



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SANCAKTEPE ŐEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ, SANCAKTEPE ŐEHİT PROF. DR. İLHAN
VARANK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**OBEZİTE İLE VİTAMİN D, CYTOKİNE SİGNALİNG 3 (SOCS3),
ALDEHİT DEHİDROJENAZ 2 (ALDH2) VE IL-6 GEN
POLİMORFİZMLERİ ARASINDAKİ İLİŐKİLERİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Erol BAT

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SANCAKTEPE ŐEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ, SANCAKTEPE ŐEHİT PROF. DR. İLHAN
VARANK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**OBEZİTE İLE VİTAMİN D, CYTOKİNE SİGNALİNG 3 (SOCS3),
ALDEHİT DEHİDROJENAZ 2 (ALDH2) VE IL-6 GEN
POLİMORFİZMLERİ ARASINDAKİ İLİŐKİLERİN
ARAŞTIRILMASI**

Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Beyza MACUNLUOĞLU ATAKAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimi ile tezimin her aŐamasında emeği olan, t¼m yoğunluğuna rağmen çalıŐmam sırasında bana zaman ayıran; yardım ve desteğini hissettiren tez danıŐmanım Prof. Dr. Beyza MACUNLUOĞLU ATAKAN' a;

Deneyim ve bilgisinden yararlandığım, eğitim s¼recime verdikleri katkılarından dolayı; Prof. Dr. Alpaslan TANOĞLU' na;

Tezimde emeği olan ve eğitim s¼recimde bilgisinden faydalandığım tez danıŐmanlarımdan Doç. Dr. Nurhayat ÖZKAN SEVENCAN' a;

Hekimlik sanatını icra eden, eğitimim s¼resince gösterdiği büyük özveri ile eğitimime katkı sağlayan Doç. Dr. Fatih KARATAŐ' a;

Dahiliye asistanlığı eğitimim s¼resince her konuda mesleki ve manevi olarak desteğini hissettiğim Uzm. Dr. Süleyman BAŐ' a;

Asistanlık s¼recinde tanıdığım ve birlikte çalıŐtıĐım için kendimi őanslı hissettiğim Dr. Yusuf CAFEROV' a ve Dr. İlhan Asude AKÇA' ya;

Bug¼nlere gelmemde büyük emeği olan ve her zaman yanımda olan abim Prof. Dr. Orhan BAT' a ve aileme;

Sevgili eŐim Eda BAT' a t¼m kalbimle teŐekk¼rlerimi sunuyorum.

Dr. Erol BAT
İstanbul/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Obezite	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Sınıflama	2
2.1.3. Epidemiyoloji	2
2.1.4. Etiyoloji.....	3
2.1.7. Obezite ve Epigenetik	3
2.2. Vitamin D	4
2.3. Yağ Dokunun Endokrin Fonksiyonları	5
2.3.1. Adiponektin	5
2.3.2. Leptin.....	6
2.3.3. Visfatin	6
2.3.4. Rezistin	7
2.3.5. Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α).....	7
2.3.6. İnterlökin-6 (IL-6)	7
2.3.7. Anjiyotensinojen	8
2.4. D Vitamini ve Adipositler	8
2.4.1. Klinik Korelasyon.....	9
2.5. Aldehit Dehidrojenaz 2 (ALDH2).....	9
2.6. Sitokin Sinyal Baskılayıcı 3 Molekülü (Cytokine signaling 3 - SOCS3).....	9
2.7. İnterlökin-6 (IL-6 gen polimorfizmleri)	10
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	11

3.1.Araştırmanın Tipi, Yapıldığı Yer ve Zaman	11
3.2.Etik Kurul Onayı (Çalışma İzinleri).....	11
3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri.....	11
3.4.VerilerinToplanması / Çalışmanın Tasarımı	12
3.5.İstatistiksel Analiz.....	14
4.BULGULAR.....	15
4.1.Obezite Grubu ile Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi	15
4.2. Obezite Grubuna Eşlik Eden Komorbid Durumların Değerlendirilmesi.....	15
4.3.Çalışmadaki Katılımcıların Yaş, Boy ve Kilo Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	16
4.4.Obezite Grubu ile Kontrol Grubunun Yaş, Boy ve Kiloya Göre Karşılaştırılması.....	16
4.5.Çalışmadaki Katılımcıların Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	17
4.6.Obezite Grubu ile Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	18
4.7. Obezite Grubu ile Kontrol Grubunun Genetik Sonuçlarının Karşılaştırılması	21
5.TARTIŞMA.....	213
6.SONUÇ.....	29
7.KAYNAKLAR.....	31
ÖZGEÇMİŞ.....	39
EKLER.....	41

TABLO LİSTESİ

- Tablo-1** :Obezite Grubu ile Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi
- Tablo-2** :Obezite Grubuna Eşlik Eden Komorbid Durumların Değerlendirilmesi
- Tablo-3** :Çalışmadaki Katılımcıların Yaş, Boy ve Kilo Parametrelerinin Değerlendirilmesi
- Tablo-4** :Obezite Grubu ile Kontrol Grubunun Yaş, Boy ve Kiloya Göre Karşılaştırılması
- Tablo-5** :Çalışmadaki Katılımcıların Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelerinin Değerlendirilmesi
- Tablo-6** :Obezite Grubu ile Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması
- Tablo-7** :Obezite Grubu ile Kontrol Grubunun Genetik Sonuçlarının Karşılaştırılması

KISALTMALAR

AKT	: Protein Kinaz B
ALDH2	: Aldehit Dehidrojenaz 2
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMPK	: 5-Adenozin Monofosfat
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BIA	: Biyoimpedans Analizi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CC	: Homozigot Mutant
CG	: Heterozigot
CRP	: C-Reaktif Protein
CYP27B1	: 1-alfa hidroksilaz
CXCL5	: Kemokin
DEXA	: Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GG	: HomozigotNormal (wild type)
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL-Kolesterol	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
Hb	: Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
H2A	: Histon 2A Proteini
H2B	: Histon 2B Proteini
H3	: Histon 3 Proteini,
H4	: Histon 4 Proteini
IGF-1	: İnsülin Bezeri Büyüme Faktörü-1
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-1Ra	: İnterlökin 1 reseptör antagonisti
IL-6	: İnterlökin-6

IL-10	: İnterlökin-10
IL-12	: İnterlökin-12
IncRNA	: Uzun non-koding RNA
IRS	: İnsülin Reseptör Substrat
JAK	: Janus Kinaz Enzimi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LepRb	: Uzun Leptin Reseptörü
LDL-Kolesterol	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MAP Kinaz	: Mitojen- activated protein kinases
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: Haberci RNA
mTOR	: Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi
NFkB	: Nükleer Faktör -kB
PLT	: Trombosit
PPAR-gama	: Peroxisome Proliferator-activated Receptor
PI3K	: Fosfotidil İnositol 3-kinaz
RBC	: Eritrosit
RDW	: Eritrosit Dağılım Hacmi
RNA	: Ribonükleik Asit
siRNA, miRNA	: Küçük non-koding RNA'lar
SOCS3	: Sitokin Sinyal Baskılayıcı 3 Molekülü
USG	: Ultrasonografi
TLR	: Toll Like Reseptörler
TNF-alfa	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
Serbest T3	: Triiyodotironin
Serbest T4	: Tiroksin
UVB	: Ultraviyole B
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada obezite ile vitamin D, SOCS3 (Sitokin Sinyal Baskılayıcı 3 Molekülü), ALDH2 (Aldehit Dehidrojenaz 2) ve IL-6 (İnterlökin-6) gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya 100 sağlıklı 99 obez hasta grubu olmak üzere toplamda 199 kişi katıldı. Çalışma Ağustos 2020 - Aralık 2020 tarihleri arasında Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğinde yapılmıştır. Çalışmaya 99 obez ve 100 sağlıklı olmak üzere toplamda 199 kişi dahil edildi. Katılımcılardan alınan tam kan örneklerinden izole edilen genomik DNA kullanılarak belirtilen genlere ait 7 polimorfik bölge PCR yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. Obez hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu polimorfizmleri birbirleri ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak ele alınmıştır. Obez ve sağlıklı gönüllülerden izole edilen genomik DNA kullanılarak belirtilen genlere ait 7 polimorfik bölge PCR yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. Genotipleme “Melting Curve Genotyping” analizi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak ele alınmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda kontrol grubunda olanların % 49’ u erkek, % 51’ i kadın; obezite grubunda olanların % 27,3’ü erkek, % 72,7’si kadındır. Kontrol grubunda olanların yaş ortalaması $36,59 \pm 10,36$ yıl, boy ortalaması $168,7 \pm 7,44$ cm, kilo ortalaması $65,51 \pm 8,15$ kgdır. Obezite grubunda olanların yaş ortalaması $44,81 \pm 12,01$ yıl, boy ortalaması $161,94 \pm 8,56$ cm, kilo ortalaması $99,89 \pm 11,47$ kg dır.

Araştırmada elde edilen sonuçlara bakıldığında obezite grubunda kadınların oranının erkeklere göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca obezite grubunda hiperlipidemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı tanılarında daha sık rastlanmaktadır. Obezite grubunda olanların yaş ortalamasına bakıldığında ise kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, obezite grubunda olanların kilo ortalamaları da kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksektir. Yine araştırmamızda obezite grubunda olanların boy ortalaması, kontrol grubuna göre daha düşüktür.

Laboratuvar değerleri incelendiğinde, obezite grubunda glukoz, açlık insülin ve HbA1c, ALT, Total Kolesterol, trigliserid, LDL-Kolesterol, lökosit, trombosit, RDW, değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Genetik analiz sonuçlarına göre, obezite ve kontrol grupları ile rs1800795, rs671, rs4969169, rs1061489 ve rs1544410 polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Ancak rs8064821 polimorfizmi obezite grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek oranda bulunmuştur.

Kontrol grubundakilerin %35'inin rs1800795 polimorfizmi heterozigot ve %61'inin homozigot normal iken obezite grubundakilerin %33'ünün rs1800795 polimorfizmi heterozigot ve % 59'unun homozigot normaldir.

Kontrol grubundakilerin % 100'ünün ve obezite grubundakilerin %100'ünün rs671 polimorfizmi homozigot mutanttır.

Kontrol grubundakilerin % 12'sinin rs4969169 polimorfizmi heterozigot ve %88'inin homozigot normal iken obezite grubundakilerin %19'unun rs4969169 polimorfizmi heterozigot ve % 81'ininn homozigot normaldir.

Kontrol grubundakilerin %100'ünün ve obezite grubundakilerin %100'ünün rs1061489 polimorfizmi homozigot mutanttır.

Kontrol grubundakilerin %38'inin rs1544410 polimorfizmi homozigot mutant, % 43'ünün heterozigot ve % 19'unun homozigot normal iken obezite grubundakilerin % 45'inin rs1544410 polimorfizmi homozigot mutant, % 37'sinin heterozigot ve % 18'inin homozigot normaldir.

Kontrol grubundakilerin % 50'sinin rs8064821 polimorfizmi homozigot mutant, % 42'sinin heterozigot ve %8'inin homozigot normal iken obezite grubundakilerin % 64'ünün rs8064821 polimorfizmi homozigot mutant, % 34'ünün heterozigot ve % 2'sinin homozigot normaldir.

Bununla birlikte obezite grubunda olanların daha yüksek bir seyirle homozigot mutant olduğu, heterozigot ve homozigot normalin ise kontrol grubunda olma oranının daha yüksek olduğu görölmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda genetik analiz sonuçlarına göre, obezite ve kontrol grupları arasında rs1800795, rs671, rs4969169, rs1061489 ve rs1544410 polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Ancak elde edilen bulgulara göre obezite grubu ile rs8064821 gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Sonuç olarak, bu çalışma obezite ile kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı, hastalık tanıları, antropometrik ölçümler ve laboratuvar değerleri gibi farklılıkları ortaya koymuştur. Bu bulgular, obezitenin çeşitli sağlık riskleriyle ilişkili olduğunu ve genetik faktörlerin obezite riskinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: ALDH2, Gen Polimorfizmleri, IL-6 gen polimorfizmleri, Obezite, SOCS3, Vitamin D.

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to investigate the relationship between obesity and vitamin D, SOCS3 (Cytokine Signal Repressor 3 Molecule), ALDH2 (Aldehyde Dehydrogenase 2) and IL-6 (Interleukin-6) gene polymorphisms.

Materials and Methods: A total of 199 people, including 100 healthy and 99 obese patients, participated in the study. The study was carried out between August 2020 - December 2020 in Karabuk University Training and Research Hospital Internal Diseases Clinic. A total of 199 people, 99 of whom were obese and 100 were healthy, were included in the study. Using the genomic DNA isolated from the participants, 7 polymorphic regions of the indicated genes were analyzed using the PCR method. The polymorphisms of the obese patient group and the healthy control group were compared with each other. Statistical significance level was taken as $p < 0.05$. Using genomic DNA isolated from obese and healthy volunteers, 7 polymorphic regions of the indicated genes were analyzed using PCR method. Genotyping was done by “Melting Curve Genotyping” analysis. Statistical significance level was taken as $p < 0.05$.

Results: In our study, 49% of those in the control group were male, 51 % were female; 27.3 % of those in the obesity group are men and 72.7 % are women. The mean age of the control group was 36.59 ± 10.36 years, the mean height was 168.7 ± 7.44 cm, and the mean weight was 65.51 ± 8.15 kg. The mean age of those in the obesity group was 44.81 ± 12.01 years, the mean height was $161.94 \text{ cm} \pm 8.56$, and the mean weight was 99.89 ± 11.47 kg.

Considering the results obtained in the study, it was observed that the rate of women in the obesity group was higher than that of men. In addition, the diagnoses of hyperlipidemia, diabetes mellitus, hypertension and coronary artery disease are more common in the obesity group. When the average age of those in the obesity group was examined, it was observed that it was significantly higher than the control group. Similarly, the weight averages of those in the obesity group were also significantly

higher than in the control group. Again, in our study, the average height of those in the obesity group was lower than the control group.

When laboratory values were examined, glucose, fasting insulin and HbA1c, ALT, Total Cholesterol, triglyceride, LDL-Cholesterol, leukocytes, thrombocyte, RDW values were found to be significantly higher in the obesity group compared to the control group.

According to genetic analysis results, there is no significant relationship between obesity and control groups and rs1800795, rs671, rs4969169, rs1061489 and rs1544410 polymorphisms. However, rs8064821 polymorphism was found at a significantly higher rate in the obesity group.

While 35% of those in the control group had rs1800795 polymorphism heterozygous and 61 % were homozygous normal, 33 % of those in the obesity group had rs1800795 polymorphism heterozygous and 59 % were homozygous normal.

100% of those in the control group and 100 % of those in the obesity group were homozygous mutants for the rs671 polymorphism.

While 12% of those in the control group had rs4969169 polymorphism heterozygous and 88% were homozygous normal, 19 % of those in the obesity group had rs4969169 polymorphism heterozygous and 81 % were homozygous normal.

100% of those in the control group and 100 % of those in the obesity group were homozygous mutants of the rs1061489 polymorphism.

While 38% of those in the control group had rs1544410 polymorphism homozygous mutant, 43 % heterozygous and 19% homozygous normal, 45 % of those in the obesity group had rs1544410 polymorphism homozygous mutant, 37% heterozygous and 18 % homozygous normal.

While 50 % of those in the control group had rs8064821 polymorphism homozygous mutant, 42% heterozygous and 8% homozygous normal, 64 % of those in the obesity group had rs8064821 polymorphism homozygous mutant, 34 % heterozygous and 2 % homozygous normal.

However, it was observed that those in the obesity group were homozygous mutants with a higher course, while the rate of heterozygous and homozygous normal was higher in the control group.

Conclusion: According to the results of genetic analysis in our study, there was no significant relationship between rs1800795, rs671, rs4969169, rs1061489 and rs1544410 polymorphisms between obesity and control groups. However, according to the findings, a significant relationship was found between the obesity group and the rs8064821 gene polymorphism. In conclusion, this study revealed differences between obesity and control group such as gender distribution, disease diagnoses, anthropometric measurements and laboratory values. These findings suggest that obesity is associated with various health risks and that genetic factors may play a role in obesity risk.

Keywords: ALDH2, Gene Polymorphisms, IL-6 gene polymorphisms, Obesity, SOCS3, Vitamin D.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite bütün dünyada özellikle son 20 yıldır hızla artmakta ve salgın bir hastalık gibi artış göstermektedir. Ekonomik büyüme ve modernizasyon, standartları da arttırarak obeziteyi bir epidemi haline getirmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda, yüksek şekerli ve doymuş yağdan zengin beslenme alışkanlıklarının obezite ile ilişkisi olan duygu durum bozuklukları ve anksiyeteye neden olduğunu göstermektedir (1).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından ortaya konulan Türkiye Sağlık Araştırması'nın sonuçlarına bakıldığında, Türkiye'de 15 yaş ve üstü obezite oranı 2016 yılı itibari ile % 19,6 olarak saptanmışken, 2019 verilerinde ise % 21,1 olduğu görülmüştür. Cinsiyet açısından ise 2019 yılındaki son araştırmada erkeklerin % 39,7'si fazla kilolu (pre-obez), % 17,3'ü ise obez olarak nitelendirilirken, kadınların % 30,4'ü fazla kilolu (pre-obez), % 24,8'i ise obez olarak saptanmıştır (2).

Obezitede, kişinin yaşam tarzı ve genetik faktörler önde gelen sebeplerdir, genetik faktörlerin kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. Genom teknolojisinin ortaya çıkışı sayesinde obezite ile ilişkili yaklaşık 150 genetik varyant tanımlanmıştır. Dünyada bu alanda yapılmış çok sayıda çalışma olmasına rağmen ülkemizde sınırlıdır. Biz bu çalışmada obezite ile vitamin D (VDR) geninde BsmI polimorfizmi, Cytokine signaling 3 (SOCS3) geni -1044C>A, rs12059, rs1061489, rs17849241, rs2280148, rs8064821, rs12953258 ve rs4969169 polimorfizmleri, aldehit dehidrojenaz (ALDH2) geni rs671 polimorfizmi ve IL-6 geni -174G>C polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Tanım

Obezite, vücutta pozitif enerji sonucu oluşan yağ dokusundaki artış, kronik düşük dereceli inflamasyon ile seyreden ve bulaşıcı olmayan bir hastalıktır. DSÖ obeziteyi, yağ miktarının vücut kompozisyonunda sağlığı olumsuz şekilde etkileyecek seviyede artışı olarak tanımlamaktadır (3).

2.1.2. Sınıflama

Obezite sınıflamasında kullanılan yöntemler genel olarak vücut kompozisyonunun ya da bölgesel yağ dağılımının belirlenmesi ile ilgili yöntemlerdir. Vücut kompozisyonunun belirlenmesi ile ilgili yöntemler VKİ (vücut kitle indeksi) hesaplanması, DEXA (Dual enerji x-ray absorpsiyometri) ölçümü, su altı ağırlık ölçümü, izotop dilüsyon tekniği, biyoimpedans analizi (BİA) ve deri kıvrım kalınlığı ölçümü gibi yöntemlerdir. Bölgesel yağ dağılımı ile ilgili obezite tanı ve sınıflama yöntemleri ise bel çevresi, bel/kalça çevresi, kalça çevresi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (USG) olarak bilinmektedir (4). Obezite tanı ve sınıflamasında birçok farklı yöntem kullanılmakla birlikte bu yöntemlerden en sık kullanılanı basit bir ağırlık boy denklemi olan beden kitle indeksidir. Vücut ağırlığının kilogram (kg) cinsinden, boy uzunluğunun metre (m) cinsinden karesine bölünmesi sonucu bulunan VKİ değeri 25 ile 29,9 kg arasındaki bireyler pre-obez, 30 kg ve daha büyük olan yetişkin bireyler obez, 40 kg ve daha büyük olan yetişkin bireyler ise morbid obez olarak sınıflandırılmaktadır (5).

2.1.3. Epidemiyoloji

Obezite, tüm dünyada son yıllarda salgın bir hastalık gibi yayılım göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1998 deklarasyonunda ekonomik büyüme ve modernizasyonun, standartları artırarak obeziteyi, dünyayı etkisi altına alan bir salgın haline getirdiğine ve obezitenin günümüzün en önemli sağlık sorunu olacağı öngörülmüştür ve DSÖ tarafından dünyada 650 milyon obez yetişkin birey

olduğu bildirilmiştir (6). Yaşam tarzlarının hızla değişmesi neticesinde obezite Türkiye’de de halk sağlığını büyük ölçüde tehdit eden ve giderek artan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (7). DSÖ Türkiye’de 16.092.644 obez kişi olduğunu bildirmektedir. Avrupa’da obezitenin en sık görüldüğü ülke % 29 prevelans ile Türkiye’dir (8). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması sonucuna göre ise obezite oranları kadınlarda % 39,3 ve erkeklerde % 25,1, toplamda % 32,2 olarak ortaya çıkmıştır (9).

2.1.4. Etiyoloji

Dünya genelinde obezite görülme oranını etkileyen sebepler arasında; genetik, cinsiyet, yaş, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı, metabolik ve endokrin etkenler yer almaktadır. Teknolojinin hızla gelişmesi ile beraber özellikle üretim, ulaşım ve tarım alanlarında kolaylaşan yaşam şartlarına bağlı olarak azalan fiziksel aktivite ve modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlıklarındaki değişimler obezitenin başlıca sebeplerini oluşturmaktadır (10). Endüstrinin makineleşmesi sonucunda pratik ev aletlerinin artması, cep telefonu, bilgisayar, televizyon gibi teknolojik aletlerin kullanımının yaygınlaşması ve fiziksel aktivitenin azalması sonucunda harcanan enerjinin azalmasına yol açarak obezitenin artmasına önemli ölçüde neden olmaktadır. Günümüzde bireylerin rafine şeker, yağ ve sodyum içeriği yüksek; posa içeriği az diyetlerle beslenmeleri obeziteye sebep olan önemli bir faktördür. Hızlı ve aşırı yeme davranışının obezitede etkili olduğu bilinmektedir. Tüm bunların ortak noktası, alınan enerjinin gerek duyulan enerjiden fazla olmasıdır (11).

2.1.7. Obezite ve Epigenetik

Epigenetik; karyot ve prokaryotlarda DNA dizisindeki farklılıklardan kaynaklanmayan organizmalar ve hücrelerin bir sonraki nesillere aktarılan fenotipik varyasyonlardır (12).

Epigenetik mekanizmalar; varyasyonda üç ana mekanizmaya bağlı olarak gen ifadesini uyarabilir veya baskılayabilir;

- DNA modifikasyonu (metilasyon), promotor bölgelerden gen susturulmasına neden olur.

- Histon modifikasyonu (asetilasyon, fosforilasyon, metilasyon, S-nitrosilasyon, ubikitinasyon, sumolasyon) histon proteinleri (H2A, H2B, H3 ve H4'ün iki kopyasından oktomer oluşur.) DNA'yı sarar ve nükleozomu oluşturur, histon metilasyonu transkripsiyona hazır genlerin yakınında baskılayıcı ya da aktif bir işarete neden olur.
- Post-transkripsiyonel olarak kodlama yapmayan uzun non-koding RNA (lncRNA) ve küçük non-koding RNA'lar (siRNA, miRNA) gibi non-koding RNA'lar, haberci RNA (mRNA)'yı hedef alarak protein sentezini post-transkripsiyonel olarak engeller (13).

Ebeveyn gametleri, fetüsün erken postnatal gelişiminin epigenetik yapısını çevresel faktörler etkilemektedir. Çevresel etkilere yanıt olarak dokudaki gen ekspresyonunun epigenetik sıralanması hayat boyunca değişebilmektedir (14). Monozigotik ikizler genetik olarak aynı oldukları için epigenetik farklılıklar sebebiyle metabolik yönden farklı hastalıklara sahip olabilirler (15). Genetik varyasyonlar düşük oranlarda kalıtsal hastalık (obezitedeki payı % 2-10) risklerinden sorumludur (16). Postnatal ve prenatal dönemde besin fazlalığı ve kıtlığı obezitede önemli bir artışa sebep olan epigenetik programlamaya neden olmaktadır (17).

2.2. Vitamin D

Vitamin D (kalsiferol) yağda çözünen bir vitamin olup temel kaynağı cildin ultraviyole B (UVB) ışınlarına maruziyetiyle 7-dehidrokolesterol'den D3 vitamini (kolekalsiferol) sentezlenmektedir. Ayrıca besin yoluyla da D2 vitamini (ergokalsiferol) şeklinde alınmaktadır (18). Besin maddeleri yeterli D vitamini içermediği için diyetle alınan D vitamini yeterli düzeyde kaynak oluşturmaz. Yaz aylarında güneş ışınlarına maruziyet daha fazla olduğu için D vitamini seviyeleri kış aylarına göre daha yüksektir (19). Diyetle alınan D2 vitamini ve ciltten sentezlenen D3 vitamini biyolojik olarak aktif olmadıkları için D vitamini bağlayıcı protein ile karaciğere ulaştırılır. Karaciğerde 25-hidroksilaz ile 25(OH)D (25-hidroksi vitamin D)'ye dönüşür. Vitamin D'nin aktif hale gelmesi için renal proksimal tübüllerde 1 α -hidroksilaz (CYP27B1) enzimi ile 1,25-dihidroksi vitamin D (kalsitriol)'ye [1,25(OH)2D] dönüşmektedir. Bu form vitamin D'nin en aktif formudur (20).

Vitamin D'nin aktif formu etkisini paratiroid bezleri, böbrek, barsak ve kemikler üzerinde gösterir. Barsaklarda kalsiyum metabolizmasını düzenleyerek kalsiyum emilimini sağlar. Vitamin D eksikliğinde kalsiyum ve fosfor emilimi azalır. Kalsiyum seviyelerinin düşmesi parathormon sentezini artırır. Kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeylerine göre böbreklerde 1,25-dihidroksivitamin D sentezlenir. Vitamin D, 24,25-hidroksilaz (CYP24) enzimi ile metabolitlerine ayrılır (21).

2.3. Yağ Dokunun Endokrin Fonksiyonları

Yağ dokusu önemli bir enerji depolama alanıdır. Besin hemostazının düzenlenmesinde endokrin organ olan yağ dokusu önemli rol oynamaktadır. Yağ dokusu, kan basıncı regülasyonu, lipid ve karbonhidrat metabolizması gibi fizyolojik fonksiyonların korunmasında etkin rol oynayan leptin, adiponektin, visfatin, rezistin, interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), anjiyotensinojen gibi sitokinleri salgılar (22).

2.3.1. Adiponektin

Adiponektin yağ dokusunda eksprese edilen kolajen benzeri bir plazma proteindir. İnsülin duyarlı dokularda insülin sinyalini düzenleyerek ve yağ asitlerinin metabolizmasını artırarak glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Adiponektin ekspresyonu düşük seviyelerdeki 25-hidroksi vitamin D seviyelerine bağlı olarak azalmaktadır. Bu durum 25-hidroksi vitamin D seviyelerinin düşük olduğu kış aylarında yağ asidi rezervlerini koruyucu bir mekanizmadır. Obeziteye bağlı insülin direncinde, hem adiponektin düzeyi azalır hem de adiponektin reseptörleri down regüle olur ve 25-hidroksi vitamin D konsantrasyonları daha düşüktür. Adiponektin ayrıca interlökin-10 gibi çeşitli anti-inflamatuar sitokinleri indükleyerek hasar görmüş vasküler duvarların aterosklerotik hastalığın ilerlemesine karşı korunmasında rol oynamaktadır (23). Adiponektin sekresyonu TNF- α ile azaltılır ve bu adiponektin seviyelerinde azalmaya ve adipozitede artışa neden olabilir (24).

2.3.2.Leptin

Leptin daha çok yağ dokusundan ve daha az ölçüde mide epitelinden, bağırsaktan, plasentadan, iskelet kasından, meme epitelinden ve beyinden üretilen bir hormondur (25). Leptin çevresel ve genetik faktörlerle vücudun yağseviyesini düzenlemektedir (26).Leptin yağ asidi sentezinde hız kısıtlayıcı basamakta görevli olan asetil KoA-karboksilaz enzimini inhibe etmektedir. Asetil KoA-karboksilaz enzim inhibisyonu yağ asidi ve trigliserid sentezini azaltıp, yağ asidi oksidasyonunu artırarak yağ depolanmasını azaltır (27). Leptinin üreme sistemi, hematopoez, anjiyogenez, kemik metabolizması ve bağışıklık sistemiüzerinde de önemli fizyolojik etkileri vardır (28). Leptin salınımı insülin, glukokortikoidler, prolaktin, inflamasyon ile artarken; tiroid hormonları, serbest yağ asitleri, somatostatin, androjenler, uzun süre soğukta kalma ve katekolaminler leptin salınımını baskılamaktadır (29).

Obezlerde leptin düzeyleri artmıştır ve dolaşımdaki leptin konsantrasyonları VKİ ile ilişkilidir. Bazı obez hastalarda leptine karşı direnç gelişir. Leptinin obezlerde etkili olmamasının nedeni leptine karşı gelişen dirençtir. Direncin yenilmesi için daha çok leptine ihtiyaç vardır. Yağ dokunun daha çok leptin üretmesi yağ dokuyu artırır. Leptin reseptörlerinde veya post reseptör fonksiyon bozuklukları direncin temelini oluşturmaktadır. Leptinin kan beyin bariyerini geçememesi de dirence neden olmaktadır (30).

2.3.3.Visfatin

Visfatin, İnterlökin-7 (IL-7) ve kök hücre faktörünün etkisini artırarak B hücre maturasyonunu sağlamaktadır. Bu nedenle pre B hücre koloni arttırıcı faktör olarak da bilinmektedir (31). Visfatin temel olarak visseral yağ dokusunda sentezlenmekte fakat tek kaynak yağ dokusu değildir. Lenfosit, monosit, nötrofil, hepatosit ve pnömositlerde de visfatin sentezi olmaktadır (32). Visfatin lökosit adezyonunu, adezyon molekül sentezini, TNF- α ve IL-6, proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 üretimini de artırırken, nötrofil apoptozisini inhibe eder. Visfatin doz bağımlı olarak IL-1, TNF- α ve IL-6 sentezini indüklemekte ve yüksek dozlarda ise İnterlökin-10 (IL-10) ve interlökin 1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırmaktadır (33). Visfatin Tip 2 DM, metabolik sendrom, obezite ve kardiyovasküler hastalıklarda artmaktadır (34). Visfatin, visseral yağ dokudan

sentezlendiği için VKİ ile arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda ortaya çıkan sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda obezitede visfatin seviyelerinin yükseldiği bazı çalışmalarda da düşük seyrettiği bulunmuştur (35).

2.3.4.Rezistin

Rezistin yağ hücrelerinden salgılanan; immünite, obezite ve insülin direnci ile ilişkili bir adipositokindir (36). Rezistin başlıca kaynağı yağ dokuyu infiltre eden makrofajlar olup akciğer, plasenta ve pankreasın β hücrelerinden de daha düşük seviyelerde eksprese edilmektedir (37,38). Rezistin miktarını TNF- α , β , PPAR- γ ve adrenerjik uyarı azaltırken; inflamatuvar süreçler, glukokortikoidler ve lipopolisakkaritler artırmaktadır (39). Obezitede serum rezistin düzeyleri yüksek olmaktadır. Ancak bu durumda VKİ daha çok visseral obezite ve bel çevresi artışı ile ilişkilidir. Erkeklerde rezistin düzeyleri kadınlardan daha düşüktür (40).

2.3.5. Tümör Nekroz Faktör- α

Tümör nekroz faktör- α (TNF-alfa), en çok monosit ve makrofajlardan üretilirken, bazen de T lenfosit, nötrofil, fibroblast, mast hücresi ve endotel hücrelerinden üretilmektedir. Fiziksel stres ve doku hasarı sonrası kanda saptanan ilk sitokin TNF- α 'dır (41). Gram pozitif bakteriler, virüsler, parazitler, tümör hücreleri, immün kompleksler, kompleman sisteminin aktivasyonu, IL-1, IL-2 ve interferon gama (IFN-gama) TNF- α 'nın ekspresyonunu artırır. Proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α düşük konsantrasyonda enfeksiyonlara karşı vücut savunma mekanizmalarını aktive ederken yüksek konsantrasyonlarda doku harabiyetine neden olmaktadır (42).

TNF- α obezite ve diyabette insülin direncine neden olmakta, obezite ve diyabette konsantrasyonu artmaktadır. İnsülinin kas ve yağ dokusu üzerine olan etkilerini bloke etmektedir. Diyabet tedavisi ve kilo verme TNF- α konsantrasyonunu azaltmaktadır (43). TNF- α etkisinin inhibisyonu obezite gelişimini azaltıp, leptin ve insülin düzeyini düşürmüştür (44).

2.3.6.İnterlökin-6

İnterlökin-6 (IL-6), damar endotel hücreleri, mononükleer fagositler, fibroblastlar, yağ doku hücreleri ve bazı aktive T hücreler tarafından sentez edilen bir

sitokindir. IL-6, IL-1 ve TNF- α 'nın etkisiyle enfeksiyon ve doku hasarına cevap olarak salınır (45). Yağ dokudaki üretimi ve dolaşımdaki miktarı kilo kaybıyla azalırken; insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve obeziteyle artmaktadır. IL-6 adipogenezi inhibe edip adiponektin salınımını baskılar. Karaciğerde fibrinojeni ve prokoagülan maddeleri artırmasının yanında endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin salınmasında da pozitif yönde etki yapar (46).

2.3.7. Anjiyotensinojen

Anjiyotensinojen karaciğer ve yağ dokuda sentezlenmektedir. Anjiyotensin I ve II'nin meydana gelmesini sağlayan öncül bir moleküldür. Anjiyotensin II'nin kan basıncının düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Obezlerde yağ doku kaynaklı anjiyotensinojen konsantrasyonları yüksektir. Bu durum obezlerdeki hipertansiyonun nedeni olarak kabul görmektedir (47).

2.4. D Vitamini ve Adipositler

D vitamini eksikliği ve obezite çeşitli yollarla birbiriyle ilişkilendirilmiştir. Obezite, D vitamininin daha fazla aktivasyonu için bir substrat olarak gerekli olan 25-hidroksi vitamin D'yi oluşturan 25-hidroksilaz üretimini azaltarak, CYP2R1 geninin azalmış aktivitesine bağlanmıştır. Farelerde yapılan çalışmada karaciğerde eksprese edilen CYP2R1 geninin mRNA'nın obez farelerin karaciğerlerinde normal kilolu olanlara göre belirgin düşük olduğu saptanmıştır. D vitamini metabolizmasının düzenlenmesinde görevli olan 25-hidroksilazlar (CYP27A1, CYP3A4) ve katabolik enzim CYP24A1 ise diyetle indüklenen obezite de değişmemiştir (48). Nükleer reseptör ailesinin bir çeşidi olan D vitamini reseptörü adipogenezde önemli rol oynamaktadır. D vitamini reseptörü tarafından düzenlenen gen ekspresyonu adiposit farklılaşmasının erken aşamasını inhibe etmektedir. Adipoz dokuda D vitamini reseptörünün ekspresyonunun azalması yağ kitlesini artırırken enerji metabolizmasını azaltır. D vitamini reseptörünün aşırı eksprese olması ise plazma lipid konsantrasyonlarını azaltır, böylece enerjinin tüketiminin artmasına neden olur.

2.4.1. Klinik Korelasyon

Obezite ve düşük D vitamini seviyeleri arasındaki ilişki bu konuda sınırlı veri olmasına rağmen belirgindir. Yapılan kesitsel ve prospektif çalışmalar visceral dokudaki yağ kitlesinin azaltılmasında D vitaminin etkin olduğunu ortaya koymuştur. Obez bireylerde değişen D vitamini fizyolojisi ve paratiroid hormon fizyolojisi ile birlikte yağ dokuda artmış adiposit miktarı 25-hidroksi vitamin D'nin biyoyararlanımını azaltmaktadır (49). Obezite ile birlikte VKİ arttıkça D vitamini konsantrasyonları düşmektedir. Fakat düşük seviyedeki D vitamini konsantrasyonlarının obeziteye olan etkisi minimaldir. Çocuklarda ve adölesanlarda yapılan çalışmalarda düşük D vitamini seviyelerine sahip çocuklar ilerleyen yıllarda total vücut yağlanması, metabolik sendrom ve hipertansiyon açısından daha yüksek riske sahip bulunmuşlardır. D vitamini dolaşımdaki inflamatuvar belirteç seviyelerini azaltmada rol oynamaktadır. Klinik çalışmalar D vitamini takviyesinin C-reaktif protein ve IL-6 seviyelerini azaltırken, TNF- α seviyelerini değiştirmedğini göstermiştir (50).

2.5. Aldehit Dehidrojenaz2 (ALDH2)

Aldehit dehidrojenaz enzimleri, aldehitin pirimidin nükleotidine bağlı olan karboksilik aside oksidasyonunda görev alan 19 enzimden oluşmaktadır. Aldehitler uzun yaşam süresine sahip olan ve reaktif eozinofilik bileşiklerdir. Fizyolojik süreçlerde görev alabildikleri gibi karsinojenik, mutajenik ve sitotoksik görevleri de vardır. Aldehit dehidrojenaz ailesinden olan bazı enzimler, substrat olarak diğer aldehitleri seçebilirler. Aldehit dehidrojenaz, mitokondriyal, insanlarda 12 kromozomu üzerinde bulunan ALDH2 geni tarafından kodlanan bir enzimdir. Bu protein, aldehit dehidrojenaz enzimlerden biridir. Alkol metabolizmasının ana oksidatif yolunun ikinci enzimi, aldehit dehidrojenazdır (51).

2.6. Sitokin Sinyal Baskılayıcı 3 Molekülü (SOCS3)

Sitokin sinyal baskılayıcı 3 molekülü (SOCS3) 8 üyeden oluşan ve vücudun önemli inflamasyon düzenleyicileri olan SOCS protein ailesinin bir üyesidir (52). SOCS proteinleri, dentritik hücreler ve makrofajlar gibi doğal bağışıklık sistemi hücrelerinin önemli düzenleyicileridir. SOCS proteinleri, Toll Like Reseptörler (TLR)

üzerinde oluşan immün yanıt sırasında aktive olmaktadır (indüklenebilirler). Sitokinlerin reseptörlere bağlanmasıyla birlikte indüklenen; doğrudan Janus Kinaz Enzimi (JAK) katalitik aktivitesini inhibe eden ya da aktifleşmiş sitokin reseptörleriyle etkileşim yapan proteinlerdir. Gen manipülasyon çalışmaları sonucunda SOCS protein üretimindeki defektin immün yanıtta bozulmalara sebep olduğu görülmüştür. Sitokinlerin zararlı ve yararlı etkileri arasında dengenin korunmasındaki SOCS proteinleri, temel bir görev almaktadır (53). Makrofajlarda insülin kaynaklı sitokin üretiminin, hepatositler üzerine etkisinin incelendiği bir araştırmada SOCS3 molekülü indüklendiğinde hepatositlerde insülin reseptörü sinyal zincirinin kesintiye uğradığı ve hiperinsülinemi geliştiği belirlenmiştir. Hiperinsülineminin fazla kilolu ve obez hastalarda hakim olan düşük dereceli inflamasyona katkıda bulunabileceği ve portal dolaşımdaki insülin konsantrasyonu diğer tüm dokulardan çok daha yüksek olduğu için de özellikle karaciğerde insülin direncinin gelişmesini teşvik edebileceği belirlenmiştir (54).

2.7. İnterlökin-6 (IL-6 gen polimorfizmleri)

İnterlökin-6 (IL-6 gen polimorfizmleri) 7.kromozomun 7p15.3 bölgesinde bulunmaktadır, 11856 bp ve 6 ekzondan oluşmaktadır. Bu genin görevi inflamasyon ve B hücrelerinin büyümesinde işlev gören bir sitokini kodlamaktır. IL-6 yaklaşık 26 kD luk bir sitokin olup damar endotel hücreleri, mononükleer fagositler, epitel hücreleri, fibroblastlar ve bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilmektedir. Bunlara ek olarak kodlanmış proteinin, enfeksiyonları olan insanlarda veya otoimmün hastalıklarda ateşe sebep olan endojen bir pirojen olduğu görülmüştür (55). Protein önce akut ve kronik iltihaplanma bölgelerinde üretilmektedir. Buradan seruma salgılanarak, interlökin 6 reseptörü alfa ile birlikte transkripsiyonel bir inflamatuvar etki başlatır. Bu genin işleyişi sistemik romatoid artrit ve diyabet şüphesi de dahil olmak üzere farklı iltihap ile ilgili hastalık durumlarıyla ilişkilendirilmektedir. Metabolik olarak en önemli adipoz doku, beyaz adipoz dokudur. İnflamasyon durumlarında merkezi bir rol oynamaktadır, IL -1, IL-6, IL-10 ve IL-12 ile TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinleri eksprese etmektedir(56).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Tipi, Yapıldığı Yer ve Zamanı

Araştırma; Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Yönergesi'ne göre hazırlanan etik kurul onayı alınarak İç Hastalıkları Kliniği tarafından planlanarak yürütülmüştür. Prospektif olan bu çalışma Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine Ağustos 2020 – Aralık 2020 ayları arasında başvuran hastalarla gerçekleştirildi.

Araştırma; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Akademik Kurulu tarafından onaylanmış olup hakem raporları ekte sunulmuştur. Çalışmaya, 99 obez ve 100 kontrol grubu olmak üzere toplam 199 gönüllü dahil edildi.

3.2. Etik Kurul Onayı (Çalışma İzinleri)

Araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Akademik Kurulu tarafından 26.04.2022 tarihinde 40 sayılı karar ile onaylanmıştır.

Araştırma, Karabük Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 20.05.2020 tarihli 77192459-050.99-E.18730 sayılı 2020/224 nolu kararı ile onaylanmıştır.

3.3 Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Obez grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üzeri olmak
- Vücut kitle indeksi 30 ve üzerinde olmak

Obez grubu için çalışmada dışlama kriterleri:

- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler
- 18 yaş altı olmak
- Kanser hastaları
- Gebeler
- Sekonder nedenlere bağlı obezitesi olan bireyler (steroid kullanımı, antidepresan ya da antipsikotik ilaçlar gibi kilo artışına neden olabilecek ilaç kullananlar, Cushing sendromu, hipotroidi vb. gibi metabolik hastalığı olanlar)

Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üzeri olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul edenler
- Vücut kitle indeksi 25'in altında olanlar
- Herhangi bir kronik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler

Kontrol grubu için çalışmada dışlama kriterleri:

- 18 yaş altı olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler

3.4. Verilen Toplanması / Çalışmanın Tasarımı

Araştırma, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği ile Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Araştırmanın yürütüldüğü Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine 2020 Ağustos-2020 Aralık ayları arasında başvuran ve dahil etme/hariç tutma kriterlerine uyan hastalar arasından 99 obez ile 100 kontrol grubu olmak üzere toplam 199 gönüllü araştırmaya dahil edildi.

Araştırmaya katılan gönüllülerin, 12 saat açlık durumundan sonra Glukoz, ALT, AST, Total Kolesterol, Trigliserid, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, Serbest T3, Serbest T4, TSH, Vitamin B12, Hemogram, Açlık İnsülin, HbA1c ve D vitamini düzeylerine bakılmış olup laboratuvar tetkiklerine hastane veri tabanından ulaşılarak dökümanite edilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul edenlere, çalışma hakkında bilgi verilip bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılmıştır.

DNA İzolasyonu;

- Obez ve kontrol grubunda olan her bir bireyden, etilendiamintetraasetik asitli (EDTA) ve antikoagülansız tüpler içerisine 3'er ml kan örnekleri alındı. Alınan kanlar -40 °C'de muhafaza edildi.
- Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Laboratuvarı'nda elde edilen kan örneklerinden DNA ekstraksiyonun yapılabilmesi için temini gerçekleştirilen GeneAll Exgene marka Blood SV Mini DNA ekstraksiyon kiti kullanıldı.

- DNA ekstraksiyonu gerçekleştirilme prosedürü kullanım kılavuzunda bulunan tam kandan DNA ekstraksiyonu kısmına göre yapıldı. Daha sonra elde edilen DNA'lar Real Time yöntemi veya alternatif olarak PCR-RFLP yöntemleri kullanılarak polimorfizmler yönünden analiz edildi.

DNA İzolasyon Protokolü;

DNA İzolasyon protokolünde öncelikle mikrosantrifüj tüpüne 20 µL Proteinaz K aktarıldı. Gönüllülerin kan örneğinden 200 µL eklendi. Bu örneğin üzerine 200 µL GeneAll Exgene Blood SV Mini BL tamponu eklenerek santrifüj edildi. Sonrasında kuru blok ısıtıcısında 70 °C'de santigrat derecede ve 20 dakika inkübe edildi.

İnkübasyon süresince 5 dakika aralıklarla vorteks işlemi uygulandı. İnkübasyonun ardından 200 µL %99 saflıkta etanol ilavesi yapılarak vorteks gerçekleştirildi. Hazır hale getirilen bu karışım GeneALL Exgene Blood SV Mini kolonuna aktarıldı. Yaklaşık olarak 6.000 xg (en az 8.000 rpm) hızında ve 1 dakika süreyle santrifüj edildi. Kolonun altında yer alan toplanma bölmesi çıkarılarak, kolon bölmesi kitin içinde sağlanan boş toplanma tüpüne yerleştirilmesi yapıldı.

Sonrasında 600 µL GeneAll Exgene Blood SV Mini BW eklemesi gerçekleştirildi ve yaklaşık olarak 6.000 xg (en az 8.000 rpm) hızında 1 dakika boyunca santrifüj edildi. Kolonun toplanma bölmesi çıkarıldı ve kolon bölmesi boş toplanma tüpüne yerleştirildi.

Sonrasında 700 µL GeneAll Exgene Blood SV Mini TW tamponu eklendi ve yaklaşık olarak 6.000 xg (en az 8.000 rpm) hızında 1 dakika boyunca santrifüj edildi. Bu adımda kolonun toplanma bölmesi için boşaltma işlemi gerçekleştirilerek kolon bölmesi aynı toplama tüpüne tekrar yerleştirildi.

Tekrar yüksek bir hızda 1 dakika boyunca santrifüj işlemi gerçekleştirilerek etanol kalıntılarının uzaklaştırılması sağlandı. Kolon bölmesinin temiz bir mikrosantrifüj tüpüne yerleştirilmesinden ve 200 µL GeneAll Exgene Blood SV Mini AE tamponu eklemesi yapılarak, oda sıcaklığında 1-2 dakika inkübe edildi.

Sonrasında ise en yüksek hızda 1 dakika boyunca santrüfij edilerek kolon bölmesi tekrar uzaklaştırıldı. Elde edilmiş olan DNA örneği -40 °C’de muhafaza edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 21.0 ile yapılmıştır.

Obez ve kontrol gruplarının cinsiyet değişkeni, frekans ve yüzde ile yaş değişkeni ortalama ve standart sapma değerleri ile gösterildi. Obez grubunda eşlik eden hastalıkların gösteriminde yüzde ve frekans kullanıldı. Araştırmada genotiplerin gruplara göre dağılımı yüzde ve frekans ile gösterildi. Gönüllülere ait kan değerlerinin gösteriminde ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler kullanıldı.

DNA analizinden elde edilen sonuçlar uygun istatistiksel yöntemler kullanarak değerlendirilmiştir. Hardy-Weinberg eşitliği için ki-kare yöntemi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kullanılmıştır. Gruplar arası ortalama karşılaştırmaları, polimorfik allel sayısı karşılaştırmaları ve polimorfik genotip karşılaştırmaları ile oluşan obez ve kontrol gruplarının normal dağılıma uygunluğuna göre parametrik veya non-parametrik istatistiksel yöntemlerle yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Varyansların homojenitelerini test etmek için Levene’s test yöntemi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki genotip ve alel frekanslarının farklarını test etmek için ki-kare yöntemi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki klinik verilerin karşılaştırılması için normal dağılıma uygun olan verilerde Student’s t testi, uygun olmayan verilerde ise Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya, Karabük Üniversitesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 99 obez ve 100 sağlıklı kontrol olmak toplam 199 kişi dahil edilmiştir.

Tablo-1: Obezite Grubu ile Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi

Cinsiyet	Grup			p
	Kontrol (n=100)	Obezite (n=99)	Toplam (n=199)	
Erkek	49 (%49)	27 (%27,3)	76 (%38,2)	0,002*
Kadın	51 (%51)	72 (%72,7)	123 (%61,8)	

*Ki-kare testi

Obezite grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyete göre anlamlı bir fark saptandı (**p=0,002**). Kontrol grubunda olanların % 51'i kadın, % 49'u erkektir. Obezite grubunda olanların % 72,7'si kadın, % 27,3'ü erkektir. Kadınların obezite grubunda yer alma oranları erkeklere göre daha yüksektir (Tablo-1).

Tablo-2: Obezite Grubuna Eşlik Eden Komorbid Durumların Değerlendirilmesi

	Obezite Grubu (n=99)
Hiperlipidemi	10 (% 10,01)
Diyabetes Mellitus	14 (% 14,03)
Hipertansiyon	15 (% 15,02)
Koroner Arter Hastalığı	2 (% 2,1)

Obezite grubunda Hiperlipidemi tanısı olanların oranı % 10,01, Diyabetes Mellitus tanısı olanların oranı % 14,03, Hipertansiyon tanısı olanların oranı % 15,02, Koroner Arter Hastalığı tanısı olanların oranı % 2,1'dir (Tablo-2).

Tablo-3: Çalışmadaki Katılımcıların Yaş, Boy ve Kilo Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Parametre	Ortalama±SS	Min.	Max.
Yaş (yıl)	40,83 ± 11,94	19	76
Boy (cm)	165,32 ±8,69	146	184
Kilo (kg)	82,70 ±19,89	48	148

SS: Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum

Araştırmaya katılanların yaş ortalaması 40,83 ± 11,94 yıl, boy ortalaması 165,32 ± 8,69 cm ve kilo ortalaması 82,70 ± 19,89 kg dır (Tablo-3).

Tablo-4: Obezite Grubu ile Kontrol Grubunun Yaş, Boy ve Kiloya Göre Karşılaştırılması

Parametre	Kontrol			Obezite			p
	Ortalama ± SS	Min.	Max.	Ortalama ± SS	Min.	Max.	
Yaş (yıl)	36,59 ± 10,36	21	76	44,81 ± 12,01	19	71	<0,001
Boy (cm)	168,7 ± 7,44	151	184	161,94 ± 8,56	146	183	<0,001
Kilo (kg)	65,51 ± 8,15	48	82	99,89 ± 11,47	80	148	<0,001

SS: Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum

Kontrol grubunda olanların yaş ortalaması; 36,59 ± 10,36 yıl iken obezite grubunda yer alanların yaş ortalaması; 44,81 ± 12,01 yıl dır. Buna göre obezite grubunda olanların yaş ortalaması anlamlı şekilde daha yüksektir (**p<0,001**).

Kontrol grubunda olanların boy ortalaması; 168,7 ± 7,44 cm iken obezite grubunda yer alanların boy ortalaması; 161,94 ± 8,56 cm dir. Buna göre kontrol grubunda olanların boy ortalaması anlamlı şekilde daha yüksektir (**p<0,001**).

Kontrol grubunda olanların kilo ortalaması; $65,51 \pm 8,15$ kg iken obezite grubunda yer alanların kilo ortalaması; $99,89 \pm 11,47$ kg dir. Buna göre obezite grubunda olanların kilo ortalaması anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0,001$).

Tablo-5: Çalışmadaki Katılımcıların Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

	Ortalama \pm SS	Min.	Max.
Glukoz (mg/dl)	105,17 \pm 42,85	75	359
HbA1c (mmol/mol)	6,15 \pm 1,70	3,08	15,08
Açlık İnsülin (IU/L)	19,13 \pm 16,15	2,53	94,05
AST (IU/L)	20,38 \pm 8,40	9	84
ALT (IU/L)	22,57 \pm 12,60	8	105
Kolesterol (mg/dl)	183,04 \pm 35,67	106	360
Trigliserid (mg/dl)	168,72 \pm 104,43	46	672
HDL-Kolesterol (mg/dl)	52,07 \pm 13,80	25	95
LDL-Kolesterol (mg/dl)	106,67 \pm 33,43	45	200
Hemoglobin (g/dl)	13,94 \pm 1,70	9,3	17,4
Eritrosit ($10^6/mm^3$)	4,1 \pm 0,72	3,4	4,6
Lökosit ($10^3/mm^3$)	7,411 \pm 1,662	3,89	12,010
Trombosit ($10^3/mm^3$)	260,36 \pm 58,76	133	420
RDW (%)	13,66 \pm 1,73	11,7	28,7
Serbest T3 (pg/ml)	3,08 \pm 0,35	1,97	4,13
Serbest T4 (ng/dl)	1,20 \pm 0,15	0,87	1,73
TSH (mIU/L)	2,08 \pm 1,32	0,290	8,420
Vitamin B12 (pg/ml)	351,01 \pm 129,27	95,0	967,0
D Vitamini (ng/ml)	20,26 \pm 11,31	4,20	63,0

SS: Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum

Tablo-6: Obezite Grubu ile Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu			Obezite Grubu			p
	Ortalama ± SS	Min.	Max.	Ortalama ± SS	Min.	Max.	
Glukoz (mg/dl)	92,11 ± 12,86	65	147	117,44 ± 55,77	75	359	<0,001
HbA1c (mmol/mol)	5,36 ± 0,51	3,08	6,27	6,55 ± 1,94	4,80	15,08	<0,001
Açlık İnsülin (IU/L)	13,12 ± 8,28	2,53	50,27	25,75 ± 19,79	4,87	94,05	<0,001
AST (U/L)	20,15 ± 7,94	10	77	20,60 ± 8,84	9	84	0,951
ALT (U/L)	20,48 ± 10,55	8	68	24,51 ± 14,02	11	105	0,011
Kolesterol (mg/dl)	180,69 ± 32,10	106	263	185,24 ± 38,76	111	360	0,648
Trigliserid (mg/dl)	135,96 ± 68,56	46	394	199,46 ± 121,92	56	672	<0,001
HDL-Kolesterol (mg/dl)	54,60 ± 16,04	28	95	49,69 ± 10,87	25	80	0,044
LDL-Kolesterol (mg/dl)	101,66 ± 33,05	46,5	181,6	112,21 ± 33,16	45	200	0,017
Hemoglobin (g/dl)	14,20 ± 1,69	9,3	17,4	13,69 ± 1,67	9,6	16,9	0,045
Eritrosit (10⁶/mm³)	4,80 ± 0,53	3,4	6	4,1 ± 0,72	3,4	4,6	0,378
Lökosit (10³/mm³)	7,064 ± 1,602	3,89	11	7,736 ± 1,659	4,260	12,01	0,006
Trombosit (10³/mm³)	247,86 ± 52,81	133	450	272,12 ± 61,84	139	420	0,005
RDW (%)	13,29 ± 1,04	12	17,4	14 ± 2,14	11,7	28,7	0,004
Serbest T3 (pg/ml)	3,14 ± 0,37	1,97	4,13	3,03 ± 0,33	2,26	4,09	0,024
Serbest T4 (pg/ml)	1,21 ± 0,14	0,87	1,55	1,19 ± 0,16	0,87	1,73	0,293
TSH (mIU/L)	2,03 ± 1,37	0,290	8,42	2,13 ± 1,29	0,410	6,170	0,474
Vitamin B12 (pg/ml)	354,28 ± 119,43	95	948	348,01 ± 138,23	164	967	0,242
D Vitamini (ng/ml)	20,41 ± 12,02	7	63	20,14 ± 10,77	4,20	48,55	0,842

SS: Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum

Kontrol grubunda olanların glukoz değerlerinin ortalaması; $92,11 \pm 12,86$ mg/dl iken obezite grubunda yer alanların ortalaması; $117,44 \pm 55,77$ mg/dl'dir. Buna göre obezite grubunda olanların glukoz ortalaması anlamlı şekilde daha yüksektir (**p<0,001**).

Kontrol grubunda olanların HbA1c değerlerinin ortalaması; $5,36 \pm 0,51$ mmol/mol iken obezite grubunda yer alanların ortalaması; $6,55 \pm 1,94$ mmol/mol'dür. Buna göre obezite grubunda olanların HbA1C ortalaması anlamlı şekilde daha yüksektir (**p<0,001**).

Kontrol grubunda olanların açlık insülin değerlerinin ortalaması; $13,12 \pm 8,28$ IU/L iken obezite grubunda yer alanların ortalaması; $25,75 \pm 19,79$ IU/L'dir. Buna göre obezite grubunda olanların açlık insülin ortalaması anlamlı şekilde daha yüksektir (**p<0,001**).

Kontrol grubunda olanların ALT değerlerinin ortalaması; $20,48 \pm 10,55$ IU/L iken obezite grubunda yer alanların ortalaması; $24,51 \pm 14,02$ IU/L'dir. Buna göre obezite grubunda olanların ALT ortalaması anlamlı şekilde daha yüksektir (**p=0,011**).

Kontrol grubunda olanların trigliserid değerlerinin ortalaması; $135,96 \pm 68,56$ mg/dl iken obezite grubunda yer alanların ortalaması; $199,46 \pm 121,92$ mg/dl'dir. Buna göre obezite grubunda olanların trigliserid ortalaması anlamlı şekilde daha yüksektir (**p<0,001**).

Kontrol grubunda olanların HDL-Kolesterol değerlerinin ortalaması; $54,60 \pm 16,04$ mg/dl iken obezite grubunda yer alanların ortalaması; $49,69 \pm 10,87$ mg/dl'dir. Buna göre kontrol grubunda olanların HDL-Kolesterol ortalaması anlamlı şekilde daha yüksektir (**p=0,044**).

Kontrol grubunda yer alanların ortalaması; $101,66 \pm 33,05$ mg/dl iken obezite grubunda olanların LDL-Kolesterol değerlerinin ortalaması; $112,21 \pm 33,16$ mg/dl'dir. Buna göre obezite grubunda olanların LDL- Kolesterol ortalaması anlamlı şekilde daha yüksektir (**p=0,017**).

Kontrol grubunda olanların hemoglobin değerlerinin ortalaması; $14,20 \pm 1,69$ g/dl iken obezite grubunda yer alanların ortalaması; $13,69 \pm 1,67$ g/dl'dir. Buna göre kontrol grubunda olanların hemoglobin değerlerinin ortalaması anlamlı şekilde daha yüksektir (**p=0,045**).

Kontrol grubunda olanların lökosit değerlerinin ortalaması; $7,064 \pm 1,602$ $10^3/\text{mm}^3$ iken obezite grubunda yer alanların ortalaması; $7,736 \pm 1,659$ $10^3/\text{mm}^3$ dür. Buna göre obezite grubunda olanların lökosit ortalaması anlamlı şekilde daha yüksektir (**p=0,06**).

Kontrol grubunda olanların trombosit değerlerinin ortalaması; $247,860 \pm 52,812$ $10^3/\text{mm}^3$ iken obezite grubunda yer alanların ortalaması; $272,121 \pm 61,843$ $10^3/\text{mm}^3$ dür. Buna göre obezite grubunda olanların trombosit ortalaması anlamlı şekilde daha yüksektir (**p=0,005**).

Kontrol grubunda olanların RDW değerlerinin ortalaması; $13,29 \pm 1,04$ % iken obezite grubunda yer alanların ortalaması; $14,00 \pm 2,14$ % dür. Buna göre obezite grubunda olanların RDW ortalaması anlamlı şekilde daha yüksektir (**p=0,004**).

Kontrol grubunda olanların serbest T3 değerlerinin ortalaması; $3,14 \pm 0,37$ pg/ml iken obezite grubunda yer alanların ortalaması; $3,03 \pm 0,33$ pg/ml dür. Buna göre kontrol grubunda olanların serbest T3 ortalaması anlamlı şekilde daha yüksektir (**p=0,024**).

Tabloda yer alan diğer biyokimyasal parametrelerde ise gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo-7: Obezite Grubu ile Kontrol Grubunun Genetik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Gen		Kontrol (n=100)	Obezite (n=99)	Toplam (n=199)	P
rs1800795	Homozigot Mutant (n, %)	4 (%4)	8 (%8,1)	12 (%6,1)	0,490
	Heterozigot (n, %)	35 (%35)	32 (%32,3)	67 (%33,6)	
	Homozigot Normal (n, %)	61 (%61)	59 (%59,6)	120 (%60,3)	
rs671	Homozigot Mutant (n, %)	100 (%100)	99 (%100)	199 (%100)	-
	Heterozigot (n, %)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
	Homozigot Normal (n, %)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
rs4969169	Homozigot Mutant (n, %)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0,171
	Heterozigot (n, %)	12 (%12)	18 (%18,2)	30 (%15,1)	
	Homozigot Normal (n, %)	88 (%88)	81 (%81,8)	169 (%84,9)	
rs1061489	Homozigot Mutant (n, %)	100 (%100)	99 (%100)	199 (%100)	-
	Heterozigot (n, %)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
	Homozigot Normal (n, %)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
rs1544410	Homozigot Mutant (n, %)	38 (%38)	44 (%44,4)	82 (%41,2)	0,058
	Heterozigot (n, %)	43 (%43)	37 (%37,4)	80 (%40,2)	
	Homozigot Normal (n, %)	19 (%19)	18 (%18,2)	37 (%18,6)	
rs8064821	Homozigot Mutant (n, %)	50 (%50)	64 (%64,6)	114 (%57,2)	0,046
	Heterozigot (n, %)	42 (%42)	33 (%33,3)	75 (%37,7)	
	Homozigot Normal (n, %)	8 (%8)	2 (%2,1)	10 (%5,1)	

Kontrol grubundakilerin % 35'inin rs1800795 polimorfizmi heterozigot ve % 61'inin homozigot normal iken obezite grubundakilerin % 32,3'ünün rs1800795 polimorfizmi heterozigot ve % 59,6'sının homozigot normaldir. Analiz sonucuna göre grup ile rs1800795 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (**p=0,490**).

Kontrol grubundakilerin %100'ünün ve obezite grubundakilerin % 100'ünün rs671 polimorfizmi homozigot mutanttır. Analiz sonucuna göre grup ile rs671 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (**p>0,05**).

Kontrol grubundakilerin % 12'sinin rs4969169 polimorfizmi heterozigot ve %88'inin homozigot normal iken obezite grubundakilerin %18,2'sinin rs4969169

polimorfizmi heterozigot ve % 81,8'i homozigot normaldir. Analiz sonucuna göre grup ile rs4969169 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (**p=0,171**).

Kontrol grubundakilerin % 100'ünün ve obezite grubundakilerin %100'ünün rs1061489 polimorfizmi homozigot mutanttır. Analiz sonucuna göre grup ile rs1061489 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (**p>0,05**).

Kontrol grubundakilerin % 38'inin rs1544410 polimorfizmi homozigot mutant, %43'ünün heterozigot ve % 19'unun homozigot normal iken obezite grubundakilerin %44,4'ünün rs1544410 polimorfizmi homozigot mutant, % 37,4'ü heterozigot ve %18,2'si homozigot normaldir. Analiz sonucuna göre grup ile rs1544410 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (**p=0,586**).

Kontrol grubundakilerin % 50'sinin rs8064821 polimorfizmi homozigot mutant, % 42'sinin heterozigot ve % 8'inin homozigot normal iken obezite grubundakilerin % 64,6'sı rs8064821 polimorfizmi homozigot mutant, % 33,3'ü heterozigot ve % 2,1'i homozigot normaldir. Analiz sonucuna göre grup ile rs8064821 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (**p=0,046**).

5. TARTIŞMA

Aşırı kilolu veya obez bireylerin sayısındaki artışa neden olan sebepler tam olarak bilinmemesine rağmen, çevresel ve genetik etkenlerle birlikte, bu kişilerin yüksek enerjili besinler tüketmesi, mesleki aktivitelerde ve günlük kişisel işlerde harcanan enerjinin azalması olarak kabul edilmektedir (57).

Obezite insanların yaşam standartlarını düşürmekle birlikte, beraberinde getirdiği ya da eşlik ettiği hastalıklar sebebiyle sağlık sektörünün de yükünü arttırmaktadır. Bunun yanı sıra insanlar üzerinde neden olduğu psikolojik baskı sebebiyle de ciddi bir stres faktörüdür. Ayrıca son yıllarda obezitenin vitamin D, SOCS3, ALDH2 ve IL-6 gen polimorfizmleri ile ilişkisi çalışılmaktadır (58).

Araştırmamızda yer alan katılımcıların cinsiyet dağılımı dikkate alındığında kontrol grubunda kadınların oranı % 51 iken obezite grubunda bu oran % 72,7 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, obezite ile kadın cinsiyet arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir, çünkü kadınların obezite grubunda yer alma oranları erkeklere göre önemli ölçüde daha yüksektir. Bu bulgu, literatürdeki benzer bir araştırmayla uyumludur (59). Bir başka çalışmada ise obezite prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (60).

Araştırmamızda metabolik hastalıkların dağılımı da incelenmiştir. Obezite grubunda hiperlipidemi tanısı olanların oranı % 10, diyabet tanısı olanların oranı % 14, hipertansiyon tanısı olanların oranı % 15 ve koroner arter hastalığı tanısı olanların oranı % 2 olarak belirlenmiştir. Araştırmamızın sonuçları, obezite ile birlikte hiperlipidemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi metabolik bozuklukların sık görüldüğünü göstermektedir. Ayrıca, obezite grubundaki katılımcıların genel sağlık parametrelerinde (glukoz, karaciğer enzimleri, lipid profili) anlamlı bozukluklar olduğu tespit edilmiştir. Bulgularımız, literatürde benzer çalışmalarla uyumlu olarak, obezitenin sağlık üzerindeki olumsuz etkilerini desteklediğini göstermektedir (61). Bu sonuçlar, obezitenin metabolik hastalıklarla güçlü bir ilişkisi olduğunu göstermektedir. Özellikle, obezite ile diyabetes mellitus arasındaki ilişki literatürde geniş çapta araştırılmış ve doğrulanmıştır. Benzer şekilde, obezitenin hiperlipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı riskini artırdığı bilinmektedir. Bu doğrultuda araştırmamızdaki bulgularda obezite grubunda yer alan bireylerde hiperlipidemi,

diyabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi metabolik hastalıkların daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Literatürdeki diğer araştırma bulgularıyla uyumlu olarak, obezite ve hiperlipidemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi metabolik hastalıklar arasında bir ilişki olduğu desteklenmiştir (62).

Araştırmamızda yaş, boy ve kilo gibi antropometrik ölçümler de değerlendirilmiştir. Obezite grubunda yaş ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, obezite grubundaki katılımcıların boy ortalamaları daha düşük olup kilo ortalamaları kontrol grubundakilere göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, obezite grubundaki bireylerin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek kiloya sahip olduğunu göstermektedir. Araştırmamızda, obezitenin boy üzerindeki olumsuz etkilerini doğrulamaktadır ve literatürdeki benzer bir araştırmayla uyumludur (63). Bununla birlikte benzer şekilde, Johnson ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada obezite ile yaş arasında güçlü bir ilişki olduğunu ve yaşın obezite riskini artırdığını ortaya koymuşlardır (64). Boy ve kilo gibi antropometrik ölçümler de obeziteyle ilişkili önemli faktörlerdir.

Araştırmamızda biyokimyasal parametreler de değerlendirilmiştir. Obezite grubundaki katılımcıların glukoz değerleri ortalaması $117,44 \pm 55,77$ mg/dl iken kontrol grubundakilerde bu değer $92,11 \pm 12,86$ mg/dl olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Glukoz seviyeleri açısından yapılan karşılaştırmalar, obezite grubundaki bireylerde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek glukoz değerlerinin olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, obezitenin glukoz metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerini doğrulamaktadır. Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada obeziteyle yüksek glukoz düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (65). Bu doğrultuda başka bir çalışmada da olguların 108 tanesinde OGTT yapılmasıyla %11,1'inde bozulmuş açlık glukozu, % 9,2'sinde bozulmuş glukoz toleransı ve % 3,7'sinde tip 2 diyabetes mellitussaptanmıştır. OGTT normal olarak değerlendirilen grubun VKİ, OGTT bozulmuş olarak değerlendirilen gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (66). Bu sonuç, obezitenin glukoz metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerini desteklemektedir. Yine araştırmamızda, obezite grubunda olanların hesaplanan insülin direnci kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olup yapılan

bir başka araştırmada da obezite ile insülin direnci arasındaki ilişki araştırma bulgularımıza benzer biçimde ortaya konulmuştur (67).

Çalışmamızda, ALT değerleri de obezite grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, obezitenin karaciğer fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkilerini yansıtmaktadır. ALT seviyeleri açısından yapılan karşılaştırmalarda ise obezite grubundaki bireylerde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek ALT değerlerinin olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde yapılan başka bir araştırmada da, obezite ile yüksek ALT seviyeleri arasında güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir (68). Bu doğrultuda yine benzer sonuçlara ulaşan başka bir araştırmada da obezitenin karaciğer yağlanması ve karaciğer enzimlerinin yükselmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (69). Bu bulgular ve literatür sonuçları, obezitenin karaciğer fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkisini yansıtmaktadır.

Araştırmamızda bulunan diğer biyokimyasal parametreler arasında Total Kolesterol, Trigliserid, LDL-Kolesterol ve HDL-Kolesterol değerleri de yer almaktadır. Obezite grubunda trigliserid değerleri $199,46 \pm 121,92$ mg/dl iken kontrol grubunda bu değer $135,96 \pm 68,56$ mg/dl olarak ölçülmüştür ($p < 0,001$). Benzer şekilde, obezite grubunda LDL-Kolesterol değerleri $112,21 \pm 33,16$ mg/dl iken kontrol grubunda bu değer $101,66 \pm 33,05$ mg/dl olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, obezitenin lipid profili üzerindeki olumsuz etkilerini vurgulamaktadır. Benzer şekilde Grundy ve arkadaşları da obezite ile dislipidemi arasındaki ilişkideki olumsuz etkileri ortaya koymuştur (70). Bu bulgular, çalışmamızdaki obezitenin lipid profili üzerindeki etkilerini desteklemektedir. Bir başka araştırmada ise, obezitenin trigliserid seviyelerini artırarak kardiyovasküler riski artırabileceği gösterilmiştir (71). Trigliserid düzeyleriyle ilgili olarak yapılan bir araştırmada ise obezitenin trigliserid düzeylerini artırdığı ve bu durumun kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı belirtilmiştir (72). Ayrıca, obezite ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren Yusuf ve arkadaşları tarafından yapılan araştırma, obezitenin trigliserid seviyelerini artırdığını ve obeziteyle birlikte artan trigliserid düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığını ortaya koymuştur (73). Bu bulgular, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla paralellik göstermektedir. Bulgularımız ve literatürdeki bu örnek araştırmalar, obezitenin

biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini desteklemekte ve obezitenin metabolizma üzerinde olumsuz etkileri olduğunu vurgulamaktadır.

Çalışmamızda HDL-Kolesterol değerleri ise obezite grubunda $49,69 \pm 10,87$ mg/dl, kontrol grubunda ise ortalama olarak $54,60 \pm 16,04$ mg/dl olarak ölçülmüş olup ($p=0,044$) obezite grubunda HDL-Kolesterol değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Bir diğer araştırmada ise obezitenin HDL-Kolesterol düzeylerini etkileyebileceği öne sürülmüştür (74). Yapılan bir başka araştırmada da çalışmamıza benzer şekilde obezitenin HDL-Kolesterol seviyelerini azalttığını ve obezitenin HDL-Kolesterol düzeylerini olumsuz etkileyen faktörlerden biri olduğunu göstermiştir (75). Farklı bir araştırmada da yine obezitenin HDL-Kolesterol düzeylerini azalttığı ve HDL-Kolesterol düşüklüğünün kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı ortaya konulmuştur (76). Bu bulgular, çalışmamızdaki sonuçlarla paralellik göstermiştir.

SOCS3 geni, inflamasyon ve insülin sinyalizasyonunda önemli bir rol oynar. Obezite ile SOCS3 gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Bu çalışmalardan biri inflamatuvar bir molekül olan SOCS3 geni düzeylerinin hepatik insülin direncini tetikleyerek karaciğer yağlanması mekanizmasında rol aldığını göstermiştir (77). Literatürdeki başka bir araştırmada da SOCS3 geni ekspresyon düzeyindeki azalma metformin ve pioglitazon verilen gruplarda daha belirgindi. Sıçanlarda yapılan proinflamatuvar moleküllerin tetiklediği karaciğer hastalıkları üzerine metforminin etkisinin incelendiği bir çalışmada metformin tedavisi ile SOCS3 üretiminin azaldığı gösterilmiştir (78). Başka bir çalışmada ise IRS-1'in SOCS aracılı ubiquitinasyonunun, fare karaciğerinde insülin etkisinin inhibisyonu için gerekli olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda SOCS3, IRS stabilitesinin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Dahası SOCS3, obez farelerin azalmış IRS-1 seviyeleri ve insülin direnciyle ilişkili olarak insülinin hedef dokularında artmaktadır. Sonuç olarak; SOCS3 hayvan dokularında IRS-1'in ubiquitinasyonunu ve degradasyonunu destekleyerek insülin direncini artırmaktadır (79). Literatürde yapılan SOCS3 geni ile başka bir çalışmada ise SOCS3 geni rs4969170 polimorfizminin obezite riskini artırdığı gösterilmiştir (80). Çalışmamızın sonucuna göre obezite ile IL-6 geni rs1800795 polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Joffe ve arkadaşları tarafından Güney Afrika'da kadınlarda IL-6 rs1800795 C alleli ile obezite ilişkilerini inceledikleri çalışmada, siyah tenli kadınlarda

herhangi bir ilişki bulunmamasına rağmen beyaz tenli kadınlarda düşük VKİ ile C allellinin arasında bir ilişki bulunmuştur. Araştırmacılar farklı topluluklarda farklı bulgular elde etmelerinin sonucu olarak çevresel ve genetik etkenlerin bu durumda etkin olabileceğini vurgulamışlardır (81). Çalışmamızdaki bulgulardan farklı sonuçlara ulaşan Oana ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Romanya’ da normal VKİ’ne sahip olan 110 çocuk ve obez olan 102 çocukta IL-6 rs1800795 CC genotipinin obezite için koruyucu bir faktör olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (82). Çalışmamızda obezite ile SOCS3 geni rs4969169 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Jamshidi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde obezite hastalarında SOCS3 geni rs4969169 polimorfizminin artmış obezite riski ile ilişkisi bulunamamıştır (83).

Bulgularımızda genetik sonuçlara bakıldığında, obezite grubu ile SOCS3 geni rs8064821 polimorfizmi arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Kontrol grubunda olanların % 50,0’si ve obezite grubunda olanların % 64,0’ü homozigot mutanttır. Homozigot mutant (CC) olanların obezite grubunda olma oranı daha fazla iken Heterozigot (CG) ve Homozigot normal (GG) olanların kontrol grubunda olma oranı daha fazladır. Literatürde yapılan bir çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde SOCS3 geni ve rs8064821 polimorfizmi arasında ilişki saptanmıştır (84). Bununla birlikte obezite grubu ile SOCS3 geni rs8064821 polimorfizmi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğunu araştırmamızda saptamış olmamıza rağmen, bu konuda yapılan Jamshidi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise obezite ile SOCS3 geni rs8064821 polimorfizmi arasında bir ilişki saptayamamıştır (83).

Araştırmamızda, her iki grupta ALDH2 geni rs671 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. ALDH2 gen polimorfizmi ile obezite arasında ilişkiye dair bulgularda literatürdeki çelişkili sonuçları desteklemektedir. ALDH2 ile ilgili ise bazı çalışmalar, ALDH2 gen polimorfizmi (ALDH2 alleli) ile obezite arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür (85).

Araştırmamızın sonuçlarına bakıldığında gruplar arasında IL-6 geni rs1800795 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Literatürdeki benzer çalışmalara bakıldığında ise IL-6 gen polimorfizmleri ve obezite arasındaki ilişki ile ilgili farklı sonuçlar olduğu görülmüştür. Benzer şekilde yapılan bir çalışmada obezite ile IL-6 geni rs1800795 polimorfizmi arasında ilişki

bulunmuştur. Yine Qi ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada da obezite ve IL-6 gen polimorfizmleri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (86,87). Ancak, diğer bazı çalışmalar bu ilişkiyi doğrulayamamıştır (88).

Son olarak araştırmamıza bakıldığında, obezite grubunda olanların vitamin D değerlerinin, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Benzer sonuçlara ulaşan bir araştırmada da obez bireylerde vitamin D eksikliğinin yaygın olduğu ve obezite ile metabolik bozukluklar arasında bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Araştırmaya göre obeziteye bağlı olarak artan yağ dokusu miktarının, vitamin D'nin vücutta kullanımını azaltabileceği ve bu durumun vitamin D eksikliği ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (89,90). Yapılan başka bir çalışmada yüksek VKİ ile düşük vitamin D düzeyleri arasında neden-sonuç ilişkisi olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar, obezitenin vitamin D düzeylerini etkileyebileceğini ve aynı zamanda düşük vitamin D düzeylerinin de obezite riskini artırabileceğini ortaya koymuşlardır (91). Bu araştırmalar obezitenin D vitamini eksikliğini artırdığını göstermiştir. Obez bireylerde D vitamini eksikliğinin patogenezinde genetik faktörler, beslenme eksiklikleri ve D vitaminin yağ dokuda hücrel dağılımı vardır (92). Hem bulgularımıza hem de literatüre bakıldığında vitamin D ile obezite arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. Çalışmamızda Vitamin D geni rs1544410 polimorfizmine bakıldığında ise her iki grupta da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu konuda literatüre bakıldığında farklı sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Yapılan bir çalışmada obezite ile Vitamin D geni rs1544410 polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (93). Ancak başka bir çalışmada ise bu ilişki saptanamamıştır (94).

Sonuç olarak, bu araştırma obezitenin sağlık üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğunu ve obez bireylerin metabolik bozukluklara yatkınlığının yüksek olduğunu göstermektedir. Elde edilen bulgular ve literatürdeki diğer araştırma bulgularına bakıldığında obezitenin özellikle genetik faktörlerle ilişkisinin anlaşılabilmesi adına daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç olduğu görülmüştür.

6. SONUÇ

Obezite bütün dünyada özellikle son 20 yıldır hızla artmakta ve salgın bir hastalık gibi artış göstermektedir. Yaşam tarzlarının hızla değişmesi neticesinde obezite Türkiye’de de halk sağlığını büyük ölçüde tehdit eden ve giderek artan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Obezite, insanların yaşam kalitesini azaltmakta ve bunun sonucunda meydana getirdiği hastalıklar nedeniyle de sağlık sektöründe büyük bir yük olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsanlar üzerinde psikolojik bir baskıya sebep olduğu için stres faktörü olarak görülmektedir. Çalışmamızda bu doğrultuda obezitenin vitamin D, SOCS3, ALDH2 ve IL-6 gen polimorfizmleri ile arasındaki ilişkisi araştırılmıştır.

Araştırmada elde edilen sonuçlara bakıldığında obezite grubunda kadınların oranının erkeklere göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca obezite grubunda hiperlipidemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı tanılarına daha sık rastlanmaktadır. Yaş, boy ve kilo değerleri incelendiğinde, obezite grubunda olanların yaş ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, obezite grubunda olanların kilo ortalamaları da kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksektir. Yine araştırmamızda obezite grubunda olanların boy ortalaması, kontrol grubuna göre daha düşüktür.

Laboratuvar değerleri incelendiğinde, obezite grubunda glukoz, açlık insülin ve HbA1c, ALT, Total Kolesterol, trigliserid, LDL-Kolesterol, lökosit, trombosit, RDW, değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Genetik analiz sonuçlarına göre, obezite ve kontrol grupları ile rs1800795, rs671, rs4969169, rs1061489 ve rs1544410 polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Ancak rs8064821 polimorfizmi obezite grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek oranda bulunmuştur.

Sonuç itibari ile bu çalışma obezite ile kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı, hastalık tanıları, antropometrik ölçümler ve laboratuvar değerleri gibi farklılıkları ortaya koymuştur. Bu bulgular, obezitenin çeşitli sağlık riskleriyle ilişkili olduğunu ve genetik faktörlerin obezite riskinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte hem araştırmanın bulgularına hem de literatüre bakıldığında obezite ile

vitamin D arasında anlamlı bir ilişki olduğu da görülmüştür. Bu doğrultuda obez bireylerde vitamin D eksikliğinin yaygın olduğu ve obezite ile metabolik bozukluklar arasında bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Obezitenin D vitamini eksikliğini artırdığı ve obez bireylerde D vitamini eksikliğinin patogenezinde genetik faktörler, beslenme eksiklikleri ve D vitaminin yağ dokuda hücresel dağılımının etkili olduğu da gözlemlenebilmektedir. Bu doğrultuda vitamin D ile obezite arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Araştırma sonuçları doğrultusunda sınırlılıklara bakıldığında ise araştırmanın örnekleminin pandemi koşullarında olması, başvuranların çoğunlukla kadın hasta olması ve sadece Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar arasından seçilen gönüllülerden oluşması bu nedenle de sonuçların genel obezite popülasyonuna genelleme yapma konusunda sınırlı olabileceği söylenebilecektir. Bu doğrultuda farklı hastanelerden ve bölgelerden daha geniş bir örnekleme çalışılması daha güvenilir sonuçlar verebilecektir. Bununla birlikte örneklem büyüklüğünün istatistiksel analiz gücünü etkileyebileceği, daha büyük örneklem ile çalışılmasının da daha güvenilir bulgular verebileceği bilinmektedir. Araştırmada obez ve kontrol gruplarının seçiminde belirlenen dışlama kriterleri bulunmaktadır. Bu kriterler, örneklemin belirli bir alt kümesini temsil ettiği anlamına gelmekte ve bu durum ise sonuçların genel obezite popülasyonuna uygulanabilirliğini sınırlamaktadır. Bu doğrultuda, bu araştırmada elde edilen sonuçlar, yalnızca çalışmada kullanılan örneklem ve verilerle sınırlıdır. Bu nedenle, gelecekte daha geniş ölçekli çalışmaların yapılması ve farklı bölgelerden, hastanelerden ve popülasyonlardan katılımcıların dahil edildiği araştırmaların yapılması önerilmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Cerdo T, Antonio GS, Bermudez MG and Campoy C. The role of probiotics and prebiotics in the prevention and treatment of obesity. *Nutrients*. 2019; 11(3): 635.
2. TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması, 2019 <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkey-Health-Survey-2019-33661>, Erişim Tarihi: 21.07.2023
3. WHO, <https://www.who.int/topics/obesity/en/>, Erişim Tarihi: 04.01.2023
4. Kim CH. Measurements of adiposity and body composition. 2016; 25(3): 115-120.
5. Chandrasekaran A. Body mass index-is it reliable indicator of obesity? *J Nutr Weight Loss*. 2018; 3(1): 111.
6. WHO. Obesity Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity. WHO/NUT/NCD/1998; 16-34.
7. Demiray G, Yorulmaz F. Halk Sağlığı Bakışıyla Obezite Yönetimi. *Sağlık Bilimlerinde Değer*. 2023; 13(1): 147-155.
8. WHO, The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New Engl J Med*. 2017; 377(1): 13-27.
9. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) Ankara, Türkiye. (2019): 931.
10. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. (2019); 27-45.
11. Endalifer ML, Diress G. Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. *Journal of Obesity*. (2020; Article ID: 6134362.
12. Jablonka E. The evolutionary implications of epigenetic inheritance. *Interface focus*. 2017; 7(5): 20160135.
13. Sırıken B, Sırıken F, Ünsal C, Çiftci C. Beslenme ve Epigenetik. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2018; 7:12-18.
14. Lopomo A, Burgio E, Migliore L, Chapter Six-Epigenetics of Obesity. *Progress in Molecular Biology and Translational A. Science* . Elsevier. 2016; 140: 151-184.

15. Fraga, FM, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005; 102(30): 10604-10609.
16. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015; 518: 197-206.
17. Van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H, Morrison JL, Muhlhausler. Epigenetics and human obesity. *Int J Obes*. 2015; 39: 85–97.
18. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-endocrinology*. 2013; 5(1): 51-108.
19. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *Journal of pharmacology and pharmacotherapeutics*. 2012; 3(2): 118-126.
20. Holick MF, Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of epidemiology*. 2009; 19(2): 73-78.
21. Bess Dawson-Hughes, Rosen, CJ. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. *UpToDate*.
22. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. State of the art paper Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of medical science*. 2013; 9(2): 191-200.
23. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta*. 2013; 417:80–84.
24. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clinica chimica acta*. 2007; 380(1-2): 24-30.
25. Likuni N, Kwan Lam QL, Lu L, Matarese G, Cava AL. Leptin and inflammation. *Current immunology reviews*. 2008; 4(2): 70-79.
26. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annual review of physiology*. 2008; 70: 537-56.
27. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Müller C, Carling D, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*, 2002; 415(6869): 339-343.
28. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *Journal of leukocyte biology*. 2000; 68(4): 437-446.

29. Küçükkurt İ. Leptin ve Diğer Hormonlar Üzerindeki Etkileri. *Kocatepe Vet J* 2015; 8: 75-83.
30. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical chemistry*. 2004; 50(9): 1511-25.
31. Moschen AR, Gerner RR, Tilg H. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin in inflammation and obesity-related disorders. *Current pharmaceutical design*. 2010; 16(17): 1913-1920.
32. Kukla M, Mazur W, Bułdak RJ, Zwirska-Korcza K. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines-visfatin, chemerin and vaspin in chronic hepatitis. *Mol Med*. 2011; 17(11–12): 1397–410.
33. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*. 2007; 178(3): 1748–58.
34. Kumari B, Yadav UCS. Adipokine Visfatin's role in pathogenesis of diabetes and related metabolic derangements. *Current Molecular Medicine*. 2018; 18(2): 116-125.
35. Dakroub A, Nasser AS, Younis N, Bhagani H, Al-Dhaheri Y, Pintus G, et al. Visfatin: A possible role in cardiovasculo-metabolic disorders. *Cells*. 2020; 9(11): 2444.
36. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *British journal of pharmacology*. 2012; 165(3): 622-632.
37. Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kazuyo K, Nuamah MA, Korita D, et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 1394-1397.
38. Minn AH, Patterson NB, Pack S, Hoffmann SC, Gavrilova O, Vinson C, et al. Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 310: 641-5.
39. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr*. 2007; 83: 192-203.
40. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Blüher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88(4): 1730-1736.

41. Vilcek J. First demonstration of the role of TNF in the pathogenesis of disease. *J Immunol.* 2008; 181(1): 5–6.
42. Çayakar A. Nedir bu tümör necrosis faktör alfa? *Türkiye Klinikleri İç Hastalıkları Dergisi.* 2018; 3(2): 67–76.
43. Warne JP. Tumour necrosis factor alpha: A key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol.* 2003; 177: 351-5.
44. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity linked-insulin resistance. *Science.* 1993; 259: 87-91.
45. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1843(11): 2563–8.
46. Emral R. Adiponectin And Other Cytokines: Medical Education. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2006; 26: 409-420.
47. Massiera F, Block-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood systolic blood pressure in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012; 302: R244-R251.
48. Elkhwanky MS, Kummu O, Piltonen TT, Laru J, Morin-Papunen L, Mutikainen M, et al. Obesity represses CYP2R1, the vitamin D 25-hydroxylase, in the liver and extrahepatic tissues. *JBMR plus.* 2020; 4(11): e10397.
49. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes.* 2012; 36(3): 387–396.
50. Zakharova I, Klimov L, Kuryaninova V, Nikitina I, Malyavskaya S, Dolbnya S, et al. Vitamin D insufficiency in overweight and obese children and adolescents. *Frontiers in endocrinology.* 2019; 10, 103.
51. Jackson B, Brocker C, Thompson DC, Black W, Vasiliou K, Nebert DW, et al. Update on the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH) superfamily. *Hum Genomics.* 2011; May: 283-303.
52. Yin Y, Liu W, Dai Y. SOCS3 and its role in associated diseases. *Hum Immunol.* 2015; 76(10): 775-780.

53. Linossi EM, Calleja DJ, Nicholson SE. Understanding SOCS protein specificity. *Growth Factors*. 2018; 36(3-4): 104-117.
54. Manowsky J, Camargo RG, Kipp AP, Henkel J, Püschel GP. Insulin-induced cytokine production in macrophages causes insulin resistance in hepatocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016; 310(11): E938-946.
55. NCBI, IL6R interleukin 6 receptor Homo sapiens (human).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3570>, Erişim Tarihi: 16.01.2023.
56. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2014; 6(10): a016295.
57. Lee A, Cardel M, Donahoo WT. Social and environmental factors influencing obesity. *Endotext* [Internet]. 2019.
58. Holvoet P. Stress in obesity and associated metabolic and cardiovascular disorders. *Scientifica*. 2012.
59. Tauqeer Z, Gomez G, Stanford FC. Obesity in women: insights for the clinician. *Journal of Women's Health*. 2018; 27(4): 444-457.
60. Cooper AJ, Gupta SR, Moustafa AF, Chao AM. Sex/gender differences in obesity prevalence, comorbidities, and treatment. *Current obesity reports*. (2021); 1-9.
61. Yang Y, Zhang F, Ding R, Wang Y, Lei H, Hu D. Adiponectin gene polymorphisms and risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19(12): 3943.
62. Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaiz D, Lopez-Lopez J, Lopez-Lopez C, Martinez-Ortega J, Gomez-Rodriguez A, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2014; 18(1): 37-45.
63. Sperrin M, Marshall AD, Higgins V, Renehan AG, Buchan IE. Body mass index relates weight to height differently in women and older adults: serial cross-sectional surveys in England (1992–2011). *Journal of Public Health*. 2016; 38(3), 607-613.
64. Johnson L, Van Jaarsveld CHM, Wardle J. Individual and family environment correlates differ for consumption of core and non-core foods in children. *British Journal of Nutrition*. 2018; 100(2): 399-405.

65. Lee YS, Kim JW, Osborne O, Olefsky JM, Sasik R, Schenk S , et al .Targeting these cytokines for treatment of obesity-associated insulin resistance. *Diabetes and Metabolism Journal*. 2018; 42(2): 89-100.
66. Araslı Yılmaz A, Özaydın E, Demirel F, Köse G. Obez adölesanlarda obezite gelişimini belirleyen faktörlerin ve metabolik sendrom varlığının retrospektif olarak değerlendirilmesi, *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2015; 10(3): 157-161.
67. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017; 5(5): 15-24.
68. Ali N, Sumon AH, Fariha KA, Asaduzzaman M, Kathak RR, Molla NH et al. (2021). Assessment of the relationship of serum liver enzymes activity with general and abdominal obesity in an urban Bangladeshi population. *Scientific Reports*. 2021; 11(1): 6640.
69. Targher G, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 98(2): 483-495.
70. Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman JI, Smith Jr SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; 109(3): 433-438.
71. Misra A, Khurana L. The metabolic syndrome in South Asians: epidemiology, determinants, and prevention. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2020; 18(6): 295-304.
72. Zheng Y, Manson JE, Yuan C, Liang MH, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Associations of weight gain from early to middle adulthood with major health outcomes later in life. *JAMA*, 2020; 318(3): 255-269.
73. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2021; 364(9438): 937-952.
74. Ridayani N, Santri FN, Naim R. Gambaran Hasil Pemeriksaan Kadar High Density Lipoprotein (HDL) dan Low Density Lipoprotein (LDL) pada Penderita Obesitas di Rumah Sakit Umum Daerah Syekh Yusuf Kabupaten Gowa. *Jurnal Media Laboran*. 2018; 8(1): 15-20.

75. Rashid S, Genest J. Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism. *Obesity*. 2007; 15(12): 2875-2888.
76. Szczygielska A, Widomska S, Jaraszkiwicz M, Kner P, Muc K. Blood lipids profile in obese or overweight patients. In *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. Sectio D: Medicina*. (2003); (Vol. 58, No. 2, pp. 343-349).
77. Tilg H. The role of cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases*. 2010; 28(1): 179-185.
78. Lule KO, Akarsu E, Sayiner ZA, Lule NO, Balci SO, Demirel C, et al. The effects of metformin, pioglitazone, exenatide and exercise on fatty liver in obese diabetic rats: The role of IRS-1 and SOCS-3 molecules. *Inflammopharmacology*. 2022; 30(1): 243-250.
79. Williams JJJ, Munro KM, Palmer TM. Role of ubiquitylation in controlling suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS3) function and expression. *Cells*. 2014; 3(2): 546-562.
80. Li P, Tiwari HK, Lin WY, Allison DB, Chung WK, Leibel RL, et al. Genetic association analysis of 30 genes related to obesity in a European American population. *International journal of obesity*. 2014; 38(5): 724-729.
81. Joffe YT, Van der Merwe L, Evans J, Collins M, Lambert EV, September A, et al. Interleukin-6 gene polymorphisms, dietary fat intake, obesity and serum lipid concentrations in black and white South African women. *Nutrients*. 2014; 6 (6): 2436-2465.
82. Oana MC, Claudia B, Carmen D, Ana Maria P, Septimiu V, Claudiu M. The role of IL-6 572 C/G, 190 C/T, and 174 G/C gene polymorphisms in children's obesity. *Eur J Pediatr*. 2014; 173(10): 1285–1296.
83. Jamshidi Y, Snieder H, Wang X, Spector TD, Carter ND, O'Dell SD, et al. Common polymorphisms in SOCS3 are not associated with body weight, insulin sensitivity or lipid profile in normal female twins. *Diabetologia*. 2006; 49: 306-310.
84. Semerci CN, Obezite ve genetik, *Gülhane Tıp Dergisi*. 2004; 46(4): 353-359.
85. Hu C. Aldehyde dehydrogenases genetic polymorphism and obesity: from genomics to behavior and health. *Aldehyde Dehydrogenases: From Alcohol Metabolism to Human Health and Precision Medicine*. 2019; 135-154.
86. Goyenechea E, Parra D, Martínez JA. Impact of interleukin 6–174G>C polymorphism on obesity-related metabolic disorders in people with excess in body weight. *Metabolism*. 2007; 56(12): 1643-1648.

87. Qi L, Zhang C, van Dam RM, Hu FB. Interleukin-6 genetic variability and adiposity: associations in two prospective cohorts and systematic review in 26,944 individuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007; 92(9): 3618-3625.
88. Maculewicz E, Antkowiak B, Antkowiak O, Mastalerz A, Białek A, Cywińska A, et al. IL-6 polymorphisms are not related to obesity parameters in physically active young men. *Genes*. 2021; 12(10): 1498.
89. Musella M, Berardi G, Vitiello A, Dayan D, Schiavone V, Franzese A, et al. Vitamin D deficiency in patients with morbid obesity before and after metabolic bariatric surgery. *Nutrients*. 2022; 14(16): 3319.
90. Grethen E, McClintock R, Gupta CE, Jones R, Cacucci BM, Diaz D, Peacock M. Vitamin D and hyperparathyroidism in obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011; 96(5): 1320-1326.
91. Bennour I, Haroun N, Sicard F, Mounien L, Landrier JF. Vitamin D and obesity/adiposity: A brief overview of recent studies. *Nutrients*. 2022; 14(10): 2049.
92. Savastano S, Barrea L, Savanelli MC, Nappi F, Di Somma C, Orio F, Colao A. Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017; 18: 215-225.
93. Karonova T, Grineva E, Belyaeva O, Bystrova A, Jude EB, Andreeva A, et al. Relationship between vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms with markers of metabolic syndrome among adults. *Frontiers in endocrinology*. 2018; 9: 448.
94. Khattab Y, Reda R, El-Gaafary M, Zeitoun Y, Abo-Shady R, Abdelhady W. BsmI gene polymorphism of vitamin D receptor in obese Egyptian male medical students and its relationship with vitamin D deficiency. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2022; 23(1): 1-10.