: s.185-196.
50. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2016;20(4):554.
51. Verma S, Hussain ME. Obesity and diabetes: An update. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017;11(1):73-79.
52. Hu F. Obesity epidemiology. Oxford University Press, 2008.
53. Finer N. Medical consequences of obesity. *Medicine*. 2015;43(2):88-93.
54. Poulos A. Obesity in the 21st Century. 1 baskı.: Springer Cham, 2023: s.129.
55. Burke LE, Wang J. Treatment Strategies for Overweight and Obesity. *Journal of Nursing Scholarship*. 2011;43(4):368-375.
56. Wyatt HR. Update on Treatment Strategies for Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(4):1299-1306.
57. Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. *Clinical Medicine*. 2019;19(3):205-212.
58. Steelman GM, Westman EC. Obesity: Evaluation and treatment essentials. CRC Press, 2016.
59. Smethers AD, Rolls BJ. Dietary Management of Obesity. *Medical Clinics of North America*. 2018;102(1):107-124.
60. Jakicic JM, Rogers RJ, Davis KK, Collins KA. Role of Physical Activity and Exercise in Treating Patients with Overweight and Obesity. *Clinical Chemistry*. 2018;64(1):99-107.

61. Takmet M, Tüzün D, Şahin M, Doğaner A, Kiliç M. Relationship Between Obesity with Galanin and Vaspın Levels. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.18(3):29-36.
62. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. The Lancet. 2017;389(10085):2239-2251.
63. Defronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB, Kahn CR, Raz I, Shulman GI, Simonson DC, Testa MA, Weiss R. Type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Disease Primers. 2015;1(1):15019.
64. Vijan S. Type 2 Diabetes. Annals of Internal Medicine. 2010;152(5):ITC3-16.
65. Dağdelen S, Balcı M, Deyneli O, Karadeniz Ş, Sargın M, Demir T, Bakıner O, Yılmaz M. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 2023.
66. Wunderlichová L, Buňková L, Koutný M, Jančová P, Buňka F. Formation, Degradation, and Detoxification of Putrescine by Foodborne Bacteria: A Review. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2014;13(5):1012-1030.
67. Agostinelli E, Marques M, Calheiros R, Gil F, Tempera G, Viceconte N, Battaglia V, Grancara S, Toninello A. Polyamines: fundamental characters in chemistry and biology. Amino acids. 2010;38:393-403.
68. Lenis YY, Elmetwally MA, Maldonado-Estrada JG, Bazer FW. Physiological importance of polyamines. Zygote. 2017;25(3):244-255.
69. Ramos-Molina B, Queipo-Ortuño MI, Lambertos A, Tinahones FJ, Peñafiel R. Dietary and gut microbiota polyamines in obesity-and age-related diseases. Frontiers in Nutrition. 2019;6:444723.
70. Coleman CS, Hu G, Pegg AE. Putrescine biosynthesis in mammalian tissues. Biochemical Journal. 2004;379(3):849-855.
71. Takao K, Rickhag M, Hegardt C, Oredsson S, Persson L. Induction of apoptotic cell death by putrescine. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2006;38(4):621-628.
72. Kulkarni A, Anderson CM, Mirmira RG, Tersey SA. Role of polyamines and hypusine in β cells and diabetes pathogenesis. Metabolites. 2022;12(4):344.
73. Muñoz-Esparza NC, Latorre-Moratalla ML, Comas-Basté O, Toro-Funes N, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. Polyamines in food. Frontiers in nutrition. 2019;6:108.
74. Codoner-Franch P, Tavaréz-Alonso S, Murria-Estal R, Herrera-Martín G, Alonso-Iglesias E. Polyamines are increased in obese children and are related to markers of oxidative/nitrosative stress and angiogenesis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(9):2821-2825.

75. Fang P, Yu M, Guo L, Bo P, Zhang Z, Shi M. Galanin and its receptors: a novel strategy for appetite control and obesity therapy. *Peptides*. 2012;36(2):331-339.
76. Mills EG, Izzi-Engbeaya C, Abbara A, Comninou AN, Dhillon WS. Functions of galanin, spexin and kisspeptin in metabolism, mood and behaviour. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021;17(2):97-113.
77. Vrontakis ME, Torsello A, Friesen HG. Galanin. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1991;14(9):785-794.
78. Fang P, Yu M, Shi M, Bo P, Zhang Z. Galanin peptide family regulation of glucose metabolism. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2020;56:100801.
79. Hirako S. Galanin. Elsevier, 2016: s.205-e224A-206.
80. Ocaña-Wilhelmi L, Cardona F, Garrido-Sanchez L, Fernandez-Garcia D, Tinahones FJ, Ramos-Molina B. Change in serum polyamine metabolome pattern after bariatric surgery in obese patients with metabolic syndrome. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2020;16(2):306-311.
81. Göktürk N, Şahin H, Bayramoğlu F, Çakıcı Ç, Büyüksulu N, Yiğit P, Yiğitbaşı T. Could the increase in oxidative stress be the reason for the increased polyamine levels in diabetic obese and non-diabetic obese patients? *ACTA Pharmaceutica Scientia*. 2022;60(3):301.
82. Fernandez-Garcia JC, Delpino-Rius A, Samarra I, Castellano-Castillo D, Muñoz-Garach A, Bernal-Lopez MR, Queipo-Ortuño MI, Cardona F, Ramos-Molina B, Tinahones FJ. Type 2 diabetes is associated with a different pattern of serum polyamines: a case-control study from the PREDIMED-Plus trial. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(1):71.
83. Fang P, Yu M, Gu X, Shi M, Zhu Y, Zhang Z, Bo P. Circulating galanin and galanin like peptide concentrations are correlated with increased triglyceride concentration in obese patients. *Clinica Chimica Acta*. 2016;461:126-129.
84. Legakis I, Mantzouridis T, Mountokalakis T. Positive correlation of galanin with glucose in healthy volunteers during an oral glucose tolerance test. *Hormone and metabolic research*. 2007;39(01):53-55.
85. Sandoval-Alzate HF, Agudelo-Zapata Y, González-Clavijo AM, Poveda NE, Espinel-Pachón CF, Escamilla-Castro JA, Márquez-Julio HL, Alvarado-Quintero H, Rojas-Rodríguez FG, Arteaga-Díaz JM. Serum galanin levels in young healthy lean and obese non-diabetic men during an oral glucose tolerance test. *Scientific Reports*. 2016;6(1):31661.
86. Milewicz A, Mikulski E, Bidzińska B. Plasma insulin, cholecystokinin, galanin, neuropeptide Y and leptin levels in obese women with and without type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Obesity*. 2000;24(2):S152-S152.

EKLER

Ek 1. Etik kurul karar formu

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU									
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Erişkinlerde Putresin ve Galanin Seviyelerinin Obez ve Diyabetik Obez Gruplara Bağlı Değişiminin Saptanması							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		443							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/443		Tarih: 21.12.2022						
	Sorumlu Araştırmacısı Dr.Öğr.üyesi Mustafa ÖRKMEZ olan “Erişkinlerde Putresin ve Galanin Seviyelerinin Obez ve Diyabetik Obez Gruplara Bağlı Değişiminin Saptanması” başlıklı proje öneri dosyası ile ilgili belgeler incelenmiş olup, etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’ndan izin alınması gerekmektedir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Yasemin ZER							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		
Prof.Dr.Yasemin ZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Muradiye NACAK	Tıbbi Farmakoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr.Seval KUL	Biyoistatistik	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr.Osman BAŞPINAR	Çocuk Kardiyoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Maruf ŞANLI	Göğüs Cerrahi	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr.Suzan TABUR	Endokrinoloji ve Metabolizma	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ	Çocuk Nefroloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Nurgül ÖZDEMİR	Psikiyatri Hemşireliği	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. İlhan BAHŞİ	Anatomi	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Fatih SARI	Protetik Diş Tedavisi	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Şengül ŞAHİN	Psikiyatri	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Burak YAMAN	Fizyoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm.Dr.Melih HANGÜL	Pediyatrik Göğüs Hastalıkları	Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Emine Aybiken YILDIRIM	Hukukçu	Gaziantep Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Zeki EKİNCİ	Sağlık Meslek Mensubu Olmayan Üye	Şahinbey Belediyesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

İlköğretim, ortaöğretim ve lise eğitimini Hatay’da tamamladı. 2016 yılında Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Lisans programına başladı. 2020 yılında aynı bölümden mezun oldu. 2021 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimi almaya başladı.

