

FATİMA HİLAL BEKTAŞ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2021

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**KİLO ALIMI İLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK BDNF VE
DOPAMİN D2 RESEPTÖRÜ GEN VARYASYONLARININ
İNCELENMESİ**

FATİMA HİLAL BEKTAŞ

**DANIŞMAN
PROF. DR. ALİ OSMAN GÜROL**

**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER TIP PROGRAMI**

İSTANBUL-2021

İTHAF

Kıymetli aileme ithaf ediyorum...



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezim süresince danışmanlığımı üstlenen ve ihtiyaç duyduğum her an bana destek olan kıymetli hocam Prof. Dr. Ali Osman Gürol'a,

Eğitimim boyunca ilgisini ve yardımlarını eksik etmeyen, çalışmamıza deneyim ve fikirleriyle yön veren sayın hocam Prof. Dr. Ş. Ümit Zeybek'e,

Tez çalışmam süresince katkıları ve destekleri için Uzm. Dr. Ramazan Çakmak ve Uzm. Dr. Fulya Çalıkoğlu'na,

Çalışmamın istatistik analizleri sürecinde tecrübelerinden yararlandığım Öğr. Gör. Dr. Murat Dıramalı'ya,

Eğitimim ve tez çalışmamın tüm aşamalarında desteklerini esirgemeyen hocam Arş. Gör. Mehmet Tolgahan Hakan'a,

Eğitimim boyunca bana rehberlik eden saygıdeğer ve sevgili hocalarım Prof. Dr. İlhan Yaylım'a, Doç.Dr. Canan Cacına'ya,

Çalışmalarım esnasında tecrübelerinden yararlandığım ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Arezoo Gheybi'ye ve Dr. Faruk Çelik'e,

Samimi dostluğu ve tüm destekleri için Merve Kızılkaya'ya,

Hayatımın her anında sevgi ve desteklerini bir an eksik bırakmayan, tüm güzelliklere layık olan değerli aileme, özellikle kardeşim Ayşe Gülden Bektaş'a teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje No: TYL-2020-36806.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	İX
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
4.BULGULAR.....	22
5.TARTIŞMA	25
HAM VERİLER	35
FORMLAR	36
ETİK KURUL KARARI	37
PATENT HAKKI İZNİ	40
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	41
ÖZGEÇMİŞ	42

TABLolar LİSTESİ

Tablo 3.1. BDNF (rs6265) ve DRD2 (rs1800497) için kullanılan PCR protokolü.....	21
Tablo 4.1. Allel frekans karşılaştırmasına göre BDNF C/T mutasyonu hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı.....	22
Tablo 4.2. ANKK1 A/G allel karşılaştırmasında hasta ve kontrol gruplarına göre allel dağılımı.....	22
Tablo 4.3. CC, TT, ve CT allelleri için Kruskal-Wallis test sonucu.....	23
Tablo 4.4. TT ve CT alelleri için Kruskal-Wallis test sonucu.....	23
Tablo 4.5. CC-TT ve CC-CT allelleri için Kruskal-Wallis test sonucu.....	23
Tablo 4.6. ANKK1 A/G allelleri için Kruskal-Wallis test sonucu.....	24

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1. RFU pikleri.....	21
------------------------------------	----



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

SIM-1: Single Minded-1

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktörü- α

GAD2: Glutamikasit Dekarboksilaz 2

ENPP1: Ektonükleotid Pirofosfataz/Fosfodiesteraz 1

Glut4: Glukoz Taşıyıcısı-4

SLC6A14: Solüt Madde Taşıyıcı Ailesi

PPAR- α : Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Alfa

SNP: Tek Nükleotid Polimorfizm

DRD2: Dopamin D2 Reseptörü

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

NT-3: Nörotrofin-3

NGF: Sinir Büyüme Faktörü

TrkB: Tropomiyosin ile İlişkili Kinaz B

VYY: Vücut Yağ Yüzdesi

BÇ: Bel Çevresi

BİA: Biyoelektrik İmpedans Analizi

DEXA: Dual Enerji X-ray Absorpsiyometri

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PCOS: Polikistik Over Sendromu

LEP: Leptin

LEPR: Leptin Reseptörü

TUB: Tubby Bipartite Transkripsiyon Faktörü

IRTK: İnsülin Reseptör Tirozin Kinaz

LEPR JAK2: Leptin Reseptörü Janus Kinaz 2

POMC: Pro-opiomelanokortinin

MC4R: Melanokortin-4 Reseptörü

MC3R: Melanocortin Receptor 3

PCSK1: Pro-protein Konvertaz Subtilisin / Kexin Tip 1

SH2B1: SH2B Adaptör Proteini 1

TrkB: Tirozin Kinaz Reseptörü-B

NTRK2: Nörotrofik Tirozin Kinaz Reseptörü Tip 2

QTL: Kantitatif Özellik Lokusu

Ad-36: Adenovirus-36

OUA: Obstrüktif Uyku Apnesinin

DA: Dopamin

VTa: Ventral Tegmental Alan

Ca: Kalsiyum

K: Potasyum

Val: Valin

Met: Metionin

EDTA: Etilen Diamin Tetra Asetat

AS DETAE: Aziz Sancar Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü

qPCR: Real-Time PCR Reaksiyonu

UV: Ultra Viyole

ANKK1: Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1

LB: Parçalama Tamponu

TB-20: Deterjan

IC NA: Internal Kontrol Nükleik Asidi

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

OB: Human Obesity Geni



ÖZET

Bektaş, F.H. (2021). Kilo Alımı ile İlişkili Olabilecek BDNF ve Dopamin D2 Reseptörü Gen Varyasyonlarının İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Kilo Alımı, BDNF, DRD2

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2020-36806.

Nörotrofinler, nöronal plastisite süreçlerinde yer alır ve belirli nöron popülasyonlarının hayatta kalma, farklılaşma ve işlevlerini sürdürme konusunda görev üstlenir. Bir nörotrofin olan BDNF geninde alternatif splicing, en az biri olgun proteini üretmek için proteolitik olarak işlenmiş bir preproprotein kodlayan çoklu transkript varyantlarına yol açar. Bu proteinin reseptörüne bağlanması yetişkin beyninde nöronal sağkalımı artırır. Bu gen stres yanıtının düzenlenmesinde ve duygudurum bozukluklarının biyolojisinde rol oynayabilir. Dopamin reseptörleri D1 benzeri ve D2 benzeri olarak ikiye ayrılır. İşlevlerine göre dopamin reseptörü alt tipleri olarak belirlenen D3 ve D4, D2 benzeri reseptörler olarak adlandırılırken D5, D1 benzeri reseptör olarak sınıflandırılmıştır. D1 benzeri reseptörlerin bir önemli hücre içi etkisi G-proteinleri aracılığıyla adenilat siklazı aktive etmeleridir, bu da hücre içersinde cAMP'nin artması ile sonuçlanır. D2 reseptör uyarılmasının adenilat siklaz aktivitesini azalttığı gözlenmiştir. D2 reseptörleri bir grup G proteiniyle etkileşmekte ve bu da, Ca²⁺ ve K⁺ kanal işlevlerinde düzenleme ve fosfoinozitid üretiminde değişiklik gibi çeşitli ikincil haberci etkileriyle sonuçlanmaktadır. DRD2 geni, dopamin reseptörlerinden D2 alt tipini kodlamaktadır.

Tez çalışmamızda, BDNF ve DRD2 genlerinin kilo alımı ile ilişkili olabilecek varyasyonlarını (rs6265 ve rs1800497) beden kitle indeksi 30 kg/m² üzerindeki bireylerin DNAsında inceledik. Sonuç olarak BDNF genindeki rs6265 polimorfizminin obezite ile ilişkisi tespit edilirken, DRD2 genindeki rs1800497 polimorfizmi ile obezite arasında bir bağlantı bulunamamıştır.

ABSTRACT

Bektaş, F.H. (2021). Investigation of BDNF and Dopamine D2 Receptor Gene Variations Related to Weight Gain. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Molecular Medicine. Master Thesis. Istanbul.

Key words: Obesity, Weight gain, BDNF, DRD2

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No: TYL-2020-36806

Neurotrophins are involved in neuronal plasticity processes and take part in the survival, differentiation, and maintenance of certain neuronal populations. Alternative splicing in the BDNF gene, a neurotrophin, results in multiple transcript variants, at least one of which encodes a preproprotein that has been proteolytically processed to produce the mature protein. Binding of this protein to its receptor increases neuronal survival in the adult brain. This gene may play a role in regulating the stress response and in the biology of mood disorders.

Dopamine receptors are divided into two as D1-like and D2-like. D3 and D4, which are determined as dopamine receptor subtypes according to their functions, are called D2-like receptors, while D5 is classified as D1-like receptors. An important intracellular effect of D1-like receptors is that they activate adenylate cyclase via G-proteins, resulting in increased cAMP within the cell. D2 receptor stimulation has been observed to reduce adenylate cyclase activity. D2 receptors interact with a group of G proteins, resulting in a variety of secondary messenger effects, such as regulation of Ca²⁺ and K⁺ channel functions and alteration in phosphoinositide production. The DRD2 gene is to encode the D2 subtype from dopamine receptors.

In our thesis, we did examine the variations of BDNF and DRD2 genes (rs6265 and rs1800497) that may be associated with weight gain in the DNA of individuals with a body mass index of 30 kg / m². As a result, while the rs6265 polymorphism in the BDNF gene was associated with obesity, no correlation was found between the rs1800497 polymorphism in the DRD2 gene and obesity.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite, vücutta enerji metabolizmasının bozulması ile tanımlanan bir hastalıktır. Kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metrekaresi cinsinden boyun karesine bölünmesi ile elde edilen “Vücut Kitle İndeksi” (VKİ, kg/m²), 25-29 olan bireyler fazla kilolu, ≥ 30 olan bireyler obez olarak değerlendirilmektedir [1]. Obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve belirli kanserler dahil birçok kronik hastalık riskini artırarak erken ölümle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca obezite, solunum güçlükleri, kronik kas-iskelet sistemi sorunları, lumbago, cilt problemleri ve kısırlığa ek olarak sosyal ve psikolojik sorunların ortaya çıkmasında risk faktörü olarak görülmektedir [2-4].

2017’de yapılan bir çalışmaya göre, dünya çapında 1975’te belirlenen yetişkin obezite hastalarının sayısı 100 milyonken, 2016’da bu sayı 671 milyona yükselmiştir [5]. Türkiye’de ise çocuk ve adolesanlarda obezite oranı %8.2 olarak tespit edilirken, yetişkinlerde bu oran %28.5 seviyesinde görülmektedir [6, 7].

Dünya Sağlık Örgütü’ne göre küreselleşen gıda pazarı ile gıdaya ulaşımın kolaylaşması, bunun yanında gelişen teknoloji sayesinde fiziksel aktivitenin de azalıyor olması obezitenin çevresel nedenlerindendir [8].

Obezitenin biyolojik mekanizması tam olarak belirlenebilmiş olmasa da yapılan çalışmalar genetik nedenlerin etkili olabileceğini ortaya koymaktadır [2]. Birçok gen obezite ile ilişkili bulunmuştur. Obezite poligenik olarak tanımlansa da tek gen mutasyonuna bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Bu genlerden bazıları; leptin geni, leptin reseptör geni, prohormon konvertaz-1 geni, melanokortin-4 reseptör geni, single minded-1 (SIM-1) geni (nöropeptid geninin ekspresyonunda görevli), pro-opiomelanokortin geni ve tümör nekrozis faktörü- α (TNF- α) geni olarak sayılabilir [9, 10]. Poligenik obeziteyi ortaya koyan çalışmalar, obezite için pek çok aday genin varlığını saptamıştır. Bunlardan bazıları glutamik asit dekarboksilaz2 (GAD2), ektonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1 (ENPP1), glukoz taşıyıcısı-4 (Glut4), solüt madde taşıyıcı ailesi (SLC6A14), peroksizom proliferatör aktive edici reseptör alfa (PPAR- α) gibi genlerin tek nükleotid polimorfizmleridir (SNP) [11].

Dopamin, beyinde ödül sisteminin ana nörotransmitteri olarak bilinmektedir. Bu nedenle dopamin reseptörleri ya da dopamin metabolizmasında görevli enzimlerin genlerinde meydana gelen bozuklukların “ödül eksikliği sendromu”na yol açtığı, bu bozuklukları taşıyan kişilerin de bağımlılık yapan madde kullanımı gibi aktivitelere yatkın oldukları düşünülmektedir [12]. Yeme davranışları da oluşturduğu haz duygusu nedeniyle dopamin

yolakları açısından pekiştireç olarak değerlendirilmektedir [13, 14]. Beslenme süreci dorsal striatumdan salınan dopamin ile ilişkili bulunmuş olması nedeniyle, yemek yemekten alınan haz ile dopamin nörotransmitterinin salınım miktarı ilişkili görülmektedir [15, 16].

Tanımlanan beş farklı dopamin reseptörü alt tipi mevcuttur. Bunlar, D1, D2, D3, D4 ve D5tir [17]. Dopaminerjik sistem ve özellikle dopamin D2 reseptörünün (DRD2), beyindeki ödül mekanizmalarında rol oynadığı bilinmektedir. D2 dopamin reseptör geninin varyantlarının "ödül eksikliği sendromunun" önemli genetik belirleyicileri olduğu düşünülmektedir [18]. Yapılan çalışmalar, obezlerde merkezi sinir sistemindeki striatal D2 reseptörlerinin VKİ ile negatif korelasyon gösterdiği, bu durumun da Striatal D2 reseptörleri ile somatosensoriyel kortekslerdeki (lezzeti işleyen bölgeler) metabolizma arasındaki ilişkiyi bozarak aşırı yeme davranışına neden olabileceğini ortaya koymaktadır [19, 20]. Bu durumda düşük D2 reseptörleri ödül eksikliği olarak algılanan bir duruma neden olmakta ve kişiler bu durumu kompanse edebilmek amacıyla aşırı yeme davranışlarında bulunabilmektedirler [21].

DRD2 geni 11q22-11q23 kromozomda lokalizedir ve bu gende çeşitli polimorfizmler tespit edilmiştir [22]. Gendeki TaqI polimorfizmi, bu polimorfizmler arasında en önemli ve en çok üzerinde çalışılanlardan birisidir [23]. Bu polimorfizm, artan VKİ, yetişkin dönemle başlayan obezite ve diyetle karbonhidratların tercih edilmesiyle karakterizedir [24, 25].

TaqI A polimorfizmi, DRD2 geninin 3' flanking bölgesinde yer alırken [22], TaqI B polimorfizmi ise DRD2 geninin düzenleyici ve yapısal bölgelerine yakın konumlarda tespit edilmiştir [26]. Gendeki A1 alelinin DRD2 reseptör sayısında azalmayla ilişkili olduğu bulunmuştur [27]. Reseptörlerdeki bağlanma bölgeleri de A2 allelini taşıyan homozigotlarda en yüksek, A1 homozigotlarda ise en düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca postmortem çalışmalarda ve Pozitron Emisyon Tomografisi'yle (PET) yapılan çalışmalarında en az bir DRD2 geni A1 aleli taşıyanlarda dopamin 2 reseptörleri, A2 homozigotlara göre %30-40 daha az bulunmuştur [27-30]. Dolayısıyla dopamin reseptörlerinin sınırlı olduğu A1 alleli varlığının, dopaminerjik ajanların ödüllendirme duygusunu tetiklemesi nedeniyle bağımlılık mekanizmasında da önemli rol oynadığı düşünülmektedir [31].

DRD2 genindeki A1 ve B1 allellerinin obezite ile ilgili bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [25, 31].

Erişkin merkezi sinir sisteminde (MSS) çok küçük miktarlarda bulunan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin-3 (NT-3) içeren sinir büyüme faktörü (NGF) ailesinin bir ferdidir [32]. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), yüksek afiniteli reseptörü olan tropomiyosin ile ilişkili kinaz B (TrkB) aracılığıyla nöronların gelişimini, hayatta kalmasını ve farklılaşmasını düzenler [33]. BDNF geni, striatum da dahil olmak üzere yetişkin MSS'nin birçok bölgesinde eksprese edilir [34]. Heterozigot ve koşullu knockout farelerde kuşaklar boyunca gösterildiği üzere, BDNF aynı zamanda obezite ve lokomotor aktivitede de rol oynar. Bu fareler, agresiflik ve lokomotor aktivite bozukluklarının da eşlik ettiği adult dönemde ortaya çıkan hiperfaji sonucu obezite fenotipi geliştirmektedirler. Bu davranış anormalliklerinin serotonerjik nöronların disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir [35, 36].

BDNF geninin de içinde bulunduğu bölgenin kromozomal inversiyonunu taşıyan hiperfaji ve obeziteli bir hasta tanımlanmıştır [37]. Ayrıca, BDNF reseptörü olan TrkB'de meydana gelen bir mutasyonun obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [38]. Bazı kohort çalışmalarında da BDNF yeme bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir [39-41]

DRD2 ve BDNF genleri pek çok çalışmada incelenmiş olmasına rağmen bu genlerin yetişkin Türk popülasyonundaki varyasyonlarına ilişkin bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmamızda obezite ile ilgisi belirlenmiş olan DRD2 ve BDNF genlerinin Türkiye popülasyonunda görülen varyasyonlarını inceleyeceğiz. Yapacağımız incelemenin obezitenin genetik alt yapısını aydınlatmaya yardımcı olarak bilime katkı sağlayacağı kanısındayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Obezite

2.1.1. Obezitenin tanımı

Obezite, özellikle gelişmiş ülkelerde olmak üzere global olarak prevalansı artan bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre obezite basit olarak, sağlığın bozulabileceği ölçüde adipoz dokuda anormal ya da aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır [42]. Morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalık olarak ifade edilen obezite, sebep olduğu birçok başka hastalığın yanında, toplumsal ve ekonomik olarak da ciddi sorun teşkil etmektedir [43].

2.1.2. Obezitenin Tanısı

Obeziteyi tanımlamak için kullanılan uygulanabilirlik, maliyet ve geçerlik seviyeleri birbirinden farklı yöntemler mevcuttur.

2.1.2.1.Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Vücut kitle indeksi (VKİ) yağ dokusunun ölçümünde ilk olarak tercih edilen yöntemdir. Ölçülmesi kolay ve güvenilirdir. Vücuttaki yağ yüzdesi ile koreledir. Kg cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanır. (VKİ= Vücut ağırlığı (kg) / boy uzunluğu (m)²) VKİ'ye göre;

Zayıf VKİ < 18.5 kg/m²

Normal kilolu VKİ ≥ 18.5 - 24.9 kg/m²

Overweight (Toplu) VKİ ≥ 25.0 - 29.9 kg/m²

Obezite VKİ ≥ 30 kg/m² Obezite Basamak 1-VKİ 30.0 – 34.9 kg/m² Obezite Basamak 2-VKİ 35.0- 39.9 kg/m² Obezite Basamak 3-VKİ ≥ 40 kg/m² (morbid obezite) olarak değerlendirilmektedir [44].

2.1.2.2.Vücut Yağ Yüzdesi (VYY)

Vücut yağ yüzdesi, VKİ, yaş ve cinsiyet değişkenlerine göre geliştirilmiş bir formül ile hesaplanır.

VYY = 1.20x(VKİ)+0.23x(Yaş)-10.8 x (Cinsiyet: Erkek için 1/Kadın için 0) – 5.4

Bu formüle göre VYY'nin normal sınırları kadınlar için %20-30, erkekler için %12-20 olarak belirlenmiştir. Obezite tanısı için bu değerlerin kadında %35'in, erkekte de %25'in üzerinde hesaplanması gerekmektedir[45].

2.1.2.3.Bel Çevresi (BÇ)

Fazla kilolu ve obez olarak tanımlanan kişilerin hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik sendroma sahip olma olasılığı normal kiloya sahip olanlara göre artmaktadır. Bel çevresi ölçümleri de VKİ ile aynı doğrultuda bu risklerin artmış olduğunu ortaya koymaktadır. Sırasıyla bel çevreleri ≤ 102 ve ≤ 88 cm olan erkek ve kadınların BÇ'si normal kabul edilirken, BÇ değerleri >102 ve >88 cm olan erkek ve kadınlarda BÇ'nin yüksek olduğu kabul edilmektedir [46].

2.1.2.4.Cilt Kalınlığı

Özel bir pergel kullanılarak triseps, biceps, skapula, umblikus çevresi gibi bölgelerden ölçülen bir veridir. Cilt altı yağ dokusu hakkında bilgi vermektedir. Ancak ölçümler farklılık gösterebilmektedir [47].

2.1.2.5.Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA)

Dokulara elektrotlar aracılığı ile alternatif akım verilmesi ve akımın voltajındaki düşmenin (impedans) tespit edilmesi esasına dayanan bir yöntemdir. İmpedans dokunun elektrik akımına verdiği dirençtir. Kemik ve yağ dokusu gibi direnci yüksek bileşenler elektrik akımı geçişini zorlaştırır, iskelet kası ve viseral organlar kolayca geçirir. Yağ dokusunun %10'u, kas dokusunun ise %73'ü sudan oluşmaktadır. İmpedans dokulardaki sıvı kitlesi ile ters orantılıdır. Alkol kullanımı, fiziksel aktivite, hidrasyon, oda sıcaklığı, açlık gibi etkenler sonuçları etkilemektedir [47].

2.1.2.6.Total Vücut Potasyum Ölçümü

Potasyum vücutta intrasellüler bölgelerde bulunan bir katyondur. Trigliceridlerin yapısında bulunmaz. Dolayısıyla yapılan potasyum ölçümleri dolaylı olarak yağ dokusu hakkında bilgi verebilmektedir. Potasyum miktarı radyoaktif yöntemlerle ölçülür. Yağsız dokunun potasyumu soğurmaması nedeniyle kas kitlesi hesaplanır ve sonrasında tüm vücut kitlesinden çıkarılır. Bu şekilde yağ dokusu miktarı hesaplanmaktadır. Bu yöntem deneysel amaçlarla kullanılsa da maliyeti yüksek bir yöntemdir [44].

2.1.2.7.Dual Enerji X-ray Absorpsiyometri (DEXA)

Farklı enerji seviyelerinin vücut dokularındaki farklı soğurulma miktarları belirlenerek uygulanan bir yöntemdir. Bu yöntemle yağ, kemik ve yağsız vücut kitleleri belirlenebilmektedir. Noninvaziv ve radyasyon oranı da düşük bir yöntem olduğu için güvenli bir yöntem olarak görülmektedir [44].

2.1.2.8.Bilgisayarlı Tomografi (BT)

X ışınları kullanılarak vücudun herhangi bir bölgesinden alınan tek bir görüntü ile subkütan ve viseral yağ dokusu hakkında bilgi verebilen bir yöntemdir. Ancak alınacak görüntü sayısı arttıkça radyasyona maruz kalma oranı da artacağı için sık ölçüm yapmaya uygun bir yöntem değildir [44].

2.1.2.9.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Manyetik alanda radyo dalgaları kullanılarak yapılan ölçümdür. Tek bir görüntü ile vücuttaki yağ dağılımı ölçülebilmektedir. Ancak morbid obezlerde kullanılması mümkün olmamaktadır. Pahalı bir yöntem olması nedeniyle de ilk tercih edilen yöntemler arasında değildir [44].

2.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi

Dünya çapında fazla kilo ve obezite prevalansı 1980'den bu yana iki katına çıkmıştır. Günümüzde dünya nüfusunun neredeyse üçte biri fazla kilolu veya obez olarak sınıflandırılmaktadır. Obezite oranları, coğrafi konum, etnik köken veya sosyoekonomik duruma bakılmaksızın her yaşta ve her iki cinsiyette de artmıştır, ancak obezite prevalansının yaşlılarda ve kadınlarda daha fazla olduğu görülmüştür [48].

Global verileri incelediğimizde görüyoruz ki; 1980'de %26.5 olan fazla kilolu prevalansı 2015 yılında neredeyse yüzde 50 artış göstererek %39.0 seviyesine gelmiştir. Obezitede ise bu oran, 1980'de %7 iken 2015'te %12.5'e yükselmiştir. Bu artış yaklaşık olarak %80 oranındadır [48].

Amerika'da fazla kilo prevalansı 1980'de %45.3 iken 2015'te %64.2'ye, obezite prevalansı ise 1980'de % 12.9'dan 2015'te %28.3'e yükselmiştir. ABD ve Meksika hem fazla kilolu hem de obezler için en yüksek prevalans oranlarına sahiptir [48].

Avrupa bölgesinde fazla kilo prevalansı 1980'de %48 iken 2015'te %59.6'ya, 1980'de %14.5 olan obezite prevalansı ise 2015'te %22.9'a yükseldi. Avrupa ve Amerika bölgelerinde en yüksek prevalansa Türkiye ve ABD sahip olurken, sırasıyla Fransa ve Kolombiya da prevalansı en düşük bölgeler olarak belirlenmiştir [48].

Doğu Akdeniz bölgesinde fazla kilo prevalansı 1980'de %37.9 iken 2015'te %49.6'ya, obezite prevalansı ise 1980'de % 11.8 iken 2015'te %19.6'ya yükselmiştir. Afrika bölgesinde aşırı kilo ve obezite prevalansı 1980'den 2015'e kadar yaklaşık olarak iki katına çıkmış, sırasıyla %18,5'ten %34,5'e ve %6,2'den %12,7'ye yükselmiştir [48].

Fazla kilo ve obezite eğilimi, yaygınlık oranları küresel olarak en düşük olmasına rağmen, son 35 yılda Batı Pasifik bölgesinde de artmıştır. Fazla kilo prevalansı 1980'de %9,7'den 2015'te %28,2'ye, obezite prevalansı da 1980'de %0,8'den 2015'te %4,9'a yükselmiştir [48].

2.1.4. Obezitenin Etiyolojisi

Obezitenin birçok farklı nedenle meydana geldiği bilinmektedir. Bu faktörlerin ayrı ayrı ya da birlikte etki göstererek enerji metabolizmasını bozmaları sonucunda alınan ve harcanan enerji arasında oluşan fark, vücutta yağ depolanmasına neden olmaktadır [49]. Obezite ile mücadelede başarı yakalayabilmek için kalıtsal ve çevresel bu faktörlerin iyi anlaşılması gerekmektedir.

2.1.4.1.Nöroendokrin Nedenler

Endokrin nedenler, tedavi edildiğinde obezitenin ortadan kalkması sebebiyle, obezite etiyojisinde önemli altta yatan nedenlerdir. Hipotiroidizmde bazal metabolizmanın yavaşlaması ve ödem gelişmesi kilo artışına neden olmaktadır. Cushing sendromunda merkezi obezite ve yorgunluk sıklıkla görülmektedir. Kortikosteroid kullanılmasına bağlı olarak da iyatrojenik olarak cushing sendromu gelişebilmektedir. Bir başka obeziteyle ilişkili endokrin sebep de polikistik over sendromudur (PCOS). PCOS; hiperandrojenizm, oligoovulasyon ya da anovulasyon ve polikistik overlerle karakterize bir sendromdur. Bunun yanında erkeklerde görülen hipogonadizm de testosteron eksikliğine bağlı olarak obezite gelişmesine neden olabilmektedir. Hipofiz bezi hastalıkları, bu bölgede ameliyat ya da radyasyon öyküsü, şiddetli kafa travması veya diğer hipofiz hormonu eksikliklerine neden olan hastalıklar da obeziteye katkıda bulunabilmektedir. Kraniofarengeoma

(özellikle ameliyat sonrası), sarkoidoz ve tüberküloz gibi enflamatuvar süreçler, vasküler hasar, kafa travması veya kraniyal radyoterapi hipotalamusta hasar oluşturabilmektedir. Bu hasar, hiperfajiyle karakterize olan hipotalamik obeziteye sebep olabilmektedir [50].

2.1.4.2.Genetik Nedenler

Yapılan ikiz, evlat edinme ve aile çalışmalarından elde edilen verilere göre; VKİ'nin varyasyonlarının %40-70'i genetik temellidir. Öyleyse obezite için çevresel faktörlere duyarlı kalıtsal bir nörodavranışsal durumdur, denilebilir. Bu durumda obezitenin moleküler kökenini aydınlatmak, obezite ile mücadelede başarılı olmak için mutlaka gereklidir [51].

2.1.4.2.1. Monogenik Obezite

Monogenik obezitenin sebebi olarak görünen genlerin çoğu farelerde yapılan çalışmalar sayesinde belirlenmiştir. Yapılan araştırmalar sonucu obezite ile ilgili 221 gen bulunmuştur. Bulunan bu genler insanlarda da vücut ağırlığının düzenlenmesinden sorumlu mekanizmaların anlaşılmasında öncü olmuştur. Monogenik obeziteden sorumlu olarak değerlendirilen bütün genler, vücut ağırlığı ve enerji dengesini düzenleyen mekanizmaların üyelerini kodlamaktadır [51]. Bu genlerden bazıları şunlardır;

a) Leptin (LEP) ve Leptin Reseptörü (LEPR)

Leptin geni (LEP) ve leptin reseptöründe (LEPR) meydana gelen mutasyonlar, genel olarak hiperfaji, hiperglisemi ve erken başlangıçlı obezite ile karakterizedir. LEP geninde ortaya çıkan bir mutasyonun obeziteye, reseptördeki bir mutasyonun ise diyabete neden olduğu bulunmuştur. Leptin ile ilgili yapılan çalışmalar, LEP ve LEPR genlerindeki mutasyonların leptin seviyelerinde azalma, artma ya da reseptör sayısında artmaya sebep olabildiğini, bunların sonucunda da şiddetli obezite geliştiğini ortaya koymaktadır. Azalmış leptin seviyeleri ile karakterize olan yeme bozukluğu ve obezitede, yapılan rekombinant leptin tedavileri kilo kaybına neden olmuş ve umut verici bulunmuştur [51].

b) Tuppy bipartite transkripsiyon faktörü (TUB)

TUB, hipotalamustaki insülin reseptör tirozin kinaz (IRTK) ve leptin reseptörü Janus kinaz 2 (LEPR JAK2) için bir substrattır. Hipotalamusta TUB ekspresyonunun inhibisyonu, artan gıda alımına, açlık glikoz seviyelerinde artmaya, hepatik glikoz outputta artmaya, azalmış oksijen tüketimine ve pro-opiomelanokortinin (POMC) leptine

duyarlılığının azalmasına neden olur. Normal glikoz, kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile birlikte obezite ve görme bozukluğu görülen vakalar, insanda oldukça nadirdir [51].

c) Melanocortin-4 receptor (MC4R)

Melanocortin-4 receptor MC4R, esas olarak beyinde ifade edilen ve hem enerji alımında hem de harcamasında rol oynayan bir G protein çifti reseptörüdür. Homozigot mutasyonlarda obezite, hiperfaji, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve artmış doğrusal büyüme görülmektedir. Heterozigotlarda obezite görülmeyebilir [51].

d) Melanocortin Receptor 3 (MC3R)

Melanocortin Receptor 3 MC3R hipotalamusta eksprese edilir ve enerji dengesinde rol oynar. MC3R mutasyonunda obeziteye yatkınlık görülmektedir [51].

e) Pro-opiomelanokortin (POMC)

Pro-opiomelanokortin POMC kaynaklı peptidler, pigmentasyon, adrenokortikal fonksiyon ve enerji depoları gibi çeşitli biyolojik fonksiyonlarda görev alır. POMC mutasyonlu hastalarda erken başlangıçlı obeziteye ek olarak hipopigmentasyon, hipokortizolizm, neonatal hipoglisemi ve aşırı iştah görülmektedir [51].

f) Pro-protein Konvertaz Subtilisin / Kexin Tip 1 (PCSK1)

Resesif monogenik obezite hastalarında PCSK1 eksikliği gözlenmiştir. Prohormon konvertaz 1 eksikliği, erken dönemde ortaya çıkan şiddetli obezite, hiperfaji, hipoglisemi ve endokrin disfonksiyon ile sonuçlanmaktadır [51]

g) SH2B adaptör proteini 1 (SH2B1)

SH2B1, hücre sinyalleşmesine aracılık etmek için JAK2 sitoplazmik tirozin kinazı aktive eder. SH2-B, leptin duyarlılığını düzenlemektedir. SH2B1 hastalarında işlev kaybı mutasyonları, hiperfaji, çocuklukta başlayan obezite, insülin direnci ve düşük boy ile karakterize erken başlangıçlı şiddetli obezite ile sonuçlanmaktadır [51].

h) BDNF / NTRK2

Beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), merkezi sinir sisteminde yeme davranışı ve obezite ile ilişkili çeşitli bölgelerde ifade edilir. Farelerde BDNF'nin koşullu nakavt edilmesi ile yapılan çalışmalar hiperfaji, hiperaktivite ve saldırganlığın yanı sıra yüksek POMC seviyeleri ile sonuçlanmıştır. BDNF, TrkB'ye bağlanarak işlev görür. Tirozin kinaz reseptörü-B (TrkB), nörotrofin ailesinin bir üyesidir. Periferik ve merkezi nöronların gelişimi ve sağkalımı ile ilişkili bulunmuştur. Hipotalamusta nöronal

plastisiteye aracılık ettiği düşünölmektedir. TrkB ve BDNF'nin gıda alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Nörotrofik tirozin kinaz reseptörü tip 2 (NTRK2), TrkB'yi kodlayan gendir. NTRK2'de meydana gelen mutasyonlar, erken başlangıçlı obezite, hiperfaji, bilişsel bozukluk, gelişim gecikmesi gibi sonuçlara yol açmaktadır [51].

2.1.4.2.2. Poligenik Obezite

Poligenik fare modelleriyle ilgili çalışmalar, birçok deneysel tasarım kullanılarak çok sayıda kendi içinde melezlenmiş suşun analizini içermektedir. Düzinelerce lokus, tüm fare kromozomlarında haritalanmıştır. Bu lokuslara kantitatif özellik lokusu (QTL) denmektedir. QTL'ler vücut ağırlığı, vücut yağı, kilo alımı, obezitenin şiddeti ile gıda alımı, enerji harcaması ve egzersiz alışkanlıkları gibi spesifik özellikleri etkiler. Varyasyonları tanımlamak için bir kromozomda tanımlanan her lokus, tek bir adayın tanımlanabildiği bir bölgeye lokalize edilir. Bu yöntem, çalışmayı diğer lokuslarla etkileşimlerin sabit tutulduğu monojenik bir çalışmaya dönüştürerek incelenen lokusun analizini kolaylaştırır. Enerji dengesindeki etkileri nedeniyle obeziteyle ilişkili olduğu düşünölen aday genler, bu yöntemle analiz edilir [51].

2.1.4.3.Çevresel Faktörler

Genetik yatkınlıkların yanında, yeme alışkanlıkları ve aktivite alışkanlıkları da obezite üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Ulaşımın motorlu araçlarla yapılması, hazır yemek alışkanlıkları, dengesiz beslenme, hareketsiz yaşam, ekran başında geçirilen süre enerji alım ve harcanmasında dengesizliğe yol açmaktadır. Bunun yanında çevre düzenlemelerinin de aktiviteye müsait olup olmaması, gıdaya ulaşımın kolay olup olmaması da çevrenin obezite üzerindeki etkileridir. Bu etkiler obezojenik çevre adı altında incelenmektedir [52].

2.1.4.4.Diğer Faktörler

Kilo alımı, psikotrop ilaçlar, diyabetik tedaviler, antihipertansifler, steroid hormonları, kontraseptifler, antihistaminikler ve proteaz inhibitörleri gibi yaygın olarak kullanılan bazı ilaçlarla ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalar, gecelik uyku saatinin VKİ ile negatif ilişkili olduğunu göstermiştir ve uyku kısıtlamasının açlığı ve iştahı arttırdığı gösterilmiştir. Bunun yanında sigarayı bırakmanın bir yan etkisi olarak da kilo alımı

gözlenmektedir. Obeziteye katkıda bulunabilecek diğer faktörler arasında etnik köken ve yaşın popülasyon dağılımındaki değişiklikleri, artan gebelik yaşı ve intrauterin etkiler sayılabilir. Enfeksiyonlar da obezite etiyolojisinde rol oynayabilir. Örneğin; Adenovirus-36 (Ad-36) enfeksiyonunun hayvanlarda obeziteye neden olduğu bulunmuş ve yapılan çalışmalar obez bireylerin Ad-36 ile enfekte olma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir [53].

2.1.5. Obezitenin Patogenezi ve Enerji Metabolizması

İnsan vücudunda enerji dengesi vücuda alınan besin maddelerinden elde edilmektedir. Bu besin maddeleri yüksek enerjili moleküller olarak depolanmakta ve metabolik fonksiyonlar, aktivite, termogenez gibi reaksiyonlarda tüketilmektedir. Kararlı halde vücutta enerji girdileri ve çıktıları dengelidir. Ancak enerji girişinin harcamayı aştığı durumlarda, enerji fazlasının %60-80'i yağ olarak depolanmaktadır. Geri kalan kısım, glikojen olarak depolanır veya termogenez gibi reaksiyonlar sonucu kaybolur [54].

Sağlıklı bireylerin yağ dokuları, insülin direnci ve ateroskleroza karşı koruyucu olan bazı adipositleri içermenin yanında substratları depolayarak karaciğer, pankreas, kas gibi önemli metabolik organları da lipid yükünden korumaktadır. Buna karşılık aşırı enerji alımı ile artan trigliseritler, adipositlerin kapasitesini aşar ve ektopik lipid depolama olarak adlandırılan fenomene neden olur. Bunun sonucunda insülin sinyal iletim kaskadının etkilenmesi ve pankreasta insülin sekresyonunun bozulması ile insülin direnci olarak adlandırılan tablo ortaya çıkmaktadır. Dolaşımda serbest olarak bulunan yağ asitleri hem insülin duyarlılığını hem de insülin sekresyonunu doğrudan azaltarak tip 2 diyabete zemin hazırlamaktadır. Aşırı enerji sağlanması nedeniyle uyarılan hipertrofik adipositler apoptiozise yatkındır. Bu durumda yağ dokularının makrofajlar gibi immünkompetan hücreler tarafından daha fazla infiltrasyonu söz konusu olmaktadır. İmmünkompetan hücreler, pro-enflamatuvar sitokinleri üretir ve yağ dokusundaki immünkompetan hücreleri aktive eder. Bu pro-enflamatuvar moleküller sistemik dolaşıma katılarak obezite, tip 2 diyabet ve aterosklerozisin altında yatan enflamasyonun gelişimine neden olmaktadır [55].

2.1.6. Obezitenin Komplikasyonları

Obezitenin hipertansiyon ve dislipidemiye neden olmasının yanında, inme, koroner kalp hastalığı ve kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı bilinmektedir. Bunun yanında demans ve Alzheimer hastalığı da obezite ile ilişkili bulunmuştur. Obezite, tüm kanser vakalarının yaklaşık %20'sinden sorumlu olarak görülmektedir. Kolon, meme, endometrium, böbrek ve özofagus kanserlerinin yanında mide, pankreas ve safra kesesi kanserleri ile lösemi riski de obezite ile artmaktadır. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde kötü prognoz, uzak metastaz ihtimali ve mortalitede artış görülmektedir. Obezite solunum yolu rahatsızlıkları ile de ilişkilidir. Obstrüktif uyku apnesinin (OUA) obezite ile ilişkisi uzun zamandır bilinmekle birlikte yapılan araştırmalar göstermiştir ki; obez bireylerde OUA riski normal kilodaki bireylere göre ortalama 4 kat daha fazladır. Bununla birlikte şiddetli astım vakalarının görülme olasılığının obezite ile arttığı görülmektedir. Obez bireyler, bağışıklık sistemindeki düzensizliklerden dolayı enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır. Artan otoimmün hastalıklar ile obezite oranları paralel görüldüğünden dolayı nedensel olarak bağlantılı oldukları düşünülmektedir. Bunun yanında Romatoid Artrit, Multipl Skleroz, Psoriasis ve Psoriatik Artritin obezite ile bağlantılı olduğu yönünde kanıtlar mevcuttur. Obezite ayrıca alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması, safra kesesi hastalıkları, pankreatit, gastroözofageal reflü, özofagus adenokarsinomu gibi gastrointestinal sistem hastalıkları riskindeki artıştan sorumlu tutulmaktadır. Bozulmuş böbrek fonksiyonu ve son aşama böbrek yetmezliği için obezite risk faktörü olarak görülmektedir. Kadınlarda görülen böbrek taşı, üriner inkontinans riski obezite ile artarken, glomerulopati prevalansında da obezite ile doğru orantılı bir artış görülmektedir. Obezite erkeklerde sperm sayılarında azalma ile birlikte erektil disfonksiyon oranında artış ile karakterizedir. Kadınlarda ise doğurganlığın azalmasına ve gebelik kayıplarına neden olmakla birlikte obezite, polikistik over sendromu riskini de bir miktar artırmaktadır. Obezitenin kas ve iskelet sistemi üzerindeki etkileri incelendiğinde yaygın olarak eklemdeki sorunlarla karşılaşmaktadır. Diz ve bel ağrısı, romatoid artrit, gut hastalığı gibi sorunların obezite ile birlikte riskinin arttığı gözlenmektedir. Bütün bunların yanında obezite psikososyal sorunlara da sebep olmaktadır. Dış görünüme bağlı olarak toplum tarafından dışlanma, ayrımcılık gibi durumlara maruz kalma ile özellikle kadınlar ve genç yaştaki bireylerde depresyon, madde bağımlılığı, riskli cinsel davranışlar ve şiddet eğiliminde artışlar görülebilmektedir [56].

2.1.7. Obezitenin Tedavisi

Obezite tedavisinde davranışsal yöntemler, ilaç tedavisi ya da cerrahi yöntemlerin yanında bazı alternatif yöntemler de kullanılmaktadır. Davranışsal yöntemlerin başlıca amacı kalori alımının azaltılması ile alınan ve harcanan kalori arasında bir fark oluşturulmasıdır. Bu amaçla hastaların kendi kendini izleyerek ve kayıt tutarak alınan kalori miktarını takip etmesi ve farkındalık esastır. Haftalık olarak yaklaşık 450 gr kilo kaybına ulaşmak için günlük alınan enerjinin harcanan enerji miktarından yaklaşık 500 ila 700 kcal az olması gerekmektedir. Düzenli egzersiz sağlığın iyileştirilmesi için çok önemli olsa da dengeli bir diyet ile oluşturulan kilo kaybına katkısı ancak 16 haftalık periyotta 2 kg civarındadır. Ancak yapılan araştırmalar göstermektedir ki, diyet ile kilo vermeye devam eden bireyler düzenli egzersize devam edenler olmuştur. Egzersiz yapmayanların ise yeniden kilo almaya yatkın olduğu görülmüştür [57].

Obezite ile mücadelede ilaç tedavisi de kullanılmaktadır. İlaçlar kilo vermeyi çeşitli yollarla desteklemektedir. İlaçların etki stratejileri temelde şöyledir; gıda alımını baskılayan faktörlerin inhibe edici etkilerini artırarak ya da gıda alımını uyaran faktörleri baskılayarak gıda alımını azaltmak, bağırsak duvarından başlıca yağ olmak üzere besinlerin emilimini azaltmak, termogenezi artırmak, lipolizi veya adipoz dokunun farklılaşmasını düzenleyerek yağ ve protein metabolizmasına etki etmek ve vücut ağırlığını düzenleyen merkezi denetleyici mekanizmaların yönetilmesi. Bu stratejilere göre gıda alımını azaltarak sibutramin, barsaklarda yağ emilimini azaltarak orlistat, enerji harcanmasını artırarak efedrin ve kafein gibi bazı ilaçların kullanılmaktadır [58].

Bariatrik cerrahi ilk olarak proksimal ince bağırsağın distal ince bağırsağa bağlanmasıyla oluşturulan jejunoileal baypas şeklinde yapılmıştır. Bu sistemde pankreas ve safra içeriğinin azalması ile meydana gelen malabsorpsiyon sayesinde sekonder kilo kaybı hedeflenmiştir. Ancak ishal ve beslenme bozukluklarının yanında karaciğer sirozu komplikasyonları görüldüğü için bu uygulama tercih edilmemiştir. Günümüzde kullanılan yöntemler arasında gastrik bypass, dikey bantlı gastroplasti, ayarlanabilir bant takılması, biliopankreatik diversiyon sayılabilir. Bu yöntemler ile mide kapasitesinin küçültülmesi ve hafif malabsorpsiyon sağlanarak kilo alımının önüne geçilmesi hedeflenmektedir [59].

2.2.Dopamin (DA)

Dopaminin keşfi ve sonrasındaki yıllar, bu alanın öncüleri olan Arvid Carlsson ve Paul Greengard'a 2000 Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü verilmesi ile sonuçlanmıştır [60]. Dopamin (DA), memelilerin beyinde, lokomotor aktivite, biliş, duygu, pozitif pekiştirme, gıda alımı ve endokrin düzenleme gibi çeşitli işlevleri kontrol eden baskın katekolamin nörotransmitterdir. Bu katekolamin ayrıca periferde kardiyovasküler fonksiyon, katekolamin salınımı, hormon sekresyonu, vasküler tonüs, böbrek fonksiyonları ve gastrointestinal motilite düzenleyici olarak birçok rol oynar [17]. Dopaminerjik nöronlar, diensefalon, mezensefalon ve olfaktör bulbda yer alan anatomik ve fonksiyonel olarak heterojen yapıya sahip bir hücre grubudur. En belirgin dopaminerjik hücre grubu, toplam beyin dopaminerjik hücre sayısının yaklaşık %90'ını içeren mezensefalonun ventral kısmında bulunur. Mezensefalik dopaminerjik sistem birkaç alt sisteme bölünmüştür. Bunlardan en iyi bilineni, substantia nigradan dorsal striatuma uzanan nigrostriatal yolak, istemli motor hareketin kontrolünde önemli bir rol oynar. Diğer yolaklar, ventral tegmental alanda (VTA) bulunan dopaminerjik hücrelerden kaynaklanan mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik sistemlerdir. Bu dopaminerjik sistemler, motivasyon ve ödül mekanizması gibi duygu temelli davranışlarda yer alır. VTA hücreleri nükleus akumbens, olfaktör tüberkül, septum, amigdala ve hipokampusu uzanır. Bu projeksiyon alt kümesi, mezolimbik dopaminerjik sistem olarak bilinir. Medial VTA'daki hücreler prefrontal, singulat ve peririnal kortekse projekte olurlar. Bu yol mezokortikal dopaminerjik sistem olarak bilinir. Mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik nöronlar arasındaki örtüşme nedeniyle, iki sistem genellikle topluca mezokortikolimbik sistem olarak adlandırılır. Merkezi sinir sistemindeki çeşitli dopaminerjik nöron kümeleri, farklı anatomik konumlara ve projeksiyonlara sahiptir ve farklı hücresel işlevlerde çok önemli rol oynar [61].

2.2.1. Dopamin Reseptörleri

Dopamin reseptörleri D1 ve D2 benzeri reseptörler olarak iki grup altında incelenmektedir. D1 reseptörü adenilat siklaza bağlı ve D-2 reseptörü, adenilat siklaza bağlı olmayan dopamin reseptörüdür. D1 benzeri reseptörler olan D1 ve D5 G proteine bağlanarak adenilil siklazı aktive eder. D2 benzeri reseptörler D2, D3 ve D4 ise adenilil siklazı inhibe ederek K⁺ kanallarını aktive eden G proteinlerine bağlanır [17, 62, 63].

Dopamin D1 reseptörleri, striatunda striatonigral nöronlarda eksprese edilir. Bu reseptörler nöronal uyarılabilirliği arttırarak, substantia nigra pars reticulata'ya yönelik GABAerjik inhibitörlerde artışa yol açar. Bu yönüyle D1 reseptörlerinin motor fonksiyonların kontrolünde önemi büyüktür. Buna ek olarak, D1 reseptörlerinin rolleri ödül, bilişsel faaliyetler ve bağımlılık ile ilişkili görülmüştür. Bu nedenle, Parkinson hastalığı ve uyuşturucu bağımlılığının tedavisi hedeflendiğinde D1 reseptörlerinin fonksiyonları önem kazanmaktadır [64].

Dopamin D5 reseptörü, D1 benzeri ailenin bir alt üyesidir. D1 reseptöründen farklı dopamin nörotransmitterlerine daha yüksek affinite göstermesi olarak tanımlanmıştır [65].

D2 reseptörü merkezi sinir sisteminin birçok farklı bölgesinde yer almaktadır. Başlıca substantia nigra pars compact, VTA, striatum, olfaktör tüberkül ve hipofiz bezi sayılabilir. D2 reseptörünün işlevi hem presinaptik olarak dopamin ve diğer nörotransmitterlerin salınımını düzenlemek, hem de kalsiyum kanallarının inhibisyonu, pacemaker aktivitesi ve dinlenme potansiyelinin kontrolü gibi postsinaptik aktivitelerde rol almaktır [66].

D3 reseptörü, dopamin nöronlarının fazik aktivitesini kontrol eden bir otoreseptördür. D3 reseptörü, ifadesinin beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) tarafından düzenlenmesi sonucunda, dopaminin dolaylı agonistlerine karşı duyarlılaşmaya aracılık eder [67].

D4 reseptörleri hücrede kalsiyum (Ca) ve potasyum (K) seviyelerinin düzenlenmesinde rol oynar [68].

2.2.2. DRD2 Gen Polimorfizmleri

Dopaminerjik sistemler gerek doğal gerekse ilaçların kimyasal etkileri ile sağlanan beyin ödül mekanizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Yeme dürtüsünün bu sistem için pekiştirici olduğu ifade edilmektedir [15, 69]. Dopamin aktivitesinin belirlenmesinde DA reseptörlerinin yoğunluğunun etkisi vardır. DA reseptörlerinden DRD2, ödül mekanizmasına aracılık etmektedir. DRD2'nin obez kişilerde zayıf olanlara göre daha az bulunduğu tespit edilmiştir [18-20]. Bunun yanında gıda alımının pekiştirici olma seviyesi kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Dopaminerjik sistemde var olan kişisel farklılıklar bu duruma sebep olarak görülmektedir. DRD2 polimorfizmlerindeki farklılıkları incelemek, beyindeki dopamin seviyelerin kişisel farklılıkları hakkında yol gösterici olacaktır [70].

DRD2 geni 11q22-11q23 kromozomda lokalizedir ve bu gende çeşitli polimorfizmler tespit edilmiştir [22]. Gendeki TaqI polimorfizmi, bu polimorfizmler arasında en önemli ve en çok üzerinde çalışılanlardan birisidir [23]. Bu polimorfizm, artan VKİ, yetişkin dönemle başlayan obezite ve diyetle karbonhidratların tercih edilmesiyle karakterizedir [24, 25, 71]. Ayrıca bu polimorfizm alkolizmle de ilişkili bulunmuştur ki bu da bağımlılığın mekanizmasını anlamak için yol gösterici niteliktedir [72].

TaqI A polimorfizmi, DRD2 geninin 3' flanking bölgesinde yer alırken [22], TaqI B polimorfizmi ise DRD2 geninin düzenleyici ve yapısal bölgelerine yakın konumlarda tespit edilmiştir [26]. Gendeki A1 alelinin DRD2 reseptör sayısında azalmayla ilişkili olduğu bulunmuştur [27]. Reseptörlerdeki bağlanma bölgeleri de A2 allelini taşıyan homozigotlarda en yüksek, A1 homozigotlarda ise en düşük olarak bulunmuştur. Bunun yanında A1 aleli taşıyan obezlerde ebeveyn öyküsü, ergenlik sonrasında başlangıç gösteren obezite ve diyetle karbonhidrat tercihi görülmüştür [25]. Ayrıca postmortem çalışmalarda ve Pozitron Emisyon Tomografisi'yle (PET) yapılan çalışmalarında DRD2 geninde homozigot A1 ve heterozigot alel taşıyanların dopamin 2 reseptörleri, homozigot A2 aleli taşıyanlara göre %30-40 daha az bulunmuştur [27-30]. Dolayısıyla dopamin reseptörlerinin sınırlı olduğu A1 alleli varlığının, dopaminerjik ajanların ödüllendirme duygusunu tetiklemesi nedeniyle bağımlılık mekanizmasında da önemli rol oynadığı düşünülmektedir [31].

DRD2 genindeki A1 ve B1 allellerinin obezite ile ilgili bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [25, 31].

2.3.Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), yetişkin merkezi sinir sisteminde küçük miktarlarda yer alan ve NT-3'ü de içeren NGF ailesine dahildir. BDNF, NT-3 ve NGF'nin her üçü de nöral krestten köken alan duyu nöronlarının sağkalımını desteklemekle görevlidir. Ancak etki ettikleri nöron grupları farklılık gösterebilmektedir. BDNF MSS'nin, nöral striatum da dahil, pek çok bölgesinde eksprese edilebilmektedir. BDNF'nin mezensefalik ve substantia nigrada mevcut olan dopaminerjik nöronların sağkalımında etkili olduğu bulunmuştur [73]. Nörotrofinler temelde iyon kanalı aktivitesi, nörotransmitterlerin salınımı ve aksonların yol bulması ile ilgili görevleri üstlenirken, BDNF sinaptik iletim ve nöronal plastisite süreçlerinde yer alarak dikkat

çekmektedir. Bu rolüyle incelendiğinde BDNF'nin, MSS'deki yaygın dağılımı ve reseptörü TrkB ile glutamat sinapslarında ortak lokalizasyon göstermesi uyumlu görülmüştür. [74] BDNF, reseptörü TrkB aracılığıyla nöronların gelişimini, sağkalımını ve farklılaşmasını sağlamaktadır [33]. Yapılan çalışmalar BDNF'nin hiperfaji ve dolayısıyla obezite ile ilgili olduğunu ortaya koymaktadır [75]. Bunlara ek olarak, işlevindeki yetersizlik sonucunda bilişsel bozukluk ve hiperaktivite gösteren vakaların varlığı da BDNF geninin enerji dengesi, bilişsel faaliyetler, hafıza ve davranışlardaki etkisini kanıtlar niteliktedir [37, 76].

2.3.1. BDNF Gen Polimorfizmleri

BDNF egzersiz ve gıda alımına bağlı nöroplastisitenin yanında, obeziteyi de ilgilendirecek doğrultuda, enerji homeostazının ana düzenleyicisi olarak gösterilmektedir [77]. BDNF geni, 11. kromozomun p13-14 bölgesi üzerinde bulunur. BDNF geninde yüzlerce yaygın tek nükleotid polimorfizmi (SNP) mevcuttur. Val66Met polimorfizmi (rs6265), 66. kodonda bir valin (Val) ile metionin (Met) değişimi ile sonuçlanan yaygın ve fonksiyonel bir SNP'dir [78] ve obeziteyle ilişkili bulunmuştur [79]. 2018 yılında yapılan bir metaanaliz çalışması, BDNF'nin rs925946, rs10501087, rs6265 ve rs988712 gibi polimorfizmlerinin obezite ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir [80]. Val66Met polimorfizmi incelendiğinde VKİ, G (Val) alelini taşıyan homozigot erkeklerde heterozigotlar ve A/A (Met/Met) alelini taşıyanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, G/G kadınlarda G/A ve A/A aleli taşıyanlara göre daha düşük VKİ oranlarına rastlanılmıştır. Bu durum obezitenin cinsiyete bağlı farklılıklarına ışık tutmaktadır [81]. BDNF'nin anterior paraventriküler hipofizdeki delesyonu, hiperfaji ve azalmış lokomotor aktiviteyle ilişkilendirilmektedir [82]. BDNF'nin rs4923461 polimorfizmi de protein alımı ile ilişkili bulunmuştur [83].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Obezite Polikliniği'nden 80 diyabetik olmayan obez hasta ile kontrol grubu olarak obez olmayan 80 sağlıklı birey dahil edilmiştir.

“İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” 924 Sayı ve 05.08.2019 tarihi ile Etik Kurul Onayı alınmış ve çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllü bireylere çalışma hakkında gerekli bilgi verildikten sonra bir örneği gönüllüde kalacak şekilde 2 adet “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” imzalatılmıştır.

Hasta ve sağlıklı bireylerden 1'er adet etilen diamin tetra asetatlı (EDTA) tüpe 5 ml venöz kan örneği alınmıştır.

Alınan kanlar İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (AS DETAE) Moleküler Tıp Anabilim Dalı'na soğuk zincirle ulaştırılarak -20 °C'de saklanmıştır. Çalışmalar Molgen Biyoteknoloji laboratuvarlarında yapılmıştır.

EDTA'lı tüplerdeki periferik kan lökositlerinden elde edilen DNA örneklerinden BDNF (rs6265) ve ANKK1 (rs1800497) gen polimorfizmlerini saptamak için Real-Time PCR Reaksiyonu (qPCR) tekniği kullanılmıştır. (ANKK1 geni DRD2 ile örtüşmektedir. Bu nedenle çalışmamızda ANKK1 geni üzerinde tanımlanan rs1800497 polimorfizmi değerlendirilmektedir.)

3.1.Kullanılan Kimyasallar

Amonyum asetat (Sigma A-8920), Amonyum klorür (Sigma A-5666), Asetik asit (Merck K-04134156), Borik asit (Sigma B-6768), dNTP seti (MBI Fermentas), EDTA (dihidrat)(Merck K-90602121), Etanol (%99), Brom fenol mavisi (Sigma B-6896), Etidyum bromür (Sigma E-8751), Mineral yağ (Sigma M-5904), Potasyum bikarbonat (Merck K-126223552), Sodyum dodesil (lauril) sülfat (Sigma L-5750), Sodyum hidroksit (Merck C754962), Potasyumdihidrojenfosfat (Merck A-741071), Sodyum klorür (Carlo Erba 368257), Tris baz (Sigma T-1503), Taq DNA polimeraz (Invitrogen), DNA marker (50-100 bp DNA size marker; MBI Fermentas), Proteinaz K (Sigma), Potasyum hidroksit (Sigma P 1767), restriksiyon enzimleri (MspI, BpiI, BstUI), primer dizileri (MBI Fermentas).

3.2.Kullanılan Gereçler

RINA M14 Nükleik Asit Ekstraksiyon Robotu (Bioeksen, Türkiye), RINA M14 Gıdalardan Hayvansal & Bitkisel DNA İzolasyon Kiti (Bioeksen, Türkiye), Mikrosantrifüj, Vorteks, RINA M14 UV lambası, Biorad CFX 96 Real-Time PCR cihazı (Biorad, California, ABD, TaqMan System (Applied Biosystems, Life Technologies), PrimerProbMix ve qPCR ProbesMaster (Jena Bioscience, Germany, PCR-360), Hot plate, Dijital Görüntüleme sistemi, Hassas terazi (Mettler), Pipet takımı (Eppendorf), Vida kapaklı 2 ml mikrotüp.

3.3.Kullanılan Yöntemler

3.3.1. Kandan DNA İzolasyonu

200 ul kan örnekleri 2 mL'lik mikrosantrifüj tüpüne alındı. Üzerine 600 µL LB ve 60 µL TW-20 eklendi Vorteks ile son hızda 5 dakika homojenize edildi. Ardından kısa süreli santrifüj (short-spin) uygulanarak (yaklaşık 2000 g'de 1-2 sn) tüp kapağında ve yan yüzeylerinde biriken sıvının tüp dibinde toplanması sağlandı. Tüp içeriği 95 °C'de 15 dakika inkübe edildi. 14000 g'de 1 dakika santrifüj uygulandı. Üst fazdan alınan örnekler, UV lambası, UV menüsü kullanılarak 15 dakika çalıştırıldıktan sonra Nükleik Asit Ekstraksiyon Robotu'na yüklendi. Kullanılacak kartuşlarda çökelti olup olmadığı kontrol edildi. Çalışılacak örnek sayısı kadar elüsyon tüpü ve örnek tüpü numune ismine göre işaretlendi ve robota yerleştirildi. Örnek tüplerinin her birine 20 µL IC-NA pipetlendi. Çalışılacak örneklerden 550'şer µL alınarak tüplere eklendi ve robota yerleştirilerek ekstraksiyon başlatıldı. İzole edilen DNA -20 °C'de saklandı.

3.3.2. qPCR Yöntemi ile BDNF (rs6265) ve DRD2 (rs1800497) Gen Bölgelerinin Belirlenmesi

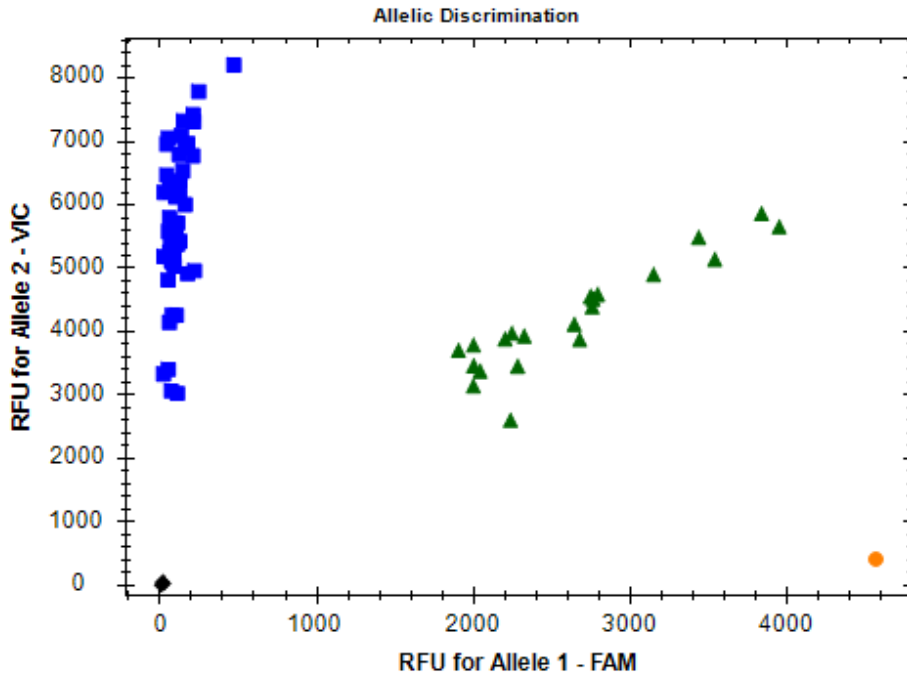
Brain derived neurotrophic factor (BDNF) (rs6265) ve ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (ANKK1) (rs1800497) genlerindeki polimorfizmlerini incelemek için TaqMan System (Applied Biosystems, Life Technologies) PrimerProbMix ve qPCR ProbesMaster (Jena Bioscience, Germany, PCR-360) kullanıldı. Kuyucuk başına toplam reaksiyon hacmi 20 µl olacak şekilde ayarlandı. Her bir kuyucuk için, 10 µl qPCR ProbesMaster, 1 µl PrimerProbMix, 7 µl PCR Grade su, 2 µl DNA karışımı hazırlandı. Reaksiyon Biorad CFX cihazında yürütüldü.

Biorad CFX Manager programı kullanılarak genotipler belirlendi.

Tablo 3.1. BDNF (rs6265) ve DRD2 (rs1800497) için kullanılan PCR protokolü.

İlk denatürasyon ve polimeraz aktivasyon	95 °C	2 dakika	1 siklus
Denatürasyon	95 °C	15 saniye	45 siklus
Bağlanma ve Uzama	60 °C	1 dakika	45 siklus

BDNF ve DRD2 genlerine ait istenen PCR ürünlerinin oluşup oluşmadığı, RFU piklerine bakılarak değerlendirildi. Aşağıdaki şekil örnek olmak üzere, çalışmada istenilen PCR ürünlerinin oluşmuş olduğu gözlemlendi.



Şekil 3.1. RFU pikleri

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmamızda gen ve alellerin istatistiksel değerlendirmeleri yapılırken SPSS programları kullanılmıştır.

Gruplarda tanımlayıcı veriler hesaplanarak normal dağılıma uygunlukları kontrol edildi. Normalite Testleri (Shapiro-Wilk) yapılarak parametrelerin gruplardaki anlamlılıklarına bakıldı. Mann-Whitney Testi yapılarak parametrelerin gruplara arasında anlamlılıkları hesaplandı. Kruskal-Wallis Testleri yapılarak parametrelerin gruplardaki anlamlılık düzeyi belirlendi. Chi-Square Testleri yapılarak sonucunda Bonferroni doğrulaması yapıldı ve parametrelerin gruplar arasındaki anlamlılığı değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışmamızda 80 kişilik diyabetik olmayan obez hasta grubu ve 80 kişilik obez olmayan sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu kullanılmıştır. Gruplarda BDNF geninin rs6265 polimorfizmi ile ANKK1 geninin rs1800497 polimorfizmi çalışılmıştır. Rs6265 polimorfizmi çalışılırken PCR sonuçları anlamlı bulunmayan 1 hasta ve 4 kontrol grubu örneği ile rs1800497 polimorfizmi için anlamlı sonuç çıkmayan 2 hasta ve 4 kontrol grubu örneği, her iki polimorfizm için ayrı ayrı değerlendirilen istatistiklere dahil edilmemiştir.

Öncelikle her iki polimorfizm için alel frekansları belirlendi ve Chi-Square Testleri yapılarak p değerleri hesaplandı. Allel dağılımının hasta ve kontrol gruplarında eşit olduğu görülmüş ve anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.1. Allel frekans karşılaştırmasına göre BDNF C/T mutasyonu hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı (Alleller 1:CC, 2:TT, 3:CT)

RS6265		ALLEL			TOTAL	p
		1	2	3		
GRUP	HASTA	1	51	24	76	1,000
	KONTROL	1	53	25	79	
TOTAL		2	104	49	155	

Tablo 4.2. ANKK1 A/G allel karşılaştırmasında hasta ve kontrol gruplarına göre allel dağılımı (Alleller 1:AA, 2:GG, 3:AG)

RS1800467		ALLEL			TOTAL	p
		1	2	3		
GRUP	HASTA	57	4	15	76	0,952
	KONTROL	57	4	17	78	
TOTAL		114	8	32	154	

Verilerimize uygulanacak testleri seçmek için Shapiro-Wilk Normalite Testleri uygulanmış ve verilerin normal dağılıma uygun olmadığı görülmüştür. Bu nedenle Mann-

Whitney Testine başvurulmuştur. Test sonuçları kıyaslanırken Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır.

Kruskal-Wallis test sonucuna göre BDNF C/T (rs6265) CC, TT, ve CT allelleri birbirleri arasında karşılaştırıldığında anlam kazandığı görülmüştür. Yapılan istatistiğe göre $p < 0,001$ altında ve yüksek düzeyde anlamlı olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 4.3. CC, TT, ve CT allelleri için Kruskal-Wallis test sonucu

Genotip	Z	p
CC - TT - CT	50,906	<0,001

Ayrıca TT ve CT alelleri karşılaştırıldığında $p < 0,001$ olduğu ve yüksek düzeyde anlam kazandığı görülmüştür.

Tablo 4.4. TT ve CT alelleri için Kruskal-Wallis test sonucu

Genotip	Z	p
TT - CT	44,222	<0,001

CC-TT ve CC-CT karşılaştırmasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Tablo 4.5. CC-TT ve CC-CT allelleri için Kruskal-Wallis test sonucu

Genotip	Z	p
CC - CT	-4,643	1,000
CC - TT	-48,865	0,119

BDNF geni rs6265 polimorfizmi açısından incelendiğinde mutasyon obezite ile ilişkili bulunmuştur.

ANKK1 A/G istatistik analizinde yapılan istatistik değerlendirmeler sonucu $Z = 3,536$ ve $p = 0,060$ bulunmuş ve anlamlı olmadığı görüldüğü için Post-Hoc testleri yapılmamıştır. AA-GG-AG, AA-GG, AA-AG, GG-AG arasında herhangi bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

Tablo 4.6. ANKK1 A/G allelleri için Kruskal-Wallis test sonucu

Genotip	Z	p
AA – GG - AG	3,536	0,060

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi, sağlığı bozacak ölçüde adipoz dokuda anormal ya da aşırı yağ birikimi olarak tanımlar [42]. Obezite, morbidite ve mortalite bakımından yüksek risk barındıran bir hastalık olarak ifade edilirken, birçok başka hastalığa da sebep olarak toplumsal ve ekonomik sorunlara yol açmaktadır [43]. Obezite, gelişmiş ülkelerde daha yoğun olmak üzere global olarak prevalansı artan bir sağlık sorunudur. Obezite prevalansı, coğrafi konum, etnik köken veya sosyoekonomik duruma bakılmaksızın her yaşta ve her iki cinsiyette de artmıştır, ancak yaşlılarda ve kadınlarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir [48]. VKİ'nin 30 kg/m² üzerinde olduğu durum obezite olarak değerlendirilmektedir. Nöroendokrin ve genetik nedenlerin yanı sıra, çevresel faktörler de obezite riskini artırmaktadır [50, 51, 52]. Bunun yanında kullanılan ilaçlar, uyku düzeni, etnik köken, yaş, gebelik sayısı gibi bazı nedenlerin de obezite gelişmesi riskinde payı olduğu görülmektedir [53].

Dopaminerjik sistemlerin beyindeki ödül mekanizmasında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir [15]. Obezlerde DRD2'nin, normal kiloda olanlara göre daha az bulunduğu bulunmuştur [20]. Gendeki TaqI polimorfizmi, yüksek VKİ seviyeleri, yetişkin dönemde başlayan obezite ve karbonhidrat tercihi karakterizedir [24, 25, 71].

BDNF, nöronlarının sağkalımı, farklılaşması, sinaptik iletim ve nöronal plastisite süreçlerinde rol alan bir nörotrofindir [33, 73, 74]. BDNF geninde görülen mutasyonlar, hiperfaji ve azalmış lokomotor aktiviteyle bağlantılı olarak obezite ile ilişkili bulunmuştur [81, 82].

BDNF ve DRD2 genlerinin her ikisi de yeme davranışları ve kiloda artış ile ilişkili bulunmuştur [20, 25, 75, 81, 82]. Yaptığımız çalışmada yaşları 18 ile 68 arasında değişen, diyabetik olmayan 80 obez hastanın ve 80 sağlıklı kontrolün verileri, BDNF Val66Met (rs6265) ve DRD2 Taq A1 (rs1800497) polimorfizmleri açısından incelenmiştir. BDNF geni rs6265 polimorfizmi açısından incelendiğinde mutasyon obezite ile ilişkili bulunmuştur. DRD2 Taq A1 (rs1800497) polimorfizmi ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Belçika'da yetişkin kadınlar arasında yapılan bir çalışma, BDNF'nin Val66Met polimorfizmini obezite ile ilişkili bulmuştur. Bu çalışmaya 18 ile 55 yaş arasındaki beş yüz otuz iki obez (VKİ>30 kg/m²) kadın dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri arasında

diyabet, bozulmuş glikoz toleransı, gebelik, Cushing sendromu, hipo ve hipertiroidi yer almaktadır. Çalışma sonucunda Met/Met taşıyıcılarının, Val/Val ve heterozigot alel taşıyanlara göre daha yüksek VKİ'ye sahip olduğu ($p = 0.001$) ortaya çıkmıştır [79]. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda Met/Met taşıyıcılarının anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bulunmuştur.

Brain Resource International Database (BRID) kullanılarak ulaşılan 481 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada gönüllüler beyin hasarı öyküsü, nörolojik bozukluklar ve psikiyatrik sorunlar ile diğer tıbbi sorunlar (diyabet, hipotiroidi vb.) hariç tutulmuş ve BDNF'nin Val66Met polimorfizmi açısından incelenmiştir. Val/Val, Val/Met ve Met/Met grupları incelendiğinde VKİ'nin Met/Met taşıyıcılarında diğerlerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p = 0.045$). Ayrıca homozigot Met alelini taşıyan grupta kadınların sayısı daha fazla bulunmuştur [84]. Bu çalışma obezitenin cinsiyete bağlı dağılımı hakkında da fikir vermektedir. Bizim çalışmamızda Val/Val, Val/Met ve Met/Met grupları için hasta ve kontrol grupları değerlendirilmiş, Met/Met alelinin Val/Met aleli ile kıyaslanması sonucunda obezite ile daha sıkı bir ilişkisinin olduğu bulunmuştur. Bu yönüyle çalışmamız, bu çalışmayı destekler niteliktedir.

Ülkemizde 140 hasta ve 110 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir çalışmada DRD2'nin Taq A1 ve Taq B1 polimorfizmleri incelenmiş, Taq A1 aleli sıklığı obez olanlarda anlamlı derecede ($p < 0.05$) daha fazla bulunmuştur [9]. Yaptığımız çalışmada Taq A1 (rs1800497) polimorfizmin obezite ile bir ilişkisi bulunamamıştır.

Yaşları 19 ile 50 arasında değişen, menopoz öncesi, diyabetik olmayan, ciddi bir tıbbi hastalığı ve psikotik bozukluğu bulunmayan, sigara, alkol ve madde kullanmayan, gebelik veya laktasyon döneminde bulunmayan ve VKİ $> 18.5 \text{ kg/m}^2$ olan 531 İranlı kadın gönüllüde yapılan çalışma rs1800497 polimorfizmi açısından incelendi. Bu polimorfizm için CC, CT ve TT alelleri belirlenmiş ve katılımcılar arasındaki oranları sırasıyla 363 (68.36%), 152 (28.63%) ve 16 (3.01%) olarak hesaplanmıştır. CT ve TT genotiplerinin dağılımı, normal kilolulara nazaran obez ve fazla kilolu gönüllülerde daha sık bulunurken, CC genotipinin dağılımı daha düşük olarak gözlenmiştir ($p = 0.007$) [85]. Çalışmamızda rs1800497 polimorfizmi hasta ve kontrol grubu arasında kıyaslanarak değerlendirilmiş ve bu çalışmanın aksine bir ilişki bulunamamıştır.

Şilili yetişkinlerde gıda bağımlılığını ve yeme davranışlarını inceleyen bir çalışmada yaşları 18-55 arasında değişen 221 kişilik diyabet, karaciğer ve böbrek rahatsızlığı olmayan grup DRD2 geninin Taq A1 aleli açısından incelenmiştir. Bu grubun % 43.8'i

obez, % 11.3'ü fazla kilolu ve % 44.8'i normal kilodadır. Genotip dağılımı A2/A2 (CC) = % 56.4; A1/A2 (CT) = %33.6; A1/A1 (TT) = %9.9 olarak hesaplanmıştır (p değeri = 0.06). Gıda bağımlılığı obezlerde daha yüksek olmasına rağmen (p < 0.01) DRD2 genotipi ile gıda bağımlılığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte, A1/A1 taşıyıcıları, A1/A2 ve A2/A2 alellerinin taşıyıcılarına göre önemli ölçüde daha düşük enerji alımı göstermiştir (sırasıyla 1418.0 ± 296.0 'a karşı 1643.4 ± 435.1 ve 1637.1 ± 375.4) [86]. Bizim çalışmamız Taq A1 aleli (rs1800497) açısından değerlendirdiğimiz hasta ve kontrol gruplarından oluşmaktaydı. İki grup arasında bir ilişki bulunamaması yönüyle bu çalışmayı destekler nitelikte olmamıştır.

Çalışmamızda diyabetik olmayan obez hasta grubunu değerlendirdiğimiz için diyabetli gönüllüleri dışlamayan çalışmaları ayrıca değerlendiriyoruz.

Japon popülasyonunda yapılan bir çalışmada 1129 obez ve 1736 normal kilolu kişi karşılaştırılmıştır. Bu deneyde diğer genlerin yanında BDNF geni de rs6265 polimorfizmi açısından incelenmiştir. Rs6265 polimorfizmi bu çalışmada obezite ile ilişkili bulunmamıştır [87]. Yaptığımız çalışmada hasta grubunda diyabetlileri dışlayarak daha spesifik bir sonuç elde etmeyi planlamıştık. Çalışmamızın sonucunda rs6265 polimorfizminde Met taşıyan aleller obezite ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamız örnek sayısı anlamında bir kısıtlılık gösterse de anlamlı bir fark ortaya koymaktadır.

Pakistanda 12-63 yaş arası 606 kişilik grupta yapılan çalışmada 112 fazla kilolu ve 194 obez gönüllü bulunmaktaydı. Gönüllüler BDNF rs6265 varyantı için incelendi ancak obezite ile anlamlı bir korelasyon bulunamadı (p > 0.05). Buna rağmen obezite ile ilişkili anormal metabolik parametreler (bozuk açlık glukozu, hiperinsülinemi, hipertansiyon ve insülin direnci), davranışsal özellikler (düşük fiziksel aktivite, yağlı gıdalara eğilim ve düzensiz uyku-uyanıklık döngüsü), fiziksel belirtiler (akantozis nigrikans, abdominal stria, aksiller stria ve hiperlipidemi belirtileri) ve eşlik eden hastalıklar (eklem problemleri, depresyon ve düzensiz adet döngüsü) ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulundu [88]. Rs6265 polimorfizmi için bulduğumuz anlamlı sonuç, bu çalışma ile benzerlik göstermemektedir. Çalışmamızda fazla kiloluları dahil etmemiş, yalnızca obez bireyleri sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslamıştık. Ortaya çıkan fark çalışmamızın bu yönüyle ilişkili olabilir. Çalışmanın daha büyük gruplarda tekrar edilmesi yararlı olacaktır.

Obezitenin istifleme davranışı ve obezite ile ilişkisini inceleyen bir başka çalışma BDNF'deki Val66Met polimorfizmini incelemiştir. 301 kişilik Obsesif Kompulsif Bozukluğu (OKB) olan grupta istifleme davranışının varlığı ve yokluğu grupları belirleyen kriter olmuş, Val/Val aleli daha şiddetli istiflemeyle olduğu kadar yüksek VKİ oranlarıyla da ilişkili bulunmuştur. Ayrıca istifleme davranışı daha yüksek VKİ ile de ilişkilendirilmiştir. Araştırmacılar bu durumu “tutumlu gen” olarak adlandırmış ve ilkel hayatta kalma stratejisi ile ilişkilendirmiştir [89]. Çalışmamızın sonucunda Val allelleri değil, Met allellerinin obezite ile bir korelasyonu olduğunu tespit ettik. Bu yönüyle çalışmamız bu çalışmayı desteklememektedir.

Obez ve fazla kilolu ($VKI > 25 \text{ kg/m}^2$, $VYY > \%35$) 122 Hispanik olmayan Kafkas gönüllü ile yapılan bir çalışmada DRD2'nin Taq 1A aleli taranmış ve A1 aleli taşıyan homozigot ve heterozigot bireylerin oranı $\%67$ ($P \leq 0,001$) olarak bulunmuştur. Bu oran A1 alelinin obezite ile ilişkisini kanıtlar niteliktedir [90].

1996 yılında obezitenin psikiyatrik sorunlarla ilişkisini inceleyen bir çalışmada genç kadınlar, OB1875 alelinin homozigot durumlarında DRD2 Taq A1 alelinin varlığı açısından incelenmiş, iki gen için VKİ'de anlamlı bir ilişki olduğu ($P = 0.0017$ ila 0.0005) ifade edilmiştir. Bu çalışmada obezitenin anksiyete, depresyon ve diğer psikiyatrik sorunlarla sıkı bir ilişkisi olduğu da belirlenmiştir [71]. Çalışmamız bu çalışmaların sonuçlarıyla uyum göstermemektedir.

Bir başka çalışmada 18-65 yaş arasındaki $VKI > 28 \text{ kg/m}^2$ olan, aynı coğrafik bölgede yaşayan, alkol ve madde kullanmayan 73 gönüllü DRD2 Taq A1 aleli açısından değerlendirilmiş, sonuç olarak 33 kişide A1 aleli tespit edilmiştir ($p=0.47$). Beklenenin aksine bu çalışma obezite ile Taq A1 alelinin varlığını ilişkili bulamamıştır. Ancak A1 alelini taşıyan gönüllülerde ebeveyn öyküsü, ergenlik sonrasında başlayan obezite ve diyetle karbonhidrat tercihi görülmüştür [25]. Sonuçları açısından kıyaslandığında çalışmamız, Taq A1 polimorfizminin obezite ile anlamlı bir ilişkisini bulamayan bu çalışmayı destekler nitelik göstermektedir.

Bir akciğer kanseri çalışmasına kontrol grubu olarak belirlenen 176 kansersiz Kafkasyalı birey arasında yapılan çalışmada gönüllüler VKİ'ye göre obez ($n=37$) ve obez olmayan ($n=139$) olarak belirlenmiştir ve DRD2 Taq A1 ve Taq B1 alelleri açısından incelenmiştir. Bu gönüllüler yaş, cinsiyet ve sigara kullanma durumuna göre hasta grubuyla benzer seçildiği için rastlantısal değildir. Çalışmamızda bulduğumuz sonuçların aksine, bu

çalışma sonucunda DRD2 Taq A1 aleli bulunan obez bireyler, obez olmayanlara göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur [31].

Örneklem grubumuzdaki sayı kısıtlılığı nedeniyle bu çalışmanın daha geniş popülasyonda uygulanması sonuçların kesinliği açısından yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Magarey, A.M., et al., *Predicting obesity in early adulthood from childhood and parental obesity*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003. **27**(4): p. 505-13.
2. Kopelman, P.G., I.D. Caterson, and W.H. Dietz, *Clinical obesity in adults and children*. 2009: John Wiley & Sons.
3. Guh, D.P., et al., *The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis*. BMC public health, 2009. **9**(1): p. 1-20.
4. Brown, W.V., et al., *Obesity: why be concerned?* The American journal of medicine, 2009. **122**(4 Suppl 1): p. S4-11.
5. *Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults*. Lancet, 2017. **390**(10113): p. 2627-2642.
6. Alper, Z., İ. Ercan, and Y. Uncu, *A Meta-Analysis and an Evaluation of Trends in Obesity Prevalence among Children and Adolescents in Turkey: 1990 through 2015*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2018. **10**(1): p. 59-67.
7. Ural, D., et al., *Türkiye’de obezite sıklığı ve bel çevresi verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2018. **46**(7): p. 577-590.
8. Organization, W.H., *Fact sheet 311: Obesity and overweight*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>, 2011.
9. TAYŞUN, İ., et al., *Dopamin Reseptör 2 (DRD2) Gen Polimorfizmlerinin Obezite Hastalığına Yakalanma Riski ile İlişkisi*. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. **7**(1): p. 24-29.
10. Clement, K., et al., *A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction*. Nature, 1998. **392**(6674): p. 398-401.
11. Rankinen, T., et al., *The human obesity gene map: the 2005 update*. Obesity, 2006. **14**(4): p. 529-644.
12. Comings, D.E. and K. Blum, *Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders*. Progress in brain research, 2000. **126**: p. 325-341.
13. Hoebel, B.G., *Brain neurotransmitters in food and drug reward*. The American journal of clinical nutrition, 1985. **42**(5): p. 1133-1150.

14. Wise, R.A. and P.-P. Rompre, *Brain dopamine and reward*. Annual review of psychology, 1989. **40**(1): p. 191-225.
15. Small, D.M., M. Jones-Gotman, and A. Dagher, *Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers*. Neuroimage, 2003. **19**(4): p. 1709-1715.
16. Szczypka, M.S., et al., *Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice*. Neuron, 2001. **30**(3): p. 819-828.
17. Missale, C., et al., *Dopamine receptors: from structure to function*. Physiological reviews, 1998. **78**(1): p. 189-225.
18. Blum, K., et al., *The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome*. Journal of the Royal Society of Medicine, 1996. **89**(7): p. 396-400.
19. Volkow, N.D., et al., *Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors*. Neuroimage, 2008. **42**(4): p. 1537-1543.
20. Wang, G.-J., et al., *Brain dopamine and obesity*. The Lancet, 2001. **357**(9253): p. 354-357.
21. Wang, G.-J., N.D. Volkow, and J.S. Fowler, *The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity*. Expert opinion on therapeutic targets, 2002. **6**(5): p. 601-609.
22. Grandy, D.K., et al., *The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP*. American journal of human genetics, 1989. **45**(5): p. 778.
23. Grandy, D., Y. Zhang, and O. Civelli, *PCR detection of the TaqA RFLP at the DRD2 locus*. Human molecular genetics, 1993. **2**(12): p. 2197-2197.
24. Comings, D., et al., *The dopamine D2 receptor (DRD2) as a major gene in obesity and height*. Biochemical medicine and metabolic biology, 1993. **50**(2): p. 176-185.
25. Noble, E.P., et al., *D2 dopamine receptor gene and obesity*. International Journal of Eating Disorders, 1994. **15**(3): p. 205-217.
26. Hauge, X.Y., et al., *Detection and characterization of additional DNA polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene*. Genomics, 1991. **10**(3): p. 527-530.
27. Noble, E.P., et al., *Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism or gene ism*. Archives of general psychiatry, 1991. **48**(7): p. 648-654.
28. Thompson, J., et al., *D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele*. Pharmacogenetics, 1997. **7**(6): p. 479-484.
29. Jönsson, E., et al., *Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers*. Molecular psychiatry, 1999. **4**(3): p. 290-296.
30. Ritchie, T. and E.P. Noble, *Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics*. Neurochemical research, 2003. **28**(1): p. 73-82.
31. Spitz, M.R., et al., *Variant alleles of the D2 dopamine receptor gene and obesity*. Nutrition Research, 2000. **20**(3): p. 371-380.

32. Hohn, A., et al., *Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family*. Nature, 1990. **344**(6264): p. 339-341.
33. Tapia-Arancibia, L., et al., *Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function*. Frontiers in neuroendocrinology, 2004. **25**(2): p. 77-107.
34. Hofer, M., et al., *Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain*. The EMBO journal, 1990. **9**(8): p. 2459-2464.
35. Kernie, S.G., D.J. Liebl, and L.F. Parada, *BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice*. The EMBO journal, 2000. **19**(6): p. 1290-1300.
36. Lyons, W.E., et al., *Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1999. **96**(26): p. 15239-15244.
37. Gray, J., et al., *Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene*. Diabetes, 2006. **55**(12): p. 3366-3371.
38. Yeo, G.S., et al., *A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay*. Nature neuroscience, 2004. **7**(11): p. 1187-1189.
39. Ribases, M., et al., *Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type*. Molecular psychiatry, 2003. **8**(8): p. 745-751.
40. Ribasés, M., et al., *Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations*. Human Molecular Genetics, 2004. **13**(12): p. 1205-1212.
41. Ribasés, M., et al., *Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations*. European Journal of Human Genetics, 2005. **13**(4): p. 428-434.
42. Organization, W.H., *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. 2000.
43. Racette, S.B., S.S. Deusinger, and R.H. Deusinger, *Obesity: overview of prevalence, etiology, and treatment*. Physical therapy, 2003. **83**(3): p. 276-288.
44. DÖNDER, E. and E. ÖNALAN, *Obezitenin Tanımı, Epidemiyolojisi ve Klinik Değerlendirmesi*. Fırat Tıp Dergisi, 2018. **23**: p. 1-4.
45. Deurenberg, P., J.A. Weststrate, and J.C. Seidell, *Body mass index as a measure of body fatness: age-and sex-specific prediction formulas*. British journal of nutrition, 1991. **65**(2): p. 105-114.
46. Janssen, I., P.T. Katzmarzyk, and R. Ross, *Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk*. The American journal of clinical nutrition, 2004. **79**(3): p. 379-384.
47. Noland, D., J.A. Drisko, and L. Wagner, *Integrative and Functional Medical Nutrition Therapy: Principles and Practices*. 2020: Springer International Publishing.
48. Chooi, Y.C., C. Ding, and F. Magkos, *The epidemiology of obesity*. Metabolism, 2019. **92**: p. 6-10.
49. Hüsamettin, K. and O. ÖZÇELİK, *Tıp öğrencilerinde bir yılda vücut kompozisyonlarında meydana gelen değişimlerin belirlenmesi*. Fırat Tıp Dergisi, 2005. **10**(4): p. 164-168.

50. van der Valk, E.S., et al., *A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults*. Obesity reviews, 2019. **20**(6): p. 795-804.
51. Yazdi, F.T., S.M. Clee, and D. Meyre, *Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again*. PeerJ, 2015. **3**: p. e856.
52. Jia, P., *Obesogenic environment and childhood obesity*. Obesity Reviews, 2021. **22**: p. e13158.
53. Wright, S.M. and L.J. Aronne, *Causes of obesity*. Abdominal Radiology, 2012. **37**(5): p. 730-732.
54. Oussaada, S.M., et al., *The pathogenesis of obesity*. Metabolism, 2019. **92**: p. 26-36.
55. Aygün, N., *Obezite tanımı, komplikasyonları, endokrin kontrolü ve beslenme tedavisi*. Okmeydanı Tıp Dergisi, 2014. **30**(1): p. 45-49.
56. Kinlen, D., D. Cody, and D. O'Shea, *Complications of obesity*. QJM: An International Journal of Medicine, 2018. **111**(7): p. 437-443.
57. Wadden, T.A. and G.D. Foster, *Behavioral treatment of obesity*. Medical Clinics of North America, 2000. **84**(2): p. 441-461.
58. Bray, G.A. and L.A. Tartaglia, *Medicinal strategies in the treatment of obesity*. Nature, 2000. **404**(6778): p. 672-677.
59. Maggard, M.A., et al., *Meta-analysis: surgical treatment of obesity*. Annals of internal medicine, 2005. **142**(7): p. 547-559.
60. Iversen, S.D. and L.L. Iversen, *Dopamine: 50 years in perspective*. Trends in neurosciences, 2007. **30**(5): p. 188-193.
61. Chinta, S.J. and J.K. Andersen, *Dopaminergic neurons*. The international journal of biochemistry & cell biology, 2005. **37**(5): p. 942-946.
62. Jaber, M., et al., *Dopamine receptors and brain function*. Neuropharmacology, 1996. **35**(11): p. 1503-1519.
63. Seeman, P., *Brain dopamine receptors*. Pharmacological reviews, 1980. **32**(3): p. 229-313.
64. Nishi, A., M. Kuroiwa, and T. Shuto, *Mechanisms for the modulation of dopamine D1 receptor signaling in striatal neurons*. Frontiers in neuroanatomy, 2011. **5**: p. 43.
65. Khan, Z., et al., *Dopamine D5 receptors of rat and human brain*. Neuroscience, 2000. **100**(4): p. 689-699.
66. Bonci, A. and F.W. Hopf, *The dopamine D2 receptor: new surprises from an old friend*. Neuron, 2005. **47**(3): p. 335-338.
67. Sokoloff, P., et al., *The dopamine D3 receptor: a therapeutic target for the treatment of neuropsychiatric disorders*. CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders), 2006. **5**(1): p. 25-43.
68. Rondou, P., G. Haegeman, and K. Van Craenenbroeck, *The dopamine D4 receptor: biochemical and signalling properties*. Cellular and molecular life sciences, 2010. **67**(12): p. 1971-1986.
69. Schultz, W., *Dopamine neurons and their role in reward mechanisms*. Current opinion in neurobiology, 1997. **7**(2): p. 191-197.
70. Epstein, L.H., et al., *Food reinforcement, the dopamine D₂ receptor genotype, and energy intake in obese and nonobese humans: Erratum*. 2008.
71. Comings, D., et al., *Genetic variants of the human obesity (OB) gene: association with body mass index in young women, psychiatric symptoms, and interaction*

- with the dopamine D2 receptor (DRD2) gene. *Molecular Psychiatry*, 1996. **1**(4): p. 325-335.
72. Laine, T.P.J., et al., *The A1 allele of the D2 dopamine receptor gene is associated with high dopamine transporter density in detoxified alcoholics*. *Alcohol and Alcoholism*, 2001. **36**(3): p. 262-265.
 73. Hyman, C., et al., *BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra*. *Nature*, 1991. **350**(6315): p. 230-232.
 74. Bramham, C.R. and E. Messaoudi, *BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis*. *Progress in neurobiology*, 2005. **76**(2): p. 99-125.
 75. Unger, T.J., et al., *Selective deletion of Bdnf in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behavior and obesity*. *Journal of Neuroscience*, 2007. **27**(52): p. 14265-14274.
 76. Sandrini, L., et al., *Association between obesity and circulating brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: systematic review of literature and meta-analysis*. *International journal of molecular sciences*, 2018. **19**(8): p. 2281.
 77. Marosi, K. and M.P. Mattson, *BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges*. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2014. **25**(2): p. 89-98.
 78. Koohdani, F., et al., *The interaction between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66met polymorphism and dietary indices, The Healthy Eating Index (HEI), The Diet Quality Index-International (DQI-I), and Phytochemical index (PI), on anthropometric indices, inflammatory, and oxidative stress markers in patient with type2 diabetes*. 2021.
 79. Beckers, S., et al., *Association of the BDNF Val66Met variation with obesity in women*. *Molecular genetics and metabolism*, 2008. **95**(1-2): p. 110-112.
 80. Akbarian, S.-A., et al., *Association of Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms with body mass index: A systematic review and meta-analysis*. *Advances in medical sciences*, 2018. **63**(1): p. 43-56.
 81. Ma, X.-Y., et al., *Association between BDNF rs6265 and obesity in the Boston puerto rican health study*. *Journal of obesity*, 2012. **2012**.
 82. An, J.J., et al., *Discrete BDNF neurons in the paraventricular hypothalamus control feeding and energy expenditure*. *Cell metabolism*, 2015. **22**(1): p. 175-188.
 83. Rukh, G., et al., *Genetic susceptibility to obesity and diet intakes: association and interaction analyses in the Malmö Diet and Cancer Study*. *Genes & nutrition*, 2013. **8**(6): p. 535-547.
 84. Gunstad, J., et al., *BDNF Val66Met polymorphism is associated with body mass index in healthy adults*. *Neuropsychobiology*, 2006. **53**(3): p. 153-156.
 85. Aliasghari, F., et al., *Associations of the ANKK1 and DRD2 gene polymorphisms with overweight, obesity and hedonic hunger among women from the Northwest of Iran*. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 2021. **26**(1): p. 305-312.
 86. Obregón, A.M., et al., *Association of the dopamine D2 receptor rs1800497 polymorphism with food addiction, food reinforcement, and eating behavior in Chilean adults*. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 2021: p. 1-10.

87. Hotta, K., et al., *Association between obesity and polymorphisms in SEC16B, TMEM18, GNPDA2, BDNF, FAIM2 and MC4R in a Japanese population*. Journal of human genetics, 2009. **54**(12): p. 727-731.
88. Rana, S., S. Mirza, and S. Rahmani, *The BDNF rs6265 variant may interact with overweight and obesity to influence obesity-related physical, metabolic and behavioural traits in Pakistani individuals*. Annals of human biology, 2018. **45**(6-8): p. 496-505.
89. Timpano, K.R., et al., *Consideration of the BDNF gene in relation to two phenotypes: Hoarding and obesity*. Journal of abnormal psychology, 2011. **120**(3): p. 700.
90. Chen, A.L., et al., *Correlation of the Taq 1 dopamine D2 receptor gene and percent body fat in obese and screened control subjects: a preliminary report*. Food & function, 2012. **3**(1): p. 40-48.



HAM VERİLER

FORMLAR

PATENT HAKKI İZNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

KİLO ALIMI İLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK BDNF VE DOPAMİN D2 RESEPTÖRÜ GEN VARYASYONLARININ İNCELENMESİ

ORJİNALLIK RAPORU

% **13**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **11**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **8**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

Submitted to Istanbul University

Öğrenci Ödevi

% **2**

2

Submitted to Haliç Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

% **1**

3

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

% **1**

4

Abdolhalim Rajabi, Pedram Khosravi, Seyed Abbas Motevalian, Mojtaba Farjam, Azadeh Shojaei. " The association between polymorphism of the gene and cigarette smoking in the Iranian population ", The Journal of Gene Medicine, 2018

Yayın

% **1**

5

acikerisim.aku.edu.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

6

Submitted to Bahcesehir University

Öğrenci Ödevi

% **1**

7

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

% **1**