



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

OBEZİTENİN DOLAŞIMDAKİ GALANİN VE VASPİN DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat TAKMET

TEZ DANIŞMANI

Doç Dr. Dilek TÜZÜN

KAHRAMANMARAŞ 2021



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

OBEZİTENİN DOLAŞIMDAKİ GALANİN VE VASPİN DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat TAKMET

TEZ DANIŞMANI

Doç Dr. Dilek TÜZÜN

Bu araştırma, 2020/3-17 D kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

KAHRAMANMARAŞ 2021

TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitimim süresince; hoşgörüsü ve disipliniyle bilgi, tecrübe ve fikirlerinden faydalandığım değerli hocam sayın Prof. Dr. Bülent Kantarçeken'e

Tez sürecimde her zaman desteğini yanımda hissettiğim, ilgi ve hoşgörüsü ile bizim daha iyi olmamız için sabırla emek sarf eden, çalışkanlığı ve azmine hayran kaldığım sevgili tez hocam sayın Doç. Dr. Dilek Tüzün'e

Asistanlık eğitimimde emeği olan sayın hocalarım; Prof. Dr. Kamile Gül'e, Prof. Dr. Özkan Güngör, Prof. Dr. Gözde Yıldırım Çetin, Doç. Dr. Ayten Oğuz, Doç. Dr. Orçun Altunören, Doç. Dr. Ertuğrul Erken, Doç. Dr. Gökmen Aktaş, Yrd. Doç. Dr. Murat İspiroğlu, Yrd. Doç. Dr. Kadir Gişi, Yrd. Doç. Dr. Murat Şahin, Yrd. Doç. Dr. Fatih Yıldız, Uzm. Dr. Hasan Gögebakan, Uzm. Dr. Semiha Çalkaya, Uzm. Dr. Emek Topuz, Uzm. Dr. İlyas Öztürk, Uzm. Dr. Fatih Albayrak, Uzm. Dr. Bekir Torun, Uzm. Dr. Burak Okyar, Uzm. Dr. Muhammet Şahin'e

Tez sürecinde ilgi ve alakası ile yanımda olan Biyokimya Anabilim Dalından sayın Prof. Dr. Metin Kılınç'a ve laboratuvar çalışanlarına,

Rotasyon sürecimde tecrübelerinden, bilgilerinden ve fikirlerinden faydalandığım Kardiyoloji, Enfeksiyon hastalıkları, Göğüs hastalıkları ve Radyoloji öğretim üyesi hocalarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hastahanemiz hemşire, sekreter ve personeline teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca bana her zaman destek ve moral olan eşim Nazlıhan Takmet'e ve kızım Zeynep Mina Takmet'e; hayatım boyunca beni takdir eden ve maddi-manevi yanımda olan tüm aileme teşekkürlerimi sunarım.

Bu araştırma, 2020/3-17 Dkodu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

Eylül 2021

Dr. Murat Takmet

OBEZİTENİN DOLAŞIMDAKİ GALANİN VE VASPIN DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Murat TAKMET

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

EYLÜL-2021

ÖZET

Amaç: Obezite tüm dünyada sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Galanin, dokuya spesifik tarzda eksprese edilen obezitenin yanı sıra lipid ve glukoz anormallikleri gibi yetişkin başlangıçlı hastalıklarda rol oynayan bir nöropeptiddir. Vaspin, serin proteaz inhibitör ailesinin üyesi olup son yıllarda keşfedilen, visseral yağ dokusundan salınan bir adipokindir. Bu çalışmada, galanin ve vaspinin obez bireylerde serum düzeylerine bakarak obezite ve ilgili faktörler ile ilişkisi olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya vücut kütle indeksi (VKİ)= 30 kg/m^2 nin üzerinde olan 40 obez hasta ve VKİ= $20\text{-}25 \text{ kg/m}^2$ arasında olan 40 kontrol birey alındı. Hasta dosyalarından obezite polikliniğine gelen ve rutin olarak bakılan glukoz, kan üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, albümin, AST, ALT, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, insülin, kortizol, tam kan sayımı, TSH, sT4, 25(OH)D vitamini düzeyleri kaydedildi. Çalışmaya katılacak bireylerin rutin tahlilleri için açlık sırasında alınan kan örneklerinden 4ml kadar da jelli tüplere alındı. Bu kan örneklerinin santrifüjü sonucu elde edilen serumlardan galanin ve vaspin ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Gruplar cinsiyet ve yaş açısından birbirine benzerdi ($p>0,05$). Galanin düzeyi obezitesi olan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Vaspin düzeyi obezitesi olan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Glukoz, insülin, trigliserit ve LDL Kolesterol düzeyi hasta grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). TSH ve 25(OH)D vitamini açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Galanin ile sırasıyla glukoz, insülin, VKİ ile istatistiksel

olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,001$, $r = 0,401$; $p < 0,001$, $r = 0,519$; $p < 0,001$, $r = 0,714$). Vaspin ile sırasıyla, insülin, VKİ ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p = 0,05$, $r = 0,222$; $p = 0,03$, $r = 0,238$).

Sonuç: Elde ettiğimiz sonuçlar obez olgularda galanın ve vaspinin yüksek serum konsantrasyonlarının kilo artışının sonucu olabileceğini veya obezitenin patogeneğinde yer alan birçok faktörden biri olabileceğini göstermektedir. Galanın ve vaspinin obezitedeki rolünün tamamen açıklığa kavuşturulması için daha fazla yapılacak çalışmalar, galanın ve vaspinin sadece obezitede değil aynı zamanda obeziteye eşlik eden diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisine önemli katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Galanın, Vaspin, Obesite, Adipokinler, Nöropetit

Sayfa Sayısı: 117

Danışman: Doç Dr. Dilek TÜZÜN

THE RELATIONSHIP OF OBESITY WITH CIRCULATIONAL GALANIN AND VASPIN LEVELS

(Specialty in Medicine Thesis)

Dr. Murat TAKMET

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE

SEPTEMBER-2021

ABSTRACT

Objective: Obesity is an important health problem that is increasing in prevalence all over the world. Galanin is a tissue-specifically expressed neuropeptide that plays a role in adult-onset diseases such as lipid and glucose abnormalities as well as obesity. Vaspin is a member of the serine protease inhibitor family and is an adipokine released from visceral adipose tissue, which was discovered in recent years. In this study, we aimed to determine whether galanin and vaspin are associated with obesity and related factors by looking at serum levels in obese individuals.

Material and Methods: Forty obese patients with a body mass index (BMI)=over 30 kg/m² and 40 control individuals with a BMI=20-25kg/m² were included in the study. Routine requests from patients who came to the obesity outpatient clinic; glucose, blood urea nitrogen, creatinine, sodium, potassium, calcium, albumin, total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride, insulin, cortisol, complete blood count, TSH, fT4, vitamin 25(OH)D levels were recorded. For the routine analysis of the individuals who will participate in the study, 4 ml of blood samples taken during fasting were taken into gel tubes. Galanin and vaspin were studied by ELISA method in serums obtained as a result of centrifugation of these blood samples.

Results: The groups were similar in terms of gender and age ($p>0,05$). Galanin level was higher in the obesity group than in the control group ($p<0,001$). Vaspin level was found to be higher in the obesity group than in the control group, but it was not statistically significant ($p>0,05$). Glucose, insulin and LDL cholesterol levels were statistically significant higher in the patient group than in the control group ($p<0,001$). No statistically significant difference was found in terms of TSH and vitamin

D ($p>0,05$). A statistically significant positive correlation was found between galanin and glucose, insulin and BMI, respectively ($p<0,001$, $r=0,401$; $p<0,001$, $r=0,519$; $p<0,001$, $r=0,714$). A statistically significant positive correlation was found between vaspin and insulin and BMI, respectively ($p=0,05$, $r=0,222$; $p=0,03$, $r=0,238$).

Conclusion: Our results that high serum concentrations of galanin and vaspin in obese individuals may be the results of weight gain or may be one of many factors involved in the pathogenesis of obesity. Further studies to fully elucidate the role of galanin and vaspin in obesity will contribute significantly to treatment of not only obesity, but also diabetes, hypertension and cardiovascular diseases accompanying obesity.

Key Words: Galanin, Vaspin, Obesity, Adipokines, Neuropeptides

Page Number: 117

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Dilek TÜZÜN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Obezite.....	4
2.1.1.Tanımı	4
2.1.2.Tarihçe:.....	5
2.1.3.Epidemiyoloji:	5
2.1.4. Patogenezi:	9
2.1.5.Etyoloji	11
2.1.6. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar ve Komplikasyonlar	14
2.1.7. Obezite değerlendirilmesinde kullanılan ölçümler ve tarama.....	19
2.1.7.1. Doğrudan ölçümler.....	19
2.1.7.2. Dolaylı ölçümler.....	20
2.1.8.Tedavi	21
2.1.8.1. Beslenme	22
2.1.8.2. Egzersiz	23
2.1.8.3. Davranış değişikliği tedavisi	24
2.1.8.4. Farmakolojik tedavi.....	26

2.1.8.4.1. Orlistat	26
2.1.8.4.2. Liraglutid	27
2.1.8.4.3. Lorkaserin.....	28
2.1.8.4.4. Fentermin(PHEN)	28
2.1.8.4.5. Dietilpropion(DEP)	29
2.1.8.4.6. Fentermin(PHEN)/Topiramet(TPM).....	29
2.1.8.4.7. Naltrekson/Bupropion	29
2.1.8.5.Cerrahi Tedavi	32
2.2.Adipositokinler	32
2.2.1.Vaspin.....	34
2.3.Galanin	35
3.GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1.Çalışma Dizaynı ve Hastalar	37
3.2.Çalışma Dışlama ve Kabul Kriterleri	37
3.3.Laboratuvar Analiz.....	38
3.4. İstatistik Analiz.....	39
4.BULGULAR.....	40
4.1.Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	40
4.2.Grupların Biyokimyasal ve Hormonal Veriler Açısından Karşılaştırılması ...	40
4.3.Grupların Galanin ve Vaspin Açısından Karşılaştırılması	44
4.4. Korelasyon Analizi.....	45
5.TARTIŞMA	49
6.SONUÇLAR	62
7. KAYNAKLAR	63
8.TABLolar DİZİNİ.....	95
9. ŞEKİLLER DİZİNİ	96

10. EKLER DİZİNİ	97
11. EKLER.....	98
12. ÖZGEÇMİŞ	102



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADRB3	: β 3-adrenerjik reseptör
ADNKS	: Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi
ALT	: Alanin aminotransferaz
APG	: Açlık plazma glukozu
Ark.	: Arkadaşları
ASP	: Açılasyon stimülan protein
AST	: Aspartat aminotransferaz
BAT	: Brown adipose tissue(Kahverengi yağ dokusu)
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BİA	: Biyoelektriksel impedans ölçümü
BKO	: Bel-kalça oranı
BMP	: Kemik morfojenik protein
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan üre azotu
Ca	: Kalsiyum
CKK	: Kolesistokinin
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
CRP	: C-reaktif protein
CTRP	: Dolaşımdaki C1q/ TNF ilişkili protein
DEP	: Dietilpropion
DEXA	: Dual enerji x-ray absorbsiyon
DGAT1	: Diaçilgliserol açıltransferaz 1
DKK	: Deri kıvrım kalınlığı
DM	: Diyabetes mellitus
DPP	: Dipeptidil peptidaz
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECLİA	: Enzim kemilüminesan immünoassay
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EGIR	: European Group for the Study of Insulin Resistance
EMA	: European Medicinal Agency

ENPP	: Ekonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1
FDA	: Food and Drug Administration
FGFR	: Fibroblast büyüme faktörü reseptörü1
GABA	: Gaba glutamik asit
GAL	: Galanin
GALP	: Galanin like peptit
GalR	: Galanin reseptörü
GBD	: Global Burden of Disease
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
GH	: Büyüme hormonu (Growth hormon)
GLP-1	: Glukagon like(benzeri) peptit-1
GMAP	: Galanin message associated peptit
GÖRH	: Gastroözefajial reflü hastalığı
HbA1C	: Hemoglobin A1C
HDL	: High density lipoprotein (Yüksek dansiteli lipoprotein)
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü
HL	: Hiperlipidemi
HOMA-IR	: İnsülin direnci indeksi
uHPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
HT	: Hipertansiyon
5HT-2C	: Seratonin tip 2C
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IR	: İnsülin direnci
K	: Potasyum
KSÜ	: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
LCT	: Laktaz
LDL	: Low density lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)
LEP/LEPR	: Leptin/leptin reseptörü
MAO	: Monoamin oksidaz
MeTAP2	: Methionin aminopeptidaz
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein -1
MC4R	: Melanokortin 4 reseptörü

MR	: Manyetik rezonans
α-MSH	: α -melanosit stimüle edici hormon
MTNR1B	: Melatonin reseptör 1 B
Na	: Sodyum
NAYKH	: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NCD-RisC	: NCD Risk Factor Collaboration
NE	: Norepinefrin
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey(Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasından)
NPY	: Nöropeptid Y
OECD	: Organisation for Economic Co-operation and Development(Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü)
25(OH)VİT D	: 25 Hidroksi Vitamin D
OSAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PCSK1	: Proprotein konvertaz subtilisin kexin 1
PHEN	: Fentermin
PKOS	: Polikistik over sendromu
PLGF	: Plasental büyüme faktörü
POMC	: Proopiomelanokortin hücreleri
PYY	: Peptit YY
RAAS	: Renin-anjiotensin-aldesteron sistemi
RBP-4	: Retinol bağlayıcı protein-4
SAT	: Subkutanöz adipöz doku
SC	: Subkutan
SIRT1	: Sirtuin 1
SNRI	: Serotonin Norepinefrin Reuptake İnhibitörü
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SSRI	: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü
sT4	: Serbest Tetrayodotronin
SVO	: Serebrovasküler Olay
TEKHARF	: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TEMED	: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği

TG	: Trigliserit
TLR4	: Toll like reseptör 4
TNF-ALFA	: Tümör nekrozis faktör alfa
TOHTA	: Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması
TPM	: Topiramet
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TUIK	: Türkiye İstatistik Kurumu
TURDEP-1	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-1
USG	: Ultrasonografi
VAT	: Visseral adipoz doku
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi
VLDL	: Very low density lipoprotein (çok düşük dansiteli lipoprotein)
WAT	: White adipose tissue(Beyaz yağ dokusu)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, vücudun ihtiyaç duyduğundan fazla enerji alımı nedeni ile fazla enerjinin aşırı yağ depolanması sonucu gelişen metabolik bir sağlık problemidir. Obezitenin tanım ve sınıflandırılması vücut kütle indeksi (VKİ)=ağırlık (kg)/boy(m²) dayanarak hesaplanır. VKİ 30' un üzeri obezite olarak tanımlanır. Obezite tüm dünyada sıklığı giderek artan önlenebilir ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alan multifaktöryel bir sağlık problemidir. Obezite başta insülin direncine (IR) yol açarak prediyabet (Pre-DM) ve tip 2 diyabet (DM) gelişiminde rol oynar. Ayrıca hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), polikistik over sendromu (PKOS), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), gastroözefajial reflü hastalığı (GÖRH), osteoartroz ve depresyon gibi hastalıklara da yol açmaktadır. Obezitenin bu kadar geniş bir hastalık tablosuna yol açması sağlık harcamalarını arttırmaktadır. Bu yüzden obezitenin tedavisi hem hastalıkların önlenmesi hem de sağlık harcamalarının azaltılması için çok önemlidir (1).

Obezitenin gelişiminde enerji homeostazının bozulması önemlidir. Özellikle genetik faktörlerin üzerine sedanter yaşam tarzı, yoğun beslenme, fiziksel egzersizlerin azalması, uyku düzenindeki bozulmalar gibi çevresel faktörlerin eklenmesi ile enerji homeostazı bozulur. Fazla enerji adipoz doku olarak vücudumuzda depolanır, bu da adipoz dokuda hipertrofiye, hiperplaziye yol açarak obezite gelişimine neden olur. Yağ dokusunun yapısındaki bu değişiklikler adipositokinlerin salgılanmasında da dengesizliklere yol açar (2).

Adipoz doku, hücrelerin içerdiği lipid damlacıklarına göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) yağ dokusu olarak sınıflandırılır. Kahverengi yağ dokusu enerji harcanması ve ısı regülasyonundan sorumludur. Beyaz yağ dokusu ise enerji depolanmasından ve adipokin denilen hormonların sentezinde sorumludur (3,4). Adipoz doku görüldüğü üzere sadece lipid deposu değildir, ayrıca adipokin veya adipositokinler olarak tanımlanan çeşitli biyoaktif maddelerin sentez ve sekresyonundan sorumlu bir endokrin organdır. Günümüzde adipöz doku disfonksiyonu adipokinlerin anormal yapımı ile karakterize, obezite arasında patofizyolojik bir bağ olduğunu göstermektedir (5). Bu durumla ilgili çeşitli adipokinlerin patogenezdaki rolü son zamanlarda çokça araştırılmaktadır.

Vaspin, visseral ve kutanöz yağ dokusundan sekrete edilen, serin proteaz inhibitör ailesinden bir adipositokindir (6). Vaspinin salınımı sirkadiyan ritim şeklindedir. Yapılan çalışmalarda, serum vaspin konsantrasyonlarının yemek öncesinde seviyesinin yükseldiği ve yemek sonrasında ise azalma gösterdiği izlenmiştir. Serum vaspin konsantrasyonlarının salınım ritmi, glukoz ve insülinin tam tersidir. Postprandiyal dönemde bu azalmanın enerji alımından dolayı veya artan plazma insülin ve glukoz konsantrasyonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir (7). Obez ve sağlıklı gönülleri içeren bir çalışmada obezite ile serum vaspin konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (8). Obezite derecesini yansıtan VKİ, vücuttaki yağ yüzdesi ve bel çevresi gibi ölçütlerin serum vaspin düzeyleri ile pozitif korelasyon görüldüğü saptanmıştır (9). Bir çalışmada ise morbid obez hastalarında mezenterik yağ dokusundaki vaspin protein düzeylerinin insülin direnci indeksi ve kan hemoglobin A1C (HbA1c) düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca DM tanısı olanlarda olmayanlara oranla 3 kat daha fazla mezenterik yağ doku vaspin konsantrasyonları saptanmıştır. DM ve pre-DM tanısı olanlarda olmayanlara göre daha yüksek vaspin konsantrasyonları görülmüştür (8,10).

Galanin (GAL) tek zincirli 29 aminoasitten oluşan bir peptit olup bağırsak, pankreas, hipotalamus, hipofiz, adrenal medulla ve plasenta gibi organlarda bulunur (11). GAL etkisini G proteinine bağlı reseptör süper ailesinden 3 reseptör alt tipi ile gösterir. Galaninin insan vücudunda öğrenme, hafıza, bağımlılık, iştah, duygudurum gibi nörolojik, endokrinolojik ve metabolik süreçlerde rol oynadığı saptanmıştır (12). Bir çalışmada sıçanlarda hipotalamustaki paraventriküler çekirdeğe GAL uygulaması sonrası noradrenalin salgılanmasının arttığı ve bunun da sempatik çıkışı artırarak besin alımını uyardığı gözlemlenmiştir (13). Son verilerde, GAL peptidinin pankreastan insülin salgılanmasında ve ayrıca insülin duyarlılığı artırıcı etki gösterdiği saptanmıştır. Bu yüzden GAL, diyabet ve insülin direnci ile ilişkilidir. Obez ve diyabetik hastalarda GAL düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (14). Ayrıca gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanısı konulan gebelerde yüksek galanin düzeyleri saptanmış olup plazma glukoz ve VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (15). Başka bir çalışmada galaninin GDM taraması için yeni bir belirteç kullanabileceği yönünde bize yeni bilgiler sunulmuştur (16).

Serumdaki vaspin ve galanin düzeylerinin obezite patogenizindeki rolünü araştıran çalışma sayısı azdır. Bu nedenle biz de bu çalışmamızda ek hastalığı olmayan

obez bireylerde, serum galanin ve vaspin düzeylerini sağlıklı normal kilolu bireylerle karşılaştıarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1.Tanımı

Obezite Latince “obezus” kelimesinden türeyen bir kavramdır ve iyi beslenmiş anlamına gelir. Obezite tüm dünyada sıklığı giderek artan önlenabilir ölüm nedenleri arasında yer alan ve yüksek enerji alımına bağlı aşırı yağ birimi ile karakterize multifaktöriyel metabolik bir sağlık problemidir. Genetik faktörlerin üzerine çevresel faktörleri eklenmesi ile beraber enerji dengesizliği sonucu oluşan fazla enerjinin yağ olarak depolanması sonucu oluşur (1). Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından en basit tanımıyla obezite vücutta anormal yağ birikimidir (17). Obezitenin tanımlanması ve sınıflandırılması VKİ’ne göre yapılır. VKİ 30 un üzerinde ise obezite olarak kabul edilir. Obezitenin sınıflandırılması Tablo 1 de gösterilmiştir (1, 18).

Tablo 1.Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması (1,18).

Gruplar	Yetişkin
Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,99
Fazla kilolu	25-29,99
Obez	≥ 30
Hafif obez	30-34,99
Orta dereceli obez	35-39,99
Morbid obez	40-49,99
Süper obez	≥ 50

Beden kütlesi tüm vücuttaki dokuların toplam ağırlığını bize yansıtırken, vücut yağ ölçümü ise vücudumuzdaki yağlı ve yağsız kütleyi bize gösterir. Yağsız kütleyi kas, kemik, doku ve organlar oluşturur. Obezitenin tanımlanmasında birçok faktör göz önüne alındığında vücut ağırlığı ölçümü, vücut yağ ölçümünden daha değerli değildir (19,20). Erkekler için vücut yağ oranı %12-20 iken kadınlar için bu değer %20-30 dur. Tablo 2 de beyaz ırk için obez ve normal olarak tanımlanmış vücut yağ oranları gösterilmiştir (21). Ancak vücudun yağ yüzdesi etnik kökene, cinsiyete ve yaşa göre

değişir. Herhangi bir VKİ' de kadınlar erkeklere göre %12 daha fazla vücut yağı barındırır ve toplam ağırlık aynı kalsa bile yağ yüzdesi yaşla beraber artar (22). Bunlar göz önüne alındığında obezitenin tanım ve sınıflandırmasında halen en çok VKİ ölçümü kullanılır (18).

Tablo 2. Beyaz Irk İçin Yaş ve Cinsiyete göre Dağılmış Vücut Yağ Oranları (21).

Yaş	20-40	40-60	60-80
Erkek normal	%8-20	%11-22	%13-25
Erkek obez	>%25	>%28	>%30
Kadın normal	%21-33	%23-34	%24-36
Kadın obez	>%39	>%40	>%42

2.1.2.Tarihçe:

Obezitenin tarihsel süreçteki gelişiminde günümüzdeki toplum algısı ile 20. yüzyıldan önceki toplum algısı neredeyse birbirine zıt düşmekteydi. Günümüzdeki obezite algısı; irade zayıflığı, kötü hayat tarzı seçimleri ile ilişkilendirilmektedir. Geçmişte ise kıtlık ön planda olduğu için obezite daha çok hastalıktan öte besinleri depo etmek için bir mekanizma olarak görülüyordu (23). 1911 ve 1935 yılları arasında fazla kilolu bireylerde artan erken ölüm arasında bir bağlantı olduğunu ortaya çıkaran bir çalışma yayımlandı (24). Obezite günümüzde hem fiziksel hem psikolojik olarak birçok hastalığa yol açan istenmeyen bir durum olarak kabul edilmektedir (23).

2.1.3.Epidemiyoloji:

Tüm dünyada sıklığı giderek artan obezite artık bir epidemi haline gelmiştir (25). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sosyal ve kültürel değişimlerin hızlı olması; küresel obezite prevalansını artırmaktadır (26-28). Çok düşük ve orta gelirli ülkelerde bir yandan yetersiz beslenmeye bağlı zayıflık ve bulaşıcı hastalıklar görülürken bir yandan da özellikle kentsel alanlarda daha fazla olmak üzere obezite ve aşırı kilo alımı ve risk faktörleri ile uğraşılmaktadır (29).

2015 yılında Küresel Hastalık yükü (Global Burden of Disease: GBD) Obezite İş Birliği Grubunun obezite raporuna göre dünya genelinde yetişkinlerde 604 milyon obezden oluştuğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre obezite sıklığı 1980 senesinden

itibaren hemen hemen tüm ülkelerde artmış ve 70 ülkede obezite sıklığının iki katına çıktığı izlenmiştir (30).

Amerika birleşik devletlerinde (ABD) de yetişkin nüfusun üçte biri fazla kilolu ve diğer üçte birinde obezite mevcuttur (29). Ayrıca ABD de obeziteye bağlı sağlık harcamalarının maliyeti yıllık 190 milyar dolara dayanmıştır (31). ABD de obezite prevalansı ile ilgili yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasından (National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES) elde edilen verilere göre yaşa göre düzeltilmiş obezite prevalansı %22,9 dan %39,6 ya kadar yükselmiştir. Ayrıca morbid obezlerin oranı 2007-2016 yılları arasında %5,7den %7,7 ye yükselmiştir (32). Obezite prevalansının ABD de 2030 yılına kadar %44 lere kadar çıkacağı tahmin edilmektedir (33).

Avrupada yapılan çalışmaların karşılaştırmalı sonuçlarına göre obezite prevalansının en yüksek olduğu Litvanyada obezite prevalansı erkeklerde %45, kadınlarda %22; obezite prevalansının en az olduğu İsveçte ise obezite prevalansı erkeklerde %7, kadınlarda %9 olarak saptanmıştır. Avrupa totalinde ise bu rakamlar erkeklerde %15 kadınlarda %20 olarak görülmüştür (34).

Türkiyede obezite ile ilgili çalışmalardan biri olan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) 1997-1998 yıllarında 20 yaş üstü 24788 kişi ile yapılmış olup elde edilen verilere göre obezite prevalansının kadınlarda %32,9, erkeklerde %13,2 genel popülasyonda ise %22,3 olduğu görülmüştür (35). Ayrıca bu çalışmada obezite sıklığının en fazla 30'lu yaşlarda artış gösterdiği ve 45-60 arasında pik yaptığı görülmüştür (36).

TURDEP-I çalışmasından 12 sene sonra 26500 bireyin katılımı ile yapılan TURDEP-II çalışmasından elde edilen verilere göre obezite prevalansının kadınlarda %44, erkeklerde %27 ve genel popülasyonda ise %35 olarak saptanmıştır. Ayrıca elde edilen verilere göre bölgesel olarak obezite sıklığının en düşük olduğu yer Doğu Anadolu olduğu görülmüş, diğer bölgelerde sonuçların birbirine yakın olduğu izlenmiştir. İl bazında ise 15 il içinde obezitenin fazla olduğu il Adana ve en az olduğu il Erzurumdur (37).

Türkiyede obeziteli bireylerde yapılmış 2 büyük çalışma olan TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmalarından elde edilen verilere göre son 12 yılda obezite sıklığı erkeklerde %107 kadınlarda ise %34 artmıştır. TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmalarında yaş ve cinsiyete göre obezite dağılımı şekil 1' de ve VKİ'ye göre grupların dağılımı da şekil 2' de gösterilmiştir (38, 39).

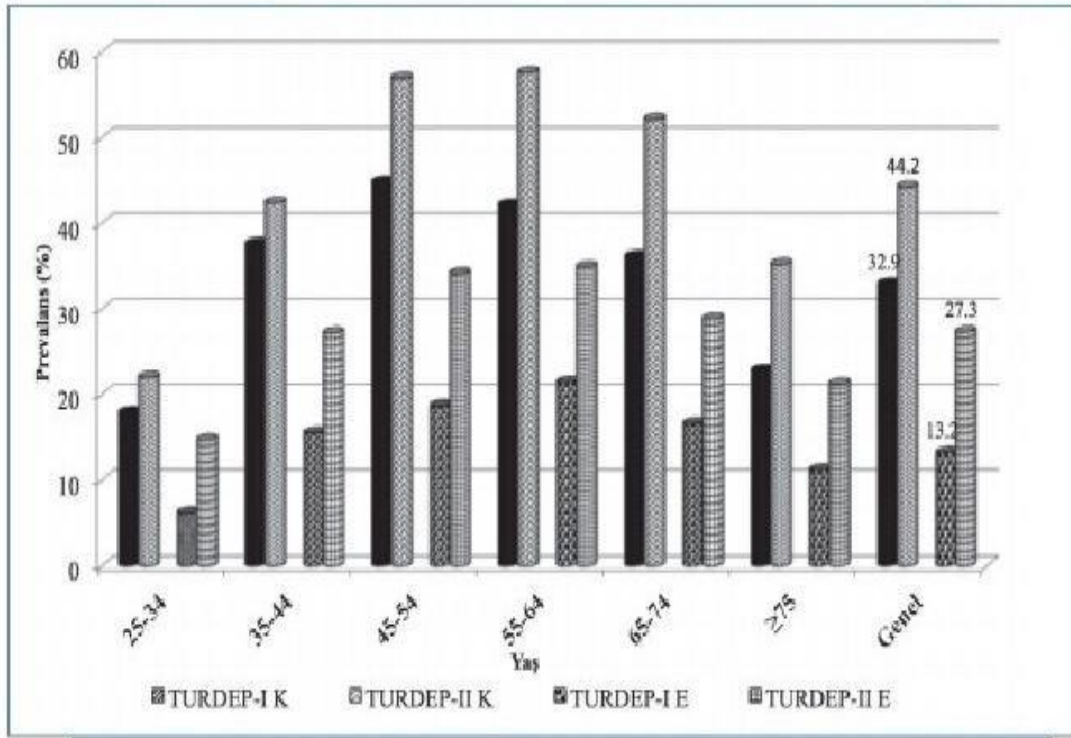
TURDEP-II obezite rakamları, TUIK(Türkiye İstatistik Kurumu) 2016 yılı Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi(ADNKS) cinsiyet ve yaş dağılımına göre baz alındığında ülkemizde yetişkinlerde obezite prevalansının kadınlarda %35 erkeklerde %23,9 olması gerektiğini ve obez birey sayısının 16 milyona yaklaştığını göstermektedir (36, 40, 41).

Türkiyede obezite prevalansı ile ilgili yapılan diğer çalışmalar Türkiye Obezite ve Hipertansiyon taraması (TOHTA) ve Türk Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmalarıdır. TOHTA verilerine göre kadınlarda obezite prevalansı %36 erkeklerde ise %21,5 tur. TEK HARF verilerine göre 2000 senesinde kadınlarda obezite prevalansı%43, erkeklerde %21,1; 2003 senesinde ise kadınlarda %44,2 erkeklerde %25,2 dir (42).

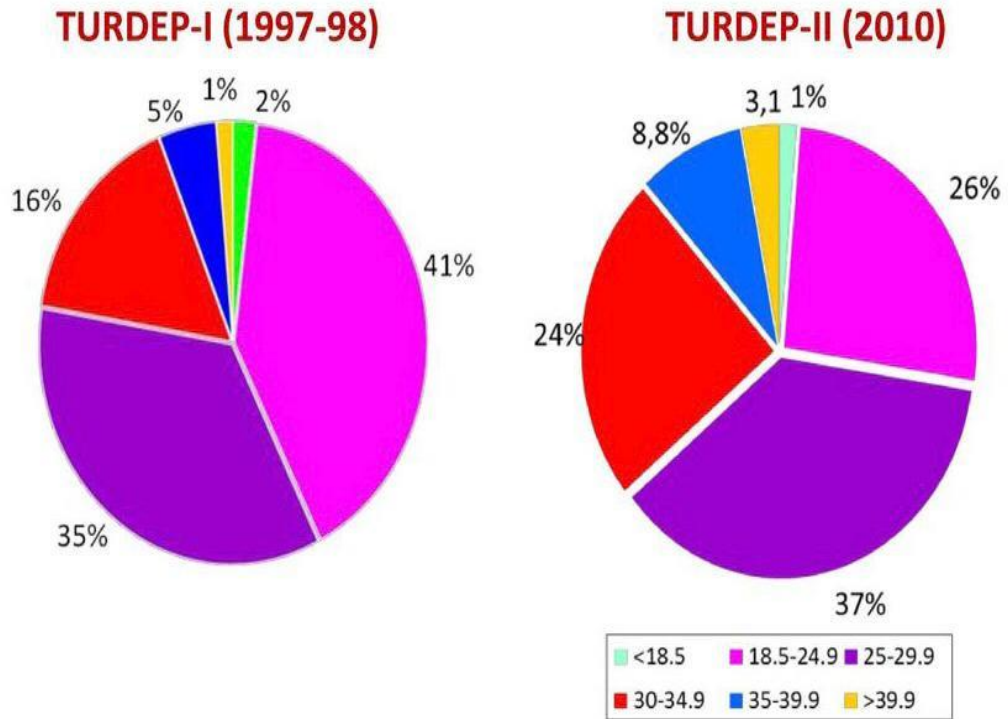
DSÖ 2016 yılında Türkiyede 16 milyon obez birey bulunduğunu ve Türkiye'nin Avrupada obezitenin en sık görüldüğü ülke olduğunu bildirmiştir. 2017 Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) raporuna göre 2015 yılında 20-79 yaş erişkin nüfusta 34 ülkenin obezite ve fazla kiloluk prevalansı sırasıyla %19,4 ve %34,5 iken Türkiye’de bu rakamlar %22,3 ve %33,2 olduğu bildirilmiştir (43).

Tablo 3. TC Sağlık Bakanlığı 2015 Verilerine göre Türkiyede Obezitenin Bölgesel Dağılımı.

Orta Anadolu	32,9	Ege	28,0
Kuzey Anadolu	23,5	Batı Marmara	30,7
Ortadoğu Anadolu	20,5	Doğu Marmara	30,6
Güneydoğu Anadolu	22,9	Akdeniz	30,1
Doğu Karadeniz	33,1	Batı Anadolu	33,0
Batı karadeniz	31,3	İstanbul	33,0



Şekil 1. TURDEP-I ve TURDEP-II de Yaş ve Cinsiyete göre Obezite Prevalansı (38, 39).



Şekil 2. TURDEP-I ve TURDEP-II Çalışmalarında VKİ Gruplarının Dağılımı (38, 39).

2.1.4. Patogenezi:

Obezitenin gelişiminde, genetik ve çevresel faktörlerin birbirini etkilemesi sonucu oluşan enerji homeostazının bozulması rol oynar. Özellikle genetik faktörlerin üzerine sedanter yaşam tarzı, yoğun beslenme, fiziksel egzersizlerin azalması, uyku düzenindeki bozulmalar gibi çevresel faktörlerin eklenmesi ile enerji homeostazı bozulur. Fazla enerji adipoz doku olarak vücudumuzda depolanır, bu da adipoz dokuda hipertrofiye, hiperplaziye yol açarak obezite gelişimine neden olur. Yağ dokusunun yapısındaki bu değişiklikler adipositokinin salgılanmasında da dengesizliklere yol açar (2, 44, 45)

Obezitenin genetik zemini ile ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen veriler obezite ile ilgili 140 dan fazla genetik kromozomal bölge tanımlanmıştır. Bu durum obezitenin gelişiminde genetik bir yatkınlık olduğunu göstermektedir (46). Obezite gelişiminde yaygın olarak kabul edilen önemli görüşlerden biri de çevre ve yaşam tarzı değişikliklerinin genetik zemin ile etkileşimidir. Çevresel etkenler ve karbonhidrattan zengin beslenme genler üzerinde etkileşime yol açarak obezite gelişiminde risk artışına yol açtığı gösterilmiştir. Görüldüğü üzere bu epigenetik mekanizmalar genomda değişikliklere yol açarak obezite patogenezinde rol oynamaktadır (47). Obezite ile epigenetik mekanizmalar arasında ilişkiyi açıklamak için birkaç hipotez ortaya koyulmuştur. Bu hipotezlerde bir tanesi 'Tutumlu' gen hipotezi insanların evrimsel gelişimi sırasında enerji alımı ve yakıt verimliliğini teşvik eden genlerin, enerji tüketimini teşvik eden genler yerine seçilmesidir (48).

Obeziteyle bağlantısı olduğu bilinen en önemli genler arasında PCSK1 (proprotein konvertaz subtilisin kexin 1), ADRB3 (β 3-adrenerjik reseptör), TLR4 (toll like reseptör 4), MC4R (melanokortin 4 reseptörü), BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör), LCT (laktaz), MTNR1B (melatonin reseptör 1 B), ENPP1 (ekonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1), ve LEP/LEPR (leptin/leptin reseptörü) ve FGFR1 (fibroblast büyüme faktörü reseptör 1) olduğu gösterilmiştir (2, 49).

Adipoz doku, hücrelerin içerdiği lipid damlacıklarına göre beyaz (uniloküler, WAT) ve kahverengi (multiloküler, BAT) yağ dokusu olarak sınıflandırılır. Kahverengi yağ dokusunu enerji harcanması ve ısı regülasyonundan, beyaz yağ dokusu ise enerji depolanmasından ve adipokin denilen hormonların sentezinde sorumludur (3, 4). Vücudumuza gereğinden fazla aldığımız enerjiyle sekonder BAT aktivitesi artarken; WAT ise aşırı besin yükünü depolamak için aşırı bir genişlemeye uğrar (50, 51). Bu

değişim adipoz dokuda hipertrofi ve hiperplazi şeklinde kendini gösterir (52). Yağ dokusunda hipertrofi ve hiperplazik değişimlerin gerçekleşebilmesi için önceden var olan kan damarlarının anjiogeneze uğraması gerekir. Anjiogenezin gerçekleşmesi için adipositlerden vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2), hepatosit büyüme faktörü (HGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), plasental büyüme faktörü (PLGF), epidermal büyüme faktörü (EGF),leptin gibi birçok anjiogenik faktörler üretilir (53).Hipertrofiye uğrayan adipositlerden ayrıca tümör nekrozis faktör alfa (TNF-ALFA), C-reaktif protein (CRP), IL-6, IL-8, monosit kemoatraktan protein -1 (MCP-1) gibi proinflamatuvar sitokin salınımı da oluşur (54). Bu salınan mediyatörler yağ dokusunda meydana gelen inflamasyon sonrası salınan ve metabolik komplikasyonlara ve insülin direncine yol açan ürünlerdir. Görüldüğü üzere obezite adipokin ve bazı inflamatuvar mediyatörlerin anormal salınımı ile karakterize sistemik bir inflamasyon durumudur (55).

Beyin vücut ağırlığının temel düzenleyicisidir. Çevresel uyaranlar afferent sinirler aracılığı ile beyinde yemek yeme ile ilgili alanlara iletilir ve burada işlenir. Bu alanlar ventromedial hipotalamus, lateral hipotalamus, amigdala, arkuat nükleus ve nükleus traktus solitarius tur. Bu alanlardan lateral hipotalamus iştah merkezi, ventromedial hipotalamus tokluk merkezi olarak kabul edilmektedir (56).

Vücudumuza gıda alımı barsaklardan salınan hormonların merkezi sinir sisteminde iştah düzenleyici merkezlerine gönderdiği sinyaller tarafından düzenlenir. Oroksejenik hormonların (ghrelin) artması ve anoreksijenik hormonların (leptin, kolesistokinin (CKK), glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1), peptit YY(PYY)) azalması sonucunda hızla kilo alımı görülür (57, 58).

Tablo 4. Açlık ve Tokluk Merkezini Etkileyen Faktörler(59).

Öroksijenik (yemek yemeyi artıran) faktörler	
PERİFERİK	SANTRAL
Gonadlar .Progesteron Mide .Ghrelin	Galanin Nöropeptit Y Beta endorfin Agouti-related peptit Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
Anoroksijenik (yemek yemeyi azaltan) faktörler	
PERİFERİK	SANTRAL
Gastrointestinal sistem .Pankreatik polipeptit .Glukogon benzeri peptit-1 (GLP-1) .Kolesistokinin (CKK) Yağ dokusu .Adiposin, leptin, satiesin, obestatin Gonadlar .Östrojen	Serotonin Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) Noradrenalin Melanosit stimule edici hormon Dopamin

Obezite gelişiminde intestinal mikrobiyatada önemli etkisi vardır. Yapılan çalışmalarda barsak mikrobiyomunun diyetteki enerji alımını artırabileceği ve "obez mikrobiyomun", "zayıf mikrobiyomdan" daha fazla enerji alımına yol açabileceği daha fazla vücutta yağlanmasına neden olabileceği gösterilmiştir (60, 61).

2.1.5.Etyoloji

Obezite nedenleri sekonder ve eksojen obezite olmak üzere 2 gruba ayrılır. Eksojen obezite vücuda alınan enerjinin harcanandan fazla olması nedeni ile oluşur.Sekonder obezite ise genetik nedenler,nörolojik problemler,endokrinolojik hastalıklar,kilo alımına neden ilaçların kullanımından kaynaklanır (62). Obeziteye neden olan patolojiler tablo 5’ te özetlenmiştir (63-66).

Fiziksel inaktivitenin obezitenin başlanmasında %67,5 gibi önemli bir oranda etkili olduğu görülmüştür (67). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda erkeklerde sedanter hayat tarzının kilo alımında en önemli faktörlerden biri olduğu ortaya konulmuştur (68). Kalorisi yüksek besinler, şekerli içecekler, büyük porsiyonlu hazır

gıdalar obezite gelişime neden olmaktadır. Özellikle diyetteki yağ ve şeker oranının yüksek olması obezite ile doğrudan ilişkisi olduğu gösterilmiştir (69). Ayrıca gece yemek yeme, aşırı yemek yeme gibi beslenme problemlerinin ve sigarayı bırakmanın da obezite gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (70-72).

Obezitenin gelişiminde genetik zemin çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda ailede hem anne hem babada obezite varsa çocuklarda obezite gelişme riskinin %80 lere çıktığı görülmüştür. Ancak bu durumun direkt genetik sebeple değil aynı zamanda benzer aile içi beslenme alışkanlığı ile de bağlantılı olduğu saptanmıştır (73). Obeziteyle bağlantısı olan genler direkt etki kilo artışına yol açmazlar. Genetik zemini olan bireyler kilo artışına yol açabilecek çevresel bir ortamla karşılaştıklarında diğer bireylere oranla daha fazla kilo alma riskine sahiptirler (74). Genç yaşta başlayan obezite durumunda mutlaka genetik hastalıklar düşünülmelidir (75).

Obezite etyolojisinde rol oynayan faktörlerden biri de nöroendokrin bozukluklardır (64, 67). Obeziteye yol açan en önemli endokrin problemler hipotiroidi, cushing sendromu, PCOS ve büyüme hormonu (GH: Growth hormon) eksikliğidir. Hipotalamusun ventromedial bölgesinin maligniteleri, travmaları ve inflamatuvar hastalıkları aşırı yemek yemeye ve buna sekonder obeziteye neden olmaktadır (64).

İlaç kullanırken göz ardı edilmemesi gereken en önemli konulardan biri kilo alımıdır. İştah artışına yol açarak obeziteye neden olabilirler. Obeziteye neden olan ilaçlar tablo 6' da özetlenmiştir (66, 76).

Tablo 5. Obezite Nedenleri(63-66).

Çevresel nedenler	Hareketsizlik Sosyakültürel yaşam ve gelenekler Gıda fazlalığı Eğitimsizlik Gebelik
Hipotalamik nedenler	Fröhlich sendromu Kleine-Levin Sendromu Maligniteler Travma İnfiltratif hastalıklar
Genetik nedenler	Prader-Willi Sendromu Rothmund Sendromu Alström Sendromu Albright herediter osteodistrofi Carpenter Sendromu Down Sendromu Laurence-Moon Bield Sndromu Beckwith-Wiederman Borseson-Forssmann-Lehmann Sendromu
Endokrinolojik nedenler	Cushing Sendromu Hipotiroidi İnsülinoma ve Hiperinsülinizm Hipotaloma-hipofizer cücelik Erkek hipogonadizmi Stein-Leventhal Sendromu Menopoz sonrası obezite
İyatrojenik	İlaçlar Hipotalamik cerrahi

Tablo 6. Obeziteye Neden Olan İlaçlar (66, 76).

Antidepresan ilaçlar	MAO (Monoamin oksidaz) inhibitörleri, Trisiklik antidepresanlar, lityum
Antikonvülzan ilaçlar	Karbamazepin, valproat
Antipsikotik ilaçlar	Bütün alt grupları
Antimigren ve antihistaminik	Pizotifen, kriptohseptadin, flunarizin
Antidiyabetik ilaçlar	Glitazonlar, insülin, sülfonilüreler
Seks hormonları	Tamoksifen, östrojen (yüksek dozlar), megestrol asetat
Glukokortikoid	Tedavi dozlarında
Betablokörler	Spesifik değil: propranolol
Diğer	Neoplastik ajanlardan bazıları

2.1.6. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar ve Komplikasyonlar

Obezite ek kronik birçok hastalığa yol açan önemli bir sağlık problemidir. Her yıl obezite ve obezitenin yol açtığı kronik hastalıklar nedeni ile 300.000 kişi hayatını kaybetmektedir. (36, 76). Obezite endokrin, kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal sistem gibi birçok sistemi etkileyerek patolojik sonuçlara yol açmaktadır (78).

Kardiyovasküler hastalıklar

Obezli bireylerde mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (79). Diyabet ve hipertansiyon gibi obeziteye eşlik eden birçok hastalık esasen kardiyovasküler problemler nedeni ile erken ölüme yol açmaktadır (80). Obezite, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörüdür (81, 82). Obezite kişide oluşturduğu artmış yağ dokusu, dislipidemi ve insülin direnci ile kardiyovasküler hastalıkların gelişimine yol açar (83). İlk başlarda obez bireylerde kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde sadece kolesterol ve trigliserit birikimleri düşünülürken şu anda inflamatuvar bir sürecin rol aynadığı görülmektedir (84). Abdominal obezite kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi açısından daha risklidir. Abdominal obezite

teşhisi konabilmesi için visseral adipoz dokudaki artışın gösterilmesi gerekir. Direkt ölçüm yöntemleri bu artış gösterilebilmekle beraber pratikte en çok bel çevresi ölçümü kullanılmaktadır. Bel çevresinde 12 cm lik bir genişleme kardiyovasküler riskte %34 lük bir artışa yol açar (85). Obezite ile birliktelik gösteren kardiyovasküler problemler; derin ven trombozu gibi venöz sistemde olan tromboembolik olaylar, kalbin sol ventrükül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulma ve buna bağlı kalp yetmezliği, sistemik ve pulmoner hipertansiyon, inme, aritmi örnek olarak verilebilir (86). İnme ile kilo artışı arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (87, 88). Hatta bir çalışmada VKİ 'deki artış ile beraber total inme riskinin DM, HT ve dislipidemiden bağımsız olarak arttırdığı gösterilmiştir (89).

Hipertansiyon

Obez bireylerde hipertansiyon patofizyolojisinde birçok sistem rol oynar. Bu sistemlerden en önemlileri renin-anjiotensin-aldesteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu, sempatik sinir sisteminde aktivasyonda artış olması ve insülin direncinin varlığıdır (90). Yağdan ve karbonhidrattan zengin beslenme, aşırı gıda alımı sempatik sinir sisteminde stimülasyona yol açmakta ve katekolamin sekresyonunu arttırmaktadır. Katekolaminlerdeki bu artış doğrudan kan basıncında ve nabızda artmaya yol açar (91). Ayrıca obez bireylerde psikososyal stresin ve sedanter yaşamın hipertansiyona yol açtığını gösteren çalışmalar vardır (92). Kilo artışı ile beraber tansiyonda yükselme, kilo vermede tansiyon da düzelme pek çok çalışma ile gösterilmiştir (93).

Dislipidemi

Obezitenin lipid metabolizması üzerinde pek çok olumsuz etkisi bulunmaktadır. Bunlar; plazma kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), triglisert (TG) düzeylerinde yükselme ve HDL düzeylerinde düşme şeklinde sıralanabilir (94). Bunların gelişiminden temel sorumlu olay lipoliz yoluyla adipoz dokusundan fazla salınan serbest yağ asitleridir. Artan yağ asitleri iskelet kası ve adipoz dokudaki lipoprotein lipazın aktivitesini azaltarak VLDL yapımını artırır. VLDL nin artması ise şilomikronların lipolizini azaltır bunun sonucu olarakta trigiliserit seviyesi artar, trigiseritten zengin kolesterol esterlerin yapımı artar ve HDL düzeyi azalır (95).

Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci, Tip 2 DM

Obez bireylerde kilo artımı ilerledikçe metabolik sendrom gelişme riski artar (96). İnsülin direnci ile başlayan süreç metabolik sendrom, prediyabet ve tip2 DM şeklinde

ilerleme gösterir (97). TURDEP çalışmasında elde edilen verilere göre tip2 DM vakalarının %25 inde obezite saptanmıştır (36). Kilo artışı ile tip2 DM gelişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon vardır (98).

Gastrointestinal problemler

Obez bireylerde intragastrik basınç artımı ve özefagus sfinkterinde gevşeme gelişimini artırır (99). Ayrıca obez hastalarda pankreatit gelişme riski ve safra taşı oluşum riski artmıştır. Özellikle trigliserit seviyelerinde yükselme ve adipoz dokuda gerçekleşen inflamasyon bu duruma yol açmaktadır (99, 100).

Kronik karaciğer rahatsızlıkları içinde en sık görüleni non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır. Karaciğer yağlanması siroza kadar ilerleyebilir (101,102). NAYKH oluşumunda obezite, insülin direnci ve dislipidemi sorumlu tutulmaktadır (103). Obezitede oluşan kronik inflamasyon sonucu salınan sitokinler karaciğer hücrelerinde fibrozise ve artan yağ dokusu da karaciğer hücrelerinde yağ birikimine yol açarak NAYKH ye yol açar (104).

Malignite

Obez hastalarda malignite görülme sıklığının arttığı ortaya konulmuştur. Obez kadınlarda meme, endometriyum ve safra kesesi maligniteleri; obez erkeklerde ise kolon, rektum ve prostat malignitelerinin sık görüldüğü bildirilmiştir (105). Fazla kilolu olgularda normal kilolu olgulara göre kolorektal kanser riskinin 1,5 kat arttığını gösteren iki büyük kohort çalışması vardır (106, 107). Postmenopozal kadınlarda kilo artışına sekonder meme kanseri riski artmaktadır. Bu risk hormon replasman tedavisi almayan postmenopozal kadınlarda daha çok belirgindir (108). Obez hastalarda yağ dokusundan salınan mediyatörlerin ve insülinin kanser hücrelerinde artışa yol açtığı görülmüştür (109). VKİ artıkça malignite riskinin arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (110).

İnfertilite

Kadınlarda obezite menstrüel bozukluklara, polikistik over sendromuna (PCOS), hirsutizme ve reproduktif disfonksiyona yol açarak infertilite gelişimine neden olur (111). PCOS 'lu obez kadınlarda kilo vermeyle beraber 6 ay içinde ovülasyonun %55-100 oranında geri döndüğünü tespit eden çalışmalar ortaya koyulmuştur (112). Obezite erkeklerde kilo artışı ile beraber serbest ve total testosteron düzeylerinde progresif düşüş ve periferik aromatisasyonla artmış östrojen seviyelerine bunlara sekonder

spermatogenezde azalmaya ve erektil disfonksiyonuna yol açarak infertiliye neden olur (113).

Obstrüktif uyku apne sendromu(OSAS)

OSAS uyku sırasında meydana gelen, temel problemin hipoksi olduğu tekrarlayan kısmi ve tam tıkanıkla seyreden bir hastalıktır. Uyku hali, boğularak uyanma, horlama, yorgunluk hissi gibi birçok belirtisi mevcuttur. Obezite bireylerde göğüs duvarında, karında, boyunda ve üst solunum yollarında yağ birikime yol açarak mekanik fonksiyon bozukluğuna ve OSAS a neden olur. Obezite OSAS için değiştirilebilir risk faktörüdür (114).

Osteoartrit

Yapılan birçok çalışmada obezite ve osteoartrit birlikteliği görülmüştür. Obezite osteoartrit gelişiminde en sık görülen risk faktörlerinden biridir. Obez bireylerde alt ekstremit eklemlerine olan basınç yükü eklemlerde harabiyete yol açar (115-118). Osteoartrit riski kadınlarda daha fazla olmakla beraber VKİ'deki artışla radyolojik ve klinik kötüleşmenin görüldüğü saptanmıştır(119,120). Osteoartritin yanı sıra obez bireylerde gut, topuk diken, osteoartroz da artar (121).

Obezite komorbid hastalıkları ile komplikasyonları tablo 7' de özetlenmiştir (65, 122, 123).

Tablo7.Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar ve Komplikasyonlar (65, 122, 123).

Kardiyovasküler Sistem	Hipertansiyon Derin ven trombozu Koroner arter hastalığı
Metabolik ve Endokrin Sistem	İnsülin direnci Metabolik sendrom Tip2 diyabetes mellitus(Tip2DM) Polikistik over sendromu(PCOS)
Solunum Sistemi	Dispne Obstrüktif uyku apne sendromu Primer alveolar hipoventilasyon
Nörolojik Sistem	Sinir sıkışması Siyatalji
Gastronintestinal Sistem	Nonalkolik hepatosteatoz Hiatal herni Kolerektal malignite Gastroözefajial reflü Safra taşları Hemoroid
Genitoüriner Sistem	Üriner sistem taşları Stres inkontinansı Fertilizasyonda azalma Cinsel ilişkide mekanik zorluklar Gebelik komplikasyonları
Kas ve Eklem Sistemi	Osteoartritis Gut Düz tabanlık
Psikososyal Sistem	Kendini beğenmeme Depresyon Anksiyete Toplumsal dışlanmışlık duygusu
Meme	Jinekomasti Meme malignitesi

2.1.7. Obezite değerdendirilmesinde kullanılan ölçümler ve tarama

2.1.7.1. Doğrudan ölçümler

Vücut yağının doğrudan ölçüm yöntemleri tablo 8’ de gösterilmiştir (124). Bunlardan en çok kullanılan ultrason (USG), manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT), biyoelektriksel impedans ölçümü (BIA), dual enerji x-ray absorpsiyon (DEXA) dan bahsedilecektir.

Tablo 8. Obezite Doğrudan Ölçüm Yöntemleri (124).

Sualtı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması
Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi
Toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması
Biyoelektriksel impedans ölçümü
Ultrason (USG)
Manyetik rezonans (MR)
Bilgisayarlı tomografi (BT)
Dual enerji x-ray absorpsiyon (DEXA)
Nöron aktivasyon tekniğı

USG de frekansı yüksek probe kullanımı ile normal kilolu ve obez bireylerin yağ ölçümünde güzel veriler elde edilebilir. USG ile elde edilen veriler deri kıvrım kalınlığı ölçümünde kullanılan denklemlere yerleştirilerek toral vücut yağı hesaplanabilir (125, 126).

BT total vücut yağ oranının belirlenmesinden çok abdominal ve intraabdominal yağ dağılımının saptanmasında kullanılır. Görüntü olarak yağ dokusu, organlar ve kas yapılarından daha farklı bir görüntü verir. Yağsız doku, yağ dokusu ve kemik arasında net bir ayrım sağlar (127, 128). BT nin dezavantajları ise maliyetinin yüksek olması ve radyasyon maruziyetine neden olmasıdır (129). Bu nedenle çocukluk çağı obezitesinde yağ doku miktarını saptamada kullanılmamaktadır (130).

Yağ dokusu MR da diğer yumuşak dokulara oranla daha kısa proton relaksasyon göstermesi ile ayrılır (131, 132). Radyasyon maruziyeti yoktur. Ancak pahalı ve uzun çekim süresi gerektirmektedir (126).

Biyoelektriksel impedans ölçümü (BİA) vücut yağ miktarının belirlenmesinde kullanılan ve elektrik geçirgenlik ölçümüne dayanan bir yöntemdir. Ölçüm yapılmadan önce ayakkabı ve çorap çıkartılarak eller ve ayaklar elektrotların olduğu yerlere yerleştirilir. Sonrasında düşük akımlı ve zayıf bir düz akım ($800 \mu A$; 50 KHz) verilerek impedans pletismografi ile tüm vücut geçirgenliği ölçülür (133, 134). Dokulara iletilen bu akım dokuya spesifik dirence göre voltajda azalma gösterir (135). Kemik ve adipoz doku direnci yüksek olup elektrik geçişi zor olurken, iskelet kası ve visseral dokular ise direnci düşük olup elektrik geçişi kolay olur. BIA güvenli, ucuz, basit pratik bir yöntemdir. Ayrıca bize iskelet kas kütlesi, yağsız doku kütlesi total vücut suyu, intaselüler ve ekstraselüler sıvı miktarı hakkında bize bilgi verir (66). BİA antropometrik ölçümlere göre görece pahalıdır. Dehidratasyon, ödem, efüzyon, diüretik kullanımı, diyaliz girme gibi durumlarda vücudumuzdaki suyun dağılımı anormal olacağı için BİA kullanımı kısıtlanır (136).

Dual enerji X-ray absorpsiyonu (DEXA) sıklıkla L2-L4 arasındaki abdominal bölgeyi çekerek intraabdominal ve deri altı yağ dokusunu ölçer. DEXA ölçümü ile taranan alanı kemik minerali, yağsız doku ve yağlı doku şeklinde ayırıştırır. Düşük radyasyon dozda olması önemli bir avantajıdır (137).

2.1.7.2. Dolaylı ölçümler

Boy, kilo ve vücut çapları ile ilgili ölçüler antropometri bilimi oluştururken; deri kıvrım kalınlığı ile ilgili ölçümler plikometri bilimini oluşturur (138, 139). Ekstremit ve gövdenin farklı yerlerindeki ölçümler daha çok yağ toplanma şekli hakkında bilgi ortaya koyarken toplam vücut yağının tahmin edilmesinde de kullanılır (140).

VKİ, obezite tanısında şu anda en sık kullanılan yöntemdir. Boy ve ağırlık ölçümlerinden faydalanarak kullanılan bir yöntemdir. $VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy(m)}^2$ dayanarak hesaplanır. VKİ i 30 un üzeri obezite olarak tanımlanır. VKİ ne göre sınıflama tablo 2.1. de verilmiştir (18). VKİ, vücut yağı hakkında bize bilgi verir ancak vücut yağını doğrudan ölçmez. Vücudun yağ yüzdesi etnik kökene, cisiyete ve yaşa göre değişir. Herhangi bir VKİ' de kadınlar erkeklere göre %12 daha fazla vücut yağı barındırır ve toplam ağırlık aynı kalsa bile yağ yüzdesi yaşla beraber artar (22).

Deri kıvrım kalınlığı (DKK) subkutanöz doku dağılımını saptayarak obezite ölçümünde kullanılan bir yöntemdir. Ölçüm yapılacak deri kıvrım kısmı altındaki subkutanöz yapıları da içine alınacak şekilde kaliper adı verilen pensetin arasına alınarak 2-4 saniye içinde okunur. Bu ölçüm üst üste 3 defa tekrarlanır ve çıkan sonuçların ortalaması alınır (141). En çok tercih edilen dört deri kıvrım bölgesi vardır. Bunlar triseps, biceps, suprailiak ve subskapular deri kıvrım bölgeleridir (142). Deri kıvrım kalınlığı ölçümü ucuz, hızlı, invazif olmayan basit bir yöntem olmasına karşın dokuların elastikiyet özelliğindeki değişkenlikler, yaş ve cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmesi bu tekniğin dezavantajlarındadır (142). Ayrıca yaş ilerledikçe vücut yağ oranında artma beklenirken deri kıvrım kalınlığında değişim olmaz (143, 144).

Bel çevresi ölçümü obeziteyi belirlemek için kullanılan antropometrik yöntemlerden biridir. Bel çevresi ölçümü vücudumuzdaki total yağ oranını belirlemekten çok vücutta yağ dağılımını gösterir (145). Bel çevresi ölçümü genellikle VKİ 25-35 kg/m² olanlarda yapılır. Yapılan çalışmalarda VKİ 35 kg/m² üzerinde olanlar zaten anormal bel çevresi ölçümlere sahip olup obezite açısından öngörülen mortalite ve morbitide risklerine sahiptir (146). Bel çevresinin kadınlarda ≥ 80 cm ve erkeklerde ≥ 94 cm olması kardiyometabolik risk açısından hafif risk artışı; kadınlarda ≥ 88 cm ve erkeklerde ≥ 102 cm olması ise ciddi risk artışı gösterir (80).

Kalça çevresi ölçümü karın içi yağ kütesinden daha çok cilt altı yağ kütesini göstermede daha değerlidir. Ayaktayken trokanter major üzerindeki en geniş çap olarak ölçülür (66).

Bel ve kalça çevrelerinin birbirine oranı(BKO) yağ dağılımının belirlenmesinde ilk geliştirilen antropometrik yöntemdir. Bu oran VKİ' den bağımsız tip2 DM ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (147). BKO 0,72 'nin üzerine çıkması normal değildir. Obeziteye bağlı komplikasyonların görülme sıklığı BKO değerinin erkeklerde 1 kadınlarda 0,9 üzerine çıktığı durumlarda görülür (148).

2.1.8.Tedavi

Obezite bireyin sosyal, psikolojik ve fiziksel olarak yaşamını olumsuz etkileyen, beraberinde birçok komorbid hastalığı taşıyan buna bağlı mortalite ve morbiditeye yol açabilen multifaktöriyel bir sağlık problemidir. Obezite çevresel, genetik ve psikososyal

etmenlerin birbiri ile etkileşimi sonucunda meydana geldiği için tedavisi kapsamlı ve zordur (149, 150). Obezite tedavisindeki hedef bireye dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak, yaşam kalitesini yükseltmek ve kilo kaybı sağlayarak obeziteye bağlı gelişebilecek mortalite ve morbiditenin önüne geçebilmektir. Obezite tedavisi beslenme, egzersiz, davranış değişikliği, farmakolojik ve cerrahi tedavidir (151).

2.1.8.1. Beslenme

Diyet tedavisindeki amaç beslenme ile alınan enerjinin azaltılarak yavaş ve istikrarlı kilo kaybının sağlanmasıdır. Bunun için diyet tedavisi günlük 500-1000 kilokalori (kcal) enerji açığı oluşturmayı hedefler ve haftalık 0.5-1 kilogram (kg) kilo kaybına yol açar. Böylelikle ilk 6 aylık dönemde %5-10 kilo kaybını hedeflenir. Diyet tedavisi ile alınacak kalori miktarı erkekler için 1200-1600 kkal/gün, kadınlar için ise 1000-1200 kkal/gün şeklinde düşük kalorili diyetler ayarlanmalıdır. Ayrıca günlük aldığımız besinlerin %55-60 ı karbonhidratlardan, %25-30 u yağlardan, %15 ise proteinlerden karşılanmalıdır (152, 153). Çok düşük kalorili diyet, tam açlık diyeti, protein koruyucu diyet, yüksek proteinli diyet, düşük karbonhidratlı diyet gibi yukarıda bahsedilen oranların bozulmuş olduğu diyet şekilleri sağlık açısından istenmeyen etkilere yol açmaktadır. Çok düşük kalorili diyetler nitrojen dengesinde bozulmaya sebep olur. Ağır diyet uygulamaları kas kitlesi gibi yağsız vücut kitlesinde azalmaya ve birçok sağlık probleminin ortaya çıkmasına neden olur (154).

Diyet enerjisi, en az bazal metabolizma hızının %10 üzerinde olmalıdır. Diyet tedavisinde genel birtakım kurallardan bahsetsek te her obez birey için o bireye özgü diyet listesi hazırlanmalıdır. Çünkü obez bireyin cinsiyeti, yaşı, alışkanlıkları, eşlik eden hastalıkların varlığı ve obezitenin derecesi diyet tedavisini düzenler (155).

Diyet uyumluluğunu artıracak stratejiler bireylere alışveriş listeleri, menüler, yemek tarifleri ve öğün planlamaları yapmaktır (156). Ayrıca kalorisi yüksek olan hazır gıda ve içeceklerden uzak durulmalı, gece geç saatlerde yemek yenilmemesi, öğünlerde porsiyon miktarının azaltılması ve sabah öğününün atlanmaması gerekir (157).

Tablo 9.Bazı Diyet Tipleri ve Kilo Kaybı Üzerine Etkileri(158).

Düşük glisemik indeks	Endotel fonksiyonlarını iyileştirir Adiposit çapında azalma Kilo kaybını artırıcı etkisi yok
Yüksek protein	Bel çevresi ve yağ yüzdesinde uzun dönemde fayda Kas kitlesinde daha az kayıp Kardiyovasküler fonksiyonlarda iyileştirici Kilo kaybını artırıcı etkisi yok
Düşük karbonhidrat	Lipitler üzerinde olumlu etki Kardiyovasküler fonksiyonlarda iyileştirici Renal fonksiyonlarda iyileştirici Kilo kaybını artırıcı etkisi yok
İlmlı karbonhidrat-İlmlı protein	Postprandiyal insülin yanıtında düzelme Lipitler üzerinde olumlu etki Vücut kompozisyonunda düzelme Kilo kaybını artırıcı etkisi yok
Düşük yağ	Lipitler üzerinde olumlu etki Renal fonksiyonlarda iyileşme Kilo kaybını artırıcı etkisi yok
Yüksek yağ	Laktasyonda: hipokalorik olduğunda hipokalorik düşük karbonhidratlı diyetle göre daha fazla kilo kaybı
Akdeniz stili	Belli kanser risklerinde azalma Kardiyovasküler risk faktörleri ve MetS parametrelerinde düzelme Hepatik steatoz ve insülin duyarlılığında iyileşme Renal fonksiyonlarda iyileşme Kilo kaybını artırıcı etki yok

2.1.8.2. Egzersiz

Fiziksel aktivite enerji tüketimini artırarak kilo kaybı sağlayan önemli bir yaşam tarzı değişikliğidir (159). Fiziksel aktivite kilo vermeyi sağladığı gibi verilmiş kilonun tekrar geri alınmasını engeller. Bu yüzden fiziksel aktivite obezitenin tedavisinde vazgeçilmez bir faktördür (160). Fiziksel aktivitenin olmadığı sadece diyet yapılarak kilo vermenin

sağlandığı durumlarda yağ dokusundan kayıp yaşanırken aynı anda istenmeyen bir durum olan kas kitlesinde de kayba yol açar. Oysa diyetle beraber egzersiz yapılması kas kitlesinin korunmasını sağlar (161).

Obez bireylerde egzersiz basit egzersizlerle başlanmalı ve giderek artırılmalıdır (162). Egzersiz programlarının sürdürülebilir olması için sıkıcı ve yorucu tempoda olmaması ve eğlenceli olması gerekir (163). Egzersiz planı yaparken obez bireyin yaşı, cinsiyeti, kondüsyon derecesi dikkate alınmalı ve buna göre kişiye özgü oluşturulmalıdır. Haftada 150 dakika orta yoğunlukta aerobik aktivite ya da 75 dakika yüksek yoğunluklu aerobik aktivite yapılmalıdır. Bir fiziksel aktivite sırasında harcanması gereken hedef kalori değeri 200 kkal olarak planlanmalıdır. İlk planda tercih edilmesi gereken fiziksel aktivitelere bisiklete binme, yürüyüş, voleybol, basketbol ve futbol örnek olarak verilebilir (92, 157, 164).

2.1.8.3. Davranış değişikliği tedavisi

Obez bireylerde davranış değişikliği tedavisinin amacı bireylerin obeziteye yol açan yanlış alışkanlıkların terk etmesini ve doğru davranışları kişiye kazandırılmasını sağlamaktır (165). Fiziksel aktivite ve diyet gibi yaşam tarzı değişikliklerine davranış değişikliği tedavisinin eklenmesi ile kiloda 0.5-1 kg/hafta kayıp sağlanabilmektedir. Ayrıca kiloda yaşanan bu kayıp 1 sene korunabilmektedir (166).

Davranış değişikliği tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda tedavi süresinin en az 16 hafta tedavi ile yaşanan kilo kaybının ise en az 1 yıl korunması sağlanmalıdır. Çalışmalarda uzatılmış tedavi süresi ile giden gruplarda kilo kaybının daha fazla olduğu görülmüş ve yaşanan kilo kaybının daha uzun süre korunduğu görülmüştür (167, 168). Davranış değişikliği tedavisinde dikkat edilmesi konulardan biri de kilo kaybı hedefi koyarken obez bireyle görüşülerek gerçekçi hedefler ortaya koymaktır (169). Ayrıca kilo vermenin oldukça yavaş gerçekleşmesini sağlamaktır. Bu yüzden ortalama 0.5-1 kg/hafta kilo kaybı hedeflenmelidir (167,170). Davranış değişikliği tedavisinde, tedavinin başarısını etkileyen faktörlerden biri de terapistle görüşme sıklığı ve toplantı süreleridir. Tedaviye başlarken ilk bir ay haftada 3 kez yarım saatlik görüşme, sonrasında iki haftada bir, daha sonra ise gerek duyuldukça toplantı yapılmalıdır. Yani başlangıçta sık sonrasında seyrek toplantılar yapılmalıdır(170, 171). Davranış değişikliği tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre terapistle olan toplantıların sıklığı ve süresi, terapist deneyimi, izlenen diyet ve egzersiz

programları tedavi sonrası kilo kaybının tedavinin başarısında pozitif ilişki gösterdikleri ortaya konulmuştur. Bunlardan özellikle terapistle olan görüşme saatleri ve tedavi süresinin belirleyici iki faktör olduğu görülmüştür (172).

Obez bireylerde ömür boyu kalıcı davranış değişiklikleri oluşturmak kaybedilen kiloların geri alınmasının önüne geçer. Davranış değişikliği tedavisi kişiye özgü planlanmalıdır. Ayrıca obez bireyler davranış değişikliği tedavisi süresince obezite ve diyet konusunda da eğitilmelidir. Çünkü bu eğitimler kişinin tedaviye katılımını ve uyumunu artırır. Genellikle tedavi planları, kilo almayı uyaran faktörleri kontrol etme, bunlara karşı alternatif davranış geliştirme, kişinin kendi kendini gözetleme, hedef belirleme, stres faktörlerini kontrol edebilme, pekiştirme ve kendi kendini ödüllendirme, kognitif yapılanma ve sosyal destek gibi yöntemlerden oluşur (165, 173, 174).

Uyaran kontrolü:

Kişinin fazla miktarda yemek yemesini uyaran faktörler açlık hissi oluşturarak iştah artışına yol açacak bu da kilo almaya neden olacaktır. Bu nedenle mutlaka uyaranların kontrol altına alınması gerekir (175). Obez bireyin çevresinde yemek yemeyi özendirici besinler olduğunda bunları yemekten kaçınmak yerine bu besinlerin çevresinde bulunma şansını azaltmak uyaran kontrolüne bir örnek olarak verilebilir (176).

Kendi kendini gözetleme:

Burda amaç kişinin kendi kendini gözlemleyerek obeziteye neden olabilecek davranışlarının farkına varmasını sağlamak ve bu davranışları kontrol edebilmesidir. Bunu da bir gün içinde yemek yeme zamanları açlık derecesini hangi ortamlarda yemek yediğini, kimlerle yediğini, hangi besinleri daha çok tükettiğini, hangi fiziksel aktiviteleri yaptığını ve bunların sürelerini içerek bir kayıt defteri oluşturur. Böylece kişi bu kayıt defterine bakarak obeziteye yol açan etmenlerin farkına varır ve davranışlarında değişikliğe gider (168, 171, 175).

Alternatif davranış geliştirme:

Alternatif davranış geliştirmedeki amaç kişinin yapmaktan hoşlandığı aktiviteleri listeleyp özellikle açlık duygusunun geliştiği ara öğün dönemlerinde bu aktiviteleri yapmaktır. Böylelikle yemek yemeyle ilgili düşüncelerin uzaklaşmasını sağlanmış olur ve yemek dürtüsü kontrol edilir (177).

Pekiştirme ve kendi kendini ödüllendirme:

Amaç kilo kaybı sağlayan olumlu davranışları ödüllendirme ve pekiştirmeyi kapsar. Pekiştirme kilo kaybı için davranış değişikliklerinin devam etmesini ve yemek dışı faaliyetlerden zevk almasını sağlar. Obez birey davranış değişikliği tedavisinin başlangıcında yeme alışkanlıklarındaki ve yemek dışı faaliyetlerdeki değişikliklere karşı direnç gösterebilir. Bu direnci kırmak için ve tedaviye uyumu artırmak için ödül formülü uygulanır. Burada dikkat edilecek konu ödülün kişiye özgü ve kişi için eğlendirici olması gerekir (168).

Kognitif yapılanma ve sosyal destek:

Obezite fiziksel ve psikolojik olarak kişinin kendi hakkında olumsuz düşünceler taşımasına neden olur. Bu düşünceler daha önce kilo vermede başarısız olması veya şu anda ki yoğun çabalardan kaynaklanabilir. Bu da tedavi başarısını olumsuz yönde etkiler. Bu yüzden kognitif yapılanma ve sosyal destek, kognitif yöntemlerde kişinin kendi hakkındaki olumsuz düşünceleri uzaklaştırmak ve değiştirmeyi hedefler (173).

2.1.8.4. Farmakolojik tedavi

Belirli bir hastalık ya da cerrahi müdahale için kilo vermesi gereken ve en az 6 ay süreyle diyet, egzersiz, davranış değişikliği tedavisi sonrası yeterli miktarda yanıt alınamamış kişilerde VKİ'si 30 kg/m² üzerinde olan veya VKİ'si 27 kg/m² üzerinde olup diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gibi ek hastalıklara sahip olanlarda farmakolojik tedaviye geçilir (178-180).

2.1.8.4.1. Orlistat

Orlistat yağların barsaktan sindirimini engelleyen güçlü, spesifik, geri döndürülemez bir pankreatik lipaz inhibitörüdür (181). Gastrointestinal sistemde pankreas lipazlarının aktif serin bölgesi ile kovalent bağlar yaparak farmakolojik etkisini gösterir. Bu etki ile diyet ile aldığımız trigiliseritin absorbe edilebilir monogliserollere ve serbest yağ asitlerine dönüşümünü engeller (182, 183). Sonuç olarak sindirilmemiş yağlar dışkı yoluyla atılır ve diyetteki yağın emilimini azaltarak enerji açığına fayda sağlar (184).

Raydo-etiketli orlistat ile yapılan bir çalışmada hem obezlerde hem de obez olmayanlarda ilacın sistemik dolaşıma kayda değer biçimde emiliminin olmadığını göstermiştir (185-187). Ayrıca 2 yıl boyunca günde 3 defa 120 mg dozda orlistat

alanlarda vücutta ilaç birikimi de saptanmamıştır (188). Bu yüzden orlistatin tüm farmakolojik etkisi gastrointestinal lümende gösterdiği düşünülmektedir.

Orlistat günde 3 kez 120 mg dozla öğünle beraber alınması önerilir. Eğer öğün atlanıyorsa ya da öğünde yağ yoksa orlistat dozunun da o öğünde atlanabilir (185). Yapılan beş çalışmadan elde edilen verilerin analizi sonucu orlistat ile tedavi edilen obez bireylerin 1 yıllık tedaviden sonra kilolarının yaklaşık %9 unu kaybettiği, plasebo grubunda ise %5,8 kayıp olduğunu göstermiştir. Elde edilen verilerde düşük dansiteli kolesterol (LDL), total kolesterol, diyastolik kan basıncında, glukoz ve insülin de düşme saptanmıştır (189). Ayrıca yağda eriyen vitaminlerin (A,D,E,K) düzeylerinde düşme olduğu görülmüştür. Bu yüzden orlistat kullanan hastalarda multivitamin takviyesi önerilir (181).

Orlistat kullanan obez bireyler eğer tiroksin tedavisi de alıyorsa mutlaka iki ilacın alınması arasında 4 saatlik bir zaman dilimi olması gerekir ve tiroit fonksiyon testlerinin gözlemlenmesi gerekir. Orlistat ayrıca siklosporin, warfarin, antiepileptik ilaçların absorpsiyonunda değişikliğe yol açabileceği için dikkatli kullanılması gerekir (190, 191).

2.1.8.4.2. Liraglutid

Liraglutid, dipeptidil peptidaz (DPP) 4 tarafından metabolik bozulmaya dirençli uzun etkili glukagon benzeri peptit-1(GLP-1) reseptör agonistidir (192). Liraglutid glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırır, glukagon salgılanmasını azaltır ve gastrik boşalmayı yavaşlatarak iştahı baskılar. Böylece kilo vermeyi sağlar (193, 194).

Liraglutid başlangıçta 1.2 ve 1.8 mg dozlarda Tip 2 DM tedavi için geliştirilmiştir (195). Şu anda ise obezite tedavisi için onaylanmış bir GLP-1 reseptör agonistidir. Obez bireylerde günlük tek doz 3 mg liraglutidin kilo kaybı etkinliği SCALE çalışmasında ortaya konmuştur (196-198).

En sık görülen yan etkiler gastrointestinal sistemle ilgili yan etkiler olup ilk dört sırada bulantı kusma ishal ve kabızlık olarak görülmüştür. Bunların dışında hepatobilier bozuklukları, safra kesesi bozuklukları, pankreatit gibi yan etkileri mevcuttur. Yapılan çalışmalarda liraglutid ile medüller tiroit kanseri arasında bir bağlantı ortaya konmuştur. Bu yüzden medülleri tiroit kanseri olanlarda liraglutid kullanımı önerilmez (199).

2.1.8.4.3. Lorcaserin

Lorcaserin pro-opiomelanocortin nöronların aktivasyonunu uyararak hipofajik etki gösteren ve kilo vermeye neden olan seratonin tip 2C (5HT-2C) seçici reseptör agonistidir. Bu grupta daha önce onaylanmış ilaçlar fenfluramin ve deksfenfluramin olup seratonin reseptör 2B agonisti özelliği göstermektedir. Ancak bu iki ilaç kalp kapak hastalıklarına yol açtığı için piyasadan çekilmiştir (200, 201).

Lorcaserin ABD de 2013 ten beri kullanımdadır. Lorcaserin için önerilen doz gün iki kez 10 mg dır. Tedaviden 12 hafta sonra %5 kilo kaybı beklenir. Eğer istenilen hedefe ulaşılamazsa ilaç kesilmelidir (202).

Lorcaserinde en çok görülen yan etkiler bulanık görme, baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısıdır. Lorcaserin için kalp kapak patojileri arasında ilişki olup olmadığını anlamak için yapılan bir çalışmada plaseboya oranla istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (202). Priapizm de lorcaserinin ciddi bir yan etkisidir (203). Ayrıca öfori ve halüsilasyon gibi etkileri oluşu için bağımlılık yapıcı etkisi vardır ve kötüye kullanım bildirilmiştir (204).

Lorcaserinle ilgili yapılan BLOOM çalışmasında tedavinin 1.yılında lorcaserin grubundaki bireylerin %47,5 i kilolarının %5 ten fazlasını kaybettiği, kontrol grubundakilerin ise %20,4 nü kaybettiği görülmüştür. Lorcaserin alanlarda 5.8 kg kayıp, kontrol grubunda ise 2.2 kg kayıp olduğu görülmüştür (205).

2.1.8.4.4. Fentermin(PHEN)

Fentermin obezite tedavisinde yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak 1959’ da FDA tarafından onaylanmış kısa süreli (<12 hafta) bir tedavidir. 12 haftadan uzun süreli kullanımı uygun değildir. Önerilen doz yemeklerden yarım saat önce günde 3 kez 8 mg veya günde tek doz 37.5 mg dır (206). PHEN, hipotalamusun lateral bölgesindeki presinaptik veziküllerde norepinefrin (NE) bırakarak etki gösteren iştah baskılayıcı sempatomimetik bir ajandır. Hem tek başına hem de kombine tedavide kullanılmaktadır (207). Randomize kontrollü çalışmaların analizi ile elde edilen verilerde altı aylık kullanımda plaseboya göre karşılaştırılığında 3.6 kg kilo kaybı saptanmıştır(208).

PHEN yan etkileri ağız kuruluğu, çarpıntı, ishal, sedasyon gibi yan etkilerdir (209). Ayrıca fenterminin kalp kapak patolojilerine yol açtığı görülmüştür (210).

Fentermin kontraendikasyonları kardiyovasküler hastalığı olanlar, anksiyete bozukluğu, hipertiroidizm, bağımlılık öyküsü olanlar, eşzamanlı monoamin oksidaz inhibitörü kullananlar, gebelik ve emzirmedir (211).

2.1.8.4.5. Dietilpropion(DEP)

DEP amfetamine benzeri etki gösteren norepinefrin ve dopamin salımını artıran geri alımını ise inhibe eden sempatomimetik bir ajandır (212).

2.1.8.4.6. Fentermin(PHEN)/Topiramet(TPM)

PHEN, amfetaminle benzer etki mekanizmasına sahip olan ve hipotalamusun lateral bölgesinde presinaptik alanlardan norepinefrin salınımı yaparak sempatomimetik etki gösteren anorektik bir amindir (213, 214). TPM ise voltaj bağımlı sodyum ve kalsiyum kanallarının düzenlenmesini sağlayan, gaba glutamik asit(GABA) aktivitesini artıran, glutamat' ın α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit (AMPA) /kainate subtiplerini ve karbonik anhidraz enzimini inhibe eden bir nörostabilizatördür (215). TMP nin hangi etki mekanizması ile kilo verdiği bilinmemektedir. Ancak öne sürülen mekanizmalar enerji harcamasını artırması ve iştahı baskılanmasından kaynaklandığı ifade ediliyor (216).

PHEN/TMP tedavisi ABD de 2012 yılında obezite tedavisi için onaylanan ilk kombine tedavidir. PHEN/TMP kombine tedavisinin etkinliği oldukça yüksektir. Yapılmış olan iki büyük randomize kontrollü çalışmada 15/92 mg dozunda kiloda %8,6 ile %9,3 oranında kayba yol açtığı görülmüştür (217, 218).

PHEN/TMP kombinasyonu teratojeniktir ve gebelikte kullanımı kontraendikedir. Ayrıca anne sütüne dağılımı da gösterildiği için ilacı içeren emzirmeden kaçınılmalı ya da emzirme süresince ilaç kesilmelidir (219, 220). PHEN/TMP glokomu olanlara, hipertiroidisi olanlarda, gebelerde ve yakın zamanda monoaminoksidaz inhibitörü kullananlarda kontraendikedir (221).

2.1.8.4.7. Naltrekson/Bupropion

Naltrekson / bupropion kombinasyonunun kilo kaybına yol açtığı mekanizmalar tam olarak ortaya konulamamıştır. Hipotalamusun arkuat nukleusundaki proopiomelanokortin hücreleri (POMC), α -melanosit stimüle edici hormon (α -MSH) üretimini artırarak enerji harcanmasının artmasına ve gıda alımının azalmasına neden olarak kilo kaybına yol açar (222-224). α -MSH, POMC aktivasyonunun anorektik

etkisine aracılık ederken; β -endorfin ise POMC nöronları üzerindeki opioid reseptörlerini aktive ederek otoinhibitör feedback e neden olur (223).

Bupropion ilk kez depresyon tedavisi için endikasyon alan non-selektif noradrenalin ve dopamin geri alım inhibiörüdür (225-227). Daha sonra ise sigara bırakma tedavisi için endikasyon almıştır (228, 229).

Naltrekson opioid ve alkol bağımlılığı tedavisi için endikasyon almış bir opioid reseptör antagonistidir (230-232). Naltrekson/Buprapion kombinasyonu obezite tedavisi için 2014 yılında onaylanan ikinci kombine tedavidir. Üç ayrı faz 3 çalışmasında 56 haftalık verilere göre ortalama %6,1-%9,3 kilo kaybının sağlandığı; %5 ten fazla kilo verenlerin oranlarının %48-66 arasında değiştiği izlenmiştir. Diyabet tanısı olanlarda yapılan çalışmada ise %5 kilo kaybına ek HBA1c de %0,6 lık bir düşüş sağlanmıştır (233). Naltrekson/Buprapion kombinasyonu oral tablet naltrekson 8 mg / bupropion 90 mg şeklinde başlanır ve tedavinin 4.haftasında kadar naltrekson 32 mg/bupropion 360 mg a kadar yükseltilir (234). Naltrekson/Buprapion kombinasyonun en yaygın görülen yan etkileri ağız kuruluğu, mide bulantısı, baş ağrısı, kabızlık, baş dönmesi, uykusuzluk ve ishaldir (234).

Tablo 10.Obezite Tedavisinde Kullanılan İlaçlar (235).

İlaç	Onay	Etki mekanizması	Doz	Kontraendikasyon	Yan etki
Orlistat	FDA ve EMA(Türkiyede kullanımda)	Pankreatik lipaz inhibitörü	Günde üç defa 120 mg (oral)	Gebelik, emzirme, kronik malabsorbsiyon sendromları, kolestaz, kolelitiazis,	Yağda eriyen vitaminlerin emiliminde azalma, steatore, fekal inkontinans, abdominal ağrı, baş ağrısı, oksalat nefropatisi
Liraglutid	FDA ve EMA(Türkiyede kullanımda)	GLP1R agonisti	Günde bir kez 3 mg (sc)	Gebelik, emzirme, medüller tiroid kanser öyküsü, MEN2 öyküsü, pankreatit öyküsü, akut safra kesesi hastalıkları,	Bulantı, kusma, pankreatit, ishal/kabızlık, baş ağrısı, dispepsi, taşikardi
Lorcaserin	FDA	Serotonin 5HT2c reseptör agonist	Günde iki kez 10 mg (oral)	Gebelik, emzirme, MAOIs, SSRIIs, SNRIIs ile birlikte kullanılması	Baş ağrısı, bulantı, ağız kuruluğu, baş dönmesi, halsizlik, kabızlık, nazofarenjit, hiperprolaktinemi
Fentermin	FDA	Norepinefrin salıgılatıcı	Günde bir kez 15-37,5 mg veya üç kez 8 mg (oral)	Koroner arter hastalığı, inme, aritmi, konjestif kalp yetmezliği, HT, MAOIs ile birlikte kullanımı, hipertiroidizm, glom, ilaç bağımlılığı, gebelik	Hipertansiyon, iskemî, çarpıntı, taşikardi, baş dönmesi, disfori, öfori, baş ağrısı, uykusuzluk, aşırı uyarılma, psikoz, huzursuzluk, ürtiker, libido değişikliği, kabızlık, ishal, tat değişikliği, kserostomi, tremor
Dietilpropion	FDA ve EMA	Norepinefrin ve dopamin salıgılatıcı	Günde üç kez 25 mg veya uzatılmış form bir kez 75 mg (oral)	İleri derece ateroskleroz, şiddetli HT, hipertiroidizm, glom, ilaç bağımlılığı, MAOIs ve diğer anorektiklerle birlikte kullanımı	Kardiyak aritmi, SVO, HT, anksiyete, depresyon, baş dönmesi, öfori, baş ağrısı, aşırı uyarılma, prekordial ağrı, psikoz, alopesi, deri döküntüleri, libido değişikliği, jinekomasti, kabızlık, diyare, disfaji, bulantı, kusma, kserostomi, kemik iliği depresyonu, diskinezi, miyalji, tremor, bulanık görme, midriyazis
PHEN/TMP	FDA	Norepinefrin salıgılatıcı (fentermin), GABA reseptör modülasyonu (topiramet)	İlk 2 hafta: günde bir kez 3,75/23 mg Tedavi dozu: günde bir kez 7,5/46 mg (oral)	Hipertiroidizm, glom, MAOIs ile birlikte kullanımı, gebelik, emzirme	Baş ağrısı, parestezi, uykusuzluk, kserostomi, kabızlık, nazofarenjit, endişe, depresyon, kognitif bozukluk, baş dönmesi, mide bulantısı, baş dönmesi, bikarbonat ve potasyum düşüklüğü
Naltrekson/Bupropion	FDA ve EMA	Opiat antagonisti (naltrekson) Dopamin ve norepinefrin reuptake inhibitörü (bupropion)	Günde bir kez bir tablet (8/90 mg) başlanır, haftada bir tablet artırılarak günde 2 kez 2 tablet ile tedavi dozuna ulaşılır (oral)	Kontrolsüz hipertansiyon, konvülsiyon, anoreksiya, blumia, depresyon, uyuşturucu veya alkolü bırakmış olmak, kronik opioid kullanımı, MAOIs ile birlikte kullanımı	Bulantı, baş ağrısı, uykusuzluk, kusma, kabızlık, ishal, baş dönmesi, endişe, kserostomi

FDA: Food&Drug Administration, EMA=European Medicinal Agency, MAOI= Monoamin Oksidaz inhibitörü, SSRI=Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü, SNRI=Serotonin Norepinefrin Reuptake İnhibitörü, sc=Subkutan, SVO=Serebrovasküler Olay

2.1.8.5.Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi yaşam tarzı değişikliklerine ek farmakolojik tedavinin yetersiz olduğu durumlarda yapılır(236). Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) obez tüm bireylerin en 6 ay süreyle bir endokrinolog tarafından izlenmesini ve cerrahi öncesi dönemde diğer tedavi yöntemlerinin uygulanmasını önerir (237).

Obezite cerrahisi önerilen bireyler: (237)

-VKİ ≥ 40 kg/m² ,

-VKİ 35,0-39,9 kg/m² olup en az 1 adet obezite ilişkili komorbidite varlığı (T2DM, HT, dislipidemi, obezite-hipoventilasyon sendromu, uyku-apne sendromu, pickwick sendromu, NAYKH, psödotümör serebri, GÖRH, astım, venöz staz hastalığı, ileri derecede üriner inkontinans, günlük yaşamı etkileyen artrit),

-VKİ 30-35 kg/m² arasında olanlarda metabolik sendrom eşlik etmesi veya etkin tedaviye rağmen istenilen glisemik kontrol elde edilememişse seçilmiş vakalara obezite cerrahisi uygulanabilir.

Obezite cerrahisinde kilo kaybını sağlamada iki mekanizma vardır. Bunlar gastrik kısıtlama ve intestinal malabsorbsiyondur. Gastrik kısıtlama midede küçük bir kese oluşturarak mide hacmi küçültülür ve buna bağlı erken tokluk oluşturulur. Ayrıca midenin yavaş boşalmasını sağlayarak tokluk hissinin uzun süre devam etmesini sağlar (238).Morbid obez bireylerde yapılan birçok seride gastrik bypass sonrası ortalama fazla kiloların %50 sini kaybetmişlerdir (239).

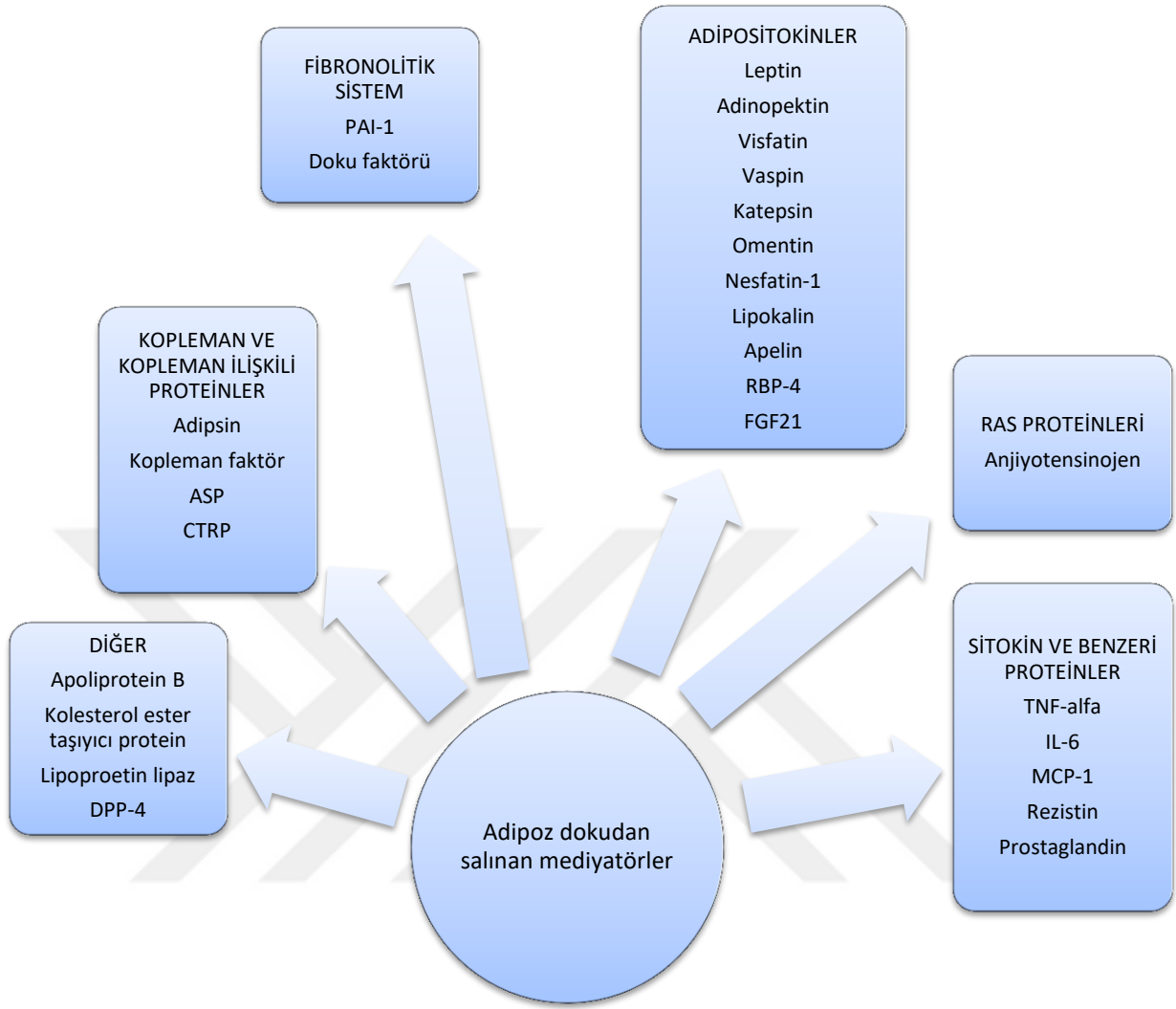
2.2.Adipositokinler

Başlangıçta adipoz doku sadece enerji deposu ve mekanik bir bariyer olarak düşünülmekteydi (240). Ancak 1994 yılında leptinin keşfi ile yağ dokusunun incelenmesi önem kazandı (241). Daha sonra yapılan çalışmalarla beraber adipoz dokunun vücudumuzun en önemli ve en büyük endokrin organlardan biri olduğunun farkına varıldı. Adipoz doku vücudumuzda nöroendokrin ve immün fonksiyonlar ile ilgili çok sayıda biyoaktif madde salgılamaktadır. Bunlar adipositokinler olarak adlandırılır (242). Adipöz dokudan salınan adipositokin dahil çeşitli mediyatörlere şekil 3’ te yer verilmiştir (244).

Adipositokinlerin; vasküler sistemde, immün sistemde ve yağ dokusunda görevleri olduğu gibi metabolik sendrom, obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi gibi hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır (243).

Tablo 11. Adipositokinlerin Görevleri (245, 246).

Leptin	Yemek alımı, üreme, anjiogenez ve immünite
Adinopektin	İnflamasyon, ateroskleroz ve insülin direnci
Rezistin	İnflamasyon, insülin direnci
Apelin	İnsülin direnci
Visfatin	İnsülin direnci
Vaspin	Anti-inflamatuar ve insülin duyarlılığını artırıcı etki
Adipsin	Strese immün cevap
Anjiotensin	Vasküler hemostaz
RBP-4: retinol bağlayıcı protein-4	Vasküler hemostaz
IL-6	İnflamasyon, ateroskleroz, insülin direnci
Lipoprotein lipaz	Lipid metabolizması
Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1(PAI-1)	Vasküler hemostaz
TNF- α	İnflamasyon, ateroskleroz, insülin direnci



Şekil 3. Adipoz Dokudan Salınan Mediyatörler (244).

MCP-1: monosit kemoatraktan protein-1, PAI-1: plazminojen aktivatör inhibitörü-1, ASP: Açılasyon stimulan protein, CTRP: dolaşımdaki C1q/ TNF ilişkili protein, DPP-4: dipeptil peptidaz-4, FGF21: fibroblast büyüme faktörü-21, BMP: kemik morfojenik protein, RBP-4: retinol bağlayıcı protein-4,

2.2.1.Vaspin

Vaspin visseral yağ dokusundan sekrete edilen serin proteaz inhibitörüdür (247). Vaspinin salınım ritmine baktığımızda sabah kahvaltıdan önceki açlık döneminde yüksek oranda salındığı, yemekten 2 saat sonraki dönemde ise azalma gösterir. Bu salınım paterni diğer yeme öğünlerinde de aynıdır. Bu da vaspinin metabolik regülasyonda sorumlu olduğunu düşündürmektedir (248).

Vaspinin insülin duyarlılığını artırıcı etkisi ve antiinflamatuvar etkiler mevcuttur. Farelerde yapılan birçok çalışmada obezite durumunda ve insülin direncinin arttığı

durumlarda tamponize edici bir mekanizma olarak devreye girdiği ve serum konsantrasyonlarının arttığı saptanmıştır. Yine obez olgularda vaspinin ateroskleroz gelişmesinde etkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu durumda vaspin düzeyleri obez olgularda koroner ve serebrovasküler hastalığının gelişebileceği konusunda bize yol gösterici olabilir (247).

Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) sıçanlarında elde edilen verilere göre obezite ve insülin direncinin geliştiği 30.haftada hem kanda hem de adipoz dokuda vaspin düzeylerinin arttığı görülmüştür. Kilo verme durumunda veya pioglitazon gibi insülin duyarlılaştırıcı ajan alanlarda vaspin düzeylerinin azalma gösterdiği saptanmıştır (249).

Obez farelerde vaspin enjeksiyonu, insülin duyarlılığını arttırmış ve insülin direncini promote eden genlerin ekspresyonunu baskılamıştır (250). Vaspin ile obezite ve buna ilişik metabolik bozukluklar arasında bir bağıntı olduğu düşünülmüştür. Bu da obezite, metabolik bozukluklar için etyoloji temelli yeni tedavi hedeflerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir (248).

2.3.Galanin

Hipotalamusta bulunan nöropeptitlerin vücuda besin alımını, vücut ağırlığını, vücut sıcaklığını ve metabolizma hızını etkilediği saptanmıştır (251, 252). Nöropeptitler bu yüzden çeşitli etkileri ile kaşeksi, anoreksi, obezite gibi enerji dengesinde bozulmalara yol açabilir (253)

Galaninerjik sistem nöromodülasyonda görevli önemli bir sistemdir. Bu sistemin ana molekülü galanindir. Galanin domuz barsağından 1983 senesinde tanımlanmış 29 aminoasitten oluşan bir nöropeptittir (254). Galanin, GAL geni tarafından 123 aminoasitlik prekürsör halinde sentez edildikten sonra preprogalanin haline sonra da 29 aminoasit (insanlarda 30) içeren olgunlaşmış formuna dönüştürülür (255). Galaninerjik sistemi oluşturan diğer bileşenler galanin like peptit (GALP), galanin message associated peptit(GMAP) ve alarindir (256).

Galaninin G protein bağımlı 3 reseptörü keşfedilmiştir. Bu reseptörler galanin reseptör 1(GalR1), galanin reseptör 2(GalR2) ve galanin reseptör 3(GalR3) tür (257).

Bu reseptörler santral sinir sisteminde yaygın olmak üzere gastrointestinal sistemde, bağ dokusunda, cilt gibi periferik dokularda da saptanmıştır (258).

Galanin en fazla santral sinir sisteminde ve gastrointestinal sistemde bulunur. Santral sinir sisteminde hipotalamusta yüksek; beyin korteksi ve beyin sapında ise düşük oranlarda bulunur. Gastrointestinal sistemde ise duodenumda yüksek düzeylerde saptanmış olup, mide ve kolonda düşük düzeylerde olduğu görülmüştür (259).

Galaninerjik sistem gastrointestinal motilite, ağrının algılanması, öğrenme ve hafıza, nöroendokrin kontrol, beslenme davranışının düzenlenmesi ve kardiyovasküler kasılma gibi birçok fizyolojik süreçte ve bunlarla ilişik patolojilerde sorumludur (260-263). Ayrıca uyku düzeninin sağlanması, cinsellik, beslenme, duydudurum ve kan basıncının düzenlenmesi gibi fizyolojik görevleri vardır (255, 264). Yapılan çeşitli çalışmalarda galaninin yemek davranışını etkilediği ve yemek yemeyi artırıcı bir etkisi olduğu görülmüştür (265-267). Galanin; insülin, glukagon, prolaktin, somatostatin ve growth hormon gibi hormonların salınımını düzenleyerek cinsellik ve yemek yeme gibi nöroendokrin etkiler ortaya çıkarır (268, 269).

Yapılan çalışmalarda epilepsi, alzheimer, diyabetes mellitus gibi hastalıkların galaninerjik sistem bozukluğu ile ilişkili olduğu görülmüştür (257, 258).

Gestasyonel diyabeti, tip2 diyabeti, obezitesi ve bozulmuş glukoz toleransı olanlarda plazma galanin konsantrasyonların yüksek olduğu saptanmıştır (16, 270). Zayıf kadınlarda normal kontrollere göre galanin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Bu da adipoz dokusu fazla olan bireylerde galanin seviyelerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (271).

Görüldüğü üzere birçok fizyolojik olayda rol oynayan ve birçok hastalıkla bağlantısı bulunan galaninin reseptör agonist ve antagonistleri gelecekte yeni tedavi rejimleri olabileceği yönde bize umut vermektedir (256, 272).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma öncesinde hasta ve kontrol grubuna çalışma ayrıntılarını içeren bilgilendirilmiş onam formu verildi. Onamı alınan bireyler hasta ve kontrol grubu olmak üzere çalışmaya dahil edildi. Çalışma KSÜ Etik Kurulunca 22.01.2020 tarihli ve 23 sayılı kararı ile onaylandı.

3.1.Çalışma Dizayını ve Hastalar

Çalışmamıza 2019-2020 yıllarında arasında KSÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı poliklinik ve kliniğinde; Obezite ve Sağlıklı Beslenme polikliniğinde takip ve tedavisi yapılan ve gönüllü katılım formunu doldurmuş bireyler dahil edildi. Obezitesi olan 40 hasta ve sağlıklı normal kilolu 40 birey çalışmaya alındı.

Hem obez bireylerin hem de normal kilolu bireylerin yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kütle indeksi, özgeçmişi sorgulandı.

Hasta dosyalarından obezite polikliniğine gelen ve rutin olarak bakılan glukoz, kan üre azotu(BUN), kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, albümin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserit, insülin, kortizol, hemogram, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4), 25OH D vitamini düzeyleri kaydedildi. Çalışmaya katılacak bireylerden açlık sırasında alınacak rutin tahlillere ek olarak galanin ve vaspin parametrelerinin çalışılması için 4mL kadar da jelli tüplere kan numunesi alındı. Bu numuneler laboratuvarında santrifüj edildikten elde edilen plazma örnekleri -80 °C de çalışma anına kadar saklandı.

3.2.Çalışma Dışlama ve Kabul Kriterleri

Çalışmamızda hasta grubumuz; gönüllü katılım formunu dolduran 18-60 yaş arasında ek hastalığı olmayan obez hastalardan (VKİ si 30 ve üzerinde) oluşmuştur. Kontrol

grubumuz ise gönüllü katılım formunu dolduran 18-60 yaş arası ek hastalığı olmayan normal kilolu (VKİ 20-25) bireylerden oluşmuştur.

Çalışmamıza gönüllü katılım formunu doldurmayan bireyler, 18 yaşından küçük, 60 yaşından büyük bireyler, gebeler, VKİ si 20 nin altında olanlar ve VKİ si 25-29,9 arasında olanlar dahil edilmemiştir. Hem kontrol grubu hem de hasta grubu için ek hastalığı olanlar (Tip2 DM, HT, KVH, SVH, tiroid fonksiyon bozukluğu, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, solunum sistemi hastalığı gibi...) çalışmaya alınmamıştır.

3.3.Laboratuvar Analiz

Çalışmamıza katılan hastalarda hastane veri sisteminde kayıtlı glukoz, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, albümin, AST, ALT, total kolesterol, LDL, HDL, TG, insülin, kortizol, hemogram, TSH, sT4, 25OH D vitamini verileri kullanıldı.

Rutin hormonal ve biyokimyasal tahliller için kanlar sabah,8-10 saat açlık sonrası jelli, antikoagülsüz sarı kapaklı tüplere alındı. Alınan kanlar oda ısısında bir müddet bekletildikten sonra 10 dakika boyunca 4000 rpm’de (dakikadaki devir sayısı) santrifüj edildi. Santrifüj ile elde edilen serumlar hormonal ve biyokimyasal tahlillerin değerlendirilmesi için kullanıldı. Biyokimyasal parametreler ve lipit paneli (LDL, HDL, TG, total kolesterol) spektrofotometrik yöntemle biyokimya analizörü ve ticari kit (Roche, Cobas 8000 c702 cihazı, Japonya) kullanılarak KSÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Kortizol, TSH, sT4 ise hormon analizörü ve ticari kit (Roche, Cobas 8000 e602 cihazı, Japonya) kullanılarak ECLIA (Enzim kemilüminesan immünoassay) metodu ile çalışıldı. 25-OH vitamin D ise mor tüpe alınmış kanın santrifüj edildikten sonra ayrılan plazma kısmının ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi (uHPLC) metodu ile analizör ve ticari kit (UltiMate 3000, Germany) kullanılarak ölçümü yapıldı. Bütün bilinmeyen örneklerin analiz sonuçları cihazlarda oluşturulan kalibrasyon eğrisine göre değerlendirilmek suretiyle kantitatif olarak sonuçlandırıldı.

Rutin tahlillere ek olarak serum galanin ve vaspın düzeyleri için sarı kapaklı ve jelli antikoagülsüz tüplere alınan kanlar laboratuvar ortamına getirilerek 10 dakika boyunca 4000 rpm’de santrifüj edildi ve serumlarına ayrıldı. Ayrılan serumlar çalışma anına kadar -80 °C de saklandı. Çalışma zamanı geldiğinde serumlar çözündürülerek

manuel olarak kit prosedürü takip edilmek suretiyle Eliza yöntemiyle analiz edildi. Eliza okuyucu olarak Thermo Scientific (Amerika Birleşik Devletleri) cihazı kullanıldı. Serum galanin (CV<%8) ve vaspin (CV<%10) düzeylerinin ölçümünde hazır kit olarak MyBioSource (USA) markası kullanıldı. Veriler ScanforMultiscan F.C. 2.5.1 bilgisayar programı kullanılarak elde edildi. Bu programda elde edilen kalibrasyon eğrisine göre bilinmeyen örneklerin kıyasen hesaplaması gerçekleştirilerek değerler elde edildi.

3.4. İstatistik Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, istatistiksel analizler için IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların ortalama standart sapması ($\text{ort} \pm \text{std}$) ile birlikte niceliksel değerlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t-testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde ise pearson korelasyon testi kullanıldı. P değeri $\leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza hasta grubunda 40 obez birey ve kontrol grubunda 40 normal kilolu birey olmak üzere toplamda 80 birey dahil edilmiştir.

4.1.Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza hasta grubunda 20'si erkek 20'si kadın olmak 40 obez birey ve kontrol grubunda 20' si erkek ve 20' si kadın olmak üzere 40 normal kilo birey olmak üzere toplamda 80 birey dahil edilmiştir.

Her iki grup cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Her iki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,44$).

Obez ve normal kilolu bireylerin VKİ'leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Vakaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması tablo-12 de belirtilmiştir.

Tablo 12. Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.

Değişkenler	Grup	n(sayı)	Ortalama±Standart Sapma	p
Yaş(yıl)	Hasta	40	31,15±6,77	0,44
	Kontrol	40	30,10±5,23	
VKİ(kg/m ²)	Hasta	40	36,59±6,68	p<0,001*
	Kontrol	40	22,49±1,36	

VKİ; Vücut kütle indeksi, *istatistiksel olarak anlamlı

4.2.Grupların Biyokimyasal ve Hormonal Veriler Açısından Karşılaştırılması

Hasta grubunda açlık plazma glukozu düzeyi 93,95±9,56 mg/dl iken kontrol grubunda 86,40±5,60 mg/dl idi. Hasta ve kontrol grubu açlık plazma glukozu değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

Hasta grubunda insülin düzeyleri $18,09 \pm 8,26$ mU/L iken kontrol grubunda ise $7,69 \pm 3,36$ mU/L olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu insülin değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

Hasta grubunda BUN düzeyi $9,90 \pm 2,30$ mg/dl iken kontrol grubunda ise $11,16 \pm 3,06$ mg/dl olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu BUN değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,04$).

Hasta grubunda kreatinin değeri $0,74 \pm 0,13$ mg/dl iken kontrol grubunda $0,76 \pm 0,14$ mg/dl olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu kreatinin değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,56$).

Hasta grubunun sodyum (Na) değerleri $139,78 \pm 1,60$ mmol/L iken kontrol grubunun Na değerleri $139,43 \pm 1,59$ mmol/L olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu Na değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,33$).

Hasta grubunun potasyum (K) değeri $4,65 \pm 0,31$ mmol/L iken kontrol grubunun K değeri $4,40 \pm 0,31$ mmol/L olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu K değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

Hasta grubunun kalsiyum (Ca) değeri $9,38 \pm 0,35$ mg/dl iken kontrol grubunun Ca değeri $9,41 \pm 0,35$ mg/dl olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu Ca değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,71$).

Hasta grubu albümin değerleri $4,40 \pm 0,27$ g/dl iken kontrol grubunun albümin değerleri $4,63 \pm 0,24$ g/dl olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu albümin değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

Hasta grubunun AST değeri $22,20 \pm 7,68$ U/L iken kontrol grubunun AST değeri $19,15 \pm 6,28$ U/L olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu AST değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,06$).

Hasta grubunun ALT değeri $24,48 \pm 11,10$ U/L iken kontrol grubunun ALT değeri $18,85 \pm 10,92$ U/L olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu ALT değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,02$).

Hasta grubunun total kolesterol değeri $154,83 \pm 41,01$ mg/dl iken kontrol grubunun total kolesterol değeri $149,93 \pm 21,89$ mg/dl olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu

total kolesterol değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,51$).

Hasta grubunun TG değeri $184,90\pm119,37$ mg/dl iken kontrol grubunun TG değeri $82,13\pm44,70$ mg/dl olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu TG değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Hasta grubunun LDL kolesterol değeri $110,55\pm27,55$ mg/dl iken kontrol grubunun LDL-kolesterol değeri $93,18\pm20,21$ mg/dl olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu LDL-kolesterol değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$).

Hasta grubunun HDL kolesterol değeri $44,78\pm10,89$ mg/dl iken kontrol grubunun HDL kolesterol değeri $54,20\pm11,46$ mg/dl olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu HDL kolesterol değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Hasta grubunun kortizol değeri $12,09\pm4,45$ ug/dl iken kontrol grubunun kortizol değeri $12,57\pm3,97$ ug/dl olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu kortizol değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,62$).

Hasta grubunun TSH değerleri $2,00\pm1,06$ mIU/L iken kontrol grubunun $1,75\pm0,75$ mIU/L olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu TSH değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,23$).

Hasta grubunun sT4 değeri $1,21\pm0,15$ ng/dl iken kontrol grubunun sT4 değeri $1,28\pm0,16$ ng/dl olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu sT4 değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P=0,04$).

Hasta grubunun 25 OH vitamin D değeri $12,28\pm7,59$ ug/L iken kontrol grubunun 25OH VİTD değeri $13,45\pm10,37$ ug/L olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu 25 OH vitamin D değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,56$).

Tablo 13. Grupların Biyokimyasal ve Hormonal Parametrelerinin Karşılaştırılması.

Değişkenler	Gruplar	n(sayı)	Ortalama±Standart Sapma	p
APG(mg/dl)	Hasta	40	93,95±9,56	p<0,001*
	Kontrol	40	86,40±5,60	
İnsülin(mU/L)	Hasta	40	18,09±8,26	p<0,001*
	Kontrol	40	7,69±3,36	
BUN(mg/dl)	Hasta	40	9,90±2,30	0,04*
	Kontrol	40	11,16±3,06	
Kreatinin(mg/dl)	Hasta	40	0,74±0,13	0,56
	Kontrol	40	0,76±0,14	
Na(mmol/l)	Hasta	40	139,78±1,60	0,33
	Kontrol	40	139,43±1,59	
K(mmol/l)	Hasta	40	4,65±0,31	p<0,001*
	Kontrol	40	4,40±0,31	
Ca(mg/dl)	Hasta	40	9,38±0,35	0,71
	Kontrol	40	9,41±0,35	
Albümin(g/dl)	Hasta	40	4,40±0,27	p<0,001*
	Kontrol	40	4,63±0,24	
AST(U/L)	Hasta	40	22,20±7,68	0,06
	Kontrol	40	19,15±6,28	
ALT(U/L)	Hasta	40	24,48±11,10	0,02*
	Kontrol	40	18,85±10,92	
T.Kol(mg/dl)	Hasta	40	154,83±41,01	0,51
	Kontrol	40	149,93±21,89	
TG(mg/dl)	Hasta	40	184,90±119,37	p<0,001*
	Kontrol	40	82,13±44,70	
LDL(mg/dl)	Hasta	40	110,55±27,55	0,002*
	Kontrol	40	93,18±20,21	
HDL(mg/dl)	Hasta	40	44,78±10,89	p<0,001*
	Kontrol	40	54,20±11,46	
Kortizol(ug/dl)	Hasta	40	12,09±4,45	0,62
	Kontrol	40	12,57±3,97	
TSH(mIU/L)	Hasta	40	2,00±1,06	0,23
	Kontrol	40	1,75±0,75	
sT4(ng/dl)	Hasta	40	1,21±0,15	0,04*
	Kontrol	40	1,28±0,16	
25OH VitD(ug/L)	Hasta	40	12,28±7,59	0,56
	Kontrol	40	13,45±10,37	

APG; Açlık plazma glukoza, BUN;Kan üre azotu, Na;Sodyum, K;potasyum, Ca; kalsiyum, AST;Aspartat aminotransferaz, ALT; Alaninaminotransferaz, T.Kol;Total kolesterol, LDL; Düşük dansitelilipoprotein, HDL;Yüksekdansitelilipoprotein, TG; Trigliserit, TSH;Tiroiduyarıcı hormon, sT4;serbest tetraiyodotironin, 25OH Vit D; 25 Hidroksi Vitamin D,

*istatistiksel olarak anlamlı

4.3.Grupların Galanin ve Vaspin Açısından Karşılaştırılması

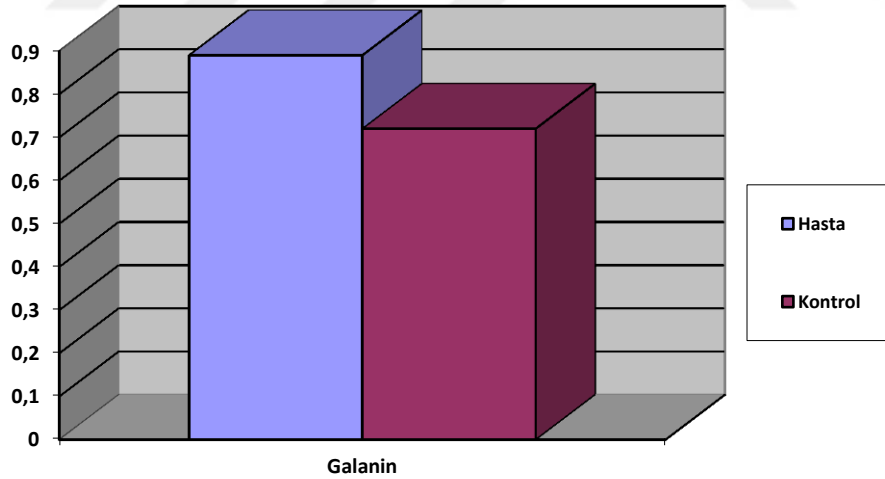
Galanin düzeyi hasta grubunda $0,89\pm0,16$ ng/ml iken kontrol grubunda $0,72\pm0,18$ ng/ml olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu galanin değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ($p<0,001$).

Vaspin düzeyi hasta grubunda $1,22\pm0,17$ ng/ml iken kontrol grubunda $1,11\pm0,38$ ng/ml olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu vaspin değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,102$).

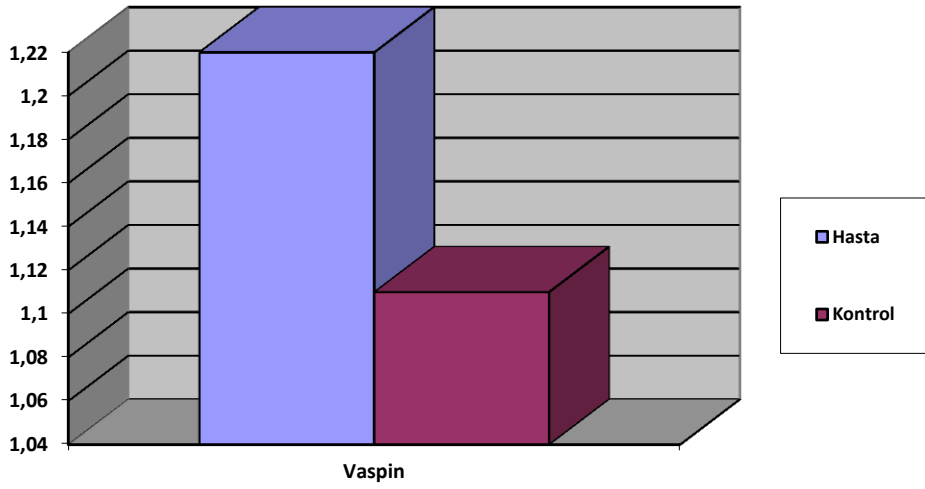
Tablo 14. Grupların Galanin ve Vaspin Açısından Karşılaştırılması.

Değişkenler	Gruplar	n(sayı)	Ortalama±Standart Sapma	p	
Galanin(ng/ml)	Hasta	40	$0,89\pm0,16$	<0,001*	
	Kontrol	40	$0,72\pm0,18$		
Vaspin(ng/ml)	Hasta	40	$1,22\pm0,17$	0,10	
	Kontrol	40	$1,11\pm0,38$		

*İstatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4. Grupların Galanin Açısından Karşılaştırılması.



Şekil 5. Grupların Vaspin Açısından Karşılaştırılması.

4.4. Korelasyon Analizi

Yapılan korelasyon analizinde serum galanin düzeyi ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır ($r=0,714$, $p<0,001$).

Yapılan korelasyon analizinde serum galanin ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=-0,083$, $p=0,47$).

Yapılan korelasyon analizinde serum vaspin düzeyi ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır ($r=0,238$, $p=0,03$).

Yapılan korelasyon analizinde serum vaspin düzeyi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=-0,015$, $p=0,89$).

Yapılan korelasyon analizinde serum galanin ve serum vaspin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=0,006$, $p=0,95$).

Yapılan korelasyon analizinde yaş ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=0,026$, $p=0,82$).

Tablo 15. Galanın ve Vaspın Düzeyinin VKİ ve Yaş ile Korelasyonu.

Değişkenler		Galanin(ng/ml)	Vaspın(ng/ml)	VKİ(kg)m2)	Yaş(yıl)
Galanin(ng/ml)	r	1	0,006	0,714*	-0,083
	P		0,95	<0,001	0,47
Vaspın(ng/ml)	r	0,006	1	0,238*	-0,015
	p	0,95		0,03	0,89
VKİ(kg)m2)	r	0,714*	0,238*	1	0,026
	p	<0,001	0,03		0,82
Yaş(yıl)	r	-0,083	-0,015	0,026	1
	p	0,47	0,89	0,82	

*İstatiksel olarak anlamlı

VKİ;Veden Kütle İndeksi

Yapılan korelasyon analizinde serum galanın düzeyi ile APG arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır (r=0,401, p<0,001).

Yapılan korelasyon analizinde serum galanın düzeyi ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır (r=0,229, p=0,04).

Yapılan korelasyon analizinde serum galanın düzeyi ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (r=0,186, p=0,10).

Yapılan korelasyon analizinde serum galanın düzeyi ile HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde bir ilişki saptanmıştır (r=-0,482, p<0,001).

Yapılan korelasyon analizinde serum vaspın düzeyi ile APG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (r=0,087, p=0,44).

Yapılan korelasyon analizinde serum vaspın düzeyi ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (r=-0,015, p=0,90).

Yapılan korelasyon analizinde serum vaspın düzeyi ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (r=0,088, p=0,44).

Yapılan korelasyon analizinde serum vaspın düzeyi ile HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (r=0,127, p=0,26).

Yapılan korelasyon analizinde APG ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır (r=0,277, p=0,01).

Tablo 16. Galanın ve Vaspinin Biyokimyasal Parametreler İle Korelasyonu

Değişkenler		Galanin (ng/ml)	Vaspin (ng/ml)	APG (mg/dl)	TG (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)
Galanin (ng/ml)	r	1	0,006	0,401*	0,229*	0,186	-0,482*
	p		0,95	p<0,001	0,04	0,10	p<0,001
Vaspin (ng/ml)	r	0,006	1	0,087	-0,015	0,088	0,127
	p	0,95		0,44	0,90	0,44	0,26
APG (mg/dl)	r	0,401*	0,087	1	0,277*	0,158	-0,184
	p	p<0,001	0,44		0,01	0,16	0,10
TG (mg/dl)	r	0,229*	-0,015	0,277*	1	0,237*	-0,547*
	p	0,04	0,90	0,01		0,03	p<0,001
LDL (mg/dl)	r	0,186	0,088	0,158	0,237*	1	-0,080
	p	0,10	0,44	0,16	0,03		0,48
HDL (mg/dl)	r	-0,482*	0,127	-0,184	-0,547*	-0,080	1
	p	p<0,001	0,26	0,10	p<0,001	0,48	

APG; Açlık plazma glukozu, LDL; düşük dansitelilipoprotein, HDL; Yüksek dansitelilipoprotein, TG; Trigliserit

*istatistiksel olarak anlamlı

Yapılan korelasyon analizinde serum galanın düzeyi ile TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (r=0,135, p=0,23).

Yapılan korelasyon analizinde serum galanın düzeyi ile sT4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (r=-0,052, p=0,65).

Yapılan korelasyon analizinde serum galanın düzeyi ile kortizol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (r=0,134, p=0,24).

Yapılan korelasyon analizinde serum galanın düzeyi ile 25OH VİTD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (r=-0,027, p=0,81).

Yapılan korelasyon analizinde serum galanın düzeyi ile insülin arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (r=0,519, p<0,001).

Yapılan korelasyon analizinde serum vaspin düzeyi ile TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (r=-0,097, p=0,39).

Yapılan korelasyon analizinde serum vaspin düzeyi ile sT4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (r=-0,056, p=0,62).

Yapılan korelasyon analizinde serum vaspin düzeyi ile kortizol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=-0,001$, $p=0,99$).

Yapılan korelasyon analizinde serum vaspin düzeyi ile 25OH vitD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=-0,070$, $p=0,54$).

Yapılan korelasyon analizinde serum vaspin düzeyi ile insülin arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0,222$, $p=0,05$).

Yapılan korelasyon analizinde kortizol ile sT4 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır ($r=0,424$, $p<0,001$).

Tablo 17. Galanın ve Vaspinin Hormonal Parametreler İle Korelasyonu.

Değişkenler		Galanin (ng/ml)	Vaspin (ng/ml)	TSH (mIU/L)	sT4 (ng/dl)	Kortizol (ug/dl)	25OH VitD (ug/L)	İnsülin
Galanin (ng/ml)	r	1	0,006	0,135	-0,052	0,134	-0,027	0,519*
	p		0,95	0,23	0,65	0,24	0,81	$p<0,001$
Vaspin (ng/ml)	r	0,006	1	-0,097	-0,056	-0,001	-0,070	0,222*
	p	0,95		0,39	0,62	0,99	0,54	0,05
TSH (mIU/L)	r	0,135	-0,097	1	-0,288*	-0,087	0,013	0,052
	p	0,23	0,39		0,01	0,44	0,91	0,65
sT4 (ng/dl)	r	-0,052	-0,056	-0,288*	1	0,424*	-0,089	-0,097
	p	0,65	0,62	0,01		$p<0,001$	0,43	0,39
Kortizol (ug/dl)	r	0,134	-0,001	-0,087	0,424*	1	-0,162	-0,028
	p	0,24	0,99	0,44	$p<0,001$		0,15	0,81
25OH vitD(ug/L)	r	-0,027	-0,070	0,013	-0,089	-0,162	1	-0,128
	p	0,81	0,54	0,91	0,43	0,15		0,26
İnsülin	r	0,519*	0,222*	0,052	-0,097	-0,028	-0,128	1
	p	$p<0,001$	0,05	0,65	0,39	0,81	0,26	

TSH; Tiroid uyarıcı hormon, sT4;serbest tiroksin, 25OH VİT D; 25 Hidroksi Vitamin D,

5.TARTIŞMA

Obezite, yüksek enerji alımı nedeniyle vücutta aşırı yağ birikimi ile giden insülin direncine yol açarak prediyabet ve tip 2 diyabet gelişiminde rol oynayan ayrıca hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, obstrüktif uyku apne sendromu, polikistikover sendromu, non-alkolik karaciğer yağlanması, gastroözefajial reflü, osteoartroz ve depresyon gibi hastalıklara açan kronik bir sağlık problemidir. Obezitenin bu kadar geniş bir hastalık tablosuna yol açması sağlık harcamalarını arttırmaktadır. Bu yüzden obezitenin tedavisi hem hastalıkların önlenmesi hem de sağlık harcamalarının azaltılması için çok önemlidir (1). Obezite hastalığının patofizyolojisini ortaya koymak üzere yapılan kapsamlı araştırmalara rağmen, obezitenin kesin moleküler mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda galanın ve vaspinin metabolizma, glukoz ve lipid metabolizması üzerinde etkili olduğu gözlemlenmiştir. Ancak obezite ve metabolik parametrelerle yapılan çalışmalar az sayıdadır. Bu nedenle bu çalışmada amaç; obezitede galanın ve vaspinin düzeyini ortaya koymak ve ileriye yönelik yeni tedavi rejimleri açısından katkı sağlamaktır.

Adipoz dokunun vücudumuzun en önemli ve en büyük endokrin organlardan biridir. Adipoz doku vücudumuzda nöroendokrin, immün fonksiyonlar ile ilgili çok sayıda biyoaktif madde salgılamaktadır. Bunlar adipositokinler olarak adlandırılır (242). Adipositokinlerin enerji metabolizması, lipid metabolizması, insülin ve glukagon metabolizması, inflamasyon ve vasküler remodelling gibi pek çok fizyolojik olayda rol oynadığı gösterilmiştir (273, 274). Bu kadar fizyolojik olayda rol oynadığı gösterilen adipositokinler metabolik sendrom, obezite, insülin direnci, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi gibi hastalıkların patogenezi ile ilişkilidir (243). Ancak adipositokinler geniş bir ailedir. Adipositokin olarak adlandırılan grubun içindeki bazı mediyatörler insülin direncini artırma, aterojenik etki gösterirken; bazı mediyatörler insülin duyarlılığını artırma ve antiaterojenik etki göstermektedir (245, 246). Günümüzde adipöz doku disfonksiyonu, adipokinlerin anormal yapımı ile obezite arasında patofizyolojik bir bağ olduğu düşünülmektedir (5). Bu durumla ilgili çeşitli adipokinlerin patogenezdaki rolü son zamanlarda çokca araştırılmaktadır. Günümüze kadar bu konu ile ilgili binlerce araştırma yapılmış olmasına rağmen adipokinlerin vücutta oluşturduğu karmaşık etki ağını açıklığa kavuşturabilmek ve obezitenin

önlenmesinde ve tedavisinde adipokinlerden faydalanmak için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Hipotalamusta bulunan nöropeptitlerin vücuda besin alımını, vücut ağırlığını, vücut sıcaklığını ve metabolizma hızını etkilediği saptanmıştır (251, 252). Galanın, gastrinintestinal, merkezi sinir sistemi, adrenal medulla ve plasenta gibi çeşitli doku ve organlarda dağılımı olan bir nöropeptittir (11). Galaninerjik sistem gastrointestinal motilite, ağrının algılanması, öğrenme ve hafıza, nöroendokrin kontrol, beslenme davranışının düzenlenmesi ve kardiyovasküler kasılma gibi birçok fizyolojik süreçte ve bunlarla ilişik patolojilerde sorumludur (260, 261). Son veriler, galanın peptitinin pankreastan insülin salgılanmasını ve insülin duyarlılığı artırıcı etki gösterdiğini göstermiştir. Obez ve diyabetik hastalarda galanın düzeyi yüksek bulunmuştur (14).

Biz bu çalışmamızda 18-60 yaş arası ek hastalığı olmayan obez ($VKİ \geq 30$) ve normal kilolu ($VKİ: 20-25$) bireylerin dolaşımdaki galanın ve vaspinin düzeyleri karşılaştırılarak obezite etyolojisinde rol oynayıp oynamadığı araştırdık ve etyoloji temelli yeni tedavi hedefleri olabileceği konusunda fikir edinmeye çalıştık.

Obezite sıklığının yaş ile beraber arttığı Dünya Sağlık Örgütünün senelik raporlarında belirtilmiştir (275). Okyay ve arkadaşları (ark.) çalışmalarında $VKİ$ ortalamasının yaş arttıkça arttığını belirtmişlerdir. Özellikle kilo alımının 25 yaşından sonra başladığı, önemli derecede artışın ise 30 yaş ve sonrasında olduğu, 35 yaşından sonra kadınlarda obezite riskinin 15-29 yaşındaki kadınlara oranla 3,5 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır (276). Yaşla beraber $VKİ$ 'nin arttığını gösteren çalışmalardan biri de Ulaş ve ark. Tarafından yapılmıştır (277). Ancak Güneş ve ark. Yaptıkları çalışmada ise şişmanlık ile yaş arasında ilişki saptayamamışlardır (278). Bizim çalışmamızda ise obez ve normal kilolu bireyler arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptamadık. Bu durum çalışmamızın yaş açısından hasta ve kontrol grubunda homojen dağılmasından kaynaklanmaktadır.

Türkiyede obezite prevalansını tespit etmek amacı ile yapılan TURDEP-II çalışmasında kadınlarda erkeklere göre obezitenin daha yaygın olduğu; erkeklerde ise kilo fazlalığının daha fazla olduğu görülmüştür. TURDEP-II ye göre kadınlarda obezite prevalansı %44 iken erkeklerde %27 olarak saptanmıştır (37). Tezcan ve ark. (2003) 25-64 yaş grubu kadınlarda Ankara'da obezite prevalansı %51 olarak saptanmıştır (279).

Kadınlarda erkeklere oranla obezite eğiliminde fazla olması doğum, gebelik, menopoz ve östrojen hormonunun fazla olması gibi kadına ait özelliklerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (276, 280). Bizim çalışmamızda hasta grubunda 20 erkek ve 20 kadın olmak üzere 40 obez birey; kontrol grubunda 20 erkek ve 20 kadın olmak üzere 40 normal kilolu birey dahil edilmiştir. Bu yüzden her iki grup cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık.

Obez bireylerde insülin direnci birlikteliği oldukça sık görülür (281). Bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Koçak ve ark. Tarafından obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi incelemek için yaptıkları çalışmada 329 yetişkin bireyi normal kilolu, fazla kilolu ve obez olmak üzere 3 sınıfa ayırmışlar ve HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance) değerleri kıyaslamışlardır. Koçak A ve ark. elde ettikleri verilere göre kilo arttıkça insülin miktarının arttığı görmüşler ve obez bireylerde obez olmayanlara göre HOMA-IR değeri 10.18 kat yüksek çıkmıştır (282). 2018 yılında Orbay ve ark. Tarafından Türkiyede yapılan bir çalışmada obezite tanısı olan katılımcılarda; VKİ ve vücut yağ yüzdesi ile insülin direnci arasında bağıntı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda HOMA-IR ve APG değerleri ile VKİ arasında önemli bir ilişki saptanmıştır (283). Blegina ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada, obez gençlerin normal kilolu yaştaşları ile karşılaştırıldığında HOMA-IR değeri istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek çıkmıştır ($p<0,0001$) (284). Marwa ve ark. tarafından yapılan çalışmada obez çocuklarda obez olmayanlara göre insülin direnci ve metabolik sendrom oranı daha yüksek bulunmuştur (285). Başka bir çalışmada ise hem diyabetik obez bireylerde hemde diyabetik olmayan obez bireylerde insülin direnci ile obezite arasında güçlü bir bağıntı bulunmuştur. Aynı çalışmada VKİ 20 den 30 a yükseldiğinde diyabet riskinin 11 kat artabileceği saptanmıştır (286). Diğer bir çalışmada Venturi ve ark. obez bireylerde insülin direnci ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptanmış olup insülin düzeyleri ve insülin direnci anlamlı yüksek bulunmuştur (287). Obez ve metabolik sendromla ilgili adölesan ve çocuklarda yapılan bir çalışmada katılımcılar kilolu, obez ve aşırı obez olarak sınıflandırılmıştır. Bu 3 grup arasında açlık kan şekerleri açısından anlamlı fark saptanmamış ancak insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri açısından anlamlı fark görülmüştür (243). Ancak yapılmış bazı çalışmalarda insülin direncinin obez bireylerin tamamında olmadığı ve insülin direncinin obezite dışında birçok patolojide görüldüğü gösterilmiştir. EGIR' in (European Group for the Study of Insulin Resistance) çalışmasında tüm obez bireylerin

sadece %25 inde insülin direnci olduğu saptanmıştır (288). Biz de çalışmamızda obez bireylerde normal kilolu bireylere göre insülin düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulduk. Çalışmamızda obez grupta açlık plazma glukozu değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık.

Obezitenin yol açtığı önemli problemlerden biri de lipit profilinde yol açtığı değişikliklerdir. Artmış yağ dokusu ve salgıladıkları adipositokinler insülin direncine, dislipidemiye ve postprandiyal hiperglisemiye neden olurlar. Özellikle santral adipoz dokunun artışı ve buna bağlı çevresinde artış ile beraber trigliserit düzeylerinde yükselme, LDL kolesterol yapımında artma ve HDL kolesterol düzeyinde azalma görülür (289, 290). Bunu kanıtlayan birçok çalışma vardır. Bel çevresi 95 cm den fazla erkek ve 88 cm den fazla kadınlardan oluşan 9183 katılımcı ile yapılan bir çalışmada LDL kolesterol, bel çevresi ve trigliserit yükseliği arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Özellikle metabolik sendromlu hastalarda bu korelasyon çok belirgin olarak görülmüştür (291). Cruz ve ark. obez çocuklarda yaptığı çalışmada lipit parametreleri değerlendirilmiş olup çalışmaya katılan 128 obez çocuğu %67 sinde HDL düşüklüğü ve %26 sında ise trigliserit yüksekliği saptamıştır. Aynı çalışmada total kolesterol ile BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmüştür (292). Yine obez çocuklarla yapılan başka bir çalışmada Maged ve ark. obez çocuklarda kontrol grubuna göre HbA1c, serum insülin düzeyleri, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri anlamlı yüksek saptanmıştır (293). 2009 yılında Öncü ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada obezitesi olan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası kontrollerinde lipit profilleri karşılaştırılmış ve trigliserit, total kolesterol, VLDL düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır (294). Yapılan bir çalışmada obez ve aşırı kilolu bireylerde %5 lik gibi bir kilo kaybının serum lipit düzeylerinde, glukoz metabolizmasında ve kan basıncında anlamlı düzelmelerin sağlandığı gösterilmiştir (295, 296). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu total kolesterol değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Obezitesi olan grupta TG değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek idi. Obez grupta LDL değerleri kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek idi. Obez grupta HDL değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü. Genel olarak obez bireylerde TG, LDL kolesterol düzeylerinde artma olurken HDL kolesterol düzeylerinde düşüklük saptadık.

Obezitede hepatosteatoz ve kolestaz görülme sıklığı artmıştır (297). Obez bireyler karaciğer fonksiyon testleri açısından değerlendirildiğinde hepatosit yıkımı nedeni ile ALT –AST artış, kolestaz nedeni ile GGT artışı olabilmektedir. NAYKH’da hepatosit yıkımına bağlı ALT-AST artışı hastalığın ileri evrelerinde görülür. Uysal ve ark. yaptığı bir çalışmada obez bireylerde, obezite ile ALT-AST arasında korelasyon değerlendirilmiş, obez bireylerde ALT-AST yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (297). Saviona ve ark. İtalyan obez çocuklarda yaptığı bir çalışmada obezlerde karaciğer tutulumu değerlendirilmiş olup ALT ve AST değerleri incelenmiştir. Obez çocuklara 6 ay egzersiz ve diyet tedavisi sonrası ALT ve AST değerlerinde anlamlı gerileme saptanmıştır (298). 2004 yılında Sonsuz A. ve ark. tarafından yapılan çalışmada obez hastalarda BKİ ile ALT-AST arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (299). Adams ve ark. Yaptığı bir çalışmada NAYKH’ da karaciğerde fibrozis gelişimi ile ALT-AST arasında korelasyon gösterdiği, diyabet ve obezite durumunda ise hızlandığı saptanmıştır (300). Bizim çalışmamızda obez bireylerde AST değerleri normal kilolu bireylere göre yüksek saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Obez bireylerde ALT değerlerini normal kilolu bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olarak saptadık.

Obezitede bazal sabah kortizol düzeyleri genelde normaldir. Bununla birlikte obezitede kortizol üretim hızı ve metabolizma hızı artmıştır. Kortizolün metabolizma hızındaki artışın kanıtı 17-hidroksikortikosteroid gibi kortizolün metabolik ürünlerinde artışın gösterilmiş olmasıdır. Hem üretim hızının hem de metabolizma hızının artmasının net sonucu olarak normal kortizol seviyeleridir. Yine obezitede serbest üriner kortizol normal olarak bildirilmiş, kortizol bağlayıcı protein ise azalmıştır. Obezitede kortizolün sirkadiyen ritmi korunmuştur (301). Yapılan bir çalışmada visseral obezitesi olanlarda kortizolün inaktif form olan kortizona metabolize olmasından sorumlu 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 (11 β HSD1)’ in aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (302). Duclos ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada BKİ ve vücut yağ kitlesi ile sabah ölçülen tükürük kortizolü arasında bir ilişki saptanmamışken, bel-kalça oranı ile sabah tükürük kortizolü arasında ilişki bulunmuştur (303). Başka bir çalışmada menopoz öncesi obez kadınlarda üriner kortizol atılımının bel-kalça oranı ile korele olduğu ama BKİ ile korelasyon göstermediği saptanmıştır (304). Diğer bir çalışmada ise visseral obezitesi olan bireylerde kortizol atılımının arttığı ve insülin duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir (305). Obez kadınlarda yapılan bir çalışmada kilo kaybından önce ve sonra CRH testi

uygulanmış; test sonrası CRH a karşı ACTH yanıtları anlamlı fark göstermezken, kilo kaybı sonrası ise kortizol yanıtlarında anlamlı azalma saptanmıştır (306). Başka bir çalışmada visseral obezitesi olan bireylerde, periferik obezitesi olan bireylere ve normal kilolu bireylere göre bazal kortizol ve ACTH düzeyleri arasında bir fark saptanmamıştır (307). Bizim çalışmamızda obez ve normal kilolu bireyler sabah açlık kortizolü açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tiroid hormonlarının metabolizma hızını ayarlama etkileri olduğu için obezite gelişiminde bir risk faktörüdür (308). Bu konuda en geniş çalışmalardan biri de Rimm ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadır. 1975 yılında 73.532 vakada obezite ile hipotiroidizm arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (308). Obez olgularda tiroid fonksiyonları ile VKİ arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada aşikar hipotiroidi ve hipertirodi olmayan ve son 1 yılda gebeliği olmayan 4082 olgunun verileri analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre VKİ ile TSH arasında pozitif; BKİ ile sT4 arasında negatif korelasyon saptanmış ancak VKİ ile sT3 arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışmada 6 ay içinde olguların aldıkları kilolar ile TSH anlamlı bir ilişki görülmemiş ancak 5 yıl içinde aldıkları kilolar ile TSH düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Artan TSH değerlerinin obezite gelişimine neden olabileceği düşünülmüştür (309). Obez ve zayıf çocuklarda yapılan bir çalışmada; obez çocuklarda zayıf çocuklara göre TSH ve sT3 değerleri anlamlı yüksek saptanmış ama sT4 açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (310). Ötiroid 87 obez kadın üzerinde yapılan bir çalışmada BKİ 40 kg/m² üzerinde ve altında olan iki grup TSH değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada elde edilen verilere göre VKİ 40 kg/m² nin üzerinde olan grupta TSH değerleri anlamlı derecede yüksek çıkmış ve VKİ ile TSH arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (311). Türkiyede menopoz öncesi 98 ötiroid obez kadın birey ile obez olmayan 31 ötiroid kadın birey arasında yapılan çalışmada; obez kadınların non-obez kadınlara göre tiroid volümleri ve TSH değerleri daha yüksek çıkmış, sT3 ve sT4 değerleri daha düşük olduğu belirtilmiştir (312). Başka bir çalışmada obez bireylerin %86' sının hem biyokimyasal hem klinik olarak ötiroid, %14' ünün ise hipotiroidi ile uyumlu olduğu görülmüştür (313). Ülkemizde 90 obez kadının dahil edildiği bir çalışmada VKİ 40 kg/m² üzerinde olan 36 (%40) morbid obez olgu incelenmiştir. Elde edilen verilere göre gruplar arasında tiroit hacmi ve tiroit fonksiyon testleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (314). Bizim çalışmamızda obez ve normal kilolu bireyler TSH değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark

istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak obez ve normal kilolu bireyler sT4 değerleri açısından karşılaştırıldığında her iki grupta sT4 değerleri normal aralıkta olmasına rağmen obez grupta sT4 değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşüktü.

25(OH)D vitamini ile obezite arasındaki bağıntı son yıllarda en çok araştırılan konulardan biri olmuştur. Obezitenin 25(OH)D vitamini eksikliğinin bir sonucu mu yoksa 25(OH)D vitamini eksikliğinin bir nedeni mi sorusu halen tam netleşmemiştir. Yapılan birçok çalışmada obez olgularda obez olmayanlara göre 25(OH)D vitamin düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmış. Bu durum 25(OH)D vitamininin adipoz dokuda depolanması ve aktif hale dönüşmemesinden kaynakladığı düşünülmüştür. Bu konuda ileri sürülen başka bir düşünce ise adipoz dokuda depolanan 25(OH)D vitamininin adipositlerde hücre içi kalsiyum miktarını arttırarak lipogenezi uyarmasıdır (315). Kabadi SM ve ark. yaptığı bir çalışmada düşük 25(OH)D vitamini değerleri ile abdominal obezite sinerjik etki ile insülin direnci sıklığını arttırdığını belirtilmiştir (316). Rosenblum JL ve ark. hafif kilolu ve obez bireylerde 25(OH)D vitamini replasmanının visseral yağ dokuda azalmaya yol açarak yağ doku dağılımı üzerinde yararlı etki oluşturduğu belirtilmiştir (317). Cheng S ve ark.'ının çalışmasında 1882 bireyin SAT ve VAT hacimleri multidedektör bilgisayarlı tomografi ile ölçülmüştür. Sonrasında 25(OH)D vitamini düzeyleri ile VKİ, HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance), serum insülin düzeyleri, SAT ve VAT volümleri karşılaştırılmış, 25(OH)D ile bu parametreler arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda 25(OH)D vitamini ve insülin direnci ölçümleri arasındaki ilişki, VKİ düzelme sağlanmasına rağmen devam ettiği, SAT için düzelme sağlandığı zaman ise bu ilişkinin zayıfladığı, VAT ta düzelme sağlandıkça ise ilişkinin anlamsız hale geldiği gözlemlenmiştir. Bu durum yazarlar tarafından 25(OH)D vitamini eksikliği ile metabolik özellikler arasındaki ilişkinin visseral adipozite ile açıklanabileceğini ifade etmişlerdir (318). Lamendola ve ark. bir çalışmasında 78 hasta obez ve normal kilolu olmak üzere iki gruba ayrılmış ve 2003-2008 yılları arasında izlenmiştir. Çalışma sonucunda 25(OH)D vitamini değeri her iki grupta benzer olduğu saptanmıştır (319). Başka bir çalışmada 18-63 yaş arasındaki 120 sağlıklı birey VKİ<25 kg/m² ve VKİ ≥25kg/m² olacak şekilde iki gruba ayrılmış. Her iki grup 25(OH) D vitamini değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (320). Alakus SN ve ark. Yaptığı çalışmada obez bireylerle obez olmayan bireyler arasında 25(OH)D

vitamini değerleri birbirine benzer çıkmıştır (321). Bizim çalışmamızda ise her iki grup 25(OH)VİTD değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Vaspin yağ dokusundan salınan, son zamanlarda metabolik etkileri çokça araştırılan bir adipositokindir. Vaspinin obezite ile ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan biri 60 yaş üstü bireylerde yapılan bir çalışma olup serum vaspin konsantrasyonları, VKİ ve kan parametreleri ile karşılaştırılmıştır. Normal kilolu bireylerde obez bireylere göre serum vaspin konsantrasyonları daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada diyabet tanısı olan bireyler obez, fazla kilolu ve normal kilolu 3 gruba ayrılmıştır. Diyabetik obez bireylerde serum vaspin konsantrasyonları, normal kilolu ve fazla kilolu diyabetik bireylere daha yüksek vaspin konsantrasyonları saptanmıştır (322, 323). Buna benzer bir sonuç Klöting ve ark. tarafından yapılan çalışmada saptanmış olup obez bireylerde fazla kilolu bireylere göre vaspinin mesajcı ribonükleik asit ifadesi anlamlı yüksek saptanmıştır (324).Youn ve ark. ise Kafkas çocuklarında yağtığı bir çalışmada normal kilolu çocuklarda, kilolu olanlara göre serum vaspin konsantrasyonları düşük olarak görüldü. Aynı çalışmada çocuklar vücut yağ yüzdelere göre >%20'de ve <%20'nin olmak üzere iki gruba ayrıldı. Elde edilen sonuca göre >%20 vücut yağ yüzdesine sahip çocuklarda daha yüksek serum vaspin konsantrasyonları saptandı (325). Obezite ile vaspin arasında ilişkiyi inceleyen ve farklı sonuçların çıktığı pek çok çalışma vardır. Auguet ve ark. tarafından yapılan çalışmada morbid obez kadınlarda serum vaspin düzeylerinin artmadığı ve serum vaspin düzeyinin glukoz, VKİ, lipit parametreleri ile korelasyon göstermediği saptanmıştır (326). Sperling ve ark. Tarafından yapılan 27 sağlıklı birey ve 37 obez birey karşılaştırıldığında vaspin değerlerinde anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (327). Vink ve ark. Tarafından 30 kadın ve 26 erkekten oluşan obez bireylere 12 hafta süreyle düşük kalori içeren diyet (1250 kcal/gün) ve 5 hafta süreyle çok düşük kalorili diyet (500 kcal/gün) verilmiştir. Belirtilen sürelerin sonunda %10 luk bir kilo kaybı sağlanmıştır. Çalışma sonunda başlangıca göre serum vaspin değerlerine anlamlı bir değişme olmadığını saptamışlar (328). Von Loeffelholz ve ark. yaptığı çalışmada ise normal kilolu bireylerin; zayıf, aşırı kilolu, obez bireylere göre daha yüksek serum vaspin konsantrasyonları saptanmışlardır (329). Bizim çalışmamızda ise serum vaspin düzeyi obez grubunda daha yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulmadık.

Chang ve ark. Yaptıkları çalışmada 150 katılımcıyı HOMA-IR düşük ve yüksek olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. İki grup arasında serum vaspin değerleri açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bu çalışmada HOMA-IR değeri yüksek olan bireylerde yaş ile serum vaspin konsantrasyonları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır (330). Bizim çalışmamızda ise serum vaspin düzeyi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık.

Tan ve ark. Yaptıkları çalışmada PKOS' lu kadınlarda serum ve adipoz dokuda vaspin değerleri yüksek saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada serum ve adipoz doku vaspin düzeyleri ile BKİ arasında anlamlı pozitif ilişki gösterilmiştir (331). Jian ve ark. Tip2DM tanılı 148 hasta ve diyabeti olmayan 193 birey ile yaptığı çalışmada vaspin değerlerinin Tip2DM li grupta anlamlı seviyede düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmada diyabeti olmayan grupta HDL ile vaspin arasında; diyabetik grupta ise VKİ ile vaspin arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (332). Youn ve ark. Tip2DM ve obez bireylerde yaptıkları çalışmada serum vaspin değeri ile diyabet arasında anlamlı bir ilişki gösterememişler ancak vaspin ile VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır (333). Başka bir çalışmada Tip2DM tanısı olan erkek ve kadınlar normal glukoz toleransına sahip bireylerle karşılaştırıldığında her iki cinsiyette de vaspin konsantrasyonlarında önemli bir fark saptanmamıştır. Buna karşın bu çalışmada VKİ artış ile beraber özellikle erkeklerde vaspin seviyelerinin anlamlı yükseldiği ifade edilmiştir (334). Obez bireylerle vaspin arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmada; obez bireyler 12 haftalık bir diyetten sonra başlangıç ağırlığının %2 ve daha fazlasını kaybedenlerde insülin, HOMA-IR, VKİ'deki azalmayla beraber vaspin seviyelerinde anlamlı düşmeler gösterilmiştir. Diyetle yanıt vermeyenlerde yani başlangıç ağırlığının %2 sinden daha az kilo kaybı olanlarda anlamlı bir fark gösterilememiştir (335). Buna karşın Akbarzadeh ve ark. ise yaptıkları çalışmada VKİ değeri ile vaspin değeri arasında anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir (336). Bizim çalışmamızda ise yapılan korelasyon analizinde serum vaspin düzeyi ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır.

Farelerde yapılan bir çalışmada, fareler yüksek yağlı diyetin (%37 karbonhidrat, %13 protein, %50 yağ) ve normal diyetin (%57 karbonhidrat, %18 protein, %25 yağ) uygulandığı iki gruba ayrılmış. Yüksek yağlı diyetin uygulandığı farelere vaspin enjeksiyonu yapılmış. Vaspin enjeksiyonunun yapıldığı yüksek yağlı diyet alan farelerde, normal diyet alan farelere oranla açlık glukoz ve açlık insülin değerlerinde

önemli ölçüde azalma gösterilmiştir (337). Buna benzer yine farelerle yapılan bir çalışmada ise yüksek yağlı diyet (%20 karbonhidrat, %21 protein, %59 yağ) verilen sıçanlar, standart diyet (%62,8 karbonhidrat, %25,8 protein, %11,4 yağ) verilen sıçanlarla karşılaştırıldığında insülin, glukoz, HOMA-IR ve vaspin değerleri önemli derecede yüksek saptanmıştır (338). Obez farelere vaspin uygulandığı bir çalışmada vaspin sonrası glukoz toleransında iyileşme ve insülin duyarlılığında artma olduğunu saptanmışlardır (339). Glisemik kontrolün sağlanamadığı tek anti-diyabetik tedavi alan Tip2DM li bireylere ikinci bir antidiyabetik ajan verildiğinde HbA1c, HOMA-IR, açlık-tokluk glukoz değerlerinde azalmayla beraber vaspin seviyelerinde önemli derecede azalma olduğu başka bir çalışmada gösterilmiştir (340). Diğer bir çalışmada Tip2DM li bireylerde serum vaspin düzeyleri ile açlık kan glukozu, insülin, VKİ ve HOMA-IR değerleri ile pozitif ilişki gösterdiği saptanmıştır (341). Tasnim ve ark. tarafından yapılan çalışmada yeni Tip2DM tanısı alan bireyler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum vaspin düzeyleri daha düşük görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada serum vaspin düzeylerinin insülin duyarlılığı ile pozitif korelasyon; serum glukoz ve VKİ ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (342). Yine Tip2DM hastaları ile yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre vaspin düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur (343). Diğer bir çalışmada geçmişte Tip2DM tanısı alan kadınların, yeni Tip2DM tanısı almış ve sağlıklı kadınlara göre vaspin konsantrasyonları önemli derecede düşük saptanmıştır. Yeni tanı Tip2DM li bireyler ile sağlıklı kadınlar arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır (344). Başka bir çalışmada Akbarzadeh ve ark. vaspin ile HOMA-IR ve insülin seviyeleri arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir (336). Bizim çalışmamızda ise yapılan korelasyon analizinde serum vaspin düzeyi ile açlık plazma glukozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Ancak serum vaspin düzeyi ile insülin düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptadık.

Yaşları 20-50 arasında değişen obez kadınlarda Saboori ve ark. Tarafından yapılan çalışmada obez kadınların zayıf kadınlara oranla daha yüksek vaspin konsantrasyonları bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada vaspin düzeyleri ile açlık glukoz, LDL, HDL ve trigliserit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (345). Sathyaseelan ve ark. yaptıkları çalışmada vaspin ile serum lipid seviyeleri arasında anlamlı korelasyon gösterememişlerdir (346). Kadoglou ve ark. yaptığı çalışmada atorvastatin kullanımının vaspin üzerindeki etkisi araştırılmış ve atorvastatin kullanımı

vaspin seviyelerinde artışa yol açtığı saptanmıştır (347). Bizim çalışmamızda da yukarıda yapılan çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Serum vaspin düzeyleri ile TG, LDL ve HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık.

Galanin vücudumuzda çok geniş bir dağılım alanına sahip olan ve nöroendokrin ve beslenme davranışı üzerinde etkisi olduğu bilinen bir nöropeptittir. Yapılmış birçok çalışmada obezite, gestasyonel diyabet, Tip2DM tanıları olan erişkin hastalarda plazma galanin düzeyleri yüksek bulunmuştur (15, 16, 348, 349, 350). Farelerde yapılmış bir çalışmada farelerin paravetriküler çekirdeğine galanin enjekte edilmesinde sonra yağdan zengin yemek yedikleri saptanmıştır. Bu durum bize obezite ile galanin arasında güçlü bir ilişki olduğunu kanıtlar niteliktedir (16, 266). Farelerle yapılan diğer bir çalışmada Leibowitz ve ark. yağdan zengin beslenen ve obeziteye elverişli farelerin paravetriküler çekirdeğinde galanin mRNA ve GAL proteini düzeylerinde artma olduğu belirtmişlerdir (351, 352). Danesh ve ark. ise homozigot galanin transgenik sıçanlarında vücut ağırlığında artış ve enerji harcanmasında azalma olduğunu göstermişlerdir (353). Baranowska ve ark., 26-39 yaş arası kadınlar ile 47-65 yaş arası postmenopozal kadınlarda galanin, leptin ve nöropeptit Y düzeyleri araştırılmıştır. Postmenopozal kadınlarda genç kadınlara oranla plazma galanin konsantrasyonlarının anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Ancak obez olan postmenopozal kadınlarda ise plazma galanin konsantrasyonlarının yüksek olduğunu ifade etmişlerdir (354). Benzer yazarların yaptıkları başka bir çalışmada ise sağlıklı kadın kontrollere göre obez kadınlarda galanin düzeyleri anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır (271). Acar ve ark. obez çocuklarla yaptığı bir çalışmada ise sağlıklı kontrollere göre serum galanin düzeyleri anlamlı daha yüksek saptanmıştır (355). Bizim çalışmamızda da obez bireylerde kontrol grubuna göre galanin değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek idi. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, periferik galanin seviyesinin insanlarda metabolik ve beslenme durumu ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada gestasyonel diyabetes mellitus tanısı olan bireylerde VKİ ile galanin konsantrasyonları arasından anlamlı pozitif bir ilişki saptanmıştır (356). Sandoval-Alzate ve ark. ise yaptıkları bir çalışmada VKİ ile serum galanin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu ifade etmişlerdir (357). Bizim çalışmamızda bu sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan korelasyon analizinde serum galanin düzeyi ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır.

Bu durum VKİ ile galanin arasında gözlenen pozitif korelasyon, galanin seviyelerindeki artışın adipozitedeki artışa bağlı olarak meydana gelebileceğini teyit etmektedir.

Zhang ve ark. yaptığı çalışmada HOMA-IR ile galanin arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Bu gözlemler galanin seviyelerindeki artışın serum glukozundaki artıştan kaynaklandığını düşündürmektedir (358). Sandoval-Alzate ve ark. ise serum insülin seviyeleri ve insülin direncinin galanin ile ilişkisinde anlamlı pozitif ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada Sandoval-Alzate ve ark. Serum galanin düzeyleri ile VKİ ve trigliserit arasında pozitif bir ilişki olduğunu ifade etmişlerdir (357). Ancak bu sonuçlar galaninin glukoz homeoastazı üzerindeki olumlu sonuçlarla çatışmaktadır. Bu durum ancak insülin direncindeki bir mekanizma gibi galanin reseptörlerindeki direnç oluşumu ile açıklanabilir (359). Bu hipotezi destekler nitelikte Acar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insülin direnci olmayan obez çocuklar ile insülin direnci olan obez çocuklar arasında serum galanin seviyeleri açısından karşılaştırıldığında (1,27 ng/ml karşı 0,95 ng/ml) insülin direnci olan obez çocuklarda daha yüksek olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (355). Maryam N. Alotibi ve ark. yaptığı bir çalışmada metabolik sendrom tanısı konulan olgularda serum galanin konsantrasyonlarının kontrol olgulara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada serum galanin ile açlık kan şekeri, HOMA-IR ve HbA1C arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu tespit edilmiştir (360). Bizim çalışmamızda da serum galanin düzeyi ile APG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptadık. Serum galanin düzeyi ile insülin arasında da istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptadık.

Geçmişte yapılan birçok çalışmada galanin ile hiperlipidemi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (357, 361).Bunu gösteren çalışmalardan biri de Fang ve ark. tarafından obez bireylerin dahil edildiği bir çalışmadır. Bu çalışmadan elde edilen verilere göre serum galanin konsantrasyonu ile trigliserit arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (362).Bir diğer çalışmada Acar ve ark. obez çocuklarda serum galanin düzeyi ile trigliserit arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır (355). Başka bir çalışmada ise Maryam N. Alotibi ve arkadaşları serum galanin düzeyleri ile trigliserit arasında anlamlı derece pozitif korelasyon olduğu saptamışlardır (360). Benzer bir sonuçta Sandoval-Alzate ve ark. yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir. Diyabet tanısı olmayan obez hastalarda trigliserit serum galanin arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (357). Bizim çalışmamızda da elde

edilen verilen bu yapılmış çalışmalar ile benzer sonuçlar göstermiştir. Yaptığımız çalışmada serum galanin düzeyi ile trigliserit arasında anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptadık. Diğer lipit parametreleri ile serum galanin arasındaki korelasyon analizinde LDL ile serum galanin düzeyi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptamazken, HDL ile serum galanin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde bir ilişkinin olduğunu saptadık.



6.SONUÇLAR

Çalışmamıza hasta grubu olarak obezitesi olan 40 birey ve kontrol grubu olarak normal kilolu 40 birey alınmıştır.

Çalışmamız obezitenin dolaşımdaki galanın ve vaspinin düzeyleri ile ilişkisini inceleyerek; galanın ve vaspinin, gerek obezite gerekse de obeziteye bağlı kronik hastalıkların etyoloji temelli yeni tedavi rejimleri olabileceğini saptamaya çalıştık.

Bu bağlamda elde ettiğimiz verilerde hem serum galanın hem de serum vaspinin düzeyleri hasta grubumuz olan obez grubunda, kontrol grubuna oranla daha yüksek saptadık. Serum galanın düzeyi istatistiksel olarak anlamlı saptanırken serum vaspinin düzeyi ise obez grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Elde ettiğimiz sonuçlar obez olgularda galanın ve vaspinin yüksek plazma konsantrasyonlarının kilo artışının sonucu olabileceğini veya obezitenin patogeneğinde yer alan birçok faktörden biri olabileceğini göstermektedir.

Galanin ve vaspinin obezitedeki rolünün tamamen açıklığa kavuşturulması için daha fazla yapılacak çalışmalar, galanın ve vaspinin sadece obezitede değil aynı zamanda obeziteye eşlik eden diyabet, yüksek tansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisine önemli katkı sağlayacaktır.

Beyaz yağ dokusu salgıladığı mediatörlerle vücutta pek çok fonksiyonda düzenleyici rol oynamaktadır. Adipokinlerin enerji dengesi ve insülin direnci üzerine yararlı etkileri vardır. Günümüze kadar konu ile ilgili binlerce araştırma yapılmış olmasına rağmen adipokinlerin vücutta oluşturduğu karmaşık etki ağını açıklığa kavuşturabilmek ve obezitenin önlenmesinde ve tedavisinde adipokinlerden faydalanmak için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu nedenle yağ dokusu kökenli bu adipokinleri hedef alan ilaç tedavilerinin insülin duyarlılığını artırabileceğini ve ayrıca ateroskleroza karşı koruyucu etki gösterebileceğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8. Basım,s.11, BAYT bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım ltd. şti, Ankara, 2019.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8. Basım, s.17,BAYT bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım ltd. şti, Ankara, 2019.
3. Cannon B., Nedergaard J. Brown adipose tissue: Function and physiological significance. *Physiol. Rev.* 2004;84:277–359.
4. Van Marken Lichtenbelt W.D., Vanhommerig J.W., Smulders N.M., Drossaerts J.M., Kemerink G.J., Bouvy N.D., et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:1500–1508.
5. Blüher M. Clinical relevance of adipokines. *Diabetes Metab J* 2012; 36: 317-327.
6. Eichelmann F., Rudovich N., Pfeiffer A.F., Schulze M.B., Giuseppe R.D., Boeing H., et al. Novel adipokines: Methodological utility in human obesity research. *Int. J. Obes.* 2017;41:976–981.
7. Jeong E., Youn B.S., Kim D.W., Kim E.H., Park J.W., Namkoong C., et al. Circadian rhythm of serum vaspin in healthy male volunteers: Relation to meals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95:1869–1875. doi: 10.1210/jc.2009-1088.
8. Dai R., Dong Z., Qian Y., Han Y. Obese type 2 diabetes mellitus patients have higher serum vaspin concentrations. *J. Diabetes.* 2016;8:445–447.
9. Tan B.K., Heutling D., Chen J., Farhatullah S., Adya R., Keay S.D., et al. Metformin decreases the adipokine vaspin in overweight women with polycystic ovary syndrome concomitant with improvement in insulin sensitivity and a decrease in insulin resistance. *Diabetes.* 2008;57:1501–1507.
10. Goktas Z., Owens S., Boylan M., Syn D., Shen C.L., Reed D.B., et al. Associations between tissue visfatin/nicotinamide, phosphoribosyltransferase (Nampt), retinol binding protein-4, and vaspin concentrations and insulin

- resistance in morbidly obese subjects. *Mediat. Inflamm.* 2013;2013:861496. doi: 10.1155/2013/861496.
11. Leibowitz SF, Wortley KE. Hypothalamic control of energy balance: different peptides, different functions. *Peptides* 2004;25:473–504.
 12. Lang R, Gundlach AL, Holmes FE, et al. Physiology, signaling, and pharmacology of galanin peptides and receptors: three decades of emerging diversity. *Pharmacol Rev* 2015;67:118–75.
 13. Adams AC, Clapham JC, Wynick D, et al. Feeding behaviour in galanin knockout mice supports a role of galanin in fat intake and preference. *J Neuroendocrinol* 2008;20:199–206.
 14. Fang P, Yu M, Guo L, et al. Galanin and its receptors: a novel strategy for appetite control and obesity therapy. *Peptides* 2012;36:331–9.
 15. Fang P, Bo P, Shi M, et al. Circulating galanin levels are increased in patients with gestational diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2013;46:831–3.
 16. Zhang Z, Gu C, Fang P, Shi M, Wang Y, Peng Y, et al. Endogenous galanin as a novel biomarker to predict gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2014; 54: 186-189.
 17. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, World Health Organ Tech Rep Ser, 894 (2000), pp. 1-253[i–xii].
 18. Seidell JC, Deurenberg P, Hautuast JGAJ. Obesity and fat distribution in relation to health. Current insights and recommendations. *World Rev Nutr Diet* 1987;50:57-91.
 19. Chomtho S, Wells JC, Williams JE, Lucas A, Fewtrell MS. Associations between birth weight and later body composition: evidence from the 4-component model. *The American journal of clinical nutrition.* 2008;88(4):1040-8.
 20. Loomba-Albrecht LA, Styne DM. Effect of puberty on body composition. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes Obesity.* 2009;16(1):10-5.
 21. Serter R. *Obezite Atlası.* Ankara, Karakter Color Basımevi. 2004.
 22. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based

- on body mass index. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(3):694-701.
23. Eknayan G. A history of obesity, or how what was good became ugly and then bad . *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006;13(4):421–7.
 24. Dublin LI LA. Twenty-five years of health progress: a study of the mortality experience among industrial policyholders of the metropolitan life insurance company 1911-1935 . 1937.
 25. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19•2 million participants. *Lancet* 2016; 387:1377.
 26. World Health Organization. Obesity and Overweight [Fact Sheet No 311], 2012. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
 27. McLaren L. Socioeconomic status and obesity. *Epidemiologic Reviews*. 2007;29(1):29–48.
 28. Olufemi A. J., Abiodun L. L. Prevalence of overweight or obesity in an institutionalized multi ethnic based male adult sample. *International Journal of Humanities and Social Science*. 2013;3(5):234–2013.
 29. WHO Obesity and overweight 2017 25 June, 2018.
 30. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(1):13–27.
 31. A. Dee, et al. The direct and indirect costs of both overweight and obesity: a systematic review *BMC Res Notes*, 7 (2014), p. 242.
 32. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, et al. Trends in Obesity and Severe Obesity Prevalence in US Youth and Adults by Sex and Age, 2007-2008 to 2015-2016. *JAMA* 2018; 319:1723.
 33. Prevalence of obesity among adults in the United States in 2012 and 2030 2018 25 June, 2018

34. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, et al (for the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Management of obesity in adults: European Clinical Practise Guidelines. Obesity Facts 2008; 1:106-116.
35. Freedman DM, Ron E, Ballard-Barbash R, et al. Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort. Int J Obes (Lond) 2006; 30:822.
36. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey; results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25:1551-1556.
37. Satman G. TURDEP II Çalışma Grubu. TURDEP II Sonuçları. 2010. Antalya; 13-17 Ekim 2010.
38. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü Yayın No: SB-SAG-2014/02, Ankara Şubat, 2014.
39. Satman İ. Türkiye’de obezite sorunu. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2016;9(2):1-11.
40. Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi 2016. www.tuik.gov.tr/adnks/2017. Erişim tarihi: 11 Kasım 2017.
41. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013;28(2):169-80.
42. Onat A, Örnek E, Şenocak M, ve ark. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 6. Diyabet ve obezite. Türk Kardiyol Dern Arş 1991; 19: 178-85.
43. OECD Health Statistics, 2017. Health At A Glance, 2017.
44. Shuldiner AR. Obesity genes and gene-environment-behavior interactions: recommendations for a way forward. Obesity (Silver Spring) 2008;16 Suppl 3:S79–S81.
45. Sesti G, Perego L, Cardellini M, Andreozzi F, Ricasoli C, Vedani P, et al. Impact of common polymorphisms in candidate genes for insulin resistance and obesity

- on weight loss of morbidly obese subjects after laparoscopic adjustable gastric banding and hypocaloric diet. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5064–5069.
46. Fall T, Mendelson M, Speliotes EK. Recent advances in human genetics and epigenetics of adiposity: pathway to precision medicine? *Gastroenterology* 2017;152:1695–1706.7
 47. Huang T, Hu FB. Gene-environment interactions and obesity: Recent developments and future directions. *BMC Med Genomics.* 2015;8(Suppl 1):S2.
 48. Speakman JR. Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome- time to call off the search? *Diab Vasc Dis Res* 2006;3:7–11.
 49. Ng MC, Bowden DW. Is genetic testing of value in predicting and treating obesity? *N C Med J.* 2013;74:530–3.
 50. Leitner BP, et al. Mapping of human brown adipose tissue in lean and obese young men. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(32):8649–8654.
 51. Wang W, Seale P. Control of brown and beige fat development. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(11):691–702.
 52. Shao M, et al. De novo adipocyte differentiation from Pdgfr β ⁺ preadipocytes protects against pathologic visceral adipose expansion in obesity. *Nat Commun.* 2018;9(1):890.
 53. Cao Y. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. *J Clin Invest.* 2007;117(9):2362–2368.
 54. Jernås M, et al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J.* 2006;20(9):1540–1542.
 55. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;69:29–35.
 56. Hanusch-Enserer U, Cauza E, Brabant G, et al. Plasma ghrelin in obesity before and after weight loss after laparoscopical adjustable gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3352.

57. Simpson K, Parker J, Plumer J, Bloom S. CCK, PYY and PP: the control of energy balance. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(209):209-230. doi: 10.1007/978-3-642-24716-3_9.
58. Bataille D, Dalle S. The forgotten members of the glucagon family. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(1):1-10.
59. Jason C.G. Halford and Joanne A. Harrold, *Neuropharmacology of Human Appetite Expression*, *Developmental disabilities research reviews* 14: 2008, 158 – 164.
60. Schreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(1):69-75.
61. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031.
62. Gahagan S. Overweight and obesity. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme III JWS, Schor NF, Behrman, RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th ed. Phil.
63. Kopelman PG, Stock JM. *Klinik Obezite*. 1. baskı, İstanbul: And yayıncılık, 2000. .S18- 49.
64. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am* 1989;73:161-184.
65. Wadden AT, Stunkard JA. *Obezite Tedavi El Kitabı Türkçesi*, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.
66. Björntorp P. *International Textbook of Obesity Türkçe*, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2002.
67. Sencer E. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, 1.Baskı, Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul, 2001.
68. Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg MH, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology* 9th Edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, 1998.
69. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, et al. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011; 364:2392.

70. Allison KC, Grilo CM, Masheb RM, Stunkard AJ. Binge eating disorder and night eating syndrome: a comparative study of disordered eating. *J Consult Clin Psychol* 2005; 73:1107.
71. Filozof C, Fernández Pinilla MC, Fernández-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev* 2004; 5:95.
72. Leslie WS, Koshy PR, Mackenzie M, et al. Changes in body weight and food choice in those attempting smoking cessation: a cluster randomised controlled trial. *BMC Public Health* 2012; 12:389.
73. Stunkard A, Sorenson T, Haris C. 1986. An Adaption Study of Human Obesity. *N.Engl. J. Med*;314:193-8. 46. Mühlig Y, Wabitsch M, Moss A, Hebebrand J. Weight loss in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:818-24.
74. Gürel S, İnan G. Çocukluk Çağı Obezitesi Tanı Yöntemleri, prevalansı ve Etyolojisi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2001;2:39-46.
75. Wadden AT, Stunkard JA. Obezite Tedavi El Kitabı Türkçesi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.
76. Keys A, Fidanza F, Karhonen MJ, et al. Incidence of relative weight and obesity. *J Chron Dis* 1972;25:329-343.
77. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA. Lifetime health and economic consequence of obesity. *Arch Intern Med* 1999; 159:2177-2813.
78. Esenlik E. ve Bolat E. (2011): Obezite ve Ortodonti İlişkisi. *SDÜSağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2(2).
79. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chronic Dis* 1979;32:563-576.
80. Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.
81. Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4:448-53.
82. Poirier P, Eckel RH. The heart and obesity. In: Fuster V, Alexander RW, King S, O'Rourke RA, Roberts R, Wellens HJJ (eds). *Hurst's The Heart*. New York: McGraw-Hill Companies; 2000. 2289-2303.

83. Medina-Inojosa JR, Batsis JA, Supervia M, et al. Relation of Waist-Hip Ratio to Long-Term Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2018;121:903.
84. WHO. The World Health Report 1998. Life in the 21st Century. A Vision for All. Geneva.
85. Onat A. (2003) Türkiye'de Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi - Arch Turk Soc Cardiol (31):279-289.
86. Poirier P, Giles TD, Bray GA et al. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss An Update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113:898-918.
87. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *BMJ* 1984;289:1257-61.
88. Folsom AR, Prineas RJ, Kaye SA, Munger RG. Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke* 1990;21:701-6.
89. Kurth T, Gaziano JM, Berger K et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-62.
90. Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Hypertension in Obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 647-662.
91. Aristimuno G, Foster TA, Voors AW. Influence of Persistent Obesity in Children on Cardiovascular Risk Factors; the Bogalusa Heart Study. *Circulation*, 1984;69:895-904.
92. Dunitz M., (2001) Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi. 1. Baskı, İstanbul, AND Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti.
93. Jones DW, Kim JS, Andrew ME, Kim SJ, Hong YP. Body mass index and blood pressures in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey. *J Hypertens* 1994;12:1433-7

94. Grundy SM, Barnett JP. Metabolic and health complications of obesity. *Dis Mon* 1990;36:641-731.
95. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: Mechanisms and potential targets. *Nutrients* 2013;5:1218-1240.
96. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 2006;355:763- 778.
97. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019.s.28.
98. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity,fat distribution, and Weight gain as risk factors for clinical diabetes in man. *Diabetes Care*. 1994;17:961-9.
99. de Vries DR, van Herwaarden MA, Smout AJ, et al. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophagealreflux disease: Relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol*.2008;103(6):1349-54
100. Tarantino G, Scalera A, Finelli C. Liver–spleen axis: Intersection between immunity, infections and metabolism.*World J Gastroenterol* 2013; 19: 3534–42.
101. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;18:1221–31.
102. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novelpredictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13:1579–84.
103. Yu J, Shen J, Sun TT, Zhang X, Wong N.*Semin Cancer Biol*. 2013 Dec;23(6 Pt B):483- 91.
104. Garcia-MonzonC,Vargas-CastrillonJ,PorreroJL. et al. Prevalence and risk factors for biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in a prospective cohort of adult patients with gallstones. *Liver Int*.2015; 35: 1983–91.
105. Lusky A, Barell V, Lubin F, et al. Relationship between morbidity and extreme values of body mass index in adolescent. *Int J Epidemiol* 1996; 25:829-834.

106. Martínez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:948-55.
107. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995;122:327-34.
108. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000;152:514-27.
109. Basen-Engquist K, Chang M, Obesity and cancer risk: Recent review and evidence. *Curr Oncol Rep* 2011;13:71-6.
110. Hursting SD, Berger NA, Energy balance, host-related factors, and cancer progression. *J Clin Oncol* 2010; 28:4058–4065.
111. Metwally M, Li TC, Ledger WL. The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev.* 2007;8: 515-52.
112. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992;36:105-11.
113. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:482-7.
114. Demir A, Ursavaş A, Aslan AT, et al. Turk Toraks Derneği Obstruktif Uyku Apne Sendromu Uzlaşı Raporu. *Turkthoracj.* 2012 Dec;13 Suppl 1:1-73.
115. World Health Organisation. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millenium. Geneva, Switzerland WHO Technical Report Series 2003;919:1–218.
116. Hooper MM. Tending to the musculoskeletal problems of obesity. *Clev Clin J Med* 2006;73:839. Hooper MM. Tending to the musculoskeletal problems of obesity. *Clev Clin J Med* 2006;73(9):839–45.

117. Tukker A, Visscher TL, Picavet HS. Overweight and health problems of the lower extremities: Osteoarthritis, pain and disability. *Public Health Nutr* 2009;12(3):359– 68.
118. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:132.
119. Thorstensson CA, Petersson IF, Jacobsson LT, Boegard TL, Roos EM. Reduced functional performance in the lower extremity predicted radiographic knee osteoarthritis five years later. *Ann Rheum Dis* 2004;63:402–7.
120. Schouten JS, van den Ouweland FA, Valkenberg HA. A 12-year follow-up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 1992;51:932–7.
121. Staud R. Treatment of fibromyalgia and its symptoms. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2007;8(11):1629–1642.
122. P. Reed Larsen MD, Henry M, Kronenberg. *Williams Textbook of Endocrinology*(10 nd. Ed). 2002:1619-1635.
123. Yılmaz C. Obezite Tanım, Sıklık, Tanı, Sınıflandırma Tipleri, Dereceleri ve Komplikasyonları. Yılmaz C (Ed.) *Obezite, Nobel Tıp Kitabevleri*, 1985;1-20.
124. Main M, Solomon J. Discovery of an insecure-disorganized/disoriented attachment pattern. In: Brazelton TB, Yogman MW, ed(s). *Affective Development in Infancy*, Discovery of an insecure-disorganized/disoriented attachment pattern. Westport CT: Ablex. 1986: 95-124.
125. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, et al. Sonography detection of small intraabdominal fat variations. *Int J Obes* 1991;15:847-852.
126. Armellini F, Zamboni M, Rabbi R, et al. Total and intraabdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. *Int J Med* 1993;17:209-214.
127. Sertkaya Ç. A., Orhan Y. (2008) *Vücut Bileşenlerinin Belirlenmesi*. Orhan Y., Bozbora A (Edt) *Obezite*. 1. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. İstanbul. (31-70).

128. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurements of visceral fat. A practical guide. *Int J Obesity* 1993;17:187-196.
129. Seidell JC, Bakker CJG, Van der Kooy K. Imaging techniques for measuring adipose tissue distribution. A comparison between computed tomography and 1.5 T magnetic resonance. *Am J Clin Nutr* 1990;51:953- 957.
130. Fox K, Peters D, Armstrong N, et al. Abdominal fat deposition in 11 year old children. *Int J Obesity* 1993;17:11-16.
131. Gray DS, Fujika K, Coletti PM, et al. Magnetic resonance imaging used for determining fat distribution in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr* 1991;54:623-627.
132. Doores GC, Hricak H, Margulis AR, et al. MR imaging of fat. *Radiology* 1986;158:51-54.
133. Heber D., Bowerman S. (2002) *Body Composition Analysis Evaluation & Management Of Obesity*. Hanley&Belfus Inc. (23-28).
134. Pekcan G. (2001) Şişmanlık Tanısında Antropometrik Ölçümler Ve Yorumu. I.Ulusal Obezite Kongresi Diyetiseler Sempozyumu Sunuları. 8-10 Nisan 2001, Ankara (13-38).
135. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Impedance for body composition. *Exerc Sport Sci Rev* 1990;18:193-224.
136. Ellis KJ. Selected body composition methods can be used in field studies. *The Journal of nutrition*. 2001;131(5):1589S-95S.
137. Jebb S.(1998) *Vücut Bileşenlerinin Ölçülmesi: Laboratuvar dan Kliniğe*. Klinik Obezite. Kopelman GP, Stock MJ (Edt.) AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık Ve Organizasyon Ltd. Şti.(18-49).
138. Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:871-885.
139. Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five level model. A new approach to organizing body composition research. *Am J Clin Nutr* 1991;54:970-975.
140. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: Traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987;46:537-556.

141. Çalışkan D. (2007) Yetişkinlerde Biyoelektrik Empedans Analizi Ölçümleri ve Farklı Denklemlerle Karşılaştırılması (Yüksek Lisans Tezi) T.C. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
142. Tüzün M. (1995) Obezite Tanım, Tanı, Sınıflandırma, Tipleri, Dereceleri ve Komplikasyonları. Yılmaz C (Ed.) Obezite. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İzmir.(1-14).
143. Lohman TG. Skinfolts and body density and their relation to body fatness: A review. Hum Biol 1981;53:181-225.
144. Sloan AW, Weir JB. Nomograms for prediction of body density and total body fat from skinfold measurements. J Appl Physiol 1970;28:221-222.
145. Tagliaferi M, Berselli EM, Calo G, et al. Subclinical hypothyroidism in obese patients: Relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition and lipid profile. Obesity Research 2001;9:196-20.
146. Gnatiuc L, Alegre-Díaz J, Wade R, et al. General and Abdominal Adiposity and Mortality in Mexico City: Prospective Study of 150 000 Adults. Ann Intern Med 2019.
147. Lapidus L, Bengtson C, Larsson B, et al. 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenberg, Sweden. BMJ 1984;289:1261-1263.
148. Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution and relationship to non-insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev 1989;5:83-109.
149. Üzmez B. (2007) Multidisipliner Yaklaşımla Davranış Değişikliği Tedavisi Uygulanan Şişman Bireylerdeki Yaşam Tarzı Değişikliklerinin İncelenmesi, 311 Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
150. Yılmaz C. (1999) Obezite Tedavisine Giriş, Obezite Ve Tedavisi. Yılmaz C (Ed.)Mart Matbaacılık Sanatları Ltd. İzmir .(63-69).
151. Akbulut G, Özmen M, Beşler T. Obezite, Bilim ve Teknik Dergisi, Mart 2007 ücretsiz eki, sayı 472: 1-15.
152. Erdoğan M., Özgen G. (2005) Obezite Tedavisinde Farmakolojik Olmayan Tedavi Etkileri.Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.1 (37):72-84.

153. Pate RR. Physical activity and health: dose-response issues. *Res Q Exerc Sport* 1995; 66:313-17.
154. Yanovski JA. Intensive therapies for pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:1041-1053.
155. Bayraktaroğlu T., Orhan Y. (2008) Şişmanlık ve Diyet Tedavisi. Obezite. Orhan Y., Bozbora A. (Edt). Obezite. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul. (233-277).
156. Grave D.R., Calugi S., Centis E. (2010) Lifestyle Modification In The Management Of The Metabolic Syndrome: Achievements And Challenges Diabetes, Metabolic Syndrome And Obesity: Targets And Therapy: 373–385.
157. EFİL S. (2005) Sağlık çalışanlarında obezite sıklığı ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi, 2005:21-24.
158. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8. Basım, s.70, BAYT bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım ltd. şti, Ankara, 2019.
159. Ersoy R, Cakır B. Obesity, *Turkish Medical Journal* 2007, 1: 107-116.)(Okay E, Sayek İ. Morbid Obesite ve Cerrahi Tedavisi. *Temel Cerrahi*, Sayek İ, Güneş Kitapevi, Ankara, 3. Baskı; 2004:1180-90.
160. Atalay A, Kutsal YG. Pediatrik obezite ve egzersiz. *Katkı Pediatri Dergisi*, 2000;21;537-548.
161. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, İrwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:498-516.
162. Whitaker RC, Dietz WH. Role of prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr* 1998;132:768-776.
163. Yetkin K.M. (2012) Obezite Ve Egzersiz. *Obezite Dergisi*. Ekim –Aralık 2012: 14-18.
164. George A. Bray, Peter S.W. Davies, Jean-Pierre Despres, et al. (1998) *Klinik Obezite*. 1. Baskı. Blackwell Science Limited, Oxford
165. Erge S. (2003) Obezitede Diyet Tedavisini Destekleyen Davranışsal Tedavi. *Turkish Journal Of Endocrinology And Metabolism*, 2: 75–82.

166. Brownell KD. Obesity: Understanding and Treating a Serious, Prevalent and Refractory Disorder. *J Consult Clin Psychol* 50(6): 820, 1982.
167. Cowburn G, Hillsdon M, Hankey CR. Obesity Management by Life-Style Strategies. *British Med Bull* 53(2): 389, 1997.
168. Foreyt JP, Goodrick GK. Evidence for Success of Behavior Modification in Weight Loss and Control. *Ann Intern Med* 119: 698, 1993.
169. Fairburn CG, Cooper Z. New Perspectives on Dietary and Behavioural Treatments for Obesity. *Int J Obesity* 20 (Suppl. 1): S9, 1996.
170. Blundell JE. Behaviour Modification and Exercise in the Treatment of Obesity. *Postgrad Med J* 60 (Suppl. 3): 37, 1984.
171. Stunkard A. New Treatment for Obesity: Behavior Modification In: Bray G A, Bethune JE (eds), *Treatment and Management of Obesity*, Harper Row Publishers Inc. Maryland, 103, 1974.
172. Bennett GA. Behaviour Therapy for Obesity: a Quantitative Review of the Effects of Selected Treatment Characteristics on Outcome. *Behaviour Therapy* 17: 554, 1986.
173. Bayraktar E. (1995) Obezitenin Psikolojik Yönleri. Obezite Yılmaz C (Ed). Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. İstanbul.(107-137).
174. Wardle J, Rapoport L.(1998) Obezitenin Kognitif Davranış Tedavisi. Kopelman GP., Stock M.J (Edt.). *Klinik Obezite*. Blackwell Science Limited Oxford. (354-380).
175. Whitney EN, Cataldo CB, Rolfes SR. Energy Balance and Weight Control. *Understanding Normal and Clinical Nutrition* 4.th ed, West Publishing Company, Newyork, 243, 1994.
176. Wardle J, Rapoport L. Cognitive-Behavioural Treatment of Obesity, In: Kopelman PG, Stock MJ (eds) *Clinical Obesity*. Blackwell Science Ltd, Oxford, 409, 1998.
177. Boyacıoğlu G. Yeme Bozukluklarında Bilişsel Davranışçı Tedaviler. Bilişsel Davranışçı Terapiler, Savaşır İ, Boyacıoğlu G, Kabakçı E (ed), *Türk Psikoloji Derneği Yayınları No: 7, Özyurt Matbaacılık, Ankara, 104, 1996.*

178. Altunkaynak Z. B., Özbek E. (2006) Obezite: Nedenleri Ve Tedavi Seçenekleri. Van Tıp Dergisi. 13 (4): 138–142.
179. Bahçeci M. (2006) Obezite. 8. İç Hastalıkları Kongre Kitabı, 13–17 Eylül, Antalya, 154–158.
180. Wudden A.T., Stunkard J. A. (2003) Obezite Tedavi El Kitabı. İstanbul.
181. Ballinger A, Peikin SR. Orlistat: its current status as an anti-obesity drug. European journal of pharmacology. 2002;440(2-3):109-17.
182. Borgstrom B Mode of action of tetrahydrolipstatin, a derivative of the naturally occurring lipase inhibitor lipstatin. Biochim Biophys Acta 1988;962:308–16.
183. Ransac S, Gargouri Y, Moreau H, et al. Inactivation of pancreatic and gastric lipases by tetrahydrolipstatin and alkylidithio-5-(2-nitrobenzoic acid). Eur J Biochem 1991;202: 395–400.
184. Hadvary P, Lengsfeld H, Wolfer H. Inhibition of pancreatic lipase in vitro by the covalent inhibitor tetrahydrolipstatin. Biochem J 1988;256:357–61.
185. Roche Pharmaceuticals Xenical (orlistat) product information. Nutley, NJ;May 1999.
186. Zhi J, Melia AT, Eggers H, et al. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers, J Clin Pharmacol 1995;35:1103–8.
187. Zhi J, Melia AT, Funk C, et al. Metabolic profiles of minimally absorbed orlistat in obese/overweight volunteers. J Clin Pharmacol 1996;36:1006–11.
188. Zhi J, Mulligan TE, Hauptman JB. Long-term systemic exposure of orlistat, a lipase inhibitor, and its metabolites in obese patients. J Clin Pharmacol 1999;39:41–6.
189. Zavoral JH. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. J Hypertens 1998;16:2013–17.
190. US Food and Drug Administration. 2013.
191. Bigham S, McGuigan C, MacDonald B, et al. Reduced absorption of lipophilic anti-epileptic medications when used concomitantly with the anti-obesity drug orlistat. Epilepsia. 2006;47:2207.

192. Agerso H, Jensen LB, Elbrond B, Rolan P, Zdravkovic M. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia* 2002; 45: 195– 202.
193. Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obesity science practice*. 2017;3(1):3-14.
194. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91(1):301-7.
195. Marre M, Shaw J, Brandle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009; 26: 268– 78.
196. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11–22.
197. Saxenda 6 mg/ml solution for injection in pre-filled pen prescribing information. London: European Medicines Agency, 2015.
198. Saxenda (liraglutide 3.0 mg) prescribing information. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, 2014.
199. SAXENDA (liraglutide) [package insert]. Plainsboro, NJ; Novo Nordisk; Published January, 2015)
200. Voigt JP, Fink H. Serotonin controlling feeding and satiety. *Behav Brain Res*. 2015;277:14–31.
201. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*. 1997;337(9):581–588.
202. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 2011;96(10):3067-77.

203. Belviq® (lorcaserin) extended release tablets [prescribing information] Tokyo: Eisai, Inc; 2017.
204. Drug Enforcement Administration Schedules of controlled substances: placement of lorcaserin into Schedule IV. Federal Register. The Daily Journal of the United States Government. 2013;78–89.
205. S.R. Smith, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management N Engl J Med, 363 (3) (2010), pp. 245-256.
206. Bays H, 2010 Phentermine, topiramate and their combination for the treatment of adiposopathy ('sick fat') and metabolic disease. Expert Rev Cardiovasc Ther 8: 1777-1801.
207. Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil JJ, 2011 Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. J Obes 2011: 179674.
208. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: Pharmacologic treatment of obesity. Ann Intern Med 2005;142(7):532–46.
209. Wales JK. The effect of fenfluramine on obese, maturity-onset diabetic patients. Acta Endocrinol (Copenh). 1979;90:616–623.
210. HM Connolly, JL Crary, MD McGoon, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine–phentermine N Engl J Med, 337 (1997), pp. 581-588.
211. Apovian CM, Garvey WT, Ryan DH. Challenging obesity: Patient, provider, and expert perspectives on the roles of available and emerging nonsurgical therapies. Obesity 2015;23 Suppl 2:S1–26.
212. Reimer AR, Martin-Iverson MT, UrichukLJ, Counts RT & Byrne A (1995). Conditioned place preference, conditioned locomotion, and behavioral sensitization occur in rats treated with diethylpropion.
213. Coulter AA, Rebello CJ, Greenway FL. Centrally Acting Agents for Obesity: Past, Present, and Future. Drugs. 2018 Jul;78(11):1113-1132.
214. Nguyen B, Clements J. Obesity management among patients with type 2 diabetes and prediabetes: a focus on lifestyle modifications and evidence of antiobesity medications. Expert Rev Endocrinol Metab. 2017 Sep;12(5):303-313.

215. Fujioka K, Lee MW. Pharmacologic treatment options for obesity: current and potential medications. *Nutr Clin Pract*. 2007;22:50–54.
216. Richard D, Ferland J, Lalonde J, et al. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition*. 2000;16:961–966.
217. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity* 2012;20:330–42.
218. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341–52.
219. Patel DK, Stanford FC. Safety and tolerability of new-generation anti-obesity medications: a narrative review. *Postgrad Med*. 2018 Mar;130(2):173-182.
220. Dias S, Paredes S, Ribeiro L. Drugs Involved in Dyslipidemia and Obesity Treatment: Focus on Adipose Tissue. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:2637418.
221. Davidson MH, Tonstad S, Oparil S, Schwiers M, Day WW, Bowden CH. Changes in cardiovascular risk associated with phentermine and topiramate extended-release in participants with comorbidities and a body mass index ≥ 27 kg/m². *Am J Cardiol*. 2013 Apr 15;111(8):1131-8.
222. Cone RD, Cowley MA, Butler AA, et al. The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(Suppl 5):S63–S67.
223. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*. 2001;411:480–484.
224. Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*. 2002;36:199–211.
225. Wellbutrin SR. GlaxoSmithKline; Research Triangle Park, bupropion hydrochloride NC: 2009.

226. Dhillon S, Yang LP, Curran MP. Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs*. 2008;68:653–689.
227. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, et al. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6:159–166
228. Zyban (bupropion hydrochloride) [package insert] GlaxoSmithKline; Research Triangle Park, NC: 2009.
229. Tong EK, Carmody TP, Simon JA. Bupropion for smoking cessation: a review. *Compr Ther*. 2006;32:26–33.
230. Naltrexone hydrochloride (naltrexone hydrochloride) [package insert] Barr Laboratories; Pomona, NY: 2003.
231. Berg BJ, Pettinati HM, Volpicelli JR. A risk-benefit assessment of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Drug Saf*. 1996;15:274–282.
232. Lobmaier P, Kornør H, Kunøe N, Bjørndal A. Sustained-release naltrexone for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16:CD006140.
233. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:595–605
234. Orexigen Therapeutics I. CONTRAVE (naltrexone HCl and bupropion HCl) Extended-Release Tablets; 2014.
235. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8. Basım,s.86, BAYT bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım ltd. şti, Ankara, 2019.
236. Atila K. Morbid Obezitenin Cerrahi Tedavisi *Archives of Clinical Toxicology* 2014;1:23-7.
237. Obezite Tanı Tedavi Kılavuzu MS. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara; 2018.
238. Avşar M., Topaloğlu S. (2003) Morbid Obezitenin Cerrahi Tedavisi, *Obezite Dergisi* Vol: 2, Sayı: 2–3: 43–45.

239. Wudden A.T., Stunkarda J. A. (2003) Obezite Tedavi El Kitabı. İstanbul.
240. Ricquier D: Respiration uncoupling and metabolism in the control of energy expenditure. Proc Nutr Soc, 2005, 64: 47-52.
241. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994, 372: 425-432.
242. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007; 3: 716–724.
243. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents, N Engl J Med, 2004, 350: 2362-2374.
244. Blüher, M. & Mantzoros, C. S. From leptin to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21st century. Metabolism. 64, 131–145 (2015).
245. Nedvidkova J, Smitka K, Kopsky V, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. Physiol Res 2005;54:133-40.
246. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. Clinical Endocrinology 2006;64: 355-365.
247. Pihlajamäki J, Ylinen M, Karhapää P, Vauhkonen I, Laakso M. The effect of the -308A allele of the TNF- α gene on insulin action is dependent on obesity. Obes Res 2003;11:912–17.
248. Rumyana Dimova and Tsvetalina Tankova, The Role of Vaspin in the Development of Metabolic and Glucose Tolerance Disorders and Atherosclerosis, BioMed Research International Volume 2015, Article ID 823481.
249. Norman RA, Bogardus C, Ravussin E. Linkage between obesity and a marker near the tumor necrosis factor- α locus in Pima Indians. J Clin Invest 1995;96:158–162.
250. Byung-Soo Youn et al, Serum Vaspin Concentrations in Human Obesity and Type 2 Diabetes, DIABETES, VOL. 57, FEBRUARY 2008.
251. Szekely M, Petervari E, Balasko M, Thermoregulation, energy balance, regulatory peptides: recent developments. Front. Biosci 2010; 1: 1009-1046.

252. Szekely M, Balasko M, Soos S, Petervari E. Peptidergic regulation of food intake: changes related to age and body composition. Morrison JL (Ed.), Food Intake: Regulation, Assessing and Controlling. New York: Nova Science Publishers Inc, 2012; 83-104
253. Miko A, Füredi N, Tenk J, Rostas I, Soos S, Solymar M, et al. Acute central effects of alarin on the regulation on energy homeostasis. *Neuropeptides* 2017; 64: 117-122.
254. Tatemoto K, Rokaeus A, Jornvall H, McDonald TJ, Mutt V. Galanin a novel biologically active peptide from porcine intestine. *Febs Lett* 1983; 164: 124-128.
255. Ito M. Functional roles of neuropeptides in cerebellar circuits. *Neuroscience* 2009; 162(3): 666–672.
256. Webbing KE, Runesson J, Bartfai T, Langel U. Galanin receptors and ligands. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3: 146-150.
257. Branchek TA, Smith KE, Gerald C, Walker MW. Galanin receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 109-117.
258. Lang R, Gundlach AL, Kofler B. The galanin peptide family: receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacol Ther* 2007; 115: 177-207.
259. Hikida T, Kitabatake Y, Pastan I, Nakanishi S. Acetylcholine enhancement in the nucleus accumbens prevents addictive behaviors of cocaine and morphine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 6169-6173.
260. Holmes A, Kinney JW, Wrenn CC, Li Q, Yang RJ, Ma L, et al. Galanin GAL-R1 receptor null mutant mice display increased anxiety-like behavior specific to the elevated plus-maze. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(6): 1031-1044.
261. Wrenn CC, Kinney JW, Marriott LK, Holmes A, Harris AP, Saavedra MC, et al. Learning and memory performance in mice lacking the GAL-R1 subtype of galanin receptor. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 1384-1396.
262. Crawley JN. The role of galanin in feeding behavior. *Neuropeptides* 1999; 33: 369- 375.
263. Crawley JN. Biological actions of galanin. *Regul Pept* 1995; 59: 1-16.

264. Bartfai T. Galanin-a neuropeptide with important central nervous system actions. 2000: 2009.
265. Corwin RL, Robinson JK, Crawley JN. Galanin antagonists block galanin-induced feeding in the hypothalamus and amygdala of the rat. *Eur J Neurosci* 1993; 5(11): 1528-1533.
266. Crawley JN, Austin MC, Fiske SM, Martin B, Consolo S, Berthold M, et al. Activity of centrally administered galanin fragments on stimulation of feeding behavior and on galanin receptor binding in the rat hypothalamus. *J Neurosci* 1990; 10(11): 3695- 3700.
267. Kyrkouli SE, Strubbe JH, Scheurink AJ. Galanin in the PVN increases nutrient intake and changes peripheral hormone levels in the rat. *Physiol Behav* 2006; 89(1): 103-109
268. Dunne MJ, Bullett MJ, Li GD, Wollheim CB, Peterson OH. Galanin activates nucleotide-dependent K⁺ channels in insulin secreting cells via a pertussis G protein. *EMBO J* 1989; 8: 413–420.
269. Gregersen S, Hermansen K, Lindskog S, Langel Ü, Fisone G, Bartfai T, et al. Galanininduced inhibition of insulin secretion from rat islets: effects of rat and pig galanin and galanin fragments and analogues. *Eur J Pharmacol* 1991; 203: 111–114.
270. Poritsanos NJ, Mizuno TM, Lautatzis ME, Vrontakis M. Chronic increase of circulating galanin levels induces obesity and marked alterations in lipid metabolism similar to metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 1381-1389.
271. Baranowska B, Radziwowska M, Wasilewska-Dziubinska E, Roguski K, Borowiec M. Disturbed release of gastrointestinal peptides in anorexia nervosa and in obesity. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2: 99-103
272. Saar K, Mazarati AM, Mahlapuu R, Hallnemo G, Soomets U, Kilk K, et al. Anticonvulsant activity of a nonpeptide galanin receptor agonist. *Proc Natl Acad Sci* 200; 299: 7136-7141.

273. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Mar;27(3):799-800.
274. Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Sep;69(3):407-11.
275. "Obesity and Overweight" www.who.int, 2013. (Erişim Tarihi: Mayıs 2013)
276. Okyay P., Uçku R. (2002). İzmir'de Kentsel Bir Bölgedeki Doğurgan Çağdaki Kadınlarda Şişmanlık Prevalansı Ve Risk Faktörleri. *ADÜ Tıp Fak. Dergisi*. 3(3):5-12.
277. Ulaş, B., Genç, M.F. (2010). Malatya Asker Hastanesinde 2007 yılında görev yapan personelin sağlıklı beslenme konusundaki tutum ve davranışları. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 17(3):183-193.
278. Güneş, G., Genç, M., Pehlivan, E. (2000). Yeşilyurt Sağlık Ocağı Bölgesindeki erişkin kadınlarda obezite. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 7(1): 48-53.
279. Tezcan S., Altıntaş H., Sönmez R., Akinci A., Doğan B., Çakır B. ve ark. (2003) Cardiovascular Risk Factor Levels İn A Lower Middle-Class Community İn Ankara, Turkey. *Tropical Med Intern Health*. (8):660-667.
280. Güçlü M. (2013) Obezite Tanımı, Epidemiyolojisi Ve Önemi. Her Yönüyle Obezite. 2 Bursa Eğitim Günleri. 08-10 şubat 2013, Bursa:35-39.
281. Lim SC, Tan BY, Chew SK, Tan CE: The relationship between insulin resistance and cardiovascular risk factors in overweight/ obese nondiabetic Asian adults. The 1992 Singapore national health survey. *Int J. Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1511- 1516.
282. Koçak A, Kutlu R, Çivi S, Kılınç İ. (2014). Obezitede insülin direnci ile leptin, interleukin-6, hs-CRP ve fibrinojen ilişkisi. *Türk Biyokimya Dergisi*, 39(3), 373–382.
283. Orbay E, Demiral BH, Tüzün S, Öner C. " The Association Of Insulin Resistance With Body Mass Index And Body Fat Percentages In Non-Diabetic Obese Women", *Anatol JFM* , 2018, 1; 13-16.

284. Blegina S, Rosa L. Benedetta Contoli Reference Ranges of HOMA-IR in Normal-Weight and Obese Young Caucasians. *Acta Diabetol* 2016 ;53(2):251-60.
285. Marwa E, Amira A, Elazab A M, Abdelfattah B K, et al. Fatty Pancreas in Relation to Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Children With Obesity. *J Pediatr Endocrinol Meatab* 2019 ; 32 (1) ; 19-26.
286. Kern PA, Subramanian R, Chunling LI, Linda W, and Gouri R. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E745-E751, 2001.
287. Venturi C, Zoppini G, Zamboni C, Muggeo M. İnsülin sensitivity and hepatic steatosis in obese subjects with normal glucose tolerance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (2004) 14:200-204.
288. Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest.*;100:1166–1173, 1997.
289. Ruotolo G, Howard BV, Robbins DC. Dyslipidemia of Obesity. www.endotext.org April 17, 2003.
290. Despre's JP. Dyslipidemia and obesity. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1994;8:629-660.
291. Kahn HS, Valdez R. Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr* 2003;78:928-34.
292. Serum lipid levels in 5-15 years old children and affecting parameters. *Ege Tıp Dergisi/Ege Journal of Medicine* 47 (1): 35- 45, 2008.
293. El Wakeel M A, El-Kassas G M, Kamhawy A H. Serum Apelin and Obesity-Related Complications in Egyptian Children. *Open Access Maced J Med Sci* 2018; 6 (8) ;1354-1358.
294. Öncü İ, Mungan N. Çocukluk Çağı Obezitesinde Metabolik Parametrelerin Diyet Ve Egzersizle İlişkisi, 2009, Adana.
295. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Int Med* 122: 481- 486, 1995.

296. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes* 6: 397-415, 1992.
297. Uysal A. Obez Olgularda Obezite İle Karaciğer Fonksiyon Testleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi,Uzmanlık Tezi, 2005, İstanbul.
298. Saviano MC, Burunetti F, Rubino A, Liver involvement in obese children ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population, 1997, Italy.
299. Sonsuz A. (2004): Yağlı Karaciğer Hastalığı. *Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım Sempozyum Dizini*; 38:171-80.
300. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42(1): 132-8.
301. Glass AR. Endocrine aspects of obesity. *Med Clin North Am* 1989;73(1):139–60.
302. Paul M. Stewart, Abigail Boulton, Sudhesh Kumar, Penny M. S. Clark, And Cedric H. L. Shackletoncortisol Metabolism In Human Obesity, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Printed in U.S.A. Copyright © 1999 by The Endocrine Society Vol. 84, No. 3.
303. Duclos et al. Cortisol and Obesity, *Obesity Research* Vol. 13 No. 7 July 2005.
304. Marin P, Darin N, Amemiya T, et al. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism* 1992;41(8):882–6.
305. Holt H. B., Wild S. H., Postle A. D., Zhang J., Cortisol clearance and associations with insulin sensitivity, body fat and fatty liver in middle-aged men, *Diabetologia* (2007) 50:1024–1032.
306. Yanovski JA, Yanovski SZ, Gold PW, et al. Differences in corticotropin-releasing hormone-stimulated adrenocorticotropin and cortisol before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(6):1874–8.
307. Pasquali R, Biscotti D, Spinucci G, et al. Pulsatile secretion of ACTH and cortisol in premenopausal women: effect of obesity and body fat distribution. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48(5):603–12.

308. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharmacol.* 2002; 440(2-3): 85-98.
309. Knudsen N; Laurberg P; Rasmussen LB; Bulow I; Perrild H; Ovesen L; Jorgensen Small Differences In Thyroid Function May Be Important For Body Mass Index And The Occurrence Of Obesity In The Population *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jul;90(7):4019-24. Epub 2005 May 3.
310. Reinehr T; de Sousa G; Andler W Hyperthyrotropinemia İn Obese Children İs Reversible After Weight Loss And İs Not Related To Lipids *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):3088-91. Epub 2006 May 9.
311. Lacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Lannucci CV, Leonetti F. Relation of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol*: 2005; 62: 487-91.
312. Sarı R, Balcı MK, Altunbaş A, Karayalçın Ü. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clin Endocrinol*: 2003; 59(2): 258-62.
313. Mehta S, Mathur D, Chatur Verdi M. Thyroid hormone profile in obese subjects-a clinical study. *J Indian Med Assoc*: 2001; 99(5): 260-1, 272.
314. S. Görar, C. Çulha, S. Demir, B. Demirbaş, Y. Aral, Obezite ve tiroid fonksiyonları, *Endokrinolojide Diyalog*, Cilt 3, Sayı 1, 2006.
315. Durak MS, Akbıyık F, Demirpençe E. Obezite Patogenezi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2007; 38: 169-171.
316. Shaum M. Kabadi, Brian K. Lee, Longjian Liu. Joint Effects of obesity and vitamin D insufficiency on insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2012, 35(10): 2048-2053.
317. Rosenblum JL, Castro VM, Moore CE, Kaplan LM. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2012; 95(1): 101-108.
318. Cheng Susan. Adiposity, cardiometabolic risk and vitamin D status. The Framingham Heart Study. *Diabetes*, 2010; 59(1): 242-248.

319. Cynthia A Lamendola, Danit Ariel, David Feldman, and Gerald M Reaven. American Society for Nutrition. The American Journal of Clinical Nutrition, 2012; 95(5): 1055-1059.
320. Tosunbayraktar G. Farklı beden kitle indeksine sahip bireylerde D vitamini ve serum kalsiyum düzeylerinin değerlendirilmesi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Bilim Dalı, Ankara, 2013.
321. Alakuş SN. Obezite ve Vitamin D ilişkisinin incelenmesi. Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya, Ocak 2015.
322. Yang, W., Li, Y., Tian, T., Wang, L., Lee, P., and Hua, Q. 2017. Serum vaspin concentration in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications. BMC Endocrine Disorders, 17(1), 67.
323. Yang, W., Li, Y., Tian, T., and Wang, L. 2017. Serum Vaspin Concentration in Elderly Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Differing Body Mass Index: A Cross-Sectional Study. BioMed Research International, 2017.
324. Klöting N., Berndt J., Kralisch S., Kovacs P., Fasshauer M., Schön M. R., et al. 2006. Vaspin gene expression in human adipose tissue: Association with obesity and type 2 diabetes. Biochemical and Biophysical Research Communications, 339(1), 430–436.
325. Byung-SooY, Nora K, Jurgen K, et al. Serum Vaspin Concentrations in Human Obesity and Type 2 Diabetes. Diabetes, 2007; 57:372–377.
326. Auguet, T. Quintero, Y. Riesco, et al. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. BMC Medical Genetics, 2011; 1471; 6-12.
327. Sperling M, Grzelak T, Pelczyńska M, Jasinska P, Bogdanski P, Pupek-Musialik D ve et al (2016). Concentrations of omentin and vaspin versus insulin resistance in obese individuals. Biomed Pharmacother , 83(1), 542-547.
328. Vink RG, Roumans NJ, Mariman EC, Van Baak MA. (2017). Dietary weight loss-induced changes in RBP4, FFA, and ACE predict weight regain in people with overweight and obesity. Physiological Reports, 5(21), 1.

329. Von Loeffelholz C, Möhlig M, Arafat AM, Isken F, Spranger J, Mai K ve ark. (2010). Circulating vaspin is unrelated to insulin sensitivity in a cohort of nondiabetic humans. *Eur J Endocrinol*, 162(3), 507-513.
330. Chang Hm, Park Hs, Park Cy, Song Ys, Jang Yj. Association between serum vaspin concentrations and visceral adipose tissue in Korean subjects. *Metabolism* Baskıda 2010.
331. Tan BK, Heutling D, Chen J, Farhatullah S, Adya R, Keay SD, et al. Metformin decreases the adipokine vaspin in overweight women with polycystic ovary syndrome concomitant with improvement in insulin sensitivity and a decrease in insulin resistance. *Diabetes* 2008; 57: 1501-1507.
332. Jian W., Peng W., Xiao S., Li H., Jin J., Qin L., Su Q. (2014). Role of serum vaspin in progression of type 2 diabetes: a 2-year cohort study. *Public Library of Science One*, 9(4), e94763.
333. Youn BS, Klöting N, Kratzsch J, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 372–7.
334. Blüher, M. 2012. Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine*, 41(2), 176–182.
335. Chang H. M., Lee H. J., Park H. S., Kang J. H., Kim K. S., Song Y. S., and Jang Y. J. 2010. Effects of weight reduction on serum vaspin concentrations in obese subjects: Modification by insulin resistance. *Obesity*, 18(11), 2105–2110.
336. Samad Akbarzadeh, Iraj Nabipour, Serum visfatin and vaspin levels in normoglycemic first-degree relatives of Iranian patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012;95:132-8.
337. Liu, S., Duan, R., Wu, Y., Du, F., Zhang, J., Lİ, X., et al 2018. Effects of Vaspin on Insulin Resistance in Rats and Underlying Mechanisms. *Scientific Reports*, 8(1).
338. Alghannam M. A., Khalefa A. A., Alaleem D. I. A., ve Ahmad A. A. 2013. Plasma Vaspin Levels in Relation to Diet Induced Metabolic Disturbance in Rats. *International Journal of Diabetes Research*, 2013(6), 112–122.

339. Hida K, Wada J, Eguchi H, Zhang M, Baba M, Seida A,.... Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102:10610-10615.
340. Derosa G., Carbone A., D'angelo A., Querci F., Fogari E., Cicero A. F. G., et al 2013. Variations in inflammatory biomarkers following the addition of sitagliptin in patients with type 2 diabetes not controlled with metformin. *Internal Medicine*, 52(19), 2179–2187.
341. Hao F., Zhang H., Zhu J., Kuang H., Yu Q., Bai, M., et al. 2016. Association between vaspin level and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 113, 26–32.
342. Tasnim, F., Faruque M. O., Hassan Z., ve Ali L. 2015. Serum vaspin levels are associated with decreased insulin sensitivity in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in Bangladesh. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 10(3), 327–332.
343. Li Z., Ma C., Li L., Pan X., ve Chen L. 2012. Vaspin serum concentration in patients with type 2 diabetes and carotid plaque. *Journal of International Medical Research*, 40(5), 1670–1676.
344. Feng R. N., Wang C., Sun C. H., Guo F. C., Zhao C., and Li Y. 2011. Vaspin in newly and previously diagnosed Chinese type 2 diabetic females: A case-control study. *Asian Biomedicine*, 5(4), 525–529.
345. Saboori S, Hosseinzadeh-Attar MJ, Yousefi Rad E, Hosseini M, Mirzaei K, Ahmadvand Z. (2015). The comparison of serum vaspin and visfatin concentrations in obese and normal weight women. *Diabetes Metabolism Syndrome*, 9(4), 320-323.).
346. Sathyaseelan AJ, Assessment of Serum Vaspin Levels among Type 2 Diabetes Mellitus Patients with or without Acute Coronary Syndrome, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10:7-10.
347. Kadoglou NP, Vrabas IS, Kapelouzou A, et al. Impact of atorvastatin on serum vaspin levels in hypercholesterolemic patients with moderate cardiovascular risk. *Regul Pept* 2011; 170: 57-61.

348. Legakis I, Mantzouridis T, Mountokalakis T. Positive correlation of galanin with glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 759-760.
349. Poritsanos NJ, Mizuno TM, Lautatzis ME, Vrontakis M. Chronic increase of circulating galanin levels induces obesity and marked alterations in lipid metabolism similar to metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 1381-1389.
350. Baranowska B, Wasilewska-Dziubinska E, Radzikowska M, Plonowski A, Roguski K. Neuropeptide Y, galanin, and leptin release in obese women and in women with anorexia nervosa. *Metabolism* 1997; 46: 1384-1389.
351. Leibowitz S.F., Akabayashi A., Wang J., 1998. Obesity On A High-Fat Diet, Role Of Hypothalamic Galanin in Neurons of the Anterior Paraventricular Nucleus Projecting to the Median Eminence. *Journal of Neuroscience*, 18(7), 2709-2719.
352. Leibowitz S.F., Avena N.M., Chang G.Q., Karatayev O., Chau D.T., Hoebel B. G., 2003. Ethanol Intake Increases Galanin Mrna in the Hypothalamus and Withdrawal Decreases it. *Physiology Behavior*, 79(1), 103-111.
353. Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R., 1998. Association Of Fibrinogen, CReactive Protein, Albumin, or Leukocyte Count with Coronary Heart Disease: Meta-Analyses of Prospective Studies. *Jama*, 279(18), 1477-1482.
354. Baranowska B, Radzikowska M, Wasilewska-Dziubńska E, Roguski K, Polonowski A. Relationship among leptin, neuropeptide Y, and galanin in young women and in postmenopausal women. *Menopause* 2000;7:149-55.
355. Sezer Acar, Ahu Paketçi, Tuncay Küme, Korcan Demir, Özlem Gürsoy Çalan, Ece Böber, Ayhan Abacı. Positive correlation of galanin with insulin resistance and triglyceride levels in obese children *Turk J Med Sci* 2018 Jun 14;48(3):560-568.
356. Choi J., Joseph L., Pilote L., 2013. Obesity and C-Reactive Protein in Various Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Reviews*, 14(3), 232-244.
357. Sandoval-Alzate HF, Agudelo-Zapata Y, González-Clavijo AM, Poveda NE, Espinel-Pachón CF, Escamilla-Castro JA, et al. Serum galanin levels in young

- healthy lean and obese non-diabetic men during an oral glucose tolerance test. *Sci Rep* 2016; 6: 31661-31665.
358. Zhang Z, Fang P, Shi M, Gu C, Wang Y, Bo P, et al. Association between circulating levels of galanin and pre-pregnancy body mass index in patients with gestational diabetes mellitus. *Eating Behaviors*. 2015;19:57–60.
 359. Fang P, Bo P, Shi M, Yu M, Zhang Z. Circulating galanin levels are increased in patients with gestational diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2013; 46: 831-833) XXX (Fang P, Shi M, Zhu Y, Bo P, Zhang Z. Type 2 diabetes mellitus as a disorder of galanin resistance. *Exp Gerontol* 2016; 73: 72-77.
 360. Maryam N. Alotibi, Amina M. Alnoury and Amani M. Alhozali Serum nesfatin-1 and galanin concentrations in the adult with metabolic syndrome. Relationships to insulin resistance and obesity *Saudi Med J*. 2019 Jan;40(1):19-25.
 361. Fang P, Yu M, Gu X, Shi M, Zhu Y, Zhang Z, et al. Circulating galanin and galanin like peptide concentrations are correlated with increased triglyceride concentration in obese patients. *Clin Chim Acta* 2016; 461: 126-129.
 362. Fang P, Yu M, Gu X, Shi M, Zhu Y, Zhang Z, et al. Low levels of plasma galanin in obese subjects with hypertension. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:63–68.

8.TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması (1,18).	4
Tablo 2. Beyaz İrk İçin Yaş ve Cinsiyete göre Dağılmış Vücut Yağ Oranları (21).	5
Tablo 3. TC Sağlık Bakanlığı 2015 Verilerine göre Türkiye'de Obezitenin Bölgesel Dağılımı.	7
Tablo 4. Açlık ve Tokluk Merkezini Etkileyen Faktörler(59).	11
Tablo 5. Obezite Nedenleri(63-66).	13
Tablo 6. Obeziteye Neden Olan İlaçlar (66, 76).	14
Tablo 7. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar ve Komplikasyonlar (65, 122, 123).	18
Tablo 8. Obezite Doğrudan Ölçüm Yöntemleri (124).	19
Tablo 9. Bazı Diyet Tipleri ve Kilo Kaybı Üzerine Etkileri(158).	23
Tablo 10. Obezite Tedavisinde Kullanılan İlaçlar (235).	31
Tablo 11. Adipositokinlerin Görevleri (245, 246).	33
Tablo 12. Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.	40
Tablo 13. Grupların Biyokimyasal ve Hormonal Parametrelerinin Karşılaştırılması....	43
Tablo 14. Grupların Galanin ve Vaspin Açısından Karşılaştırılması.	44
Tablo 15. Galanin ve Vaspin Düzeyinin VKİ ve Yaş ile Korelasyonu.	46
Tablo 16. Galanin ve Vaspinin Biyokimyasal Parametreler İle Korelasyonu	47
Tablo 17. Galanin ve Vaspinin Hormonal Parametreler İle Korelasyonu.	48

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. TURDEP-I ve TURDEP-II de Yaş ve Cinsiyete göre Obezite Prevalansı (38, 39).....	8
Şekil 2. TURDEP-I ve TURDEP-II Çalışmalarında VKİ Gruplarının Dağılımı (38, 39).	8
Şekil 3. Adipoz Dokudan Salınan Mediyatörler (244).	34
Şekil 4. Grupların Galanin Açısından Karşılaştırılması.	44
Şekil 5. Grupların Vaspın Açısından Karşılaştırılması.	45



10. EKLER DİZİNİ

EK-1. Etik Kurulu Karar Formu..... 98

EK-2. İntihal Raporu 100

