

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
GENOM VE KÖK HÜCRE ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI
OBEZİTEDE UZUN KODLAMAYAN RNA'LARIN ROLÜ

Hazırlayan
Merve BAŞAR

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Müge Gülcihan ÖNAL

Yüksek Lisans Tezi

Temmuz 2023

KAYSERİ

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
GENOM VE KÖK HÜCRE ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI
OBEZİTEDE UZUN KODLAMAYAN RNA'LARIN ROLÜ

Yüksek Lisans Tezi

Hazırlayan

Merve BAŞAR

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Müge Gülcihan ÖNAL

**Bu tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TYL-2022-12350 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

Temmuz 2023

KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı- Soyadı: Merve BAŞAR

İmza:



YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Obezitede Uzun Kodlamayan RNA’ların Rolü” adlı Yüksek Lisans Tezi,
Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun
olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Merve BAŞAR

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Müge Gülcihan ÖNAL

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Zühal HAMURCU

KABUL ONAY SAYFASI

Dr. Öğr. Üyesi Müge Gülcihan ÖNAL danışmanlığında **Merve BAŞAR** tarafından hazırlanan “**Obezitede Uzun Kodlamayan RNA’ların Rolü**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

28.07.2023

JÜRİ

İmza

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Müge Gülcihan ÖNAL

Üye: Prof. Dr. Zühal HAMURCU

Üye: Doç. Dr. Mustafa NİSARİ

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim hayatım boyunca değerli bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösterici olan, desteğini ve motivasyonunu her zaman hissettiğim, hayata ve bilime bakış açısı, tutkusu, heyecanı ve bitmeyen azmiyle kendisine sevgi ve saygı duyduğum danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Müge Gülcihan ÖNAL'a,

Bilgisi ve tecrübesi ile yüksek lisans eğitimime katkıda bulunan, görüş ve önerileriyle yolumu aydınlatan kıymetli hocam Arş. Gör. Dr. Armağan AKKUŞ'a,

Emeğini ve desteğini her zaman hissettiğim, çalışmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen Biyolog Mustafa AKKUŞ, Biyolog Buket Banu ÖZKAN, laboratuvar teknikeri Fatma DAL'a ve bölüm hocalarımıza,

TYL-2022-12350 proje kodlu tez projemi destekledikleri için Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimine, tez çalışmalarımı yaptığım Erciyes Üniversitesi Betül-Ziya EREN Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK) çalışanlarına ve tez savunma jüri üyelerime,

Hayatım boyunca varlıklarını her zaman hissettiğim, yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen, aldığım kararları her zaman destekleyen sevgili aileme ve her anımda yanımda olan canım dostlarım İrem METİN, Zehra İBİLOĞLU ve Emre TUĞHAN ve ekip arkadaşım Nurdan ÇAĞLIKÖSE'ye,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Merve BAŞAR

Temmuz 2023

OBEZİTEDE UZUN KODLAMAYAN RNA'LARIN ROLÜ

Merve BAŞAR

Erciyes Üniversitesi, Genom ve Kök Hücre Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi, Temmuz 2023

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Müge Gülcihan ÖNAL

ÖZET

Obezite, çevresel ve genetik faktörlerin etkilediği multifaktöriyel bir hastalıktır. Son yıllarda genom dizileme teknolojilerinin klinikte kullanılmaya başlanmasıyla obezitede, anlamlı mutasyonların olmadığı tespit edilmiştir. Bu durum; hastalıkların moleküler temellerinin aydınlatılmasında epigenetik mekanizmaların önemini artırmıştır. Obeziteyle ilişkili LncRNA (long non-coding RNA)'ları içeren kesin moleküler süreçler hala belirsizliğini korumaktadır. LncRNA'ların birtakım hastalıklarda gen regülasyonuna katkıda bulunan ara ürünler olarak kabul edilmektedir. Yaptığımız çalışmada, obezite tedavisinin hedefleri arasında olan PPAR γ genindeki LncRNA'ların etkisine bakılması amaçlanmaktadır. Obezler arasında *peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PPAR γ) geniyle LncRNA'ların ekspresyonunun obezite sınıflamasındaki ilişkisi değerlendirildi. Çalışmamızda, PPAR γ geninin obezite sınıfları arasında ifade farklılığının ve literatürdeki yapılan çalışmalardan referans alınarak LncRNA (Lnc-U90926) geninin insan ortoloğu LOC105377284 geni hem obeziteyle hem de PPAR γ ile olan ilişkisinin ortaya konulduğu ilk çalışmadır.

Kontrol grubuna göre PPAR γ ve LOC105377284 transkript seviyelerini BKİ'yle kıyasladığımızda, artan BKİ'ye göre mRNA seviyelerinin arttığı bulunmuştur.

Sonuçlarımız, PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin kandaki transkript seviyeleri değerlendirildiğinde obezitede etkileri olabileceğini işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, LncRNA, PPAR γ , Ekspresyon

THE ROLE OF LONG NONCODING RNAs IN OBESITY

Merve BAŞAR

Erciyes University, Gevher Nesibe Genome and Stem Cell Institute

Master Thesis, July 2023

Supervisor: Dr. Müge Gülcihan ÖNAL

ABSTRACT

Obesity is a multifactorial disease affected by environmental and genetic factors. In recent years, with the use of genome sequencing technologies in clinic, it has been determined that there are no significant mutations in obesity. This situation; has increased the importance of epigenetic mechanisms in elucidating the molecular basis of diseases. The definite molecular processes involved in obesity-associated LncRNAs (long non-coding RNAs) still remain unclear. LncRNAs are recognized as intermediates that contribute to gene regulation in a number of diseases. In our study, it is aimed to look at the effect of LncRNAs in the PPAR γ gene, which is among the targets of obesity treatment. The relationship between the peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR γ) gene and the expression of LncRNAs in obesity classification was evaluated among obese people. In our study, the difference in expression of the PPAR γ gene between obesity classes and the human ortholog LncRNA (Lnc-U90926) gene, LOC105377284 gene, with reference to studies in the literature, is the first study to reveal its relationship with both obesity and PPAR γ .

When we compared PPAR γ and LOC105377284 transcript levels with BMI compared to the control group, it was found that mRNA levels increased with increasing BMI.

Our results indicate that PPAR γ and LOC105377284 genes may have effects on obesity when blood transcript levels are evaluated.

Keywords: Obesity, LncRNA, PPAR γ , Expression

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI	ii
KABUL ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER	ix
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Obezitenin Nedenleri.....	6
2.1.1. Obezitenin Sebep Olduğu Sağlık Sorunları	7
2.2. Sendromik Obezite	8
2.3. Sendromik Olmayan Obezite	8
2.3.1. Monogenik Obezite	8
2.3.2. Poligenik Obezite	9
2.4. Obezite ve Dislipidemi	9
2.5. Obezite ve Vitamin D	10
2.6. Obezite ve Vitamin B12	10
2.7. Obezite ve Demir.....	11
2.8. Obeziteye Genlerin Etkisi.....	12
2.9. PPAR γ	12
2.10. Monositler -Makrofajlar	16
2.11. Eozinofiller	17
2.12. Nötrofiller	17
2.13. PPAR γ ve Obezite	18
2.14. EPİGENETİK.....	21
2.15. Kodlamayan RNA'lar.....	21
2.15.1. Uzun Kodlamayan RNA.....	21
2.15.2. LncRNA Tarafından Lipid Metabolizmasının Düzenlenmesi	22
2.15.3. LncRNA Tarafından Kolesterol Metabolizmasının Düzenlenmesi	23

2.15.4. <i>LncRNA Tarafından Glikoz Metabolizmasının Düzenlenmesi</i>	24
2.16. PPAR γ ve LncRNA	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. GEREÇLER	28
3.1.1. <i>Sarf Malzemeler</i>	28
3.1.2. <i>Demirbaş Malzemeler</i>	28
3.2. YÖNTEMLER	28
3.2.1. <i>Kan Örneklerinden Total RNA İzolasyonu</i>	29
3.2.2. <i>cDNA Eldesi</i>	30
3.2.3. <i>mRNA Ekspresyon Seviyelerinin Belirlenmesi</i>	30
3.2.6. <i>İstatistiksel Analizler</i>	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	46
6. KAYNAKLAR	54
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR VE SİMGELER

BKİ	: Beden Kütle İndeksi
T2DM	: Tip -2 Diyabet
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
MetS	: Metabolik Sendrom
NAFLD	: Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı
LncRNA	: Long Non-Coding RNA
PPARγ	: Peroksizom Proliferatörü İle Aktive Olan Reseptör Gama
FFA	: Serbest Yağ Asidi
TG	: Trigliserid
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
HDL-K	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LDL-K	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 3.1. PCR Programı	30
Tablo 3.2. Primer Sekansları	31
Tablo 3.3. Real-Time PCR Programı	31
Tablo 4.1. Deney gruplarının bakılan parametrelerdeki ortalama değerleri	45



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Obezitenin genetiği: Sendromik ve Sendromik olmayan obezite Formları	7
Şekil 2.2.	Peroksizomlar ve PPAR γ arasındaki ilişki	19
Şekil 2.3.	LncRNA aracılı lipid metabolizmasının şematik şekli	23
Şekil 2.4.	LncRNA aracılı kolesterol metabolizmasının şematik modeli	24
Şekil 2.5.	LncRNA aracılı glikoz metabolizmasının şematik modeli	25
Şekil 4.1.	Kanda PPAR γ mRNA seviyeleri	32
Şekil 4.2.	Kanda LOC105377284 mRNA seviyeleri	33
Şekil 4.3.	PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin kontrol grubundaki (BKİ < 25 kg/m ²) ekspresyon seviyelerinin görüntüsü	35
Şekil 4.4.	PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin BKİ: 25-30 kg/m ² grubundaki ekspresyon seviyelerinin görüntüsü	35
Şekil 4.5.	PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin BKİ: 30-40 kg/m ² grubundaki ekspresyon seviyelerinin görüntüsü	36
Şekil 4.6.	PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin BKİ > 40 kg/m ² grubundaki ekspresyon seviyelerinin görüntüsü	36
Şekil 4.7.	PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin BKİ ile arasındaki korelasyon seviyeleri	38
Şekil 4.8.	PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin Total Kolesterol ile arasındaki korelasyon seviyeleri	38
Şekil 4.9.	PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin HDL-K ile arasındaki korelasyon seviyeleri	39
Şekil 4.10.	PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin LDL-K ile arasındaki korelasyon seviyeleri	39
Şekil 4.11.	PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin Trigliserid ile arasındaki korelasyon seviyeleri	40
Şekil 4.12.	PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin Vitamin D ile arasındaki korelasyon seviyeleri	41
Şekil 4.13.	PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin Vitamin B-12 ile arasındaki korelasyon seviyeleri	41
Şekil 4.14.	LOC105377284 geninin Ferritin ile arasındaki korelasyon seviyesi	42

Şekil 4.15.	PPAR γ geninin Eozinofil ile arasındaki korelasyon seviyesi	43
Şekil 4.16.	PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin Açlık Kan Şekeri ile arasındaki korelasyon seviyeleri.....	44



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, fazla yağ dokusunun birikmesi ile morbidite ve mortalite ihtimalini artıran, aşırı kilo alımı ve gereğinden az kalori harcaması ile karakterize karmaşık, multifaktöriyel bir hastalıktır. Genel olarak obezite, beden kütle indeksi temel alınarak tanımlanır, kilogram türünden ağırlık, metre kare olarak boyu bölünür. 30 kg/m^2 'den daha fazla bir BKİ obezite olarak tanımlanmaktadır.

İnsan genom çalışmalarında obezite ile alakalı 140'tan fazla gen bölgesi saptanmıştır. Aynı çevrede yaşayıp enerji alanlar ve sedanter yaşam tarzında olanların bir kesiminde obezite olmasına karşın bir kesiminde olmaması obezite ile genetik ilişkiyi açıklayabilir.

Obezite, epigenetik ilişkiden kaynaklanmaktadır. Obezite genetik etmenlerinin fenotipik ifadesini değiştirmekte ve obezitenin farklı klinik semptomlarını fark etmeyi sağlamaktadır (Pekkolay, 2018).

Obezite, artan ölüm oranlarıyla ilişkili çeşitli hastalıkların olasılığını artırmaktadır. Bunlar arasında tip-2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalıkları, hiperlipidemi, hipertansiyon, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, bazı kanser türleri, obstrüktif uyku apnesi, osteoartrit ve depresyon gösterilebilmektedir.

Obez bireylerin beyinlerinde besin isteklerinin düzenlenişi, bağırsak hormonlarının, yağ dokusunun veya bağırsak mikrobiyotasının hipotalamusta iştah ve tokluğun düzenlenişi, ayrıca obezite oluşumunda bağırsak disbiyozunun rollerinin ve glikozun işlev bozukluğunun nasıl olduğu giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Ayrıca genetik etkenlerin de bireyin kilo almaya yatkınlığının belirlenmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (Lin ve Li, 2021).

Adipoz gelişimi üzerine son araştırmalar, önemli sayıda uzun kodlamayan RNA'nın adipogenezin düzenleyici ağlarına katıldığını ve adipojenik bağıllık ve farklılaşmanın düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir. LncRNA'lar, çeşitli hücrel aktivitelere katılan yeni keşfedilen düzenleyici RNA'lar sınıfıdır. Hem fonksiyon kazanımı hem de fonksiyon kaybı çalışmalarından ortaya çıkan kanıtlar, lncRNA'ların adipogenezin düzenlenmesinde yer aldığını ve hem beyaz hem de kahverengi/bej yağ dokusu gelişimi ve işlevinde önemli bir rol oynadığını güçlü bir şekilde göstermektedir. LncRNA'lar yağ hücresi gelişiminin karmaşık düzenleme ağına önemli katkıda bulunanlar olarak işlev görür ve yağ birikimini düzenleyen ayrıntılı mekanizmalarını aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Adipojenik aktiviteye sahip lncRNA moleküllerinin tanımlanması, insan obezitesi ile mücadele için potansiyel terapötik hedefler ve stratejiler için yeni olasılıklar açabilir (Wei ve ark., 2016).

Uzun kodlamayan RNA'lar transkriptleri proteinlere çevrilmeyen 200 nükleotidi aşan bir RNA türüdür (Wang ve ark., 2021). LncRNA'lar, hem transkripsiyonel hem de transkripsiyon sonrası mekanizmalarla hedef genlerin ekspresyonunu düzenleyebilir (Stanzione ve ark., 2020).

LncRNA'lar, kromatinin epigenetik modülasyonu, promotöre özgü gen modülasyonu, transkript stabilitesi gibi çeşitli biyolojik süreçlerde yer alır. Obezite ile ilişkili kodlamayan RNA'lar temel olarak metabolik yolları ve inflamatuvar yanıtları modüle eder. Kodlamayan RNA'lar adipogenez ile ilgili birkaç yolu düzenler, bu nedenle obezite gibi metabolik bozuklukların yönetimi için yeni terapötik hedefler olarak kabul edilir (Fard ve Taheri, 2021).

PPAR γ geni, 3p25- 24 pozisyonunda kromozom 3 üzerinde 100 kb'den fazla, dokuz ekzonlu bir gendir. PPAR γ esas olarak yağ dokusunda eksprese olur, burada beyaz yağ dokusunda lipid depolanmasını ve kahverengi yağ dokusunda enerji dağılımını düzenler. Bununla birlikte, PPAR γ insan iskelet ve kalp kası, karaciğer, böbrek, ince bağırsak, mesane ve dalakta da saptanır (Yin ve ark., 2008). PPAR γ , adiposit gelişimini ve glikoz homeostazını düzenleyen bir nükleer reseptördür. PPAR γ aktivasyonunun, yağ dokusu iltihabını azalttığı ve yağı intraabdominalden subkutan

depolara hareket ettirdiği, yağ mikro çevresinde faydalı olduğu gösterilmiştir (Chen ve ark., 2021).

PPAR γ , lipoproteinlerden serbest yağ asitlerinin (FFA) salınmasından ve bunların hücre içine taşınmasından sorumlu proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu düzenleyerek adipositlerdeki FFA'ların metabolizmasına katılır. PPAR γ ayrıca adipositlerdeki FFA'lardan ve gliserolden TG'lerin sentezinin verimliliğini de artırır. PPAR γ reseptörü, lipid-karbonhidrat metabolizması sürecinde yer alan genlerin ekspresyonunu düzenleyerek, glikozun adiposit içine taşınmasında doğrudan yer alır (Kassassir ve ark., 2013).

Glikoz, lipid metabolizması ve hücre proliferasyonu/apoptoz üzerindeki geniş etki yelpazesi göz önüne alındığında, PPAR'lar ve modülatörleri, hiperglisemi, dislipidemi ve ateroskleroz gibi metabolik bozuklukların tedavisi için önerilmektedir. Hem lipid hem de glikoz profili bozukluklarının önlenmesi ve tedavisi için, PPAR'ların potensi ile afinitesini ve bunların potansiyel kanserojenik etkileri dikkate alınmalıdır (Janani ve ark., 2015).

Obezite ile ilişkili lncRNA (Long non-coding RNA)'ları içeren kesin moleküler süreçler hala belirsiz olsa da, lncRNA'lar artık obezite ve inflamasyona katkıda bulunan ara ürünler olarak kabul edilmektedir. Obezite ile beraber artan yağlanmada etkili olan lncRNA'lar ile kronik düşük dereceli obez duruma aracılık etmede rol oynayanlar arasında ayırım yapmak önemli olacaktır. Obezitenin ana etmeni olarak rol oynayan adipositlerin hacim ve sayısı olarak artışı; adiposit farklılaşması olarak tanımlanmaktadır. Adipogenez ise öncül adipositlerin olgun adipositlere dönüşümünü içeren bir süreçtir ve öncül adipositlerin fazlaşması, farklılaşması, hücre içi lipid depolaması ve alakalı genlerin ifadesindeki değişim sürecini oluşturmaktadır. Adipogenez, birçok transkripsiyon faktörünün ve lncRNA'nın gen ekspresyonunun düzenleyicileri olarak dahil olduğu karmaşık bir ağ ile karakterize edilen bir süreç gibi görünmektedir. Adipogenez ve ilgili hastalıklarda lncRNA'ların incelenmesi terapötik yaklaşımlarla birlikte, obezite ve ilgili metabolik hastalıklarla mücadele için yeni stratejiler geliştirmenin yolunu açabilir.

Bu tez çalışmasında, obezite tedavisinin özellikle hedefleri arasında yer alan PPAR γ genini hedefleyen lncRNA'ların etkisinin araştırılması amaçlandı. Böylece PPAR γ ve Lnc-LOC105377284 genlerinin ifadesinin obezite sınıflamasındaki ilişkisinin gösterilmesi hedeflendi.



2.GENEL BİLGİLER

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü tarafından sağlık durumunu olumsuz etkileyen, yağ dokusu birikimi nedeniyle aşırı vücut ağırlığı ile karakterize bir durum olarak tanımlanan kronik bir hastalıktır. Obezite, batı dünyasında en yaygın beslenme bozukluğudur ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansı sürekli artmaktadır. 2014 yılında dünya yetişkin nüfusunun yaklaşık %39'u fazla kilolu ve yaklaşık %13'ü obez olarak rapor edildi (Paolacci ve ark., 2019). Termodinamiğin yasalarına göre obezite, gıda alımı ve enerji harcamasındaki dengesizliğin ve genetik, fizyolojik, davranış ve çevre arasındaki dinamik etkileşiminin bir sonucudur (Rajamoorthi ve ark., 2022).

Obezite, tüm dünyada giderek artan bir insidansla 21. yüzyılın önde gelen tıbbi bozukluğu olarak ortaya çıkmıştır (Zhang ve ark., 2022). Obezite, enerji tüketimi ile harcama arasındaki dengesizlik sonucu aşırı yağın biriktiği kronik bir hastalıktır. Çevresel, genetik ve davranışsal faktörler arasındaki etkileşimler karmaşık bir patogeneze yol açmaktadır (Apalasamy ve Mohamed, 2015).

Yetişkinler için, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri ve Dünya Sağlık Örgütü'nün yönergeleri, normal bir BKİ (Beden Kütle İndeksi) aralığını 18,5–24,9 kg/m² olarak tanımlarken, BKİ ≥ 25 kg/m² fazla kilolu, BKİ ≥ 30 kg/m² obez ve BKİ ≥ 40 kg/m² morbid obezite olarak kabul edilmektedir (Chooi ve Magkos, 2019).

Obezitenin hipertansiyon, ateroskleroz, diyabet, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, inme gibi hastalıklar ile lipid, glikoz ve kan basıncı anomalileri dahil olmak üzere birbiriyle ilişkili bir dizi risk faktörünü tetiklediği bilinmektedir (Zhang ve Ren, 2016).

Bozulmuş adipogenez ve buna bağılı olarak adiposit işlev bozukluğu, aşırı serbest yağ asidi salınımı ile sonuçlanır ve sistemik inflamasyonu, insülin direncini ve lipotoksisteye neden olduğu adipoz olmayan dokularda fazla lipidlerin anormal depolanmasını teşvik eder. Bu tür durumlar, obezite ile ilişkili diyabet, yağlı karaciğer ve kardiyovasküler komplikasyonların gelişimine katkıda bulunabilir (Zaiou ve ark., 2018).

2.1. Obezitenin Nedenleri

- Çevre
- Genetik

Genetik ve çevrenin obezite etiyolojisine göreceli katkıları birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Genel olarak, BKİ'deki varyansın ~%30-40 genetiğe ve ~%60-70'i çevreye atfedilebilir. Belirli bir popülasyonda, bazı insanlar genetik olarak obezite geliştirmeye yatkındır, ancak bu genotip yüksek yağlı diyetler ve sedanter yaşam tarzları gibi belirli olumsuz çevresel koşullar altında ifade edilebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer Batı ülkelerinde, daha fazla sayıda insan bu olumsuz çevresel koşullara maruz kalmaktadır ve sonuç olarak, obezite genotipini ifade eden insanların yüzdesi artmıştır (Pi-Sunyer, 2002).

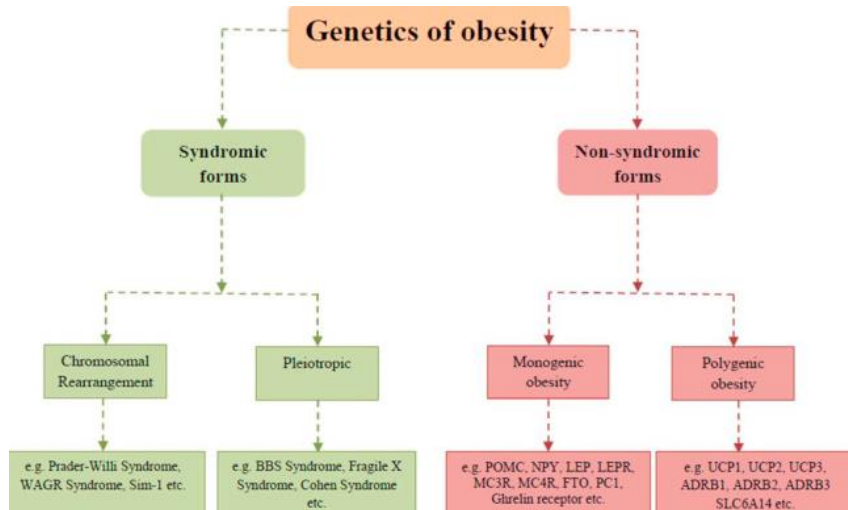
- Cinsiyet
- Hormonlar
- Psikolojik nedenler
- Endokrin Bozukluklar

Obezite, endokrin fonksiyondaki önemli değişikliklerle ilişkilidir (Ashburn ve Reed, 2010). Metabolik ortamın, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yer alan hücrelerin işlevi üzerinde önemli etkileri vardır. Adaptif tepkiler, büyük ölçüde, transkripsiyon faktörleri, çekirdek düzenleyiciler ve bazal transkripsiyonel mekanizma arasındaki etkileşim yoluyla gen transkripsiyonunun düzenlenmesine aracılık eder. Bazı çalışmalar, metabolik sinyallerin kromatin yapısının belirlenmesinde önemli roller oynadığını göstermektedir (Rosen ve ark., 2018).

2.1.1. Obezitenin Sebep Olduğu Sağlık Sorunları

- Hipertansiyon
- İnsülin direnci, hiperinsülinemi, tip-2 diyabet
- Koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi
- Metabolik sendrom
- Safra kesesi hastalıkları
- Kanser
- Uyku apnesi
- Karaciğer yağlanması
- Astım, solunum zorluğu
- Psikolojik rahatsızlıklar
- Gebelik komplikasyonları
- Kas-iskelet problemleri

Obezite, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerden etkilense de, obezite riskinin artmasının nedenleri arasında bulunan kalıtsal genetik belirleyiciler de önemli rol oynamaktadır. Aile çalışmalarından hesaplanan obezite için kalıtım derecesi tahminleri %59 -77 arasında değişmektedir (Regan ve Shah, 2021). Obezite genetiğinin, genetik ve klinik sonuçlarla ilişkili iki formu vardır: Sendromik ve sendromik olmayan (Singh ve ark., 2017).



Şekil 2.1. Obezitenin genetiği: Sendromik ve Sendromik olmayan obezite formları. (Singh ve ark., 2017).

2.2. Sendromik Obezite

Sendromik obezite, hastaların klinik olarak obez olduğu ve ayrıca gelişimsel gecikme, organa özgü gelişimsel anormallikler ve dismorfik özellikler gibi spesifik özelliklere karakterize edilen Mendel kalıtımına sahip bozuklukları içerir. Obezite ile ilişkili yaklaşık 30 sendrom vardır. Bu sendromlar, farklı genetik kusurlardan veya kromozomal anormalliklerden kaynaklanır ve otozomal veya X'e bağlı bozukluklar olabilir (Alqahtani ve ark., 2014).

2.3. Sendromik Olmayan Obezite

Mendel sendromik olmayan obezite, otozomal dominant veya otozomal resesif geçişe sahip olabilir (Paolacci ve ark., 2019).

Sendromik olmayan obezitede genetik faktörler, monogenik, tek nükleotid polimorfizmlerinin neden olduğu birkaç etkileşimli geni içeren poligenik veya obeziteye ve bilinen fenotiplere eşlik eden sendromlar olarak sınıflandırılabilir (Duis ve Butler, 2022).

Obezite vakalarının çok küçük bir kısmı monogenik değişikliklerden kaynaklanırken, son 50 yılda yaygın (çok faktörlü) obezitenin artan prevalansı büyük olasılıkla çevresel değişikliklerin (obezojenik ortam) ve bireysel genetik yatkınlığın karmaşık etkileşiminden kaynaklanmaktadır (Rohde ve ark., 2019).

Obezite vakalarının çoğu çok faktörlü veya poligeniktir, çoklu lokuslar arasındaki etkileşime atfedilir. Aksine, monogenik bozukluklar tek bir mutasyona uğramış genin sonucudur ve obezite vakalarının azınlığını oluşturur. Klinik olarak monogenik bozukluklar bir sendromla ilişkili olabilir veya olmayabilir (Daniela ve Acosta, 2021).

2.3.1. Monogenik Obezite

Monogenik obezite, tek bir gen mutasyonundan kaynaklanır. Vakalar nadirdir, genellikle erken başlangıçlıdır ve çocuklukta bulunur. Bu obezite türleri, enerji alımı, enerji harcaması ve adipogenez yoluyla vücut ağırlığı regülasyonu ve stabilitesini içermektedir (Singh ve ark., 2017).

Monogenik obezite ile ilişkili olduğu bilinen genlerin çoğu leptin / melanokortin yolağına aittir ve hipotalamusta eksprese edilir. Besin alımı / enerji harcaması dengesinde yer alan proteinleri kodlarlar. Çeşitli büyüme ve transkripsiyon faktörlerini içeren adiposit farklılaşma yolu ile ilişkilidir (Paolacci ve ark., 2019).

2.3.2. Poligenik Obezite

Poligenik obezite, yaygın obezite olarak da adlandırılır. Monogenik obezite çalışmaları, obezitenin biyolojisi, çoğunlukla obezite fenotiplerinin şiddeti hakkında önemli bilgiler vermektedir. Varsayımsal olarak, poligenik obezitenin varyantları, bir obez bireyden diğerine spesifik olarak farklılık gösterir. Bu nedenle, poligenik obezite, monogenik obeziteye göre daha karmaşıktır (Singh ve ark., 2017).

Epigenetik değişiklikler, kalıtsal olan ve DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi temel DNA dizisini değiştirmeden gen aktivitesini ve ekspresyonunu etkileyebilen DNA modifikasyonlarıdır. Hem genetik hem de çevresel etkileri olan epigenetik modifikasyonların incelenmesi, obeziteye ilişkin ek bilgiler sağlar (Regan ve Shah, 2021).

2.4. Obezite ve Dislipidemi

Aşırı beslenmeye ve azalan enerji harcamasına bir yanıt olarak kilo alımı, aşırı kilo ve obeziteye, yoğun hiperplazi süreçleri ve adipositlerin hipertrofisi ile ilişkili durumlara yol açabilmektedir. Yağ dokusundaki değişimler, değişen adipokin sekresyonu ve obeziteyle ilişkili metabolik hastalıklardan sorumlu olan adipoz doku disfonksiyonunun gelişimi ile ilişkilidir.

İnsülin direnci / hiperinsülinemi, obezitede sık görülen metabolik bozukluktur ve dislipidemi gelişimindeki önemli faktörlerden biridir. Son yıllarda, insülin direnci ve obezitenin ortak etkisinden kaynaklanan dislipidemi şekli “metabolik dislipidemi” olarak kabul edilmektedir. Düşük HDL-K konsantrasyonlarının eşlik ettiği yüksek TG konsantrasyonları ana özellikleridir. LDL-K konsantrasyonları optimum düzeyde olabilir veya küçük bir artış gösterebilir (Vekic ve ark., 2019).

2.5. Obezite ve Vitamin D

Yeterli bir D vitamini konsantrasyonu büyüme, gelişme ve sağlık için gereklidir. Kalsiyum seviyelerinin ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Hipovitaminoz D'nin; bağışıklık sistemi, endokrin, pankreas, karaciğer, iskelet kası ve adipositlerin düzenlenmesi gibi kalsiyotropik olmayan etkilerinin bir sonucu olarak uzun vadeli durumu tehlikeye attığını göstermektedir (Ojeda ve ark., 2018).

D vitamini, kemik dokusunun gelişiminin yanı sıra kalsiyum ve fosfor homeostazı için gereklidir. Ayrıca hücre çoğalması, farklılaşma ve hormon salgılanması ile ilişkilidir.

Yapılan bazı çalışmalar, D vitamini eksikliğinin, artan paratiroid hormon seviyeleri ile adipositlere daha fazla kalsiyum iletimi sağlayarak ve lipogenezi artırarak daha fazla adipoziteye neden olabileceğini öne sürmektedir (Santos ve ark., 2015).

Obez bireyler normal kilolu bireylerden yaklaşık %20 daha düşük serum 25(OH)D'ye sahiptir ve serum 25(OH)D vücut ağırlığı, BKİ ve yağ kütlesi ile ters orantılıdır. Düşük serum 25(OH)D'nin obezitenin nedeninden ziyade bir sonucu olması muhtemeldir. Yapılan bir çalışmada, yüksek BKİ ve obeziteye yatkınlık oluşturan genlerin serum 25(OH)D'yi azalttığı bulunmuştur (Walsh ve ark., 2017).

2.6. Obezite ve Vitamin B12

B12 (kobalamin), diyetle elde edildiği için esansiyel bir vitamin olarak sınıflandırılır. Ayrıca insanlarda kalın bağırsakta yerleşik bazı bakteriler tarafından doğal olarak sentezlenir. İnce bağırsaktaki emilim bölgesi, insanlarda doğal olarak sentezlenen B12'nin biyoyararlanımının olmaması nedeniyle sentez bölgesinden önemli ölçüde uzaktır. Sağlıklı insanlardan alınan karaciğer biyopsi örneklerinde, karaciğer dokusunun gram başına B12 içeriği 1,41 – 2,58 µg'dır. Bununla birlikte, siroz, viral hepatit, yağlı karaciğer gibi vakalarda insan karaciğerinin B12 içeriğinin daha düşük olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca, insan vücudunun günde yaklaşık 2 – 5 µg B12'yi dışkı ve idrarla elimine ettiği bilinmektedir.

Beslenme gibi çevresel faktörler, transkripsiyonel seviyede hedefleyerek lipid metabolizmasını etkileyebilir. Böylece epigenetik süreç ile nükleotid dizisini değiştirmeden genlerin ekspresyonunu ve fenotipi düzenleyebilir (Boachie ve ark., 2020).

B12 vitamini, tek zincirli yağ asitlerinin metabolizmasında önemli bir basamak olan metilmalonil-CoA'yı süksinil-CoA'ya dönüştüren bir ko-enzimdir. Bu reaksiyon meydana gelmezse, metilmalonil-CoA seviyeleri yükselerek yağ asidi oksidasyonunun sınırlayıcı enzimi olan karnitin palmitoiltransferaz ile inhibe ederek lipogenez ve insülin direncine neden olur (Matusheski ve ark., 2021).

B12 vitamini, DNA metilasyonunda ve tek karbon metabolizmasının düzenlenmesi yoluyla hem aminoasitlerin hem de lipidlerin homeostazında önemli bir rol oynayan suda çözünen temel vitamindir. Tek karbon metabolizması, çeşitli hücrel işlemler tarafından kullanılan metil donörleri oluşturmak için temel olarak folat ve metiyonin tarafından desteklenen birbirine bağlı biyokimyasal yollardan oluşan bir zincirdir. Düşük kobalamin seviyesi, DNA sentezi interferansına, hücrel inflamasyona, yüksek yağ ve homosistein sentezine neden olabilir. Homosistein, metiyonin gibi diyet proteinlerinin parçalanmasıyla üretilen, proteinojenik olmayan bir aminoasittir. Hiperhomosisteinemi, aterosklerotik vasküler-endotel hasarına bağlı kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların gelişimine ve insülin direnci gelişimine neden olabilir (Ashok ve ark., 2021).

2.7. Obezite ve Demir

Adipokinler olarak bilinen çeşitli proinflamatuvar sitokinler, yağ dokusundan salınır. Bunların neden olduğu inflamasyonun, demir eksikliği gibi obezite ile ilişkili komorbid durumların gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu adipokinlerden biri olan hepsidin, bağırsaktan demir emilimini ve makrofajlardan demir salınımını düzenler. Bu nedenle eritropoez için önemli bir düzenleyicidir. Demir eksikliğine rağmen obezlerde yüksek konsantrasyonda hepsidin bulunmuştur. Bu durum obezlerde gözlenen demir eksikliğinin hepsidine bağlı bir mekanizmadan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, obezlerde demir metabolizmasının düzenlenmesinin hepsidin düzenlenmesi yoluyla nasıl gerçekleştiği açık değildir. Bu konudaki ilk hipotez, beyaz yağ dokusundan

salgılanan interlökin 6 veya leptin gibi adiponektinlerin hepsidin salgılanmasını uyardığıdır. Diğer bir bulgu da obezlerde adipoz dokuda hepsidin ekspresyonunun metabolik sendrom ve diyabetten bağımsız olarak artmasıdır (Sal ve ark., 2018).

2.8. Obeziteye Genlerin Etkisi

Aşırı vücut yağı genellikle obezite ile ilişkili çevresel faktörlerin kontrol edilmesiyle ifade edilse de, genetik faktörler de obezite gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Obeziteye genetik katkı, BKİ'nin %84'e kadarını açıklamaktadır. Pek çok gen, çeşitli genom çapında ilişkilendirme çalışmaları tarafından obezite gelişiminde rol oynamıştır. En az 190 gen lokusunun obezite ve yağ dağılımı ile ilişkisi bulunmuştur. Epigenom çapında ilişkilendirme çalışması, BKİ ile ilişkili 278 metilasyon bölgesi tanımlanmıştır (Hammad ve Jones, 2017).

Preadipositlerin adipositlere farklılaşması, olgun adiposit oluşumunu indükleyen önemli proteinlerin ekspresyonundan sorumlu transkripsiyon faktörlerini içerir. Adipogenez süreci hücre morfolojisindeki değişiklikleri, insülin duyarlılığının indüklenmesini ve hücrelerin salgılama kapasitesindeki değişiklikleri içerir. Memeli hücrelerinde PPAR γ adipogenezin ana düzenleyicilerindendir (Mosetti ve ark., 2016).

2.9. PPAR γ

Peroksizomlar, çoğu ökaryotik hücrelerde bulunan çok işlevli organellerdir. Oldukça esnekler ve boyutlarını, sayılarını, morfolojilerini ve fonksiyonlarını değiştirerek hücresel veya çevresel etkenlere hızla yanıt verirler. Bazı çalışmalara dayanarak, başlangıçta bu organellerin birincil işlevinin hidrojen peroksit metabolizması olduğu düşünülüyordu. Peroksizomların karakterizasyonu, alkalik pH'ta katalazın peroksidatif aktivitesine dayalı olarak bu organellerin görselleştirilmesini sağlayan 3,3',diaminobenzadin (DAB) kullanılarak sitokimyasal boyama prosedürünün geliştirilmesiyle büyük ölçüde kolaylaştırılmıştır. Novikoff ve arkadaşları bu boyama yöntemini kullanarak karaciğer, beyin, bağırsak mukozası ve yağ dokusu gibi lipid metabolizmasında aktif olan dokularda çok sayıda peroksizom gözlemlediler. Farklı dokulardaki peroksizomlar, çap olarak 0,1 – 0,5 μ M arasında değişen şekil ve boyut bakımından büyük farklılıklar gösterir. Adipositlerde, peroksizomlar küçük olma

eğilimindedir ve lipid damlacıklarının yakınında lokalizedir. Bu bulgular, peroksizomların lipid metabolizmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Beevers ve arkadaşları, yağ asidi oksidasyonunda yer alan enzimlerin, glioksizom adı verilen ve yağ asitlerini karbonhidrat sentezi için metabolik ara maddelere dönüştürebilen bitki peroksizom benzeri organellerinde ortak lokalize olduğunu göstererek peroksizomları lipid metabolizmasına dahil ettiler. Hipolipidemik ilaçların fibrat sınıfının peroksizom proliferasyonunu teşvik ettiği bulgusuna dayanarak Lazarow ve de Duve, hayvan hücrelerindeki peroksizomların yağ asidi oksidasyonunu gerçekleştirebildiğini varsaydılar. Bir dizi deneyde, Hajra ve arkadaşları, peroksizomların ayrıca lipid sentezi yapabildiklerini keşfettiler.

Çok sayıda kanıt, peroksizomların lipid metabolizmasında temel olarak önemli roller oynadığı kavramını sağlamlaştırdı. Reaktif oksijen türlerinin uzaklaştırılmasına ek olarak, memeli hücrelerinde peroksizomların metabolik fonksiyonları arasında uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonu, dallanmış zincirli yağ asitlerinin α -oksidasyonu ve safra asitlerinin yanı sıra eter bağlantılı fosfolipidlerinin sentezi yer alır. β -oksidasyonu mitokondride de meydana gelir, ancak peroksizomal β -oksidasyonu farklı substratları içerir ve mitokondriyal fonksiyonu tamamlar; α -oksidasyonu ve eter lipid sentez süreçleri peroksizomlara özgüdür ve metabolik homeostaz için önemlidir (Lodhi ve Semenkovich, 2014).

PPAR'lar hormon nükleer reseptör üst ailesine aittir ve peroksizom proliferatörleri tarafından aktive edilen bir intranükleer reseptör sınıfıdır. PPAR'lar, 1990 yılında, Issemann ve meslektaşları tarafından fare karaciğerinde başarılı bir şekilde klonlandı. Bugüne kadar, PPAR'ların üç alt tipinin (PPAR- α , PPAR- β/δ ve PPAR- γ) çoğu dokuda birlikte eksprese edildiği bulunmuştur, ancak doku dağılımı oldukça farklıdır. PPAR γ , 3p25 kromozomu üzerindedir ve 9 ekzona sahiptir. Dört tür mRNA izomeri, seçici ekleme ile üretilir: PPAR- γ 1, PPAR- γ 2, PPAR- γ 3 ve PPAR- γ 4. PPAR γ esas olarak yağ dokusunda dağılır, ancak aynı zamanda kolon, bağışıklık sistemi ve retinada da bulunur. PPAR γ , yağ ve glikoz metabolizmasını düzenleme, tümör hücresi farklılaşması ve apoptozu indükleme, anti-aterosklerotik aktiviteyi teşvik etme, kalp yetmezliğini ve ventriküler yeniden şekillenmeyi iyileştirme ve

inflamatuvar reaksiyonları inhibe etme dahil olmak üzere çeşitli biyolojik işlevlerde rol oynar.

PPAR γ , doğal ve sentetik ligandlar dahil olmak üzere ligandları bağlayıp aktive ederek önemli bir rol oynar. Doğal ligandlar başlıca araşidonik asit ve metabolitlerini, çoklu doymamış yağ asidi oksidasyon metabolitlerini ve prostaglandin metabolitlerini içerir. Sentetik ligandlar temel olarak tiyazolidindionları (troglitazon, rosiglitazon ve pioglitazon), nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçları ve lökotrien D4 reseptörü antagonistlerini içerir. PPAR γ 'nın N-terminal alanı, mitojenler tarafından aktive edilebilen bir protein kinaz fosforilasyon bölgesi içerir. PPAR γ , ligandlar tarafından aktive edildikten sonra, retinoik asit reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturur, bu daha sonra çeşitli faktörlere sahip hedef gen transkripsiyonunu aktive etmek için hedef gen promotörünün peroksizom proliferatör yanıt elemanına (PPRE) bağlanır.

PPAR γ , ligandla aktive olan bir transkripsiyon faktörüdür. Nükleer hormon reseptörünün alt ailesi olan PPAR ailesinin alt tiplerinden biridir. PPAR γ ailede en çok çalışılan PPAR alt tipleridir. İlk olarak, adiposit P2 geninden elde edilen yağa özgü güçlendiricinin analizi yoluyla adipojenik gen ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Daha sonra, bir transkripsiyon faktörünün adiposit farklılaşmasında temel roller oynadığı ve daha yüksek organizmalarda glikoz, lipid ve protein metabolizmasının düzenlenmesi dahil olmak üzere hücrelerin birçok spesifik fonksiyonunun korunmasına yardımcı olduğu tespit edilmiştir. PPAR γ 'nın ayrıca birçok gen ekspresyonunu düzenlediği, hücre proliferasyonu, döngüsü ve büyümesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Yin ve ark., 2008).

PPAR γ , adipositlerde yüksek oranda ifade edilir ve adipogenezin ana düzenleyicisidir. PPAR γ , transkripsiyon yoluyla fosfoenolpiruvat karboksik kinaz ve gliserol kinazın ekspresyonunu aktive edebilir, bunlar daha sonra farklı yollardan trigliseridlerin üretimine katılır. PPAR γ , lipoprotein lipazın etkisi altında glikoz içeriğini düzenler, ardından 3-fosfogliseratı etkileyerek trigliseridlerin sentezine neden olur (Li ve ark., 2021).

PPAR γ , adiposit farklılaşması ve fonksiyonunun ana düzenleyicisi olmasına rağmen yapılan çalışmalarda fare dalağında yüksek PPAR γ ekspresyonu seviyesi görüldü. Bu da PPAR γ 'nın bağışıklık hücrelerinde de bir rol oynadığını düşündürmektedir.

PPAR γ hedef genlerinin transkripsiyonunu doğrudan aktive ederek farklılaşmayı (adipogenez) ve işlevi (lipid metabolizması, sekretom) düzenleyerek hücrel fenotipin belirlenmesinde rol oynar. Bağışıklık sistemi hücrelerinde de benzer moleküler mekanizmalar mevcuttur ve PPAR γ hücrel fenotipi belirleyebilir. PPAR γ ;

- 1) Makrofaj farklılaşmasını düzenler,
- 2) Klasik/alternatif makrofaj aktivasyonunu (polarizasyon) düzenler,
- 3) Bağışıklık hücre tiplerinde lipid metabolizmasını kontrol eder,
- 4) Bağışıklık düzenleyicisi bir rol oynar.

Bağışıklık hücrelerindeki PPAR γ işlevi, lipid metabolizmasının düzenlenmesi ve farklılaşmasını indüklemeye yeteneği ile etki mekanizmasına göre de kategorize edilebilir.

PPAR γ , obezite, bağışıklık, kanser gibi hastalıklar arasında önemli bir rol oynar. Bu durumlarda PPAR γ 'nın işlevinin altında yatan ortak ve özgün moleküler mekanizmanın anlaşılması, yeni tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır (Hernandez-Quiles ve ark., 2021).

PPAR γ genindeki mutasyonlar insanlarda kısmi lipodistrofiye yol açar. Ek olarak, PPAR γ insülin duyarlılığını, inflamasyonu, tümör hücresi büyümesini, apoptozu ve farklılaşmayı düzenlemede kritik bir role sahiptir. Bu spesifik ve önemli işlevler, PPAR γ 'yı metabolik hastalıklar ve kanserler için bir ilaç hedefi haline getirmektedir. Aslında, PPAR γ agonistleri rosiglitazon ve pioglitazon, tip-2 diyabetin tedavisi için klinik olarak insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar olarak kullanılmaktadır (Wang ve ark., 2022).

Adipoz PPAR γ , adipoz olmayan dokuları aşırı lipid yüklenmesine karşı korur ve normal organ fonksiyonunu korur. Adipositlerdeki aktive edilmiş PPAR γ , periferik dokularda insülin etkisinin aracıları olan adipositokinlerin (adiponektin ve leptin)

dengeli ve yeterli salgılanmasını sağlar. Vücudun insülin duyarlılığı korunmuş olur. Bu adipogenetik aktivitenin yanı sıra, PPAR γ lipid metabolizmasında da önemlidir ve lipoprotein lipaz (LPL) ve yağ asidi taşıyıcı CD36 gibi yağ asitlerinin salınımına, taşınmasına ve depolanmasına katılan genleri düzenler. PPAR γ , yalnızca yağ dokusunda değil, aynı zamanda endotelial hücrelerde ve vasküler düz kas hücrelerinde de bulunan güçlü bir fonksiyonel modülatördür endotelial hücrelerinde, inflamasyon ve ateroskleroz ile ilgili hedefleri düzenler.

PPAR γ agonistleri yağı visseralden subkutan depolara dağıtma ve adiponektini artırma ve doku nekroz faktörlerini azaltma yeteneğine sahiptir (Janani ve ark., 2015).

PPAR γ ifadesinin ve fonksiyonunun düzenlenmesinde bir dizi transkripsiyon faktörü yer alır. CCAAT/arttırıcı bağlayıcı protein (C/EBP) ailesinin transkripsiyon faktörleri, C/EBP'ler α , β ve γ , promotör bölgeye doğrudan bağlanarak PPAR γ transkripsiyonunu uyarır (Kawai ve ark., 2010).

PPAR γ , bağışıklık sisteminde yer alan hücrelerde de yüksek oranda eksprese edilir ve anti-inflamatuvar etkiler gösterir (Ueki ve ark., 2004).

2.10. Monositler -Makrofajlar

Monositler ve farklı makrofaj türleri, mononükleer fagosit sistemine aittir. Makrofajlar, doğal ve kazanılmış bağışıklıkta merkezi bir rol oynar. Makrofajlar ve nötrofiller, çeşitli mikroorganizmalara karşı ilk savunma hattını sağlarken, ko-stimülatör sinyaller ve sitokinler ile ilişkili makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından antijen sunumu, uygun adaptif yanıtları başlatır. Makrofajlar, yalnızca patojenleri, yaşılan ve ölmekte olan hücreleri ortadan kaldırdıkları için değil, aynı zamanda diğer bağışıklık hücrelerinin göçünü ve aktivasyonunu etkileyen salgı ürünü/sitokin ürettikleri için önemlidir (Széles ve ark., 2007).

PPAR γ 'nın dalak ve miyelomonositik lösemi hücrelerinde tanımlanması, sağlıklı insan periferik kan monositleri ve doku makrofajlarında PPAR γ ekspresyonu aramaya yönelmiştir. Ricote ve ark. kemirgenlerde aktive olan peritoneal makrofajların yüksek seviyelerde PPAR γ ifade ettiğini göstermiştir. Bu nedenle makrofaj, PPAR γ ve inflamatuvar hastalıkların bağlandığı, PPAR γ 'nın aterosklerozda

rol oynadığı ilk hücre tipiydi. Ricote ve ark. ayrıca PPAR γ 'nın insan aterosklerotik lezyonlarının makrofaj türevli hücrelerde yüksek oranda eksprese edildiğini bildirmiştir. Makrofaj, görünüşte uzak olan iki alanın (lipid metabolizması ve bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesi) birbirine kenetlendiği ilk hücre tipi olarak tanımlanmıştır. Makrofajlarda PPAR γ 'nın lipid homeostazında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Széles ve ark., 2007).

2.11. Eozinofiller

Eozinofiller, miyeloid öncülerinden türetilen granülositik lökositlerdir. Sağlıklı bireylerde kan lökositlerinin %2-5'ini oluştururlar. Periferde makrofajlar ve nötrofiller ile birlikte bu hücreler parazitik enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattını oluşturur. Bazı uyarılar, eozinofilleri degranüle etmeye teşvik ederek oldukça toksik granül proteinler, serbest radikaller salar. Eozinofillerin efektör fonksiyonları, lökotrienler, prostaglandinler gibi kimyasal araçların ve ayrıca inflamatuvar yanıtları güçlendirebilen sitokinlerin sentezini içerir (Széles ve ark., 2007).

Eozinofillerin adipoz dokuda sayıları düşüktür ve obezitede daha da azalır. Yüksek yağlı diyetle beslenme, eozinofiller için kemotaktik sinyalleri hızla azaltır ve eozinofil sayıları önce iç organlarda, daha sonra deri altı yağ dokusunda düşer (Michailidou ve ark., 2022).

PPAR γ kan hücrelerinde eksprese edilir ve makrofaj farklılaşması sırasında indüklenir (Ricobaraza ve ark., 2020).

2.12. Nötrofiller

Nötrofiller, dolaşımdaki granülositler arasında en fazla bulunanlardır. Monositler ile aynı miyeloid öncülerinden gelişen kısa ömürlü hücrelerdir. Nötrofiller, iltihaplanma bölgesindeki dokulara alınarak dokulara göç eder ve birçok patojeni tanır, yok eder (Széles ve ark., 2007).

Greene ve ark., Northern blot analizi ile insan nötrofillerinde ve periferik kan lenfositlerinde PPAR γ varlığını tespit etmiştir. Hayvan inflamatuvar model sistemlerindeki nötrofillerin infiltrasyonu üzerinde PPAR γ agonistlerinin baskılayıcı

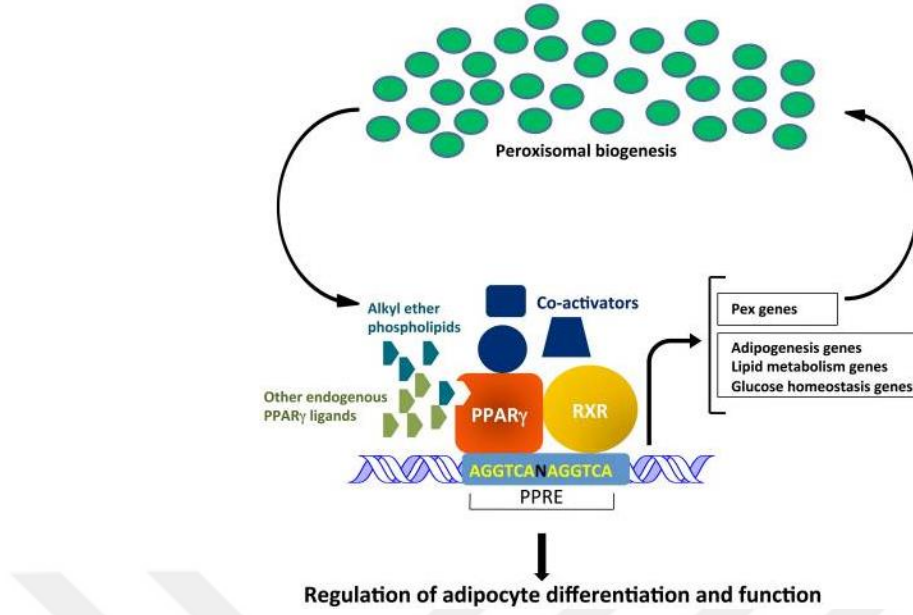
etkilerinin doğrulanmasına rağmen, PPAR γ 'nın nötrofillerdeki rolünü araştıran kapsamlı in vitro çalışmalar yoktur (Széles ve ark., 2007).

2.13. PPAR γ ve Obezite

Obezite, aşırı yağ dokusu kütesinden, özellikle beyaz yağ dokusundan (WAT) kaynaklanan bir bozukluktur. Büyük ölçüde insüline bağımlı olmayan diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi nedeniyle önemli olumsuz tıbbi sonuçları vardır. Obezitenin gelişimi, yaşam boyunca adipositlerin sürekli olarak farklılaşmasını gerektirir. Adipoz doku kitlelerindeki değişiklikler, adipogenez adı verilen karmaşık bir etkileşim süreci yoluyla olgun adiposit boyutu/sayısındaki değişikliklerden kaynaklanır. Adipoz dokuda adipojenik transkripsiyon faktörlerinin, adiposit proliferasyonunu ve farklılaşmasını azalttığı gösterilmiştir (Yin ve ark., 2008).

Artan gıda alımına veya azalan enerji harcamasına bağlı pozitif kalori dengesi, obezitede önemli bir rol oynamaktadır. Aynı zamanda, yapılan çalışmalar karmaşık bir gen-çevre etkileşiminden kaynaklandığını göstermektedir (Tinkov ve ark., 2019).

Yağ dokusu tüm vücut enerji dengesini düzenleyen önemli bir metabolik organdır. Memelilerde beyaz yağ ve kahverengi yağ olmak üzere iki ana yağ dokusu türü bulunur. Her iki tip de enerjiyi hücre içi lipid damlacıklarında trigliserid olarak depolar ve metabolik homeostazı etkileyen adipokinler adı verilen bir dizi hormon salgılar. Beyaz yağ dokusu (WAT) öncelikle ihtiyaç anında harekete geçirilebilen yağı depolarken, kahverengi yağ dokusu (BAT) gıdadaki kimyasal enerjiyi bağlanmamış solunum yoluyla ısıya dönüştürür. Peroksizomlar, lipid metabolizmasına katkılarından dolayı yağ dokusu gelişimini ve fonksiyonunu düzenleyebilir (Lodhi ve Semenkovich, 2014).



Şekil 2.2. Peroksizomlar ve PPAR γ arasındaki ilişki. PPAR γ , adiposit farklılaşmasının ana düzenleyicisidir ve peroksizomlarda sentezlenen alkil eter fosfolipidler dahil olmak üzere çok sayıda endojen ligand tarafından etkinleştirilir. PPAR γ , retinoid X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer olarak bulunur. Adipogenez, lipid metabolizması ve glikoz homeostazında yer alan genler dahil olmak üzere PPAR yanıt elementlerini (PPRE) barındıran çok sayıda genin ekspresyonunu düzenler. Yapılan çalışmalar, PPAR γ 'nın ayrıca peroksizomal biyogenezde yer alan genlerin ekspresyonunu düzenlediğini göstermektedir (Lodhi ve Semenkovich, 2014).

PPAR γ , ilk olarak adiposit farklılaşması ve işlevinin ana düzenleyicisi olarak karakterize edildiği adipoz dokuda en yüksek düzeyde ifade edilir (Hall ve ark.,2020).

PPAR γ , adiposit biyolojisinin kilit düzenleyicisidir. PPAR, doğrudan DNA bağlanması ve sonraki transkripsiyon modülasyonu için zorunlu olan heterodimerler oluşturmak için retinoid X reseptörü (RXR)'nü bağlar. PPAR γ agonistleri, obezite ile ilişkili insülin direnci ve diğer metabolik bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen, ektopik aşırı PPAR γ stimülasyonu adipogenezini indükleyebilir (Tinkov ve ark., 2019).

Nükleer reseptör PPAR γ , adiposit farklılaşması ve işlevi için gereklidir. Farelerde ve kültürleniş hücrelerde yapılan çalışmalar, PPAR γ 'nın adiposit farklılaşması için hem gerekli hem de yeterli olduğunu göstermiştir. Ayrıca PPAR γ , yağ depolama, lipogenez, adipokin üretimi ve termojenez dahil olmak üzere çeşitli adiposit

aktivitelerinin transkripsiyonel kontrolü yoluyla tüm vücut lipid metabolizmasını ve insülin duyarlılığını düzenler. Mikrodizilerle birleştirilmiş kromatin immünopresipitasyon (ChIP) tahlilleri kullanılarak PPAR γ düzenleyici elementlerin genom çapında haritalanması, adipositlerde birkaç bin farklı PPAR γ bağlanma bölgesi ortaya çıkardı. PPAR γ 'nın adipositlerde bu kadar fazla geni düzenlemesindeki bir olasılık, PPAR γ 'nın çoklu endojen ligandlar tarafından aktive edilmesi ve bunun da gen alt kümelerini kontrol eden farklı transkripsiyonel ko-aktivatörleri ile çalışmasıdır. PPAR γ , çeşitli agonistlerle etkileşime girebilen büyük bir ligand bağlama cebine sahiptir. Başlangıçta diyabet ilaçları tiyazolidindionların hedefi olarak tanımlanan PPAR γ , transkripsiyonel aktivite üzerinde değişken etkilerle birkaç farklı lipidi bağlar (Lodhi ve Semenkovich, 2014).

Yapılan bazı çalışmalarda, PPAR γ reseptörünün insülin direnci üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu reseptörün lipotoksistide koruyucu bir rol oynadığını düşündürmektedir. Bu nedenle, adipoz dokuda PPAR γ gen ekspresyonu ile insülin direnci arasında ters bir korelasyon mevcut olabilir (Torres ve ark., 2022).

PPAR γ , karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kası dahil olmak üzere çeşitli organlar üzerinde lipid homeostazını düzenler. PPAR γ agonistleri, farklı kemirgen ve primat modellerinin yanı sıra dislipidemili insanlarda HDL kolesterolün plazma düzeylerini yükseltir ve LDL kolesterol, trigliseridler ve serbest yağ asitleri düzeylerini düşürür. PPAR γ , glikoneogenezi azaltır ve karaciğerde glikoz alımını, glikojen depolanmasını, glikolizi, pentoz fosfat yolunu ve lipogenezi artırır. Son yıllarda PPAR'ların fizyolojik fonksiyonları ve etki şekli hakkındaki bilgiler önemli ölçüde arttı. Bu da yeni PPAR hedefli tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır (Gross ve ark., 2017).

2.14. EPIGENETİK

Epigenetik terimi, genler ve çevre arasındaki bağlantıyı açıklamak için 1942’de Conrad Hal Waddington tarafından kullanılmıştır. Epigenetik, DNA sekansında herhangi bir değişiklik gerektirmeyen ve bir fenotipi belirleyen çevresel etkiler kümesi olarak tanımlanabilen, kararlı ve kalıtsal gen düzenleme mekanizmalarının incelenmesidir. Üç ana epigenetik mekanizma bulunmaktadır: DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve kodlayıcı olmayan RNA’ların düzenleyici moleküllere bağlanmasıdır. Bu mekanizmalar, DNA dizisini değiştirmeden doğru hücresel durumu sağlamak için gen ekspresyon durumlarını modüle eder (Porcuna ve ark., 2021). Yapılan çalışmalar, genomun %2’sinden daha azının proteinlere çevrildiğini, büyük çoğunluğun protein kodlama kapasitesi olmayan transkriptlere yol açtığını göstermektedir (Morlando ve ark., 2014).

Gen ekspresyonu, transkripsiyon ve translasyondaki mRNA ve protein seviyelerinde hücreden hücreye varyasyonlara yol açan bir süreçtir (Raj ve Oudenaarden, 2008). LncRNA’lar, genomik ve epigenomik süreçler üzerine inşa edilmiş supragenomik bir kontrol katmanı sağlayarak, transkripsiyondan protein modifikasyonuna kadar birçok gen düzenleme seviyesini modüle eder. LncRNA’ların, transkripsiyonel fonksiyonlarla etkileşime girerek ve baskılayarak veya aktive ederek transkripsiyonel süreçleri etkilediği ortaya çıkmıştır (Herman ve ark., 2022).

2.15. Kodlamayan RNA’lar

Kodlamayan RNA’lar, proteinlere çevrilmeyen ancak bunun yerine hem DNA seviyesinde transkripsiyonel olarak hem de transkripsiyon sonrası olarak mRNA seviyesinde gen ekspresyonu düzenlemesinde önemli roller oynayan RNA molekülleridir. Epigenetik ile ilgili olarak en çok çalışılan ncRNA’lar, mikroRNA’lar ve lncRNA’lardır (Porcuna ve ark., 2021).

2.15.1. Uzun Kodlamayan RNA

LncRNA’lar, >200 nükleotid uzunluğunda olan RNA transkriptleridir. RNA polimeraz II tarafından kopyalanırlar ve mRNA’lara benzer şekilde poliadenilasyona uğrarlar. Bununla birlikte, lncRNA’lar işlevsel açık okuma çerçevelerinden yoksundur ve bu nedenle kodlama potansiyelleri sınırlıdır. mRNA’lar ile

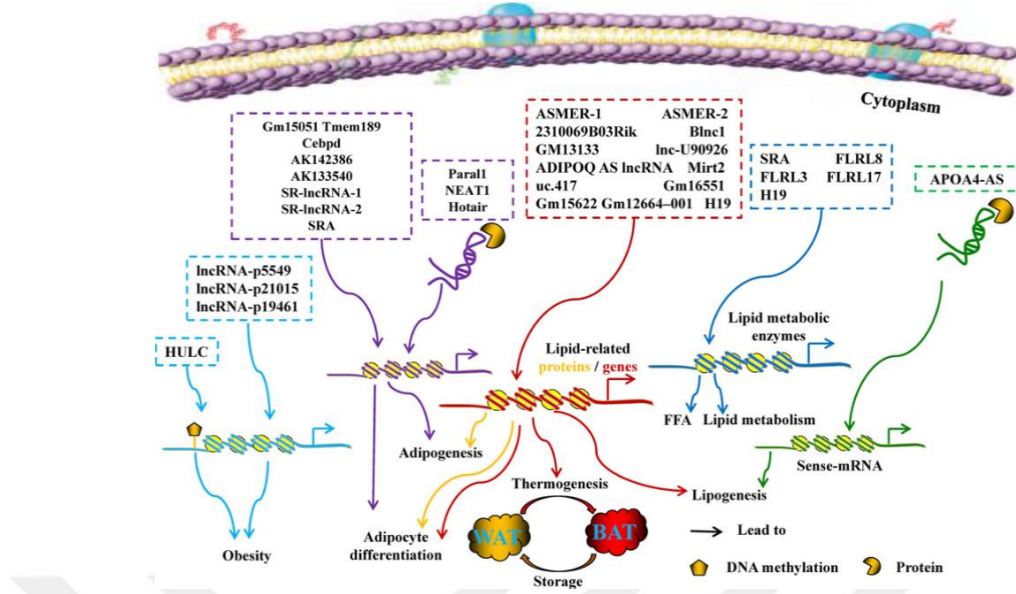
karşılaştırıldığında, lncRNA'lar daha düşük seviyelerde eksprese olma eğilimindedir. Adipoz dokuda lncRNA'ların ifadesi düşüktür ve depoya özgüdür. Ayrıca, lncRNA'lar nükleer veya sitozolik fraksiyonlar içinde bulunur ve lncRNA fonksiyonlarının çeşitliliğini ve karmaşıklığını belirleyen heterojen yapılara sahiptir. lncRNA'lar DNA, RNA veya proteinlerle etkileşime girebilir ve kromatinin epigenetik durumunu, gen ekspresyonunu, doku gelişimini ve tümör oluşumunu düzenleyebilir (Wang ve ark., 2022).

Adipogenezisin moleküler düzenlemelerini ortaya çıkarmaya yönelik önemli ilerlemelere rağmen, adipoz gelişiminin düzenleyici mekanizması hakkındaki bilgiler temel düzeydedir (Wei ve ark., 2016).

lncRNA'lar genellikle RNA polimeraz II transkripsiyonu ile moleküller halinde üretilir. Çoğu durumda poliadenilatlıdır. Genellikle kötü bir şekilde korunurlar ve hızla yenilenmeye yatkındırlar. lncRNA'ların küçük bir kısmı fonksiyonel olarak karakterize edilmiş olsa da, dahil oldukları bilinen biyolojik süreçlerin aralığı artmaktadır ve bu süreçlerin birçoğunun hastalıkta önemli etkileri vardır (Morlando ve ark., 2014). lncRNA'ların obezitenin gelişmesinde önemli bir rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Ammar ve ark., 2022).

2.15.2. lncRNA Tarafından Lipid Metabolizmasının Düzenlenmesi

Genellikle normal lipid metabolizması, sayısız fizyolojik sürecin homeostazının korunmasına yardımcı olur. Ancak anormal lipid metabolizması, lipid birikimine neden olarak obeziteye yol açabilir ve bu bulgu, lipid metabolizmasının obezite sendromları ile yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, lncRNA'lar, RNA / DNA / protein ile etkileşime girerek lipid metabolizmasını düzenleyebilir ve böylece lipid homeostazını etkileyebilir.

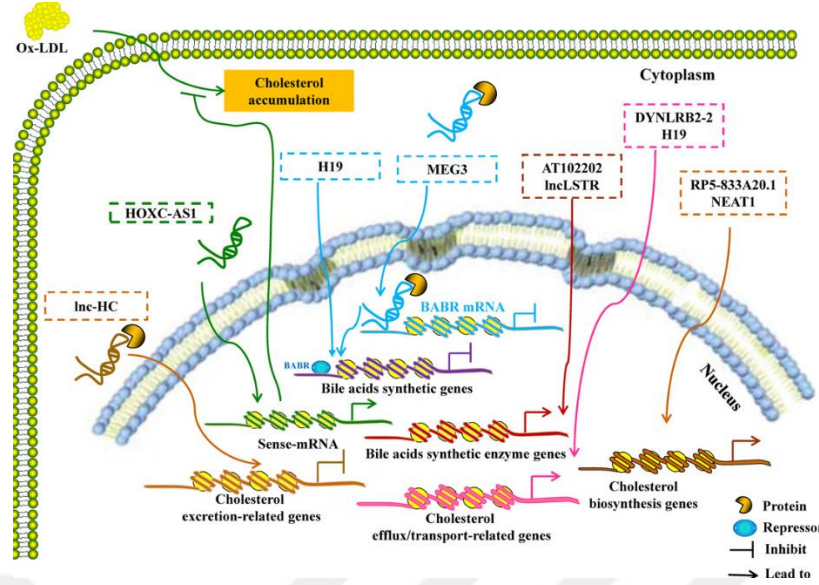


Şekil 2.3. LncRNA aracılı lipid metabolizmasının şematik şekli. LncRNA, lipidle ilişkili proteinleri, genleri ve enzimleri düzenleyerek lipid metabolizmasını modüle eder. AS-lncRNA tarafından epigenetik düzenlemenin, lipogenez ve metabolik hastalıkta yer aldığı görülmektedir. Her renkli çizgi, düzenleyici bir yolu temsil eder. AS-lncRNA: antisens lncRNA; BAT: kahverengi yağ dokusu; FFA: serbest yağ asidi; lncRNA: uzun kodlamayan RNA; WAT: beyaz yağ dokusu (Lu ve ark., 2021).

LncRNA'lar, adipoz dokuda lipid metabolizmasını düzenleyebilir, lipid ile ilişkili genlerin epigenetik modifikasyona neden olabilir, lipid ile ilişkili genlerin, proteinlerin ve enzimlerin ekspresyonuna aracılık edebilir ve lipid sinyal yollarının düzenlenmesini içerebilir. Epigenetik mekanizmalar, lncRNA'lar tarafından lipid metabolizmasının düzenlenmesine yönelik çalışmalar, obezite tedavisine epigenetik modifikasyon perspektifinden yeni bir ışık tutabilir (Lu ve ark., 2021).

2.15.3. LncRNA Tarafından Kolesterol Metabolizmasının Düzenlenmesi

Kolesterol metabolizması bozukluğunun obeziteye yol açtığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, sağlık ve hastalık dönemleri sırasında kolesterol ve trigliserid metabolizmasını değiştirerek lipid metabolizmasının düzenlenmesinde lncRNA'ların rollerini göstermişlerdir.



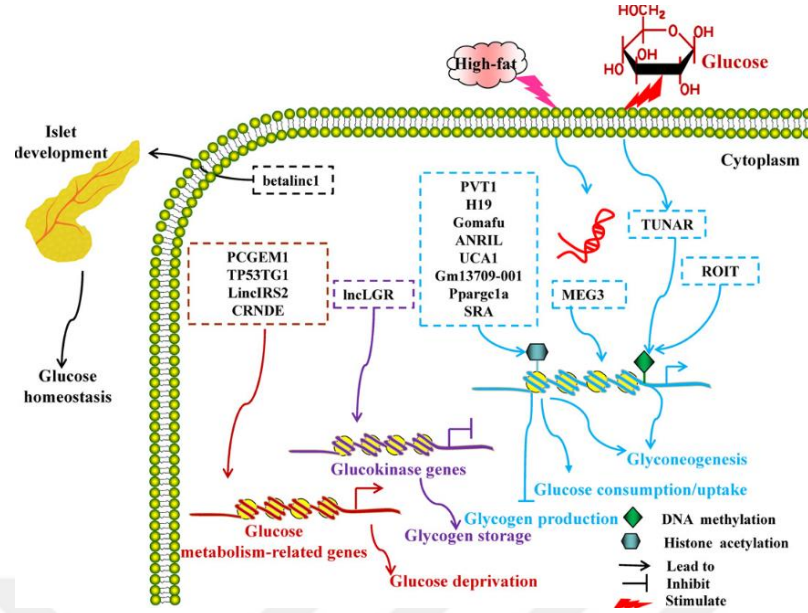
Şekil 2.4. LncRNA aracılı kolesterol metabolizmasının şematik modeli. LncRNA, proteinlerle kombinasyon halinde, safra asidi sentezinde yer alan genlerin yanı sıra kolesterol atılımını, taşınmasını veya biyosentezle ilgili genleri düzenleyebilir. AS-lncRNA, kolesterol birikimi ile ilişkili sens mRNA'yı doğrudan düzenleyebilir. Her renkli çizgi, düzenleyici bir yolu temsil eder. BA: safra asidi; BBR: BA biyosentezinin baskılayıcısı; lncRNA: uzun kodlamayan RNA; mRNA: mesajcı RNA; Ox-LDL: oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (Lu ve ark., 2021).

LncRNA, proteinlerle kombinasyon halinde, kolesterol atılımını, taşınmasını ve biyosentez ile ilgili genler ile safra asidi sentezinde yer alan genleri düzenleyebilir.

Kolesterol ile ilgili genlerin, proteinlerin ve enzimlerin lncRNA düzenlemesi, kolesterol birikimi, hücre içi taşıma ve atılım yoluyla kolesterol homeostazına katkıda bulunur.

2.15.4. LncRNA Tarafından Glikoz Metabolizmasının Düzenlenmesi

Glikozun çoğu türde hücreler için temel enerji kaynağı olarak hizmet eden yüksek enerjili bir karbonhidrat olduğu bilinmektedir. Glikoz seviyeleri, organizmalardaki enerji isteğini karşılamak için kontrol edilmektedir. Bu nedenle, glikozun metabolizmadaki temel rolü göz önüne alındığında, metabolik bozukluklar obeziteye yol açabilmektedir.



Şekil 2.5. LncRNA aracılı glikoz metabolizmasının şematik modeli. LncRNA, adacık hücre gelişimini etkileyerek, glikokinaz ve diğer glikoz metabolizması ile ilgili genleri düzenleyerek glikoz homeostazını düzenleyebilir. LncRNA tarafından epigenetik düzenlemenin glikoneogenez, glikoz tüketimi, glikoz alımı ve glikojen üretimi gen ekspresyonunda yer aldığı görülmektedir. Her renkli çizgi, düzenleyici bir yolu temsil eder. Glikoz ve yüksek yağ, lncRNA'nın ifadesini etkileyebilir. lncRNA: uzun kodlamayan RNA (Lu ve ark., 2021).

LncRNA, adacık hücre gelişimini etkileyerek ve glikokinaz ile diğer glikoz metabolizması ile ilgili genleri düzenleyerek glikoz homeostazını düzenleyebilir. LncRNA tarafından epigenetik düzenlemenin; glikoneogenez, glikoz üretimi, glikoz alımı ve glikojen üretimi gen ekspresyonu ile ilgili olduğu görülmektedir (Lu ve ark., 2021).

2.16. PPAR γ ve LncRNA

Çeşitli biyolojik fonksiyonlarda ncRNA aracılı epigenetik transkripsiyon düzenlemesine artan bir ilgi vardır. Çalışmalar, lncRNA'nın bir alt kümesinin, kromatin ile etkileşim yoluyla kromozomal alanlardaki çoklu genlerin transkripsiyonunu epigenetik olarak düzenlediğini göstermektedir (Yang ve ark., 2018).

Memeli genomlarının %2'sinden daha azı proteinlere çevrilirken, genomik DNA'nın yaklaşık yarısı ila üçte ikisinin yaygın olarak kopyalandığı tahmin edilmektedir.

İnsan DNA elementlerini sınıflamaya yönelik ENCODE projesi, insan genomunun %75'inin kodlayıcı olmayan RNA'ya kopyalandığını ortaya çıkardı. Bununla birlikte, ncRNA'lar evrim sırasında zayıf bir şekilde korunmuştur. LncRNA'lar, 200'den fazla nükleotide sahip, genellikle poliadenilatlı ve işlevsel açık okuma çerçevelerinden yoksun özgün bir transkript sınıfıdır (Chen ve ark., 2017). LncRNA'lar, DNA, RNA ve proteinler ile etkileşime girerek kromatin yapısını, işlevini, genlerin transkripsiyonunu modüle edebilir ve translasyonunu etkileyebilir (Statello ve ark., 2021).

200'den fazla nükleotidden oluşan lncRNA'lar, adiposit farklılaşmasına aracılık etmek gibi çeşitli biyolojik işlevleri yerine getirir (Zhang ve ark., 2022). LncRNA'lar, birçok gelişimsel bağlamda düzenleyici rol oynarlar ve metabolik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, kanser gibi birçok hastalık ile ilişkilendirilirler. Bununla birlikte, lncRNA'ların rolü ve adipogenezdeki düzenleyici mekanizmaları konusunda hala cevaplanmamış birçok sorun vardır (Liu ve ark., 2017).

LncRNA'lar, sitoplazmada sinyal iletim yollarını, translasyon ve transkripsiyon sonrası gen ekspresyonunu düzenler. LncRNA'lar lokalizasyonuna bağlı olarak çeşitli metabolik yollarda yer alır. Son yıllarda, çok sayıda lncRNA, farklı organizmalarda adipogenez düzenleyicileri olarak tanımlanmıştır (Corral ve ark., 2022). Yüksek verimli dizileme teknolojisi ile yapılan çalışmalar, artan sayıda lncRNA'nın adipogenezde yer aldığını ve adipoz gelişiminin düzenlenmesinde önem taşıdığını göstermiştir (Wei ve ark., 2019).

Adipositlerde lncRNA'nın ekspresyon paternleri araştırılmış ve 175 lncRNA'nın, adipogenez sırasında özel olarak düzenlendiği tespit edilmiştir. Bunların bir kısmı, adiposit farklılaşması sırasında kodlayıcı genleri aktive eden veya baskılayan transkripsiyon faktörlerinin kontrolü altındadır. Adipogenez sırasında tanımlanan lncRNA'ların çoğu, metabolik fonksiyonları ve enerji homeostazını düzenleyen PPAR'lara dahil olur veya bağlanır (Silva ve ark., 2018).

LncRNA'ların, gen ekspresyonu ve kromatin konformasyonunun düzenlenmesi dahil olmak üzere birçok biyolojik süreçte rol oynadığı bilinmektedir. LncRNA'ların,

PPAR γ 'nın promotör bölgesi veya transkripsiyon faktörleri ile doğrudan etkileşime girebileceği ve böylece PPAR γ 'nın transkripsiyonel seviyelerini etkileyebileceği varsayılmıştır (Li ve ark., 2018).

Yapılan çalışmalar sonucu, Lnc-U90926'nın sitoplazmada yer aldığı ve beyaz adipoz dokuda eksprese edildiği bulunmuştur (Zhang ve ark., 2022). Lnc-U90926'nın aşırı ekspresyonu, PPAR γ 'nın transaktivasyonunu inhibe ederek 3T3-L1 adiposit farklılaşmasını azaltmıştır. Farelerde ve insanlarda artan kahverengi yağ dokusu termojenezi obeziteyi iyileştirebilir (Zhang ve ark., 2020).

PPAR γ promotörünün metilasyon durumu, adipogenez ve obezite sırasında karakteristik değişikliklere uğrar. PPAR γ promotör metilasyonu, fare hücre dizisi 3T3-L1'in preadipositlerinde düşük PPAR γ ekspresyonu ile ilişkilidir ve preadipositlerin olgun adipositlere farklılaşmasına, PPAR γ protein ekspresyonu arttıkça ilerleyici PPAR γ promotör demetilasyonu eşlik ederken, PPAR γ ekspresyonu azaldıkça artan PPAR γ metilasyonu obezite ile ters etki ile ilişkilidir (Porcuna ve ark., 2021).

Fare modelleri, Lnc-U90926'nın aşırı ekspresyonun 3T3-L1 adipositlerinin farklılaşmasını azalttığını, lipid birikimini inhibe ettiğini ve PPAR γ 2 seviyelerini düşürdüğünü ortaya çıkarmıştır. Çoğu Lnc-U90926 sitoplazmada olduğundan, PPAR γ 2 ise çekirdekte olduğundan, Lnc-U90926'nın doğrudan PPAR γ 2 promotörü ile etkileşime girmesi olası değildir. Spesifik mekanizmanın daha fazla araştırılması gerekmektedir. LncRNA, adiposit farklılaşmasını düzenleyen ve böylece obez hastaları tedavi eden farmakolojik bileşikler geliştirmek için kullanılabilir (Zhang ve ark., 2022).

Bir çalışmada lncRNA steroid reseptörü RNA aktivatörünün, adipogenez üzerindeki etkisini, PPAR γ ile ilişki kurarak ve PPARG bağımlı raportör gen ekspresyonunu birlikte aktive ederek gösterdiğini bildirmiştir (Chen ve ark., 2017).

Çalışmamızda, PPAR γ 'nın regülasyonunu düzenlediği kanıtlanmış olan Lnc-U90926 geninin insan ortoloğunu (Lnc-LOC105377284) Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>) ve NCBI Blast (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov>) kullanılarak bulunmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran 67 gönüllü bireylerden alınan kan örnekleri, (Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2022/588 karar numarası ile onay alınarak) kullanılmıştır. Alınan kan örneklerinden hedeflediğimiz genlerin analizi Betül Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK) bünyesinde bulunan Genom biriminde yapılmıştır.

3.1.GEREÇLER

3.1.1. Sarf Malzemeler

Sarf malzeme olarak RNA Isolation Reagent (Qiagen Cat No: 79306, 200 ml), Kloroform, İzopropanol, Etil Alkol, cDNA Master Mix (Bio-Rad Cat No: 1708891, 100 reaksiyon), SYBR Green Master Mix (Bio-Rad Cat No: 1725271, 500 reaksiyon), Light Cycler 480 96- Multiwell Plate, 10 µl - 100 µl - 1000 µl filtreli pipet uçları, ependorf (1,5 ml'lik) kullanılmıştır.

3.1.2. Demirbaş Malzemeler

Demirbaş malzemesi olarak Gilson mikropipet, soğutmalı santrifüj, Sensquest Labcycler PCR cihazı, Roche LightCycler® 480 II Real Time PCR cihazı, +4°C blok, Shimadzu-Biotech Bio-Spec Nano Spectrophotometer, Siemens buzdolabı ve Biosan spin kullanılmıştır.

3.2. YÖNTEMLER

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran bireylerden alınan kan örneklerinin analizi Betül-Ziya Eren Genom ve Kök

Hücre Merkezi'nde yapılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen bireyler BKİ'lerine göre 4 gruba ayrılmıştır. 18 yaş üstü BKİ'lerine göre normal (18,5-24,9 kg/m², 17 kişi), fazla kilolu (25-29,9 kg/m², 16 kişi), obez (30-39,9 kg/m², 20 kişi), ve morbid obez (>40 kg/m², 14 kişi) olmak üzere 4 farklı grup bulunmaktadır. Gönüllü bireylerden alınan kan örneklerinden, PPAR γ ve LOC105377284 gen ekspresyon seviyeleri analiz edildi.

3.2.1. Kan Örneklerinden Total RNA İzolasyonu

Alınan kan örneklerinden total RNA izolasyonu yapmak için, çalışmaya gönüllü olarak katılan 67 bireyden 2 ml EDTA'lı tüplere alınan periferik kan örnekleri kullanılmıştır. Örneklerden alınan 500 μ l kanın üstüne 500 μ l trizol (Qiagen Cat No: 79306) eklenerek vorteks edilip 5 dakika oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Daha sonra 200 μ l kloroform eklenip yeniden vorteks edilerek 5 dakika daha oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. +4°C sıcaklığa ayarlanmış olan soğutmalı santrifüjde 12000 g'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. 20 dakikanın sonunda örneklerde oluşan üst faz yeni bir 1.5 ml'lik tüpe alınarak üzerine aldığımız üst faz kadar izopropanol eklenmiştir. Örnekleri birkaç tur alt-üst ettikten sonra en az 1 saat bekletmek koşulu ile -20 °C'deki dolaplara kaldırılmıştır. Bekleme aşamasından sonra +4 °C, 12000 g'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj tamamlandıktan sonra pelletin üstündeki süpernatant kısım dökülüp pelletin üzerinde %75'lik etil alkol eklenmiştir. Daha sonra +4 °C, 7500 g'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Bu işlem 2 kez tekrarlanmıştır. Alkol ile yıkama işleminden sonra süpernatant kısım atılmıştır. Dipte kalan alkol kısa bir spin yapıp pipet yardımı ile çekilip kurumaya bırakılmıştır. Sonrasında pelletin üzerine 30 μ l Nükleaz Free Water eklenerek pellet resüspanse edilmiştir. Örnekler 10-15 dakika kadar buz içerisinde bekletilmiştir. Daha sonra konsantrasyonlarının ölçümü BioSpec-nano (Shimadzu) cihazında yapılmıştır.

3.2.2. cDNA Eldesi

cDNA sentezi için İScript cDNA sentez kiti (Bio-Rad, Cat No: 1708891) kullanılarak RNA örneklerinden cDNA sentezi yapılmıştır.

	Her bir örnek için
Reaction Mix	4 µl
Reverse Transkriptaz	1 µl
dH ₂ O	Değişken
RNA	Değişken

cDNA sentezinde her bir örnek için tabloda verilen miktarlarda reaksiyon karışımı hazırlanmıştır. Hazırlanan karışım her bir tüpe 5 µl olarak dağıtılmıştır. Daha sonrasında, RNA örnekleri ve dH₂O miktarı hesaplanıp tüplere dağıtılmıştır. İşlem bittikten sonra, aşağıdaki programa göre PCR cihazında cDNA sentezi yapılmıştır.

Tablo 3.1. PCR Programı

25 °C	5 dakika
46 °C	20 dakika
95 °C	1 dakika
4 °C	∞

3.2.3. mRNA Ekspresyon Seviyelerinin Belirlenmesi

Real-Time PCR yöntemi kullanılarak Roche LightCycler LC480 cihazı ile cDNA örneklerinde, PPAR γ ve LncRNA- LOC105377284 genlerine ait primerler kullanılarak mRNA ekspresyon düzeyleri araştırılmıştır. Ekspresyon seviyelerinin belirlenebilmesi için SYBR Green 1 Master Mix (Bio-Rad, Cat No: 1725271) kiti kullanılmıştır. Tabloda belirtilen miktarlarda reaksiyon mix hazırlanarak her bir örnek için plate kuyucuklarına dağıtılmıştır.

İçindekiler	Miktar (µL)
SYBR Green Master Mix	5
Primer F	0,5
Primer R	0,5
Nuclease Free Water	2
cDNA	2

Hazırlanan karışım kuyucuklara 8 µl olarak dağıtılmıştır ve üzerlerine 2 µl 1/10 oranında sulandırılmış olan cDNA örnekleri eklenmiştir. Son olarak plate'in üzeri şeffaf kapatıcı olan seal ile kapatılmıştır. Plate Roche LightCycler LC 480 II Real-Time PCR cihazında reaksiyonun gerçekleşmesi sağlanmıştır. House-Keeping gen olarak GAPDH kullanılmıştır. Her örnek iki kez çalışılmıştır.

Tablo 3.2. Primer Sekansları

Gen Adı		Primer Sekansı (5'-3')	Tm
PPAR γ	F	CTGCCAGTTTCGCTCCGTGGA	64 °C
PPAR γ	R	TCATTTACACAATGCTGGCC	55 °C
LOC105377284	F	ACCTCTCTGTGCCTCAACTTC	60 °C
LOC105377284	R	GAAGACGATGGCAGAGAGCA	59 °C
GAPDH	F	CATTGCCCTCAACGACCACTTT	60 °C
GAPDH	R	GGTGGTCCAGGGGTCTTACTCC	66 °C

Tablo 3.3. Real-Time PCR Programı

95 °C	5 dk	45 Döngü
95 °C	10 sn	
59 °C	10 sn	
72 °C	10 sn	
95 °C	10 sn	Melting Curve
65 °C	1 dk	
95 °C		
40 °C	30 sn	

Normalizasyon için; cihazdan alınan hedef genlerimizin ve House-Keeping genin Ct (cycle treshold) değerleri $2^{-\Delta\Delta CT}$ ile hesaplanmıştır.

3.2.6. İstatistiksel Analizler

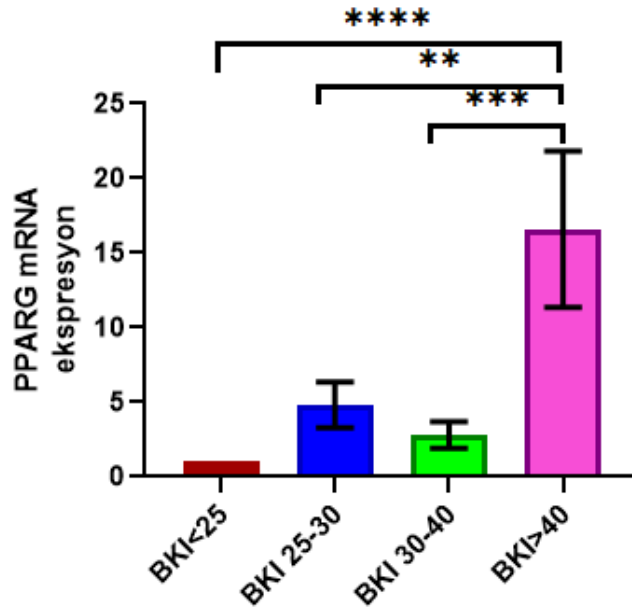
PCR sonuçları elde edildikten sonra deney grupları arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. Veriler iki farklı istatistiksel analiz yazılım ile analiz edilmiştir. Grafikler

ve gen ekspresyon analizleri Graphpad Prism 8.4.3 yazılımı ile değerlendirilmiştir. Gen ekspresyon seviyelerinin gruplar arasındaki ilişki One Way ANOVA testi ile değerlendirilmiştir. Grupların kan testi ile belirlenen tahlil sonuçları ile genler arasındaki ilişkiler SPSS 16 yazılımında lineer regresyon testi uygulanarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında farklı BKİ'lere sahip insanların kan örnekleri kullanılarak, lipid ve glikoz metabolizmasında görevli PPAR γ ve gen ekspresyonunu düzenlemede görevli transkripsiyonel modölatör olan Lnc-LOC105377284'nın transkript seviyeleri belirlenmiştir.

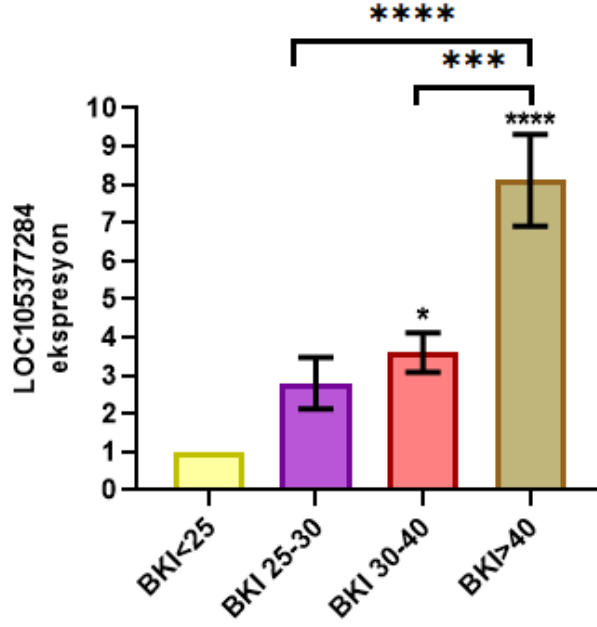


Şekil 4.1. Kanda PPAR γ mRNA seviyeleri

BKİ: 25-30 kg/m ²	4,82 ± 1,53
BKİ: 30-40 kg/m ²	2,80 ± 0,90
BKİ: >40 kg/m ²	16,58 ± 5,2

(ns: p >0.05, *p <0.05, **p <0.01, ***p <0.001, ****p <0.0001).

PPAR γ gen ekspresyon seviyeleri BKİ < 25 kg/m² grubuna göre değerlendirildi. Gruplar arasında kontrol grubu olan BKİ < 25 kg/m² grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde PPAR γ geninin ekspresyon seviyesinin arttığı bulundu.

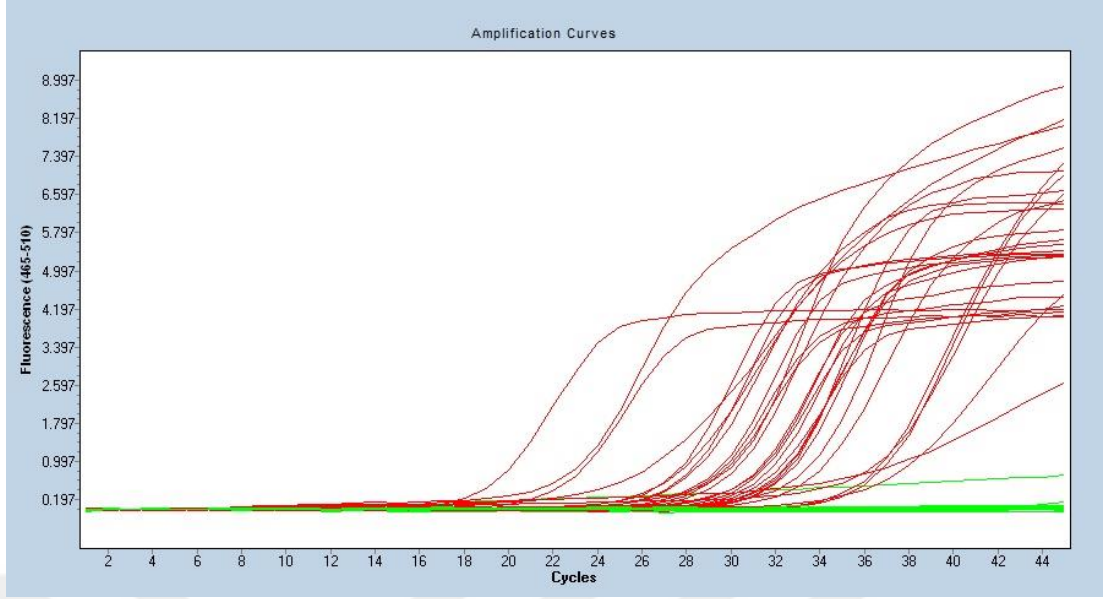


Şekil 4.2. Kanda LOC105377284 mRNA seviyeleri

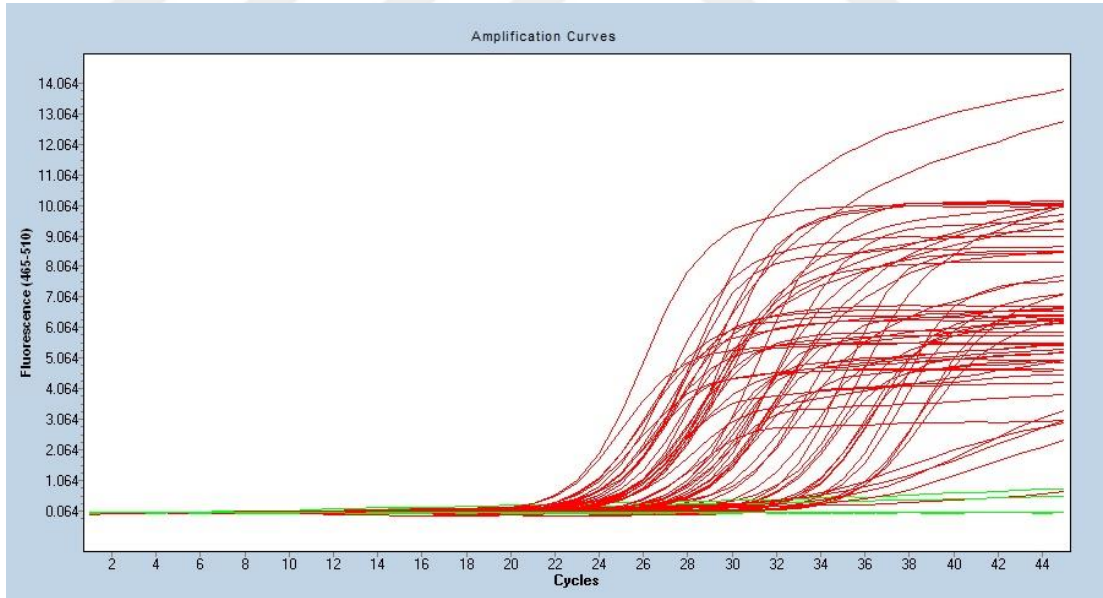
BKİ: 25-30 kg/m ²	2,79 ± 0,67
BKİ: 30-40 kg/m ²	3,60 ± 0,51
BKİ: >40 kg/m ²	8,10 ± 1,19

(ns: p >0.05, *p <0.05, **p <0.01, ***p <0.001, ****p <0.0001).

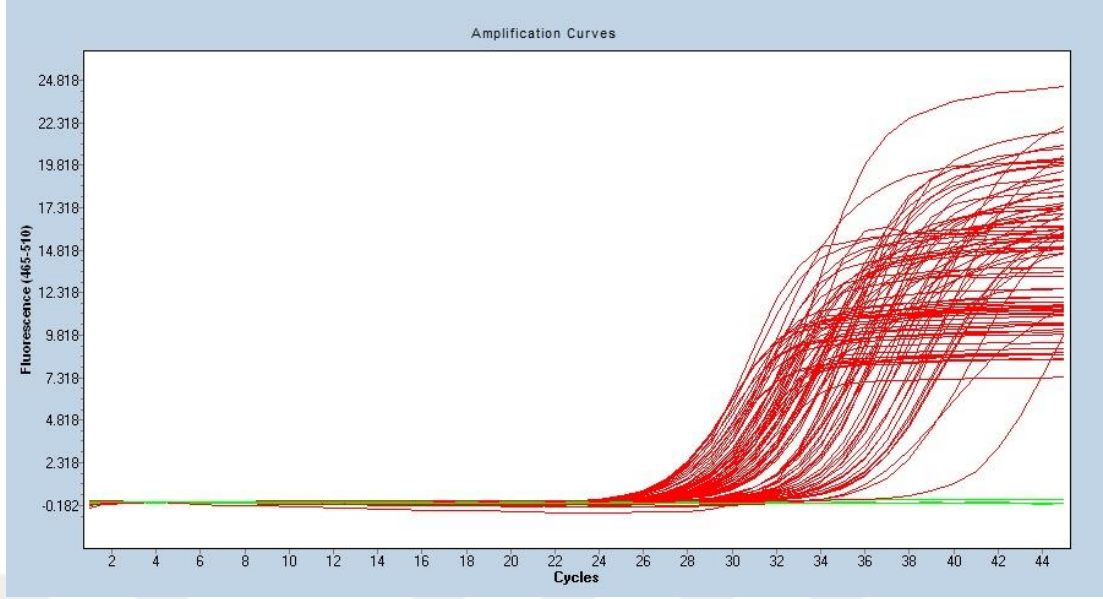
LOC105377284 gen ekspresyon seviyeleri kontrol olarak kabul edilen BKİ<25 kg/m² grubuna göre değerlendirildi. Bu değerlere göre, BKİ: 25-30 kg/m² grubunun gen ekspresyonu, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. BKİ 30-40 kg/m² ile BKİ >40 kg/m² gruplarında kontrole göre anlamlı bir fark bulunup, LOC105377284 seviyesinin arttığı bulundu. BKİ: 25-30 kg/m² grubu ile BKİ >40 kg/m² grubu arasında ve BKİ: 30-40 kg/m² grubu ile BKİ >40 kg/m² grubu arasında da gen ekspresyon seviyesinin arttığı bulundu.



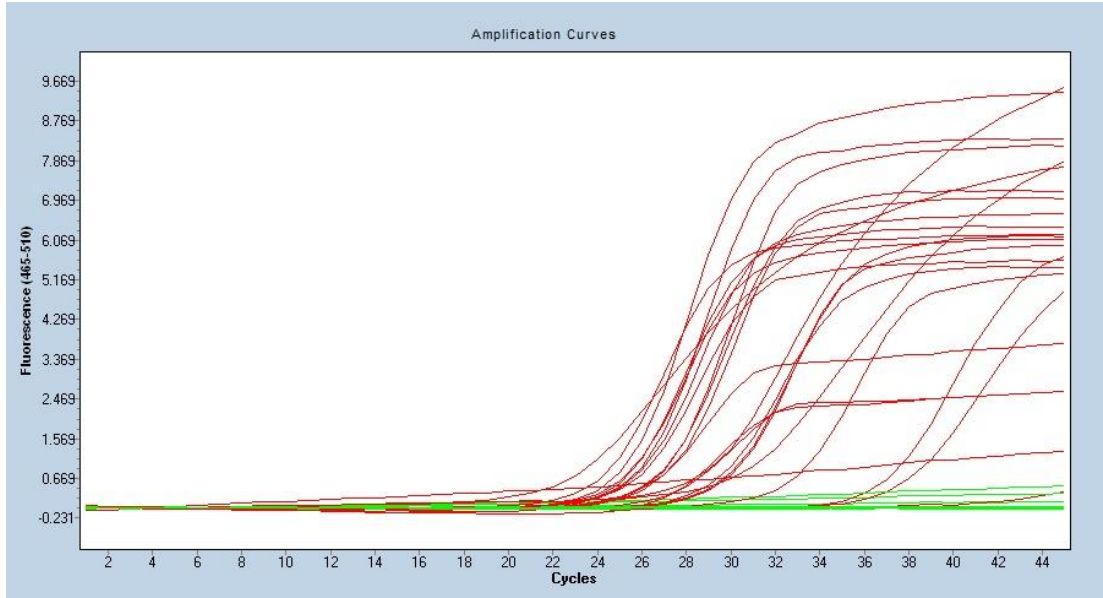
Şekil 4.3. PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin kontrol grubundaki (BKİ < 25 kg/m²) ekspresyon seviyelerinin görüntüsü



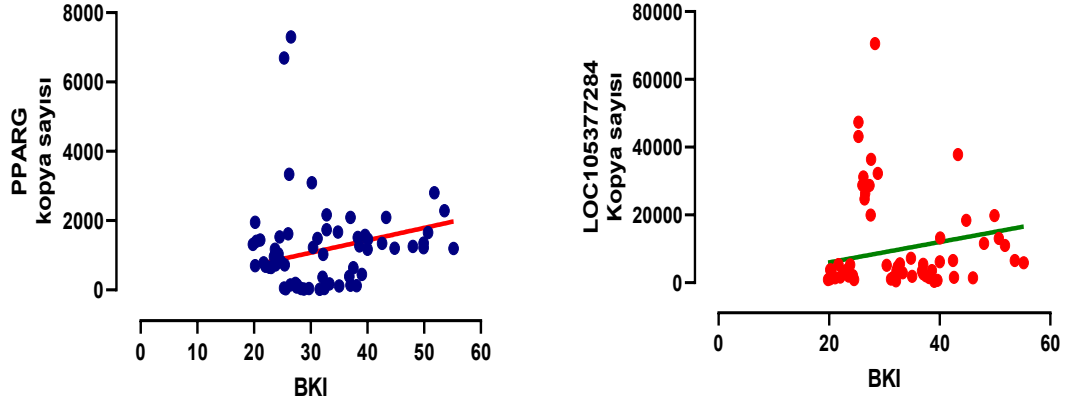
Şekil 4.4. PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin BKİ: 25-30 kg/m² grubundaki ekspresyon seviyelerinin görüntüsü



Şekil 4.5. PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin BKİ: 30-40 kg/m² grubundaki ekspresyon seviyelerinin görüntüsü

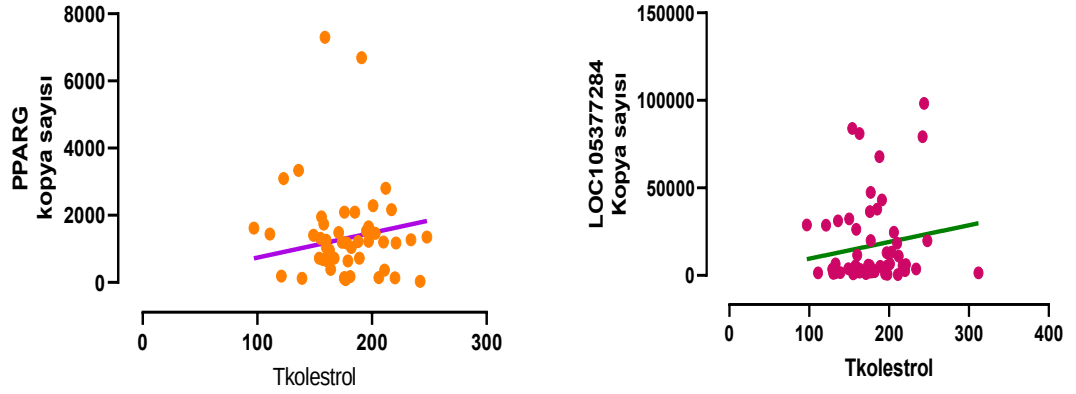


Şekil 4.6. PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin BKİ > 40 kg/m² grubundaki ekspresyon seviyelerinin görüntüsü



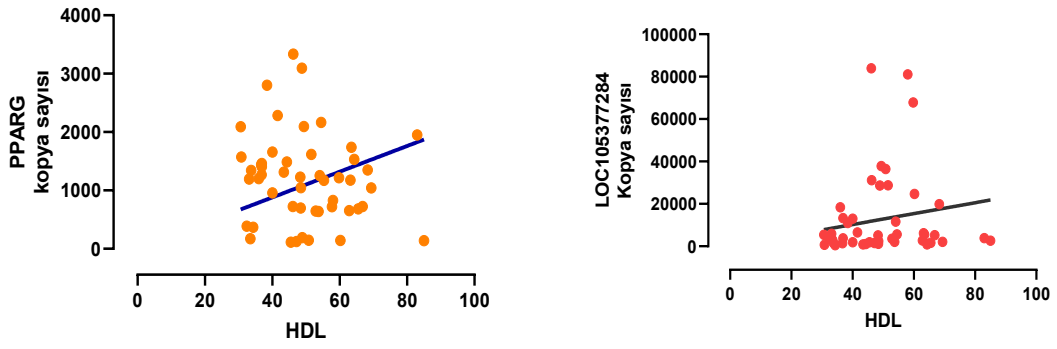
Şekil 4.7. PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin BKİ ile arasındaki korelasyon seviyeleri

Regresyon analizleri sonucunda BKİ, PPAR γ 'nın ekspresyonu üzerinde %77, Lnc-LOC105377284'ün ekspresyonu üzerinde ise %46 etkilidir. BKİ'deki artış PPAR γ 'yı 77 birim, Lnc-LOC105377284'ü 300 birim etkilemektedir. Regresyon analiz sonuçlarımıza göre; BKİ ile PPAR γ ve LOC105377284 arasında pozitif korelasyon olduğu bulundu. Korelasyon katsayısı $r = 0,21$ 'dir. Fakat bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildir.



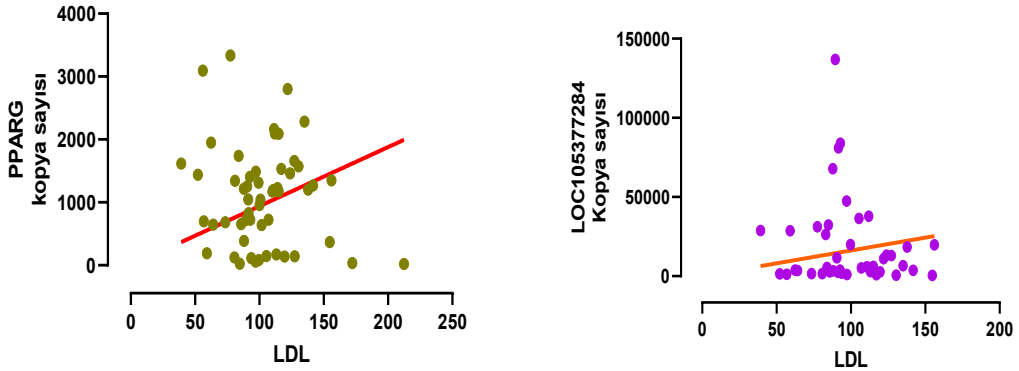
Şekil 4.8. PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin Total Kolesterol ile arasındaki korelasyon seviyeleri

Analiz sonucuna göre, total kolesterol PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin ekspresyonları üzerinde sırasıyla %81 ve %46 oranında etkiye sahiptir. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuca göre total kolesterol PPAR γ ve LOC105377284 genleri üzerinde 11,9 ve 231,7 birim etki etmiştir. Regresyon analiz sonuçlarımıza göre; total kolesterol ve PPAR γ arasında negatif bir korelasyon ($r = -0,071$) bulunurken total kolesterol ve LOC105377284 arasında da pozitif bir korelasyon ($r = 0,07$) bulunmuştur ve bu korelasyon istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Total kolesterol düzeyindeki artış PPAR γ gen ekspresyon seviyesinde azalmaya neden olurken, LOC105377284 gen ekspresyon seviyesinde artışa neden olmaktadır.



Şekil 4.9. PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin HDL-K ile arasındaki korelasyon seviyeleri

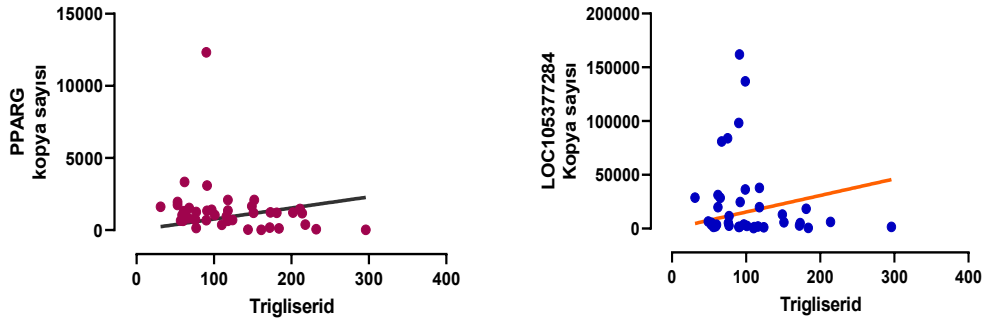
Yapılan analiz sonucuna göre HDL-K, PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin ekspresyon seviyeleri üzerinde sırasıyla %2 ve %15 oranında etkilidir ($p < 0,001$, $p < 0,01$). HDL-K, PPAR γ ve LOC105377284 genleri üzerinde sırasıyla 22 ve 250 birim etkiye sahiptir. Regresyon analiz sonuçlarımıza göre; HDL-K ve PPAR γ arasında negatif, HDL-K ve LOC105377284 arasında pozitif bir korelasyon bulundu. Korelasyon katsayıları sırasıyla $r = -0,1440$ ve $0,1792$ 'dir. Bu korelasyon istatistiksel olarak anlamsızdır.



Şekil 4.10. PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin LDL-K ile arasındaki korelasyon seviyeleri

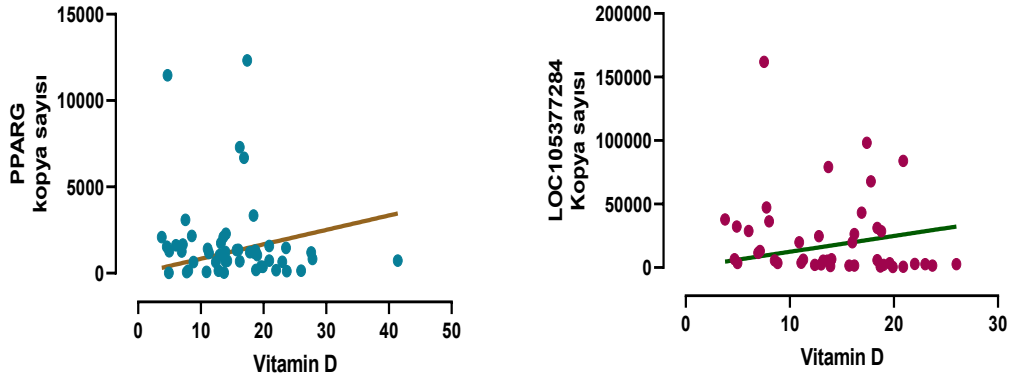
Yapılan regresyon analizi sonucuna göre LDL-K, PPAR γ ve LOC105377284 genlerini ekspresyon seviyeleri üzerinde sırasıyla %2 ve %14,5 oranında etkilidir. LDL-K, PPAR γ ve LOC105377284 genleri üzerinde sırasıyla 9 ve 162 birim etkiye sahiptir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Regresyon analiz sonuçlarımıza göre;

istatistiksel olarak LDL-K ve PPAR γ ile LDL-K ve LOC105377284 arasında anlamsız negatif korelasyon ($r = -0,01254$ ve $-0,02473$) bulundu.



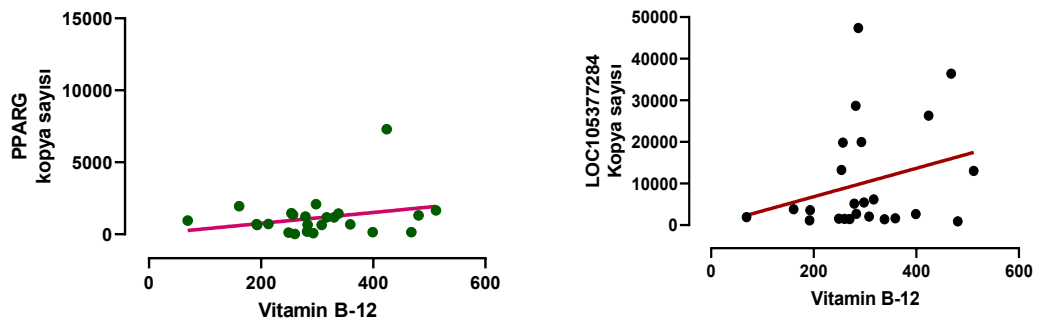
Şekil 4.11. PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin Trigliserid ile arasındaki korelasyon seviyeleri

Yapılan analiz sonucuna göre trigliserid, PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin ekspresyon seviyeleri üzerinde sırasıyla %5 ve %18 oranında etkilidir. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuca göre trigliserid, PPAR γ ve LOC105377284 genleri üzerinde sırasıyla 7,6 ve 154 birim etkiye sahiptir. Regresyon analiz sonuçlarımıza göre; Trigliserid ve PPAR γ arasında istatistiksel olarak anlamlı, trigliserid ve LOC105377284 arasında istatistiksel olarak anlamsız negatif korelasyon ($r = -0,3207$ ve $-0,19$) bulundu.



Şekil 4.12. PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin Vitamin D ile arasındaki korelasyon seviyeleri

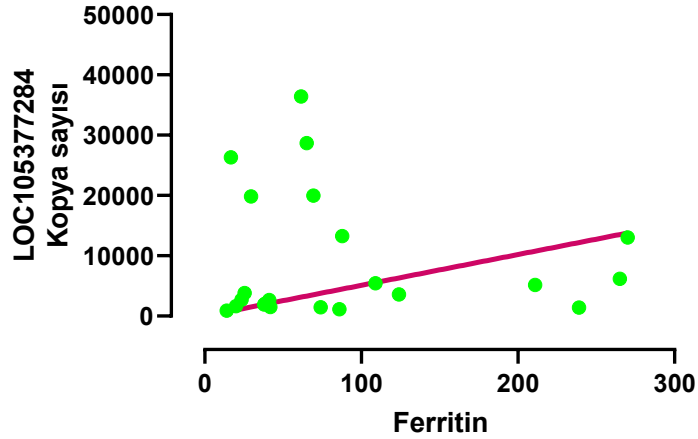
Yapılan analiz sonucuna göre Vitamin D, PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin ekspresyon seviyeleri üzerinde sırasıyla %17,6 ve %2 oranında etkilidir. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuca göre Vitamin D, PPAR γ ve LOC105377284 genleri üzerinde sırasıyla 83,5 ve 344 birim etkiye sahiptir ($p < 0,001$). Regresyon analiz sonuçlarımıza göre; Vitamin D ve PPAR γ arasında istatistiksel olarak anlamsız, Vitamin D ve LOC105377284 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon ($r = -0,20$ ve $-0,36$) bulundu ($p < 0,05$).



Şekil 4.13. PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin Vitamin B-12 ile arasındaki korelasyon seviyeleri

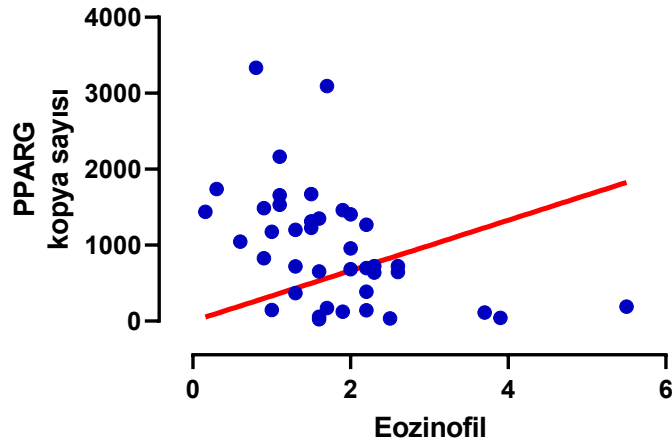
Yapılan analiz sonucuna göre Vitamin B12, PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin ekspresyon seviyeleri üzerinde sırasıyla %44 ve %11 oranında etkilidir. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuca göre Vitamin B12, PPAR γ ve LOC105377284 genleri

üzerinde sırasıyla 3 ve 7 birim etkiye sahiptir ($p < 0,001$). Regresyon analiz sonuçlarımıza göre; Vitamin B12 ve PPAR γ ile Vitamin B12 ve LOC105377284 arasında istatistiksel olarak anlamsız, pozitif korelasyon ($r = 0,11$ ve $0,17$) bulundu.



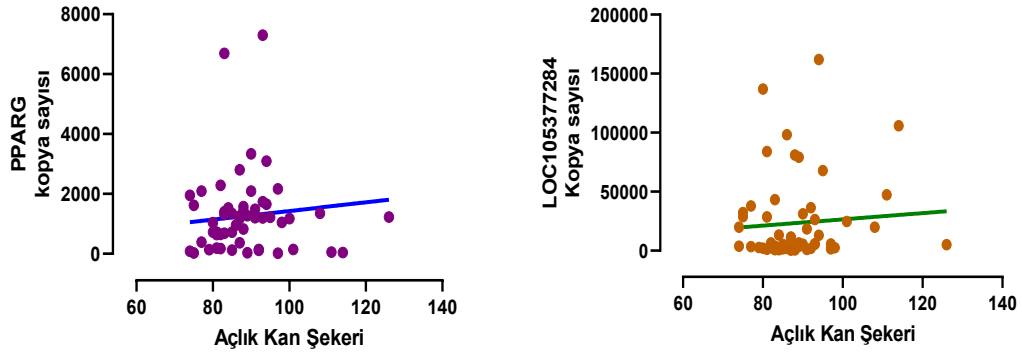
Şekil 4.14. LOC105377284 geninin Ferritin ile arasındaki korelasyon seviyesi

Yapılan analiz sonucuna göre Ferritin, LOC105377284 geninin ekspresyon seviyesi üzerinde %31 oranında etkilidir. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuca göre Ferritin, LOC105377284 geni üzerinde 51 birim etkiye sahiptir ($p < 0,05$). Regresyon analiz sonuçlarımıza göre; Ferritin ve LOC105377284 arasında istatistiksel olarak anlamsız, pozitif bir korelasyon ($r = 0,12$) bulundu.



Şekil 4.15. PPAR γ geninin Eozinofil ile arasındaki korelasyon seviyesi

Yapılan analiz sonucuna göre Eozinofil, PPAR γ geninin ekspresyon seviyesi üzerinde %25 oranında etkilidir. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuca göre Eozinofil, PPAR γ geni üzerinde 331 birim etkiye sahiptir. Regresyon analiz sonuçlarımıza göre; Eozinofil ve PPAR γ arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif bir korelasyon ($r = -0,547$) bulundu ($p < 0,001$).



Şekil 4.16. PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin Açlık Kan Şekeri ile arasındaki korelasyon seviyeleri

Yapılan analiz sonucuna göre AKŞ (Açlık Kan Şekeri), PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin ekspresyon seviyeleri üzerinde sırasıyla %5 ve %2 oranında etkilidir. ($p < 0,001$). İstatistiksel olarak anlamlıdır. Regresyon analiz sonuçlarımıza göre; AKŞ ile PPAR γ ve LOC105377284 genleri arasında istatistiksel olarak bir korelasyon bulunmamaktadır.

Tablo 4.1. Çalışma gruplarında incelenen parametreler

	BKİ <25 kg/m² Ort ± SD		BKİ: 25-29.9 kg/m² Ort ± SD		BKİ: 30-39.9 kg/m² Ort ± SD		BKİ >40 kg/m² Ort ± SD	
n	17 (%25,4)		16 (%23,9)		20 (%29,8)		14 (%20,9)	
CİNSİYET	Kadın 13 (%76,5)	Erkek 4 (%23,5)	Kadın 10 (%62,5)	Erkek 6 (%37,5)	Kadın 10 (%50)	Erkek 10 (%50)	Kadın 10 (%71,5)	Erkek 4 (%28,5)
YAŞ	32,6		35		34,25		34,9	
KİLO	62,2		77		103,3		127	
BOY	166		168,5		171		141,5	
BKİ	22,5		27		34,6		47	
T.KOLESTEROL	159		168		195,5		185,5	
HDL-K	55,6		47,6		45,3		44,9	
LDL-K	81,1		99,9		117,1		110,7	
TRİGLİSERİD	81,3		102,3		157,1		148,2	
25(OH)D3	17,7		12,8		16,5		13,9	
VİTAMİN B12	251,1		366,75		298,8		322	
FERRİTİN	59,3		53,1		88,3		145,256	
NÖTROFİL	56,1		55,8		56		60,3	
EOZİNOFİL	1,9		2,2		1,87		1,7	
MONOSİT	7,4		7,9		7,1		7,9	
PPAR γ	1,00		4,82 ± 1,53		2,80 ± 0,90		16,58 ± 5,2	
LOC105377284	1,00		2,79 ± 0,67		3,60 ± 0,51		8,10 ± 1,19	

(BKİ <25 kg/m² grubu sağlıklı kontrol grubudur. BKİ: 25- 29.9 kg/m², BKİ: 30-39.9 kg/m² ve BKİ >40 kg/m² gruplarının gen ekspresyon seviyeleri kontrol grubumuza göre hesap edildiği için, PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin BKİ <25 kg/m² grubu için ortalama değerlerini görememekteyiz).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezite, bozuk bir enerji homeostazından kaynaklanan anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır. Dünya çapında sürekli artan epidemiyolojik bir profile sahiptir. Bu nedenle, altta yatan mekanizmaları anlamak ve potansiyel terapötik hedefleri belirlemek için obezite ile ilgili yolların daha fazla keşfedilmeye ihtiyacı vardır (Ghanemi ve ark., 2020).

Obezite, gelişmiş ülkelerde daha sık görülmekle birlikte, son zamanlarda gelişmekte olan ülkelerde de dramatik bir şekilde artmıştır. 2030 yılına kadar aynı oranda devam ederse, 2.16 milyar fazla kilolu ve 1.12 milyar obez kişiye yükselebilir (Singh ve ark., 2017).

Obezitenin halk sağlığı sonuçları göz önüne alındığında, etiyolojisi ve patogenezinin araştırılması gereklidir (King ve Skinner, 2020).

Genellikle kilo sınıflandırması, bireyin beden kütle indeksine göre yapılır. BKİ, bir kişinin ağırlığını ve boyunu hesaba katar ve vücut kütle indeksini ölçüsü olarak ölçülebilir bir indeks sağlar (Favieri ve ark., 2019). BKİ, genel obeziteyi tanımlamak için kullanılan yaygın bir göstergedir (Chen ve ark., 2019). BKİ ve klinik risk faktörlerinin belirlenmesi yoluyla obezitenin uygun şekilde tanımlanması ve sınıflandırılması, kilo verme tedavisine başlamadan önce atılması gereken önemli adımlardandır (Aronne, 2002). BKİ'deki artış, daha yüksek erken ölüm riskine ve daha düşük bir yaşam kalitesine yol açabilir (Favieri ve ark., 2019).

Obezite, kolesterol emilimini, sentezini, lipoprotein işlenmesini etkiler ve hepatik olarak kolesterol birikmesine neden olur (Mc Auley, 2020). Metabolik dislipidemi, artmış LDL, dolaşımdaki TG ve düşük HDL-K seviyeleri ile obezitenin klasik bir özelliğidir (Curley ve ark., 2021). Sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinler (SREBP), PPAR'lar, retinoid X reseptörleri (RXR) gibi çeşitli kolesterole duyarlı transkripsiyon faktörleri, kolesterol homeostazını korumak için düzenleyici ağlar geliştirmektedir. Adipositlerdeki değişen kolesterol dengesinin, obez durumdaki adiposit disfonksiyonunda önemli bir rol oynayabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Adiposit disfonksiyonu ve kolesterol dengesizliği hakkında ileri çalışmalar, obezite tedavisi için yeni yollar sunabilir (Yu ve ark., 2010).

Kolesterol metabolizmasında işlevleri olan lncRNA'lar, trigliserid ve kolesterol biyosentezi ve yağ asitlerinin β -oksidasyonu gibi majör lipid metabolizması yollarında yer alan genleri doğrudan hedeflemez. Bunun yerine, lncRNA işlevselliğinde bilinen süreç olan lncRNA-miRNA-hedef mRNA'nın ekseni ile karakterize edilmiştir. Şu anda, çeşitli kolesterol ile ilgili hastalıkların veya hastalık riskinin teşhisi, kanda HDL, LDL, trigliseridler ve kolesterol gibi lipid fraksiyonlarının konsantrasyonlarının analiz edilmesiyle yapılmaktadır. Kolesterol ile ilişkili lncRNA'lar tanısal biyobelirteçler olarak geliştirilirse, lncRNA çeşitli vücut sıvılarında bulunduğu ve mRNA kadar stabil olduğundan daha doğru ve ayrıntılı tanı mümkün olacaktır. Ayrıca, kolesterolün sentezinde ve metabolizmasında yer alan lncRNA'lar, insan vücudundaki kolesterol seviyelerini korumak için potansiyel terapötik hedefler olarak kullanılabilir (Lee ve ark., 2020).

Yaptığımız çalışmada PPAR γ ile total kolesterol arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. HDL-K ile PPAR γ arasında negatif, HDL-K ve total kolesterol ile LOC105377284 arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. LDL-K ile PPAR γ ve LDL-K ile LOC105377284 arasında negatif korelasyon görülmektedir. Trigliserid ve PPAR γ ile trigliserid ve LOC105377284 arasında negatif bir korelasyon görülmektedir. Total kolesterol, HDL-K, LDL-K ve trigliserid yüksek olduğunda PPAR γ gen ekspresyon seviyesi düşmektedir. HDL-K ve total kolesterol seviyesinde görülen artış LOC105377284 geninde de artışa neden olmaktadır. LDL-K ve trigliserid seviyesindeki artış LOC105377284 geninde azalmaya neden olmaktadır.

Obezite, artan T2DM riski ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada, yüksek açlık plazma glikozunun normal kilolu kişilerde artan T2DM riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Zou ve ark., 2021). PPAR γ 'nın adipoz doku ve iskelet kasında glikoz alımını artırarak insülin duyarlılığında rol oynadığı bilinmektedir (Khalil ve ark., 2023). Literatürde açlık kan şekeri ve Lnc-U90926 geni ile ilişkili bir çalışma bulunmamaktadır.

Yaptığımız çalışmada açlık kan şekeri ile PPAR γ ve LOC105377284 genleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmamaktadır.

Zhao ve ark. toplam 13.393 fazla kilo ve obez birey ile 26.621 fazla kilolu olmayan kişi dahil olmak üzere 26 kesitsel ve vaka kontrol çalışmasının meta-analizini yürütmüşlerdir. Fazla kilolu olmayan grupla karşılaştırıldığında, obez popülasyonlarda serum demir ve transferrin değerlerinde önemli ölçüde farklı olduğunu, aynı gruplar arasında serum ferritin seviyesinde anlamlı bir fark olduğunu bulmuşlardır (Purdy ve Shatzel, 2021).

B12 vitamin eksikliği temel olarak hayvansal gıdaların sınırlı alımından veya vitaminin malabsorpsiyonundan kaynaklanmaktadır. Çeşitli araştırmalar, B12 vitamini eksikliğinin obez çocuklar ve ergenler, polikistik over sendromlu obez kadınlar, obez gebe kadınlar gibi bireylerde daha yaygın olduğunu ileri sürmüştür. Bununla birlikte, serum B12 vitamini konsantrasyonları ile obezite arasındaki ilişkiye ilişkin daha önceki yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular tutarsız olmuştur. Obezite durumunun B12 vitamini düzeylerini değiştirip değiştirmediğini veya önceden var olan düşük serum B12 vitamini düzeylerinin obeziteye neden olup olmadığını belirlemek zordur. Fakat serum B12 vitamini düzeylerinin obezite ile ters ilişkisi, B vitaminlerinin adipogenezdeki rolünü destekler (Sun ve ark., 2019).

Farelerde tanımlı Lnc-U90926 geni ile ilgili, literatüre göre vitamin B12 ve ferritin ile herhangi bir çalışma yoktur. Yaptığımız çalışmada Lnc-U90926'nın insan ortoloğu LOC105377284 geni ile vitamin B12 ve ferritin arasında pozitif bir korelasyon bulundu. Ayrıca PPAR γ geni ile Vitamin B12 arasında da pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Vitamin B12 ve ferritin değerlerinde görülen artış, PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin ekspresyon seviyelerinde artışa neden olmaktadır.

Yapılan çalışmalarda obezite ve D vitamini eksikliği arasında bir ilişki bulunmuştur. Son 10 yılda D vitamini eksikliği ile antropometrik durum arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmaların sayısında bir artış olmuştur. Hem obezite hem de D vitamini eksikliği dünya genelinde önemli halk sağlığı sorunları olarak kabul edilmiştir. Bu D vitamini eksikliği, çeşitli kronik endokrin ve metabolik bozuklukların etiyolojisini oluşturur (Santos ve ark., 2015).

Merchan ve ark. yaptığı bir araştırmaya göre, düşük plazma D vitamini seviyeleri, BKİ'den bağımsız olarak artan T2DM riski, hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik sendrom ile ilişkilidir. PPAR γ ile ilgili olarak, hem PPAR γ 'nın hem de D vitaminin metabolik homeostazın bozulmasına engel olduğunu göstermişlerdir (Merchan ve ark., 2016).

Literatürde D vitamini ile Lnc-U90926 geni ile ilişkili bir çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada PPAR γ ile LOC105377284 genleri ile vitamin D değerleri arasında negatif bir ilişki bulduk. Vitamin D değerinde görülen artış, PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin ekspresyon seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır.

Eozinofiller, periferik kan, dokularda bulunan granülositik lökositlerdir. Eozinofillerin sayısı diyetle bağlı obezitenin yağ dokusunda ve obez farelerde azalır (Apostolopoulos ve ark., 2016).

Pek çok çalışma eozinofillerin adipoz doku homeostazını korumada önemli rollere sahip olduğunu göstermektedir. Sistemik olarak yükselen eozinofillerin, yüksek yağlı diyet kaynaklı obezitenin etkilerine karşı koruma sağladığı görülmüştür. Bununla birlikte, obezite sırasında azalan adipoz doku eozinofil sayılarının kilo kaybından sonra eski seviyelere dönüp dönmediği incelenmemiştir (Bolos ve ark., 2018).

Yapılan çalışmalarda eozinofillerdeki azalma, artan kilo alımı ve glikoz intoleransı ile ilişkilendirilmiştir. Artan eozinofillerin vücut yağını azalttığı görülmüştür (Calco ve ark., 2020).

Yaptığımız çalışmada, eozinofil ve LOC105377284 geni arasında lineer herhangi bir ilişki bulunmamaktadır. Fakat PPAR γ geni ile eozinofil arasında negatif bir ilişki

bulduk. Yani eozinofil değerde görülen artış, PPAR γ geninin ekspresyon seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır.

Nötrofiller en çok bulunan lökosit türüdür ve patojenlere karşı ilk savunma olan bağışıklık sisteminde önemli rol oynarlar. Obez hastalarda yüksek düzeyde nötrofil türevi proteinler ve dolaşımdaki nötrofiller üzerinde yüksek düzeyde nötrofil aktivasyon belirtici CD66b ekspresyonu vardır. Yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerde, adipoz dokuda nötrofil birikimi vardır ve nötrofil glikoz toleransına ve artan insülin duyarlılığına yol açmaktadır. Obez bireylerin nötrofilleri, zayıf bireylere kıyasla önemli ölçüde yüksek süperoksit salgısı gösterir. Nötrofil süperoksitler, obezitede proinflamatuvar bir duruma yol açan makrofajları aktive ederek hücrelerin apoptozunda yer alır. Bu nedenle, nötrofiller obezitenin erken evrelerinde yağ dokusu iltihabına neden olurlar (Apostolopoulos ve ark., 2016).

Standiford ve ark. yaptığı bir çalışmada, hem insan hem de fare nötrofillerinin PPAR γ mRNA ve proteini eksprese ettiklerini ve PPAR γ 'nın nötrofil fonksiyonu üzerinde, *in vivo* olarak gözlenen nötrofil birikiminin zayıflamaya katkıda bulunabilecek, inhibe edici etkiler uyguladığını bulmuşlardır (Standiford ve ark., 2005).

Biz de çalışmamızda nötrofilin PPAR γ geni üzerinde istatistiksel olarak anlamlı %8 oranında bir etkiye sahip olduğunu bulduk. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da aralarında pozitif bir korelasyon vardır. Nötrofil ile LOC105377284 geni arasında lineer bir ilişki bulunmamıştır. Nötrofildeki herhangi bir değişim LOC105377284 genini etkilememektedir.

Adipoz doku makrofajları, obezitesi olan bireylerin adipoz dokusunda birikir ve obezite ile ilişkili kronik doku iltihabına, insülin direncine ve T2DM'ye yol açabilmektedir. Wouters ve ark. dolaşımdaki monositlerin insan adipoz dokusunun makrofaj içeriği ile ilişkisini bildirmiştir. İnsan obezitesinde monosit hakkında birkaç çalışma mevcuttur. Rogaçev ve ark. BKİ ile monositlerin bir ilişkisini bildiren bir çalışma yapmıştır. Mattos ve ark. obez çocuklarda artmış monosit sıklığını göstermiştir. Poitou ve ark. obez bireylerde monositlerde bir genişleme ve artış göstermiştir (Friedrich ve ark., 2019).

Yapmış olduğumuz çalışmada monositler ile PPAR γ ve LOC105377284 genleri arasında lineer bir ilişki bulunmamaktadır. Monositteki değişim, PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin ekspresyon seviyelerini etkilememektedir.

İnsanlarda obezite, enerji depolanmasını ve kalori alımını etkileyen çevresel etkilerin ve genetik faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanır (Fischer ve ark., 2023). Obezitenin genetik yönleri, iştah ve metabolizmanın kontrolünden sorumlu çeşitli genlerde mutasyonlara yol açmaktadır. Genler ve çevre arasındaki ilişkiyi sürdüren metabolik hastalıkların epigenetik parametreleri mevcuttur (Singh ve Kumar, 2017).

Epigenetik, DNA sekansından bağımsız olarak aktiviteyi düzenleyen ve mitotik olarak stabil olan DNA çevresindeki moleküler faktörleri ve süreçler içerir. Epigenetik değişiklikler, genlerin ekspresyonunu ve genom aktivitesini değiştiren hem DNA hem de kromatin moleküler modifikasyonlarını içerir (King ve Skinner, 2020).

Epigenetik çalışmalar ve metabolik hastalıklarla ilişkisi hala genç bir araştırma alanıdır, ancak çok fazla ilgi çekmekte ve hızla büyümektedir (Ling ve Rönn, 2019).

Epigenetik, son zamanlarda pek çok fizyolojik ve patolojik süreçte gözlenen değişikliklere açıklamalar getirmeye başlamıştır. Epigenetik modifikasyonların obezitedeki rolü giderek daha önemli hale gelmektedir (Mahmoud, 2022). İnsan genomunun yaklaşık 100.000 lncRNA içerdiği tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, insan lncRNA'larının yalnızca %5'inden daha azı fonksiyonel olarak karakterize edilmiştir. lncRNA'lar, lncRNA-DNA, lncRNA-protein ve lncRNA-RNA kompleksleri oluşturur ve kromozomal mimariyi organize edebilir. Ribonükleoprotein komplekslerinin oluşumunu kolaylaştırır, gen transkripsiyonuna ve transkripsiyon sonrası modifikasyona aracılık eder (Juni ve ark., 2022).

Yapılan çalışmalar, lncRNA'ların adipogenez, termojenez, lipid metabolizmasında önemli roller oynadığını göstermiştir (Chen ve ark., 2018). Çok sayıda lncRNA'nın adipogenez düzenleyicileri olarak bilinmesine rağmen, adipoz metabolizmasını seçici olarak modüle eden lncRNA'ların bilgisi sınırlı kalmaktadır. Son zamanlarda, Lnc-U90926'nın da adipogenezde engelleyici roller oynadığı bildirilmektedir (Shen ve ark., 2019).

Lnc-U90926, ekspresyonu 3T3-L1 hücresinde adiposit farklılaşması ile negatif korelasyon gösteren bir adipogenez düzenleyicisidir (Corral ve ark., 2022).

LncRNA'lar obeziteye karşı mücadelede umut verici yeni bir terapötik bir hale getirilebilir. Bununla birlikte, lncRNA'ların adipoz doku displazisi, anormal lipid metabolizması ve ilişkili hastalıklardaki rollerine ilişkin çalışmalar sınırlıdır (Zhang ve ark., 2021). LncRNA'lar metabolik epigenetik alanda yeterince araştırılmamış bir alandır. Mevcut araştırmaların çoğu kanserle ilgili konulardır (Zhang ve ark., 2022).

PPAR γ , yağ asidi depolamasındaki ve glikoz metabolizmasındaki rolü nedeniyle adipoz dokuda tanınan tip II nükleer reseptördür. İnsülin duyarlılığını ve adiponektin salınımını artırarak lipid alımına ve adipogeneze neden olur (Kökény ve ark., 2021). Dikkate değer işlevlerinden birisi, olgun adiposit fenotipinden sorumlu genlerin ekspresyonunu koordine etmeyi içeren adipoz doku gelişimini düzenlemektir (Farmer, 2005). PPAR'lar çeşitli metabolik süreçlerde önemli roller oynarlar, bu nedenle metabolik sendromun tedavisi için iyi bir hedef olarak kabul edilebilirler (Sarhangi ve ark., 2020).

PPAR γ yalnızca adipogenez için önemli değil, aynı zamanda hem kültürde hem de farelerde farklılaşmış durumun korunması için de önemlidir. PPAR γ geninin mutasyonları, lipodistrofinin yanı sıra insanlarda hipertansiyon ve insülin direnci gibi diğer metabolik hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. Adipogenez sırasında PPAR γ ekspresyonunun düzenlenmesi kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır, fakat adipoz olmayan dokularda ve hücrelerde PPAR γ ekspresyonunun düzenlenmesi hakkında çok az şey bilinmektedir (Lee ve Ge, 2014).

Zhang ve ark., sağlıklı insanlarda yaptıkları bir çalışmada adipoz dokuda bulunan 100 lncRNA'dan 54'ünün transkripsiyon başlangıç bölgelerinin yakınında PPAR γ bağlanma bölgelerinin barındırdığını bulmuşlardır (Sun ve Lin, 2019).

Chen ve ark. preadiposit farklılaşması sırasında lncRNA ekspresyonunu transkriptom mikrodizi analizi ile değerlendirmişlerdir. Mikroarray analizi sonucuna göre Lnc-U90926'nın 3T3-L1 preadiposit farklılaşması sırasında azaldığını bulmuşlardır ve PPAR γ 2 ifadesi preadiposit farklılaşması süresince artmıştır (Chen ve ark., 2017).

Zhang ve ark.nın 3T3-L1 preadipositlerinde yaptıkları çalışmada, Lnc-U90926'nın ifadesinin kademeli olarak azaldığı ve Lnc-U90926'nın obez farelerin deri altı ve karın yağındaki ifadesinin düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca, Lnc-U90926'nın aşırı ekspresyonunun, 3T3-L1 hücrelerinin farklılaşmasında bir azalma ve PPAR γ 2 adiposit farklılaşması ile ilişkili olduğunu bulmuştur (Zhang ve ark., 2022).

Bu tez çalışmasında hem genetik hem de çevre etkili fazla kiloya maruz kalan bireylerde, adipogenezin ana düzenleyicilerinden olan PPAR γ geni ve adipogenezde rol oynadığı bilinen farede tanımlı olan Lnc-U90926 geninin insan ortoloğu olan LOC105377284 geninin obezitedeki etkisinin araştırılması amaçlandı. Aslında amacımız obeziteyi model olarak kullanıp literatürde etkisi kanıtlanmış olan bir genin (PPAR γ) aday olarak düşündüğümüz LncRNA ile olan korelasyonuna bakıp özellikle tedaviye dirençli obezlerde yeni bir hedef mi olabilir sorusunu araştırmaktı. Araştırma sonuçlarımıza göre; bu verilerimiz, PPAR γ ve LOC105377284 genleri arasında bir ilişki olduğunu ve bu ilişkinin obezitede etkili olabileceğini ortaya çıkarmıştır. PPAR γ ve LOC105377284 genlerinin, kontrol grubumuz olan BKİ: 18.5-24.9 kg/m² grubuna göre diğer 3 grubumuzda da ekspresyon seviyelerinde artış bulundu. Ayrıca, lipid, kolesterol, mikrobesein metabolizması, makrofaj hücreleri fizyolojisindeki değişimlerin de obeziteyi etkilediği bulundu.

Sonuç olarak, bulduğumuz bu gen sonraki in-vivo ve in-vitro çalışmalar için önemli bir hedef olarak görülmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Alqahtani AR, Elahmedi M, Alqahtani YA. Bariatric surgery in monogenic and syndromic forms of obesity. *Semin Pediatr Surg*, 2014; Vol. 23; 37-42.
- Ammar MN, Lipovich L, Ali RM, Amelina MA, Shkurat TP. Association of the ADIPOQ-AS LncRNA polymorphism rs2241766 with obesity: A Meta-analysis. *Human Gene*, 2022; 34: 201114.
- Apalasamy YD, Mohamed Z. Obesity and genomics: role of technology in unraveling the complex genetic architecture of obesity. *Hum Genet*, 2015; 134: 361-374.
- Apostolopoulos V, Courten MPJ, Stojanovska L, Blatch GL, Tangalakis K, Courten B. The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. *Mol Nutr Food Res*, 2016; 60: 43-57.
- Aronne LJ. Classification of Obesity and Assessment of Obesity-Related Health Risks. *Obesity Research*, 2002; Vol. 10: Suppl 2.
- Ashburn DD, Reed MJ. Endocrine System and Obesity. *Crit Care Clin*, 2010; 26: 633-636.
- Ashok T, Puttam H, Tarnate VCA, Jhaveri S, Avanthika C, Treviño AGT, Sandeep SL, Ahmed NT. Role of Vitamin B12 and Folate in Metabolic Syndrome. *Cureus*, 2021; 13(10): e18521.

- Boachie J, Adaikalakoteswari A, Samavat J, Saravanan P. Low Vitamin B12 and Lipid Metabolism: Evidence from Pre-Clinical and Clinical Studies. *Nutrients*, 2020; 12: 1925.
- Bolus WR, Kennedy AJ, Hasty AH. Obesity-induced reduction of adipose eosinophils is reversed with low-calorie dietary intervention. *Physiol Rep*, 2018; 6: e13919.
- Calco GN, Fryer AD, Nie Z. Unraveling the connection between eosinophils and obesity. *J Leukoc Biol.*, 2020; 108(1): 123-128.
- Chen C, Cui Q, Zhang X, Luo X, Liu Y, Zuo J, Peng Y. Long non-coding RNAs regulation in adipogenesis and lipid metabolism: Emerging insights in obesity. *Cell Signal*, 2018; 51: 47-58.
- Chen J, Liu Y, Lu S, Yin L, Zong C, Cui S, Qin D, Yang Y, Guan Q, Li X, Wang X. The role and possible mechanism of lncRNA U90926 in modulating 3T3-L1 preadipocyte differentiation. *Int J Obes*, 2017; 41: 299-308.
- Chen JY, Wu YP, Li CY, Jheng HF, Kao LZ, Yang CC, Leu SY, Lien IC, Weng WT, Tai HC, Chiou YW, Tang MJ, Tsai PJ, Tsai YS. PPAR γ activation improves the microenvironment of perivascular adipose tissue and attenuates aortic stiffening in obesity. *J Biomed Sci*, 2021; 28: 22.
- Chen S, Yang M, Fan X, Tang T, Li P, Zhou X, Qi K. Suppression of high-fat-diet induced obesity in mice by dietary folic acid supplementation is linked to changes in gut microbiota. *Eur J Nutr*, 2022; 61: 2015-2031.
- Chen Y, Peng Q, Yang Y, Zheng S, Wang Y, Lu W. The prevalence and increasing trends of overweight, general obesity, and abdominal obesity among Chinese adults: a repeated cross-sectional study. *BMC Public Health*, 2019; 19: 1293.
- Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*, 2019; 92: 6-10.
- Corral A, Alcala M, Ruiz MCD, Arroba AI, Gonzalez JSG, Todorčević M, Serra D,

- Calderon-Dominguez M, Herrero L. Role of long non-coding RNAs in adipose tissue metabolism and associated pathologies. *Biochem Pharmacol*, 2022; 206: 115305.
- Curley S, Gall J, Byrne R, Yvan-Charvet L, McGillicuddy FC. Metabolic Inflammation in Obesity-At the Crossroads between Fatty Acid and Cholesterol Metabolism. *Mol Nutr Food Res*, 2021; 65: 1900482.
- Daniela HAM, Acosta A. Precision Medicine and Obesity. *Gastroenterol Clin North Am.*, 2021 March; 50(1): 127-139.
- Duis J, Butler MG. Syndromic and Nonsyndromic Obesity: Underlying Genetic Causes in Humans. *Adv Biol*, 2022; Vol. 6.
- Fard SG, Taheri M. The expression profile and role of non-coding RNAs in obesity. *Eur J Pharmacol*, 2021; 892: 173809.
- Farmer SR. Regulation of PPAR γ activity during adipogenesis. *Int J Obes*, 2005; 29: 13-16.
- Favieri F, Forte G, Casagrande. The Executive Functions in Overweight and Obesity: A Systematic Review of Neuropsychological Cross-Sectional and Longitudinal Studies. *Front Psychol*, 2019; Vol. 10.
- Fischer U, Koga M, Strbian D, Branca M, Abend S, Trelle S, Paciaroni M, Thomalla G, Michel P, Nedeltchev K, Bonati LH, Ntaios G, Gattringer T, Sandset EC. Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2023; 388: 2411-2421.
- Friedrich K, Sommer M, Strobel S, Thrum S, Blüher M, Wagner U, Rossol M. Perturbation of the Monocyte Compartment in Human Obesity. *Front. Immunol*, 2019; Vol. 10.
- Ghanemi A, Melouane A, Yoshioka M, St-Amand J. Exercise and High-Fat Diet in Obesity: Functional Genomics Perspectives of Two Energy Homeostasis Pillars. *Genes*, 2020; 11: 875.
- Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. PPARs in obesity-induced T2DM,

dyslipidaemia and NAFLD. *Endocrinology*, 2017; Vol. 13.

Hall JA, Ramachandran D, Roh HC, DiSpirito JR, Belchior T, Zushin PJH, Palmer C, Hong S, Mina AI, Liu B, Deng Z, Aryal P, Jacobs C, Tenen D, Brown CW, Charles JF, Shulman GI, Kahn BB, Tsai LTY, Rosen ED, Spiegelman BM, Banks AS. Obesity-linked PPAR γ S273 phosphorylation promotes insulin resistance through Growth Differentiation Factor 3. *Cell Metab*, 2020; 32(4): 665-675.

Hammad SS, Jones PJ. Dietary Fatty Acid Composition Modulates Obesity and Interacts with Obesity-Related Genes. *Lipids*, 2017; 52: 803-822.

Herman AB, Tsitsipatis D, Gorospe M. Integrated LncRNA Function Upon genomic and Epigenomic Regulation. *Mol Cell*, 2022; 82(12): 2252-2266.

Hernandez-Quiles M, Broekema MF, Kalkhoven E. PPAR γ in Metabolism, Immunity, and Cancer: Unified and Diverse Mechanisms of Action. *Front Endocrinol*, 2021; 12: 624112.

Janani C, Kumari R. PPAR gamma gene – A review. *Diabetes Metab Syndr*, 2015; 9: 46-50.

Juni RP, Hart KC, Houtkooper RH, Boon RA. Long noncoding RNAs in cardiometabolic disorders. *FEBS Letters*, 2022; 596: 1367-1387.

Kassassir MC, Woźniak LA, Ogrodniczek P, Wójcik M. Rola receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów γ (PPAR γ) w otyłości i insulinooporności. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2013; 67: 1283-1299.

Kawai M, Rosen CJ. PPAR γ : a circadian transcription factor in adipogenesis and osteogenesis. *Nat Rev Endocrinol*, 2010; 6(11): 629-636.

Kelly KB, Kennelly JP, Ordonez M, Nelson R, Leonard K, Stabler S, Gomez-Muñoz A, Field CJ, Jacobs RL. Excess Folic Acid Lipid Storage, Weight Gain, and Adipose Tissue Inflammation in High Fat Diet-Fed Rats. *Nutrients*, 2016; 8: 594.

Khalil WJ, Akeblersane M, Khan AS, Moin ASM, Butler AE. Environmental

- Pollution and the Developing Metabolic Disorders: Obesity and Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24(10): 8870.
- King SE, Skinner MK. Epigenetic Transgenerational Inheritance of Obesity Susceptibility. *Trends Endocrinol Metab*, 2020; 31(7): 478-494.
- Kökény G, Calvier L, Hansmann G. PPAR γ and TGF β -Major Regulators of Metabolism, Inflammation, and Fibrosis in the Lungs and Kidneys. *Int J Mol Sci*, 2021; 22: 10431.
- Krzizek EC, Brix JM, Stöckl A, Parzer V, Ludvik B. Prevalence of Micronutrient Deficiency after Bariatric Surgery. *Obesity Facts*, 2021; 14: 197-204
- Lee JE, Ge K. Transcriptional and epigenetic regulation of *PPAR γ* expression during adipogenesis. *Cell Biosci*, 2014; 4: 29.
- Lee KH, Hwang HJ, Cho JY. Long Non-Coding RNA Associated with Cholesterol Homeostasis and Its Involvement in Metabolic Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21(21): 8337.
- Li J, Guo C, Wu J. The Agonists of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ for Liver Fibrosis. *Drug Des Devel Ther*, 2021; 15: 2619-2628.
- Li X, Zhao Q, Qi J, Wang W, Zhang D, Li Z, Qin CY. LncRNA Ftx promotes aerobic and tumor progression through the PPAR γ pathway in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*, 2018; 53: 551-566.
- Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol*, 2021; 12: 706978.
- Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, 2019; 29(5): 1028-1044.
- Liu W, Ma C, Yang B, Yin C, Zhang B, Xiao Y. LncRNA Gm15290 sponges miR-27b to promote PPAR γ -induced fat deposition and contribute to body weight gain in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017; 493: 1168-1175.
- Lodhi IJ, Semenkovich CF. Peroxisomes: a Nexus for Lipid Metabolism and Cellular

- Signaling. *Cell Metab*, 2014; 19(3): 380-392.
- Lu Q, Guo P, Liu A, Ares I, Larrañaga MRM, Wang X, Anadón A, Martínez MA. The role of noncoding RNA in lipid, cholesterol, and glucose metabolism and treatment of obesity syndrome. *Med Res Rev*, 2021; 41: 1751-1774.
- Mahmoud AM. An Overview of Epigenetics in Obesity: The Role of Lifestyle and Therapeutic Interventions. *Int J Mol Sci*, 2022; 23: 1341.
- Matusheski NV, Caffrey A, Christensen L, Mezgec S, Surendran S, Hjorth MF. Diets, nutrients, genes and the microbiome: recent advances in personalised nutrition. *Br J Nutr*, 2021; 126: 1489-1497.
- Mc Auley MT. Effects of obesity on cholesterol metabolism and its implications for healthy ageing. *Nutr Res Rev*, 2020; 33: 121-133.
- Merchan BB, Tinahones FJ, Macías-González M. Commonalities in the Association between PPARG and Vitamin D Related with Obesity and Carcinogenesis. *PPAR Res*, 2016; 15: 2308249.
- Michailidou Z, Salazar MG, Alexaki AI. Innate Immune Cells in the Adipose Tissue in Health and Metabolic Disease. *J Innate Immun*, 2022; 14: 4-30.
- Morlando M, Ballarino M, Fatica A, Bozzoni I. The Role of Long Noncoding RNAs in the Epigenetic Control of Gene Expression. *ChemMedChem*, 2014; 9: 505-510.
- Moseti D, Regassa A, Kyun Kim W. Molecular Regulation of Adipogenesis and Potential Anti-Adipogenic Bioactive Molecules. *Int J Mol Sci*, 2016; 17: 124.
- Ojeda FJR, Ruiz AA, Leis R, Aguilera CM. Genetic Factors and Molecular Mechanisms of Vitamin D and Obesity Relationship. *Ann Nutr Metab*, 2018; 73: 89-99.
- Paolacci S, Pompucci G, Paolini B, Ciondolo ID, Miggiano GAD, Aquilanti B, Scaramuzza A, Velluti V, Matera G, Gagliardi L, Bertelli M. Mendelian non-syndromic obesity. *Acta Biomed*, 2019; Vol. 90, Supplement 10: 87-89.

- Pekkölç Z. Obezite patogenezi. *Firat Med J*, 2018; 23: 5-8.
- Pi-Sunyer FX. The Obesity Epidemic: Pathophysiology and Consequences of Obesity. *Obesity Research*, 2002; Vol. 10.
- Porcuna J, Martínez JM, Ricote M. The PPAR α and PPAR γ Epigenetic Landscape in Cancer and Immune and Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci*, 2021; 22: 10573.
- Purdy JC, Shatzel JJ. The hematologic consequences of obesity. *Eur J Haematol*, 2021; 106: 306-319.
- Raj A, Oudenaarden. Stochastic gene expression and its consequences. *Cell*, 2008; 135(2): 216-226.
- Rajamoorthi A, LeDuc CA, Thaker VV. The metabolic conditioning of obesity: A review of the pathogenesis of obesity and the epigenetic pathways that “program” obesity from conception. *Frontiers*, 2022; 13.
- Regan JA, Shah SH. Obesity Genomics and Metabolomics: a Nexus of Cardiometabolic Risk. *Curr Cardiol Rep.*, 2021 May 19; 22(12): 174.
- Ricobaraza MG, Bermúdez MG, Espinola FJT, Moreno MTS, Bleyere MN, Prieto LED, Nova E, Marcos A, Campoy C. Association study of rs1801282 PPAR γ gene polymorphism and immune cells and cytokine levels in a Spanish pregnant women cohort and their offspring. *J Biomed Sci*, 2020; 27: 101.
- Rohde K, Keller M, Poulsen LLC, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*, 2019; 92: 37-50.
- Rosen ED, Kaestner KH, Natarajam R, Patti ME, Sallari R, Sander M, Susztak K. Epigenetics and Epigenomics: Implications for Diabetes and Obesity. *Diabetes*, 2018; 67: 1923-1931.
- Sal E, Yenicesu I, Celik N, Pasaoğlu H, Celik B, Pasaoğlu OT, Kaya Z, Kocak U,

- Camurdan O, Bideci A, Cinaz P. Relationship between obesity and iron deficiency anemia: is there a role of hepcidin?. *Hematology*, 2018; Vol. 23 No. 8: 542-548.
- Santos MP, Costa PRF, Assis AMO, Santos CAST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity*, 2015; 16: 341-349.
- Sarhangi N, Sharifi F, Hashemian L, Doabsari MH, Heshmatzad K, Rahbaran M, Jamaldini SH, Meybodi HRA, Hasanzad M. PPARG (Pro12Ala) genetic variant and risk of T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 2020; 10: 12764.
- Shen L, Han J, Wang H, Meng Q, Chen L, Liu Y, Feng Y, Wu G. Cachexia-related long non-coding RNA, CAAInc1, suppresses adipogenesis by blocking the binding of HuR to adipogenic transcription factor mRNAs. *Int J Cancer*, 2019; 145: 1809-1821.
- Silva AS, Alves SCL, Almeida RCD, Malheiros D, Erler MLP. Besides Pathology: Long Non-Coding RNA in Cell and Tissue Homeostasis. *Non-Coding RNA*, 2018; 4(1): 3.
- Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C. R. Biologies*, 2017; 340: 87-108.
- Standiford TJ, Keshamouni VG, Reddy RC. Peroxisome Proliferator-activated Receptor as a Regulator of Lung Inflammation and Repair. *Proc Am Thorac Soc*, 2005; Vol 2: 226-231.
- Stanzione R, Cotugno M, Bianchi F, Marchitti S, Forte M, Volpe M, Rubattu S. Pathogenesis of Ischemic Stroke: Role of Epigenetic Mechanisms. *Genes*, 2020; 11: 89.
- Statello L, Jie Guo C, Ling Chen L, Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021; Vol. 22.
- Sun L, Lin JD. Function and Mechanism of Long Noncoding RNAs in Adipocyte

Biology. Diabetes, 2019; 68: 887-896.

Sun Y, Sun M, Liu B, Du Y, Rong S, Xu G, Snetselaar LG, Bao W. Inverse Association Between Serum Vitamin B12 Concentration and Obesity Among Adults in the United States. *Front Endocrinol*, 2019; Vol. 10.

Széles L, Töröcsik D, Nagy L. PPAR γ in immunity and inflammation: cell types and diseases. *Biochim Biophys Acta*, 2007; 1771: 1014- 1030.

Tinkov AA, Ajsuvakova OP, Skalnaya MG, Skalny AV, Aschner M, Suliburska J, Aaseth J. Organotin in obesity and associated metabolic disturbances. *J Inorg Biochem*, 2019; 191: 49-59.

Torres JL, Usategui-Martín R, Hernández-Cosido L, Bernardo E, Manzanedo-Bueno L, Hernández-García I, Mateos-Díaz AM, Rozo O, Matesanz N, Salete-Granado D, Chamorro AJ, Carbonell C, Garcia-Macia M, González-Sarmiento R, Sabio G, Muñoz-Bellvís L, Marcos M. PPAR- γ Gene Expression in Human Adipose Tissue Is Associated with Weight Loss After Sleeve Gastrectomy. *J Gastrointest Surg*, 2022; 26: 286–297.

Ueki S, Matsuwaki Y, Kayaba H, Oyamada H, Kanda A, Usami A, Saito N, Chihara J. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Regulates Eosinophil Functions: A New Therapeutic Target for Allergic Airway Inflammation. *Int Arc Allergy Immuno*, 2004; 134: 30-36.

Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Ivanovic ZJ, Kalimanovska VS. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism Clinical and Experimental*, 2019; 92: 71-81.

Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in Obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2017; 24: 389-394.

Wang C, Duan M, Lin J, Wang G, Gao H, Yan M, Chen L, He J, Liu W, Yang F, Zhu S. LncRNA and mRNA expression profiles in brown adipose tissue of obesity-prone and obesity-resistant mice. *iScience*, 2022; 25: 104809.

Wang S, Lin Y, Gao L, Yang Z, Lin J, Ren S, Li F, Chen J, Wang Z, Dong Z, Sun P,

- Wu B. PPAR- γ integrates obesity and adipocyte clock through epigenetic regulation of *Bmal1*. *Theranostics*, 2022; 12(4): 1589 – 1606.
- Wang SH, Zhu XL, Wang F, Chen SX, Chen ZT, Qiu Q, Liu WH, Wu MX, Deng BQ, Xie Y, Mai JT, Yang Y, Wang JF, Zhang HF, Chen YX. LncRNA H19 governs mitophagy and restores mitochondrial respiration in the heart through Pink1 /Parkin signaling during obesity. *Cell Death Dis*, 2021; 12: 557.
- Wei S, Du M, Jiang Z, Hausman GJ, Zhang L, Dodson MV. Long noncoding RNAs in regulating adipogenesis: new RNAs shed lights on obesity. *Cell Mol Life Sci*, 2016; 73(10): 2079- 2087.
- Wei S, Li A, Zhang L, Du M. Growth and Development Symposium: Stem and Progenitor Cells in Animal Growth: Long noncoding RNAs in adipogenesis and adipose development of meat animals. *J Anim Sci*, 2019; 97: 2644-2657.
- Windt MVD, Schoenmakers S, Rijn BV, Galjaard S, Theunissen RS, Rossem LV. Epidemiology and (Patho)Physiology of Folic Acid Supplement Use in Obese Women before and during Pregnancy. *Nutrients*, 2021; 13: 331.
- Xie RH, Liu YJ, Retnakaran R, MacFarlane AJ, Hamilton J, Smith G, Walker MC, Wen SW. Maternal folate status and obesity/insulin resistance in the offspring: a systematic review. *Int J Obes*, 2016; 40: 1-9.
- Yang Y, Chen Y, Zhang X, Lu X, Hong J, Guo X, Zhou D. Knockdown of lncRNA KCNQ1OT1 suppresses the adipogenic and osteogenic differentiation of tendon stem cell via downregulating miR-138 target genes PPAR γ and RUNX2. *Cell Cycle*, 2018; Vol.17: 2374-2385.
- Yin KB, Najimudin N, Muhammad TST. The PPAR γ coding region and its role in visceral obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008; 371: 177-179.
- Yu BL, Zhao SP, Hu JR. Cholesterol imbalance in adipocytes: a possible mechanism of adipocytes dysfunction in obesity. *Obesity reviews*, 2010; 11: 560-567.
- Zaiou M, Amri HE, Bakillah A. The clinical potential of adipogenesis and obesity

related microRNAs. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 2018; 28: 91-111.

Zhang B, Xu S, Liu J, Xie Y, Xiaobo S. Long Noncoding RNAs: Novel Important Players in Adipocyte Lipid Metabolism and Derivative Diseases. *Front Physiol*, 2021; Vol. 12: 691824.

Zhang J, Kay MK, Park MH, Meruvu S, Powell C, Choudhury M. LncRNA DLEU2 regulates sirtuins and mitochondrial respiratory chain complex IV: a novel pathway in obesity and offspring's health. *Int J Obes*, 2022; 46: 969-976.

Zhang L, Ma J, Pan X, Zhang M, Huang W, Liu Y, Yang H, Cheng Z, Zhang G, Qie M, Tong N. LncRNA MIR99AHG enhances adipocyte differentiation by targeting miR-29b-3p to upregulate PPAR γ . *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2022; 550: 111648.

Zhang P, Wu S, He Y, Li X, Zhu Y, Lin X, Chen L, Zhao Y, Niu L, Zhang S, Li X, Zhu L, Shen L. LncRNA-Mediated Adipogenesis in Different Adipocytes. *Int J Mol Sci*, 2022; 23: 7488.

Zhang TN, Wnag W, Yang N, Huang XM, Liu CF. Regulation of Glucose and Lipid Metabolism by Long Non-coding RNAs: Facts and Research Progress. *Front Endocrinol*, 2020; Vol. 11.

Zhang Y, Ren J. Epigenetics and obesity cardiomyopathy: From pathophysiology to prevention and management. *Pharmacology & Therapeutics*, 2016; 161: 52-66.

Zou S, Yang C, Shen R, Wei X, Gong J, Pan Y, Lv Y, Xu Y. Association Between the Triglyceride- Glucose Index and the Incidence of Diabetes in People With Different Phenotypes of Obesity: A Retrospective Study. *Front Endocrinol*, 2021; 12: 784616.

Sayı: 68742022- 903.99.-014
Konu: Değerlendirme, Onay

22/02/2022

Sayın ; Dr.Öğr.Üyesi Müge Gülcihan ÖNAL

“Obezitede Uzun Kodlamayan RNA'ların Rolü” başlıklı proje çalışmanızın Merkezimiz Moleküler Mikrobiyoloji Birimlerinde yapılması tarafımızca uygun bulunmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Not: Bu projeden çıkan bütün yayınlarınızda projenin Betül Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezinde yapıldığına dair ibarenin kullanılması zorunludur.

Kullanım şekli: “Erciyes University Genome and Stem Cell Center (GENKOK)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Obezitede uzun kodlamayan RNA'ların rolü					
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU							
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama					
	SİGORTA						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ						
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU						
	İLAN						
	YILLIK BİLDİRİM						
	SONUÇ RAPORU						
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ						
DİĞER							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2022/588	Tarih : 14/09/2022					
	Daha önce Etik Kurulda görüşülmüş olan ve kabul edilen, çalışma ile ilgili olarak 09.09.2022 tarihli dilekçede yöntem kısmında SNP çalışması yapılamamaktadır, onun yerine uzun kodlanmayan RNA ile beraber hedef geni olan PPARG geni çalışılarak korelasyonuna bakılması hakkındaki değişiklik bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamalar Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU

Unvanı / Adı Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	Araştırma ile İlişki	Katılım (*)
Prof. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU	Mikrobiyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Mehmet DOLANBAY	Kadın Hast. ve Doğum	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Zuhale HAMURCU	Tıbbi Biyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Prof. Dr. Hüseyin Sinan TOPÇUOĞLU	Endonti	E.Ü. Diş Hek. Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Adnan BAYRAM	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Fatih KARDAS	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Zafer SEZER	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Hakan İMAMOĞLU	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Oktay BOZKURT	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Duygu Gülmez Sevim	Göz Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Kemal Erdem BAŞARAN	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Dr. Öğr. Üyesi Gözde E. ZARARSIZ	Biyoistatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Uzm. Dr. Uğur AYDEMİR	Genel Cerrahi	Bünyan Dev. Hst	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Av. Haluk Korkusuz	Avukat	Kayseri Barosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Sevtap KOÇER	Sivil Üye	Serbest	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐

* Toplantıda Bulunma

Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Obezitede uzun kodlamayan RNA'ların rolü		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	AÇIK ADRES	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ		
	TELEFON	0 352 437 49 10 - 11		
	FAKS	0 352 437 52 85		
	E-POSTA	serifeserim@erciyes.edu.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Müge Gülcihan Önal		
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Genetik		
	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., Kayseri		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ ADI SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözetimsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☒		
Diğer ise belirtiniz	Yüksek Lisans Tezi			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ ☒	ÇOKMERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Obezitede uzun kodlamayan RNA'ların rolü

ORJİNALLIK RAPORU

%9

BENZERLİK ENDEKSİ

%4

İNTERNET KAYNAKLARI

%0

YAYINLAR

%8

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

Submitted to Erciyes Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

%4

2

Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

%2

3

dspace.ankara.edu.tr

İnternet Kaynağı

%1

4

tr.hmongwiki.com

İnternet Kaynağı

<%1

5

Submitted to Okan Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<%1

6

paper.researchbib.com

İnternet Kaynağı

<%1

7

Submitted to The Scientific & Technological
Research Council of Turkey (TUBITAK)

Öğrenci Ödevi

<%1

8

Submitted to Istanbul Aydın University

Öğrenci Ödevi

<%1

9

Submitted to TechKnowledge Turkey

Öğrenci Ödevi

<%1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Merve BAŞAR

EĞİTİM

<u>DERECE</u>	<u>KURUM</u>	<u>MEZUNİYET</u>
Yüksek Lisans	Erciyes Üniversitesi	3,24 / 4
Lisans	Erciyes Üniversitesi	2,94 / 4
Lise	Mustafa Eminoğlu Anadolu Lisesi	80,99 / 100

İŞ DENEYİMLERİ

<u>YIL</u>	<u>KURUM</u>	<u>GÖREV</u>
2019	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri	Stajyer

YABANCI DİL

İngilizce – Orta Seviye

Fransızca – Başlangıç Seviyesi

BİLDİRİ

ISPEC 7. ULUSLARARASI TIP VE
SAĞLIK BİLİMLERİ KONGRESİ
İN

BAŞLIK

THE IMPORTANCE OF
EPIGENETIC REGULATION
OBESITY CLASSIFICATION

ALDIĞI SERTİFİKA/KATILIM BELGELİ EĞİTİMLER

Şekerin Beyinde Yarattığı Etki ve Şeker Bağımlılığı Nasıl Tedavi Edilir

Beslenme ve Mikrobiyata İlişkisi

Gıda Güvenliği Yönetim Sistemi

Gıda Güvenliği Yönetim Sistemi İç Denetçi

Gıda Güvenliği Global Standartı

Gıda Güvenliği Sistem Sertifikasyonu

Sporcu Beslenmesi

Bariatrik Cerrahi

IV.Klinik Nütrisyon Öğrenci Kongresi (KEPAN)

MBG Türkiye Nadir Hastalıklar Konferansı

2.Beslenme ve Diyetetik Sempozyumu

Çölyak Hastalığında Beslenme ve Vaka Analizi

Ketojenik Diyet ve Vaka Analizi

Temel Karbonhidrat Sayımı (Türk Diyabet Cemiyeti)

Deney Hayvanları ve Uygulama Yöntemleri