



**T.C.
KIRŞEHİR AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI**

MORBİD OBEZİTEDE miR27a rs895819 MUTASYONUNUN ANALİZİ

Cansu TEKE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KIRŞEHİR/2019



**T.C.
KIRŞEHİR AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI**

**MORBİD OBEZİTEDE miR27a rs895819
MUTASYONUNUN ANALİZİ**

Cansu TEKE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Akın TEKCAN**

KIRŞEHİR/2019

TUTANAK

“MORBİD OBEZİTEDE miR27a rs895819 MUTASYONUNUN ANALİZİ” adlı bu çalışma, 06.09.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Moleküler Tıp Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi


Doç. Dr. Aydın Rüstemoğlu
Aksaray Üniversitesi
Tıp Fakültesi
(Başkan)


Doç. Dr. Akın Tekcan
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Tıp Fakültesi
(Danışman)


Prof. Dr. Harun Çiftçi
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Tıp Fakültesi

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade bilginin kaynağına eksiksiz atıf yaptığımı bildiririm.

Cansu TEKE



ÖNSÖZ

Bu çalışmada morbid obez miR27a mutasyonu ile miR27a gen mutasyonunun morbid obezite ile arasındaki ilişkisi incelenmiştir. Çalışma süresince desteğini sürekli olarak yanımda hissettiğim tez danışmanım Doç.Dr. Akın TEKCAN'a en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Yaptığım çalışmalarda beni her zaman destekleyen aileme ve her koşulda yanımda olan Ömer Çam'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, araştırma süresince gönüllü olarak çalışmaya destek veren tüm katılımcılara teşekkürlerimi sunarım.

Eylül 2019

Cansu TEKE

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
KISALTMA LİSTESİ.....	ix
ÖZET	x
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Obezitenin Tanımı ve Tipleri.....	3
2.2. Obezitenin Epidemiyolojisi	5
2.3. Obezitenin Etiyolojisi	10
2.3.1. Obezitenin Nedenleri	10
2.3.1.1. Yaşam Tarzı	10
2.3.1.2. Beslenme Alışkanlıkları	10
2.3.1.3. Hormonlar	11
2.3.1.4. Genetik	11
2.3.2. Obezitenin Patogenezi.....	12
2.3.3. Komorbiditeler ve Önemi	14
2.4. Obezitenin Tanısı.....	15
2.5. Ölçüm Yöntemleri	16
2.5.1. Beden Kütle İndeksi	16
2.5.2. Vücut Ağırlığı	18
2.5.3. Bel Çevresi	18
2.5.4. Kalça Çevresi	20
2.5.5. Bel-Kalça Oranı.....	20
2.6. Obezitenin Tedavisi	21
2.3.4. miRNA ve Obezite İlişkisi	23
3. MATERYAL VE METOT	34
3.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer	34
3.2. Yöntem.....	34
3.2.1. Genomik DNA İzolasyonu.....	34
3.2.2. DNA'nın Kalitatif Tayini	36

3.3.Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) Amplifikasyonu.....	38
3.3.1. <i>miR-27a</i> Genotipleme Çalışması	38
3.4. İstatistiksel Yöntemler	39
4. BULGULAR	40
4.1. <i>miR27a</i> rs895819 Mutasyonu Polimeraz Zincir Reaksiyonu Analizleri	40
4.2. <i>miR27a</i> rs895819 Mutasyonu Polimeraz Zincir Reaksiyonu Sonuçları.....	40
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ	47
KAYNAKLAR.....	48
ETİK KURUL.....	62
İZİNLER	65



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1:Ülkelerin 18 yaş üstü erkeklerin BKİ ortalama değerleri (2014).	6
Şekil 2.2:Ülkelerin 18 yaş üstü kadınların BKİ ortalama değerleri (2014).	7
Şekil 2.3:OECD ülkeler 15 yaş ve üstü bireylerin nüfusa oranı (2017).....	9
Şekil 2.4:BKİ'nin pratik olarak boy uzunluğu ve vücut ağırlığı ile hesaplanması.	18
Şekil 2.5:Vücut yağ dağılımına göre Android ve Jinoid obezite tipleri.....	19
Şekil 2.6: miRNA biyogenezi.	24
Şekil 2.7: mir27a geninin kromozomal koordinatı / rs895819 mutasyonunun lokalizasyonu.....	31
Şekil 3.1:Roche LightCycler 480 Sistemi.	35
Şekil 3.2:DNA'nın kalitatif tayini.....	37
Şekil 4.1:Hasta ve kontrol grubuna ait analiz görüntüleri.	42

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Türkiye’de vücut kütle indeksinin cinsiyete göre dağılımı, (2008, 2010, 2012,2014).....	8
Tablo 2.2: Obezitenin neden olduğu sağlık sorunları.....	14
Tablo 2.3: Obezite tanısı koyulmasında yapılan işlemler.....	16
Tablo 2.4: WHO 19 Yaş ÜstüYetişkinlerde BKİ sınıflandırması.	17
Tablo 2.5: 19 Yaş üstü yetişkinlerde bel çevresi ölçümüne göre hastalık riski.....	20
Tablo 2.6: Yetişkinlerde bel çevresi ve bel-kalça oranı ölçümüne göre hastalık riski.	21
Tablo 2.7: Uzun dönemde obezite tedavisinin hedefleri.	22
Tablo 2.8: miRNA ve Obezite ilişkisine yönelik araştırmalar.	29
Tablo 3.1: Hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin araştırmaya dahil edilme kriterleri.	34
Tablo 3.2: miR-27a A / G (rs895819) geni mutasyonunun analizinde kullanılan primerler.	38
Tablo 4.1: Morbid Obez hasta grubu ve kontrol grubuna ait tanımlayıcı ve klinik özellikler.	40
Tablo 4.2: Morbid obez hastalarda ve kontrol grubunda miR27a gen mutasyonlarının genotip ve allel frekansları.....	41

KISALTMA LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BKİ	: Beden Kütle İndeksi
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GBD	: Küresel Hastalık Yüğü
miRNA	: Mikro Ribo Nükleik Asit
NASH	: Non-alkolik steatohepatit
OECD	: Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü
SYA	: Serbest Yağ Asitleri
TÜİK	: Türkiye İstatistik Enstitüsü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MORBİD OBEZİTEDE miR27a rs895819 MUTASYONUNUN ANALİZİ

Cansu TEKE

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Danışman: Doç.Dr. Akın TEKCAN

Obezite tüm dünyada giderek yaygın hale gelen bir halk sağlığı sorunu olarak öne çıkmaktadır. Obezitenin tedavisinde ilerlemeler sağlamak amacıyla obezite ile ilişkili olan genetik faktörler sıklıkla araştırılmaktadır. Bu bağlamda yapısal genlerdeki mutasyonların yanında gen ekspresyonlarının düzenlenmesinde görev alan miRNA'lar ve obezite arasındaki ilişkiler sıklıkla araştırılan konulardan biri olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışmada miR27a rs895819 mutasyonu ile morbid obezite arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

Çalışmada morbid obez tanısı almış 57 hasta ve sağlıklı kontrol grubu olarak da 55 birey incelendi. Hasta grubunun yaş ortalaması $38,91 \pm 12,03$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $25,76 \pm 4,23$ 'dir. Hasta grubunun ortalama beden kütle indeksi 40 kg/m^2 ve üzeri olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrollerin kan örneklerinde DNA izolasyonları gerçekleştirilerek, polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle miR27a rs895819 bölgesi incelendi. Elde edilen sonuçlar Ki-kare ve Hardy-Weinberg dengesi ile değerlendirildi.

Çalışma sonucunda miR27a A>G mutasyonu ve morbid obezite arasında allel ve genotip sıklığı bakımından anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$).

Sonuç olarak, çeşitli çalışmalarda adipogenik yolların negatif regülatörü olarak belirlenen miR27a'nın rs895819 mutasyonunun kısıtlı bir Türk popülasyonunda obezite oluşum süreçleriyle ilişkili olmadığı belirlenmiştir. Elde edilen sonuçların kesinlik kazanması için daha büyük ve farklı popülasyonlarda doğrulanması gerekmektedir.

Eylül 2019, 79 Sayfa.

Anahtar Kelimeler: Obezite, morbidite, beden kütle indeksi, miR27a

SUMMARY

M.Sc. THESIS

ANALYSIS OF miR27a rs895819 MUTATION IN MORBID OBESITY

Cansu TEKE

Kırşehir Ahi Evran University

Institute of Health Sciences

Department of Molecular Medicine

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Akın TEKCAN

Obesity is becoming a public health problem that has become increasingly common all over the world. Genetic factors associated with obesity are frequently investigated to improve the treatment of obesity. In this context, the relationships between miRNAs involved in the regulation of gene expression as well as mutations in structural genes and obesity are frequently discussed. The aim of this study was to evaluate the relationship between miR27a rs895819 mutation and morbid obesity.

In this study, 57 patients diagnosed as morbidly obese and 55 healthy controls were examined. The mean age of the patient and control groups were 38.91 ± 12.03 and 25.76 ± 4.23 years, respectively. The mean body mass index of the patient group was determined as 40 kg/m^2 . DNA isolation was performed in blood samples of patients and controls and miR27a rs895819 region was examined by polymerase chain reaction method. The results were evaluated with Chi-square and Hardy-Weinberg equilibrium.

As a result of the study, no significant correlation was found between miR27a A>G mutation and morbid obesity in terms of allele and genotype frequency distribution ($p > 0.05$). In conclusion, it has been found that the mutation of miR27a rs895819, which is the negative regulator of adipogenic pathways, is not associated with obesity formation processes in a limited Turkish population. The results obtained should be confirmed in larger and different populations in order to be certain.

September 2019, 79 Pages.

Keywords: Obesity, morbidity, body mass index, miR27a.

1. GİRİŞ

Obezite; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sağlığı bozacak şekilde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır. Hafif obezite ve obezite; kan basıncı, kolesterol, trigliserit ve insülin direnci üzerinde olumsuz metabolik etkilere yol açmaktadır. Yüksek beden kütle indeksi (BKİ) kalp hastalığı, inme, diyabet, osteoartrit gibi kas iskelet hastalıkları), endometriyal, meme ve kolon kanseri gibi bazı kanser türleri için önemli bir risk faktörüdür (WHO, 2018). Ayrıca, sağlığı olumsuz etkileyen kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilen obezite, günümüzde önlenabilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci en önemli nedenidir. Obezite, başta tip 2 diyabet ve prediyabet olmak üzere kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), serebrovasküler hastalık, çeşitli kanserler, obstrüktif uyku-apne sendromu, non-alkolik karaciğer yağlanması, gastroözofageyal reflü, safra yolları hastalığı, polikistik over sendromu, infertilite, osteoartroz ve depresyon gibi birçok sağlık sorununa da neden olarak sağlık harcamalarını arttırmaktadır (Sabuncu vd., 2018). Obezite günümüzde toplumun tüm kesimlerini ilgilendiren, mortalite ve morbidite oranları üzerinde ciddi olumsuz etkileri olan ve gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli sağlık sorunları arasında yer alan bir halk sağlığı sorunudur. Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilmektedir (WHO 1997). Dünyadaki yetişkin nüfusun 2014'te %39'unun hafif obez, %13'ünün obez olduğu bildirilmiştir. Obezite prevalansı dünya çapında 1980-2014 yılları arasında iki kattan fazla artmıştır (WHO, 2018). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA-2010) verilerine göre ise Türkiye'de tüm yetişkinlerde obezite görülme sıklığı %30,3 iken, hafif obezite görülme sıklığı %34,6 olarak saptanmıştır (Sağlık Bakanlığı, 2014). Obezite temelde fiziksel inaktivite ve aşırı beslenmenin bir sonucu olmakla birlikte, bu iki faktörün ortaya çıkışını, dolayısıyla obezite oluşumunu kolaylaştıran bireysel ya da toplumsal olmak üzere pek çok faktörün de katkıları vardır. Bu faktörler arasında; kişinin yaşı, mesleği, çalışma koşulları, gelir düzeyi, eğitim düzeyi, medeni durumu, mesai dışındaki alışkanlıkları, sigara ve alkol alışkanlıkları, doğum sayısı sayılabilir (Soriguer vd., 2004).

Obezitenin oluşumunda genetik, çevresel ve psikolojik etmenlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Bu etmenlerin kişide obezite gelişimine hangi oranda katkıda bulunduklarını belirlemek oldukça zordur (Giskes vd., 2011).

Obezite oluşumu ile genetik faktörler arasında ilişki bulunduğuna yönelik günümüzde güncel çalışmaların yapıldığı görülmektedir. Obezitenin genetiğini araştıran çalışmalarda; iştah, yağ oranı ve dağılımı, enerji kullanımı, yağ hücresi miktarı ve büyüklüğünün kişilerin genetik yapısı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Xia ve Grant, 2013). Genetik yapının beslenme düzeyleri üzerinde çeşitli yollardan etkili olduğu ifade edilmektedir. Bu kapsamda genetik varyasyonların beslenme merkezinin enerji deposunu düzenlemesine yönelik anormalliklere sebep olabildiği, iştahı açan veya bireyi yemeye yönlendiren kalıtsal ve anormal psikolojik etkenlerde bulunabildiği, yağ ve karbonhidrat depolanması ile ilgili bozukluklara neden olabildiği ileri sürülmektedir (Guyton ve Hall, 2001). Obezitenin genlerle ilişkisi üzerine çalışan araştırmacılar, yalnızca diyabet eğilimine değil aynı zamanda obezite eğilimine de neden olan OB genini tanımlamışlardır. OB geninde fonksiyon kaybı mutasyon bulunduran farelerin, obezite ve yüksek yağ içerikli diyet ile doğrudan ilişkili olan tip 2 diyabetin belirtilerini göstererek kilo aldıkları tespit edilmiştir (Bouchard, 2001: 156). Obezitenin genetiği kapsamında obezitenin miRNA'lar ile ilişkili olduğuna yönelik yapılmış olan çalışmalar da mevcuttur. Zira miRNA'ların insanlarda hastalık patogenezinde, ilerlemesinde ve/veya inhibisyonunda etkileri olduğuna vurgu yapılmaktadır (Grunweller ve Hartmann, 2005). Ek olarak, insanlarda bugüne kadar belirlenen 2600'den fazla miRNA'dan bireysel bir miRNA'nın veya bütün bir miRNA ağının düzensiz ekspresyonunun hastalık patogenezinde ve/veya ilerlemesine katkıda bulunabileceği gen düzenleyici işlemlerin altında yatan karmaşıklığı gösterdiği ifade edilmektedir (Ayers ve Scerri, 2018: 188). Bu kapsamda çeşitli miRNA'ların (miR-122, miR-143 ve miR-27a vs.) obezite ile ilişkisinin mevcut olduğuna dair çalışmaların yapılmış olduğu da görülmektedir (Esau vd., 2006; Takanabe vd., 2008; Xie vd., 2009). Özet olarak obezite ile genetik özellikler arasında bir ilişkinin varlığına yönelik literatürde muhtelif çalışmaların yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmada bir mikroRNA geni olan miR27ars895819 mutasyonunun morbid obezite gelişimi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Obezitenin Tanımı ve Tipleri

Obezite terimi köken itibariyle Latince yemek yeme anlamına gelen “obedere” kelimesinden gelmektedir. Bu kelimenin geçmiş zamanının ifade eden “obesus” günümüzde obez kelimesinin kökenini oluşturmaktadır (Woodward vd., 2006). DSÖ obeziteyi, “sağlığı bozabilecek derecede vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi” şeklinde tanımlamaktadır (WHO, 2018). Spiegelman ve Flier obeziteyi tıbbi olarak, vücut ağırlığının artması, daha spesifik olarak olumsuz sağlık sonuçları ortaya çıkaracak büyüklükteki yağ dokusu şeklinde tanımlamaktadır (Spiegelman ve Flier, 2011).

Morbid obezite bireyin sahip olduğu kiloları nedeniyle oluşan riskler sonucunda ölümcül problemler meydana getiren ve yaşam süresinin kısalmasına sebep olan obezite olarak tanımlanmaktadır. BKİ'nin $BKİ > 40 \text{ kg/m}^2$ olması durumunda morbid obeziteden bahsedilmektedir (Kasama vd., 2012: 677; Fried vd., 2013). ABD’de yapılan bir araştırmada $BKİ > 40 \text{ kg/m}^2$ olan bireylerin kansere bağlı ölümlerinin normal kilolu bireylere göre çok daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Whitlock vd., 2009: 1083). Bu durum morbid obezitenin açıklanmasında önemli bir örnek olarak öne çıkmaktadır. Zira örnekte anlaşıldığı üzere morbid obezitenin ölümcül sonuçlara sebebiyet verdiği görülmektedir. Diğer taraftan $BKİ > 50 \text{ kg/m}^2$ olması durumu da süper morbid obezite tanımı ile açıklanmaktadır (O’Brien, 2010; Schauer ve Schirmer, 2015).

Obezite günümüzde küresel anlamda insanların sağlığını tehdit eden en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak ön plana çıkmaktadır. DSÖ verilerine göre 1975 yılından bugüne dünyada obezite oranı üç katına çıkmıştır. 2016 yılı itibariyle 1,9 milyar yetişkin (18 yaş ve üstü) aşırı kilolu bedene sahiptir ve bunların yaklaşık üçte biri (650 milyon) obezdir. Buna göre 18 yaş ve üstü yetişkinlerin yaklaşık %39’u aşırı kiloludur ve bahse konu yetişkinlerin %13’ü obezdir. 5 yaş altı çocuklarda ise 2016 yılı itibariyle 41 milyon düzeyinde aşırı kilolu/obez birey bulunmaktadır. 5-19 yaş arasındaki çocuklarda ise 340 milyon kişi aşırı kilolu/obez durumdadır (WHO, 2018). DSÖ, BKİ’ nin sayısal bir süreklilik boyunca obeziteyi tanımlamak, ölçmek ve sınıflandırmak için bir ölçüt olarak kullanılmasını da onaylamaktadır (WHO, 2018). BKİ, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle elde edilen bir hesaplama yöntemidir. $BKİ > 30$

kg/m² düzeyinde olması halinde obezitenin varlığı söz konusudur (Ogden vd., 2012).

Obezitenin ölçülmesi amacıyla kullanılan bir diğer yöntem ise bel çevresinin ölçümüdür. Bel çevresinin ölçülmesinin nedeni ise bel çevresi ile karın bölgesi yağlanması arasında anlamlı ve pozitif bir ilişkinin olmasıdır. Klinik obezite tedavisi kapsamında hastanın karın bölgesinde mevcut olan yağların düzeyi bel çevresinin ölçümü ile tespit edilmektedir. Cinsiyete bağlı olarak bel çevresinin keşim noktaları kadınlar için >88 cm, erkekler için >102 cm olarak kabul edilmiş ve BKİ 25 kg/m² değerinden 34,9 kg/m² değerine kadar olan bireylerin çoğunluğunda bahse konu değerlerin üzerine çıkılmasının obezite ile ilgili risklerin gelişimini başlattığı ifade edilmektedir (NIH, 1998). Obezitenin nedenleri incelendiğinde ise; yanlış beslenme alışkanlıkları, cinsiyet, yaş, sosyo-ekonomik düzey, yaşam tarzı, genetik, fiziksel inaktivite, sosyo-kültürel özellikler gibi bir takım unsurların etkili olduğu görülmektedir (Çayır vd., 2012; Gürel ve Hisar, 2018). DSÖ obezite sınıflandırılması kapsamında BKİ kullanılması tavsiye etmektedir. BKİ'ye bağlı olarak obez sınıflandırılması yapılsa da, yağ birikimi ve dağılımına göre de sınıflandırma yapılmaktadır. Yağ dokusunun anatomik özellikleri ve dağılımına bağlı olarak yapılan obezitenin sınıflandırması aşağıda kısaca özetlenmiştir (Akbulut vd., 2007; Satman vd., 2015):

- i. **Hiperselüler (Hiperplastik) obezite:** Yağ hücre sayısında artışla karakterize edilir. Çocukluk döneminde çok daha sık görülürken, yetişkinlikte çok az görülmektedir.
- ii. **Hipertrofik obezite:** Yağ hücrelerinin büyüklüğüyle ve lipit içeriğinde meydana gelen artış ile karakterize edilir. Yetişkinlikte ve gebelikte karşılaşılan obezite tipidir.
- iii. **Ovoid tip obezite:** Vücut ağırlığında ve yağ kütlelerinde çok yüksek düzeyde bir artış meydana gelir. Yağ kütlesi vücudun belirli bir bölgesinde orantılı bir biçimde artış gösterir.
- iv. **Android tip obezite:** Elma biçimli obezite adı verilen bu tipte, visceral yağ kütlesi üst karın ve bel bölgesinde toplanır.
- v. **Jenoid tip obezite:** Armut biçimli obezite adı verilen bu tip obezitede

visseralyağ kütlesi karın bölgesinde yoğunlaşır. Bahse konu artış hiperlipdemi, glikoz duyarlılığı ve hipertansiyonu etkiler. Android obezitenin daha ziyade erkeklerde, armut tipi obezitenin ise daha ziyade kadınlarda geliştiği ifade edilmektedir.

Obezite ayrıca etiyojisine bağlı olarak basit ve patolojik obezite olarak iki tipte incelenmektedir. Bahse konu obezite tipleri aşağıda özet olarak açıklanmıştır (Bray, 1989).

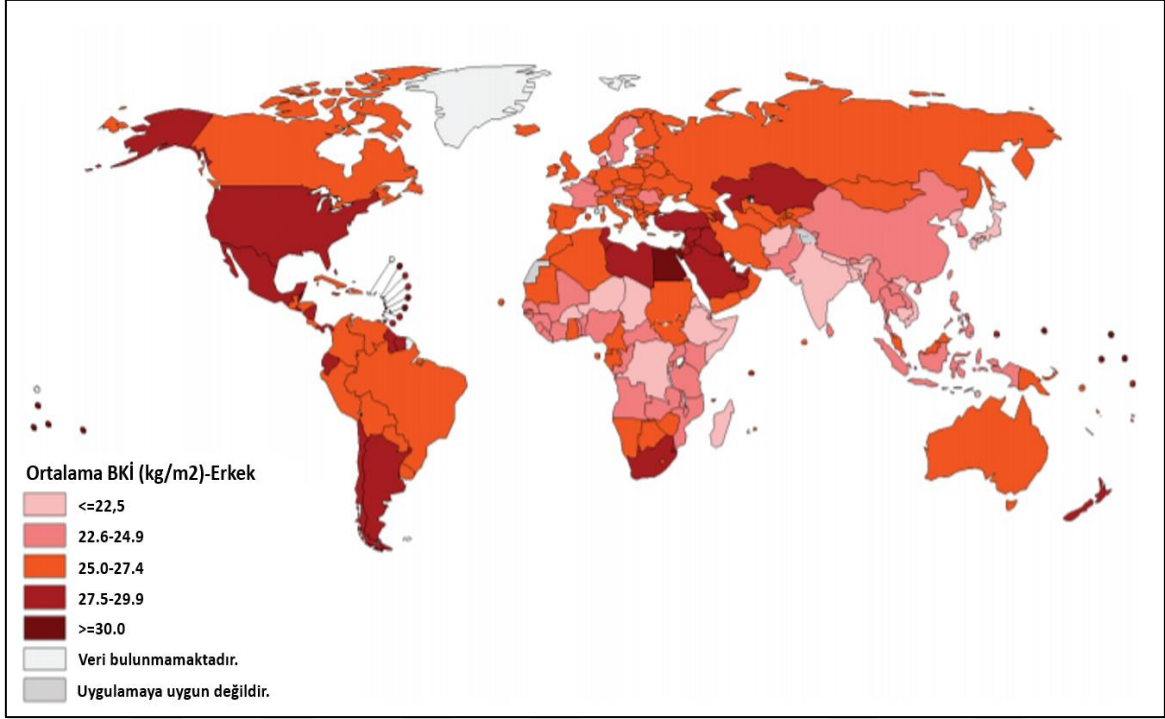
- i. **Basit (Eksojen) obezite:**Eksojen obezite herhangi bir patolojik sebeple ilişkili olmayan obezite türleridir. Enerji metabolizmasında meydana gelen dengesizlik neticesinde ortaya çıkabilmektedir.
- ii. **Patolojik obezite:** Santral sistem lezyonları, endokrinel bozukluklar, konjenital sendromların neden olduğu obezitedir.

2.2. Obezitenin Epidemiyolojisi

Obezite dünya çapında neredeyse bütün toplumlarda yağın bir şekilde görülen bir halk sağlığı sorunu olarak öne çıkmaktadır. NCD-RisC Grubu¹ tarafından yapılmış olan çalışmalar; dünya çapında 18 yaş ve üstü yetişkin bireylerde yaşa bağlı olarak standardize edilmiş olan obezite prevalansının, 1975'te kadınlarda %6,4 ve erkeklerde %3,2 olduğunu, 2014 yılında ise bu değerlerin kadınlarda %14,8'e, erkeklerde ise %10,8'e yükseldiğini ortaya koymuştur. Buna bağlı olarak yetişkin kadınların %5'i, erkeklerin ise %2,3'ünde obezite ciddi anlamda riskli düzeyde olduğu ($BKİ \geq 35$ kg/m²) ifade edilmiştir. Diğer taraftan kadınların %1,6'sı ve erkeklerin ise %0,6'sının morbid obez olduğu vurgulanmıştır (Sabuncu vd., 2018). DSÖ ise 1975 yılından günümüze kadar dünyada obezite prevelansının üç katına çıktığını vurgulamaktadır. Buna göre 2016 yılı itibariyle 1,9 milyar yetişkin (18 yaş ve üstü) aşırı kilolu bedene sahip olduğu ve bunların yaklaşık üçte birinin obez olduğu vurgulanmıştır. Buna göre 18 yaş ve üstü yetişkinlerin yaklaşık

¹ NCD Risk Faktörü İşbirliği (NCD Risk Factor Collaboration -NCD-RisC), bulaşıcı olmayan hastalıklar (Non-Communicable Diseases -NCD) için 200 ülke ve bölge için risk faktörleri hakkında sıkı ve zamanında veri sağlayan bir sağlık bilimciler ağıdır. Grup, Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation-WHO) ile WHO Imperial College London'daki WHO NCD Gözlem ve Epidemiyoloji İşbirliği Merkezi'nde yakın bir şekilde çalışmaktadır. NCD-RisC, özellikle bulaşıcı olmayan hastalıklar risk faktörlerini analiz etmek için tasarlanmış, gelişmiş istatistiksel yöntemleri kullanarak yüksek kaliteli popülasyona dayalı verileri bir araya getirmektedir (NCD RisC, 2017).

%39'u aşırı kiloludur ve bahse konu yetişkinlerin %13'ü obezdir. 5 yaş altı çocuklarda ise 2016 yılı itibariyle 41 milyon düzeyinde aşırı kilolu/obez birey bulunmaktadır. 5-19 yaş arasındaki çocuklarda ise 340 milyon kişi aşırı kilolu/obezdir (WHO, 2018).

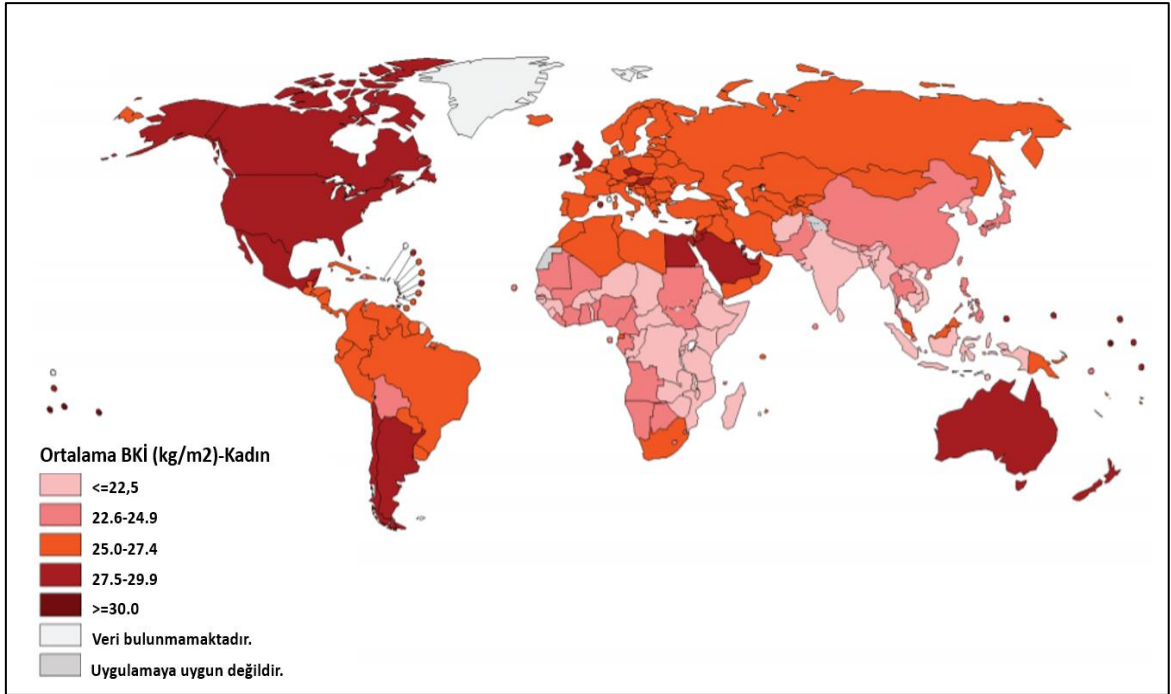


Şekil 2.1:Ülkelerin 18 yaş üstü erkeklerin BKİ ortalama değerleri (2014).

Kaynak: GBD. 2015. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Obesity and Overweight Prevalence 1980-2015. Global Burden of Disease Collaborative Network Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).

Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease: GBD) Obezite İşbirliği Grubu tarafından 2015'te ortaya konulan rapora göre, dünya çapında obez birey sayısı 711,4 milyon (603,7 milyon yetişkin ve 107,7 milyon çocuk) düzeyindedir (GBD, 2015). Şekil 2.1'de dünyada ülkelerinde yetişkin erkeklerin ortalama BKİ değerlerine göre sınıflandırılma verilmektedir. Buna göre ülkemizin içinde bulunduğu ABD, Meksika, Arjantin, Kazakistan gibi ülkelerin yetişkin erkeklerin BKİ ortalamalarına bakıldığında bahse konu ülkelerdeki erkek bireylerin çoğunlukla preobez sınıfında olduğu görülmektedir. Ortalama değerleri düşük olan ülkelerin ise genellikle gıdaya erişim ve sağlık sorunlarının yaygın olduğu Sahraaltı Afrika ve Güneydoğu Asya ülkelerinin öne çıktığı görülmektedir. Obez sınıfa giren ülke olarak Mısır'ın öne çıktığı Şekil 2.1'de görülmektedir (GBD, 2015).

Şekil 2.2’de dünyada ülkelerinde yetişkin kadınların ortalama BKİ değerlerine göre yapılan sınıflandırılma gösterilmektedir. Buna göre Kuzey Amerika ülkeleri ile Avustralya, Arjantin, Mısır, Şili ve Suudi Arabistan gibi ülkelerin kadınların BKİ ortalamaları incelendiğinde bu ülkelerdeki kadınların çoğunlukla obez olduğu görülmektedir. Ülkemizin de aralarında bulunduğu, Avrupa ve Kuzey Asya ülkelerindeki kadınların çoğunlukla normal vücut ağırlığına sahip olduğu görülmektedir. Erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da, genellikle gıdaya erişim ve sağlık sorunlarının yaygın olduğu Sahraaltı Afrika ve Güneydoğu Asya ülkelerinin BKİ değerlerinin düşük olduğu görülmektedir (GBD, 2015).



Şekil 2.2:Ülkelerin 18 yaş üstü kadınların BKİ ortalama değerleri (2014).

Kaynak: GBD. 2015. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Obesity and Overweight Prevalence 1980-2015. Global Burden of Disease Collaborative Network Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).

Türkiye İstatistik Enstitüsü’nün 2008-2015 yılları arasındaki obeziteye ilişkin verileri incelendiğinde ülkemizde obezite prevalansının giderek yükseldiği görülmektedir. 15 ve üstü bireylerde 2008 yılında %15,2 düzeyinde olan obezite, 2014 yılında ise %31,1 gibi bir yükselme ile toplamda %19,9 oranına ulaşmıştır. Bahse konu artış erkeklerde ise %24, kadınlarda ise %32,3 düzeylerinde gerçekleşmiştir. Obez olarak tanımlanmakla beraber fazla kilolular da bahse konu oranlara eklendiğinde ülkemizde erkeklerin %53,5’i,

kadınların ise %53,8'inin aşırı kilolu/obez oldukları görülmektedir (TÜİK, 2015).

OECD (Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü) ülkeleri ile ülkemiz karşılaştırıldığında ülkemizin nispeten obezitenin yüksek olduğu ülkelere yakın düzeyde olduğu görülmektedir. OECD ülkelerinde obezite oranı %19,5'iken ülkemizde obezite oranı %22,3 olarak belirlenmiştir. Diğer taraftan yine aynı verilere göre ülkemizde obez kadınların oranının obez erkeklerin oranının yaklaşık 2 katı düzeyinde olduğu görülmektedir (OECD, 2017).

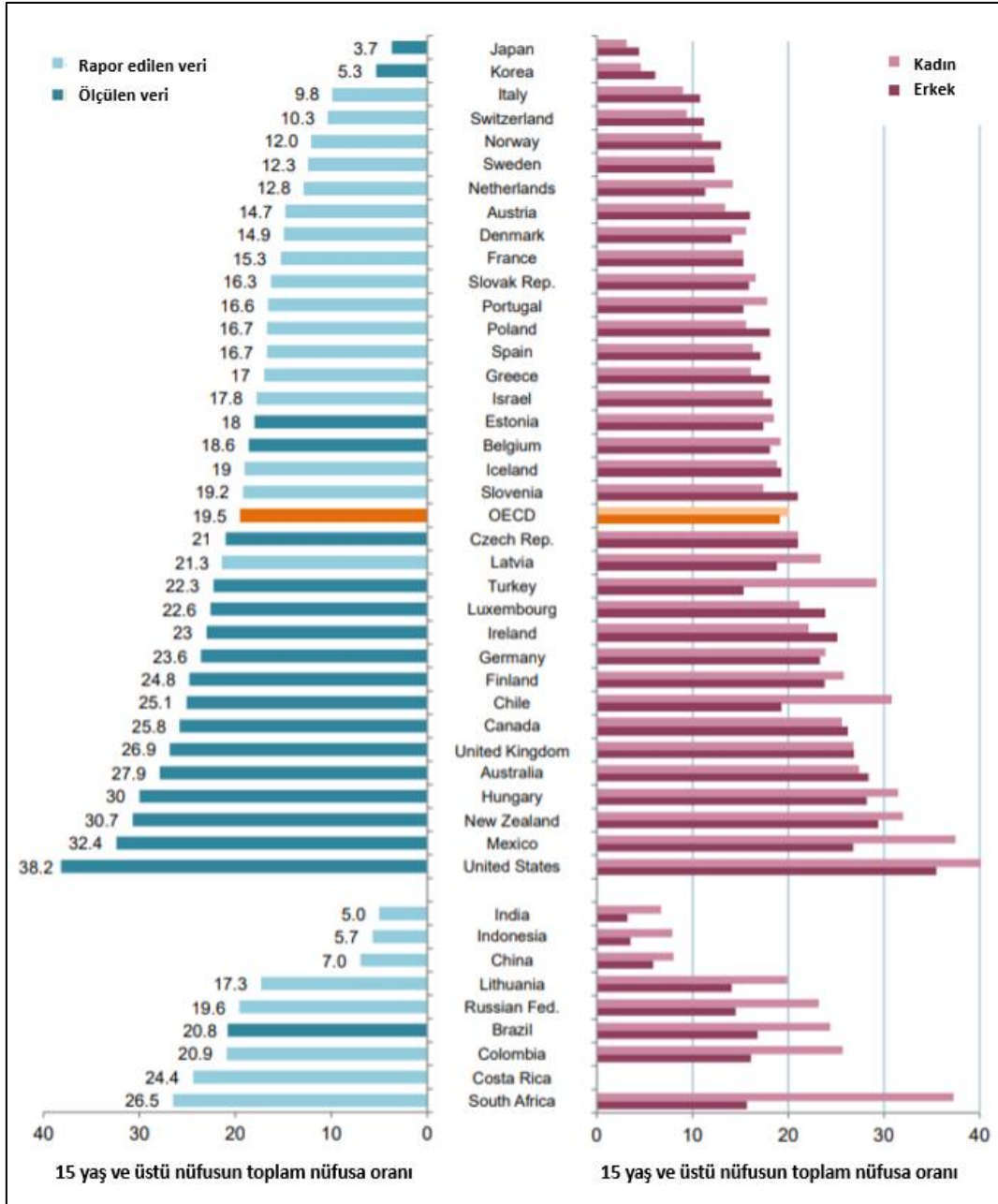
Tablo 2.1:Türkiye’de vücut kütle indeksinin cinsiyete göre dağılımı, (2008, 2010, 2012,2014).

Yıl	Cinsiyet	Toplam	Düşük Kilolu	Normal Kilolu	Fazla Kilolu	Obez
2008	Toplam	100,0	4,2	48,2	32,4	15,2
	Erkek	100,0	2,7	48,1	36,9	12,3
	Kadın	100,0	5,9	48,2	27,4	18,5
2010	Toplam	100,0	4,7	45,5	33,0	16,9
	Erkek	100,0	3,5	46,1	37,3	13,2
	Kadın	100,0	5,9	44,7	28,4	21,0
2012	Toplam	100,0	3,9	44,2	34,8	17,2
	Erkek	100,0	2,7	44,7	39,0	13,7
	Kadın	100,0	5,1	43,6	30,4	20,9
2014	Toplam	100,0	4,2	72,2	33,7	19,9
	Erkek	100,0	2,8	43,7	38,2	15,3
	Kadın	100,0	5,5	40,7	29,3	24,5

Kaynak: TÜİK 2015. *Türkiye’deki obezite oranı*, Türkiye İstatistik Kurumu, Basın Odası Haberleri, 2015,Haber Bülten No:58/2015, http://www.tuik.gov.tr/basinOdasi/haberler/2015_58_20151008.pdf [Ziyaret Tarihi: 12.03.2019].

Şekil 2.3’ te görüldüğü üzere seçilmiş OECD ülkeleriyle kıyaslandığında ise, %38,2 ile en yüksek obezite oranına sahip olan ülkenin ABD olduğu görülmektedir. Diğer taraftan %5,2’lik oranıyla Japonya’nın en düşük orana sahip olan ülke olduğu görülmektedir. Türkiye’nin ise %22,3’lük oranı ile OECD ortalamasının üzerinde bir obezite nüfusuna sahip olduğu görülmektedir (OECD, 2017). İnsanların yaşamakta olduğu obezite sorununun gelmiş olduğuyüksek düzey, obezite ile mücadele bağlamındakapsayıcı birpolitik çözümünTürkiye bakımındanda uygulanabilir bir yololarak

değerlendirilmesigereğini göstermektedir. Bu kapsayıcı politik yaklaşım sadece halkın bilinçlendirilmesini değil, ilave olarak çok geniş yasal düzenlemeler, finansal politikaları gerektirmektedir (OECD, 2017).



Şekil 2.3: OECD ülkeler 15 yaş ve üstü bireylerin nüfusa oranı (2017).

Kaynak: OECD, 2017. *Obesity Update 2017*, Organisation for Economic Co-operation and Development, <http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm> [Ziyaret Tarihi: 12.04.2019]

2.3. Obezitenin Etiyolojisi

Obezitenin, esasında enerji alımı ve enerji harcanması arasında mevcut olan dengesizlik sonucunda oluşan metabolik, genetik, hipotalamik, hormonal, fiziksel, psikolojik birçok faktörün etkili olabildiği karmaşık bir etiyolojisi olduğu bilinmektedir (WHO,2018).Yaşlanmaya bağlı olarak bazal metabolizma hızında yavaşlama görülmekte, bu bağlamda bireyin enerji sarfıyatı azalmaktadır. Bu durumda enerji alımında bir azalma olmaması, fiziksel aktivitelerde artış söz konusu olmadığı durumlarda obezite kaçınılmaz bir hale gelmektedir. Özellikle kadınlarda ilerleyen yaşlarda erkeklere nazaran obezitenin daha yüksek düzeylerde olduğu yapılan çalışmalarda görülmektedir (Akman vd., 2004: 113; WHO, 2018). Zira ülkemizde obez kadınların oranının erkeklerin oranının iki katı düzeyde olması bu duruma da işaret etmektedir (TÜİK, 2015; OECD, 2017).

2.3.1. Obezitenin Nedenleri

Obezite nedenleri yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları, genetik faktörler gibi bir kısım unsurların etkili olduğu bilinmektedir. Aşağıda bu faktörler özet olarak açıklanmıştır.

2.3.1.1. Yaşam Tarzı

Obezitenin oluşmasında yaşam tarzının da etkisi bulunmaktadır. Bilhassa sanayileşme, kentleşme sonucunda hareketsiz yaşam artarken, yağ ve şeker oranı yüksek olan besinlere erişim giderek kolaylaşmıştır. Diğer taraftan hızlı tüketilebilen gıdalar (fast-food) ayaküstü yemek yeme alışkanlığının yaygınlaşmasına neden olarak yüksek düzeyde enerji alımına neden olmaktadır. Böylece enerji alımı artarken, enerji sarfıyatının azaldığı ve yaşam tarzına bağlı olarak obezitenin kaçınılmaz hale geldiği görülmektedir (Altunkaynak ve Özbek, 2006; Lubrano vd., 2013).

2.3.1.2. Beslenme Alışkanlıkları

Obezite ile beslenme alışkanlıkları yakından ilişkilidir. Düzensiz beslenme, aşırı beslenme, fast-food türü gıdaların tüketimi, geç vakitlerde beslenme alışkanlığı gibi bir takım faktörlerin obeziteye neden olabildiği bilinmektedir (Arslan, 2018).Obezite gelişimi üzerinde etkili olan bir diğer husus ise bireylerin bebeklik döneminde beslenme yöntemlerinin olduğu bilinmektedir. Özellikle anne sütü ile beslenen çocuklarda anne sütü ile beslenmeyen çocuklara göre obezite daha az görülmektedir. Diğer taraftan anne sütü

alım süresi, tamamlayıcı mahiyette verilen besin çeşitleri ve anne sütü verilme zamanının obezitenin gelişimi üzerinde etkili olduğu ifade edilmektedir (Öztora vd., 2006).

2.3.1.3. Hormonlar

Yemeğe başlama, tokluk ve iştahın algılanması açısından grelin ve leptin hormonlarının rolü vardır. Bu hormonlar vücut ağırlığının kontrol edilmesini düzenleme görevini yapan hormonlardır. Leptin, bireyin tokluk algılamasına yönelik görev yaparken, grelin hormonu ise yemeklerden kısa süre öncesinde yükselerek bireyin yemeğe başlamasını sağlamaktadır. Bahse konu hormonlar bireylerin besin alımı sıklığı ve miktarını etkilemektedir (Aslan vd., 2004; Adan vd., 2008).

2.3.1.4. Genetik

Obezitenin genetik özellikler ile ilgisini araştıran çalışmalarda; iştah, yağ oranı ve dağılımı, enerji kullanımı, yağ hücresi miktarı ve büyüklüğünün genetik faktörlerden etkilendiği ortaya konmuştur (Xia ve Grant, 2013). Genetik özellikler beslenme düzeylerini muhtelif yollardan etkileyebilmektedir. Bahse konu etkiler aşağıdaki gibi sıralanabilir (Guyton ve Hall, 2001):

- i. Beslenme merkezinin enerji deposunu düzenlemesine yönelik anormallikler,
- ii. İştahı açan veya bireyi yemeye yönlendiren kalıtsal ve anormal psikolojik etkenler,
- iii. Yağ ve karbonhidrat depolanması ile alakalı genetik bozukluklar.

Obezitenin genetik özellikler ile ilişkisi üzerine araştırma yapan bilim insanları, yalnızca diyabet eğilimine değil aynı zamanda obezite eğilimine de neden olan OB genini tanımlamışlardır. OB geninde fonksiyon kaybı mutasyon bulunduran farelerin, obezite ve yüksek yağ içerikli diyet ile doğrudan ilişkili olan tip 2 diyabetin belirtilerini göstererek kilo aldıkları tespit edilmiştir (Bouchard, 2001). Çok faktörlü bir hastalık olan obezite üzerinde kalıtımın etkisinin olduğunu gösteren en kayda değer bulgular monozigotik ikizler üzerinde yapılan araştırmalardan elde edilmiştir. Bu çalışmalarda, monozigotik ikizler arasında obezite gelişmesinde görülen uyumun dizigotik ikizlere göre daha yüksek olması kalıtımın etkisi açısından anlamlı bir göstergedir. Diğer taraftan, ailesel eğilimin de

obezite açısından en anlamlı genetik komponent olduğu gözlenmektedir. Buna paralel olarak, obezitede genetik unsurların rolü karmaşıktır. Birçok küçük etkiye sahip olan yatkınlık genleri, çevresel faktörler ile olduğu kadar (fiziksel aktivite, besin alımı, sigara) bir birleriyle de kombine şekilde etkileşebilmektedirler. Çoklu genetik faktörler ile farklı ve güçlü çevresel unsurların uyumlu bir şekilde etkileşmesi sonucu obezite ortaya çıkabilmektedir (Clement vd., 2002).

Obezitede ailesel birikim görülmesine rağmen, obezitenin eşlik ettiği bir takım endergörülen hastalıklar haricinde obez hastaların çok büyük çoğunluğu tam anlamıyla bir mendeliyen kalıtım göstermemektedir. BKİ esas alınarak yürütülen araştırmalarda, monozigotik ve dizigotik ikizlerinin BKİ değerleri %70 oranında benzerlik göstererek yüksek düzeyde kalıtım ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Evlatlık çalışmalarında ise %30 ve daha düşük düzeyde kalıtım ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Aile çalışmalarında ise çoğunlukla evlatlık ve ikiz çalışmalarının ortasında bir düzeyde kalıtım ilişkisi tespit edilmiştir (Bouchard, 2001). Obezitenin kalıtsal özelliği üzerine yapılmış olan bir çalışmada, 840 obez bireyin 2349 birinci derece akrabasındaki risk düzeyi toplumdakine göre iki kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Aşırı obez (BKİ > 45 kg/m²) bireylerin ailelerinde risk ise 8 kat daha fazladır (Katmarzyk vd., 1999). Kanada'da yaşayan 15245 kişinin katılımı ile yürütülen bir araştırma, obezitenin ailesel riskinin, toplumun ortalamasının 5 kat daha üzerinde olduğunu ortaya koymuştur (Lee vd., 1997). Günümüzde obezite genetiği konusunda yapılan çalışmaların, BKİ'deki değişimlerin genetik özelliklerle ilişkili olabileceğine ilişkin sonuçlar ortaya koyduğu görülmektedir. Bu çalışmalarda kalıtım ve obezite ilişkisi %40 ile %70 arasında olduğu görülmektedir (Barsh vd., 2000; Allison vd., 1996). Genetik faktörler ve obezite arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, katılımcı çocukların vücut yapısının ve ağırlığının biyolojik ebeveynlerinininkine benzer olduğu, ancak evlat edinilen çocukların ise ebeveynlerinden farklılaştığı tespit edilmiştir (Sorensen vd., 1989). Deney hayvanlarında ağır obeziteye neden olduğu düşünülen aday gen çalışmaları, bu genlerin çocuklukta başlayan insan obezitesine de katkıda bulunduğunu göstermiştir (Hervey, 1959).

2.3.2. Obezitenin Patogenezi

Obez bireylerde enerji alımının artışı ya da enerji sarfının azalmasına bağlı olarak enerji homeostazının bozulduğu görülür. Genetik, fizyolojik, epigenetik, davranışsal, çevresel ve

sosyokültürel birçok fizyopatolojik faktör obezitenin gelişimine zemin hazırlamaktadır. Enerji dengesinin düzenlenmesinden ve yağ depolarının meydana gelmesinden biyolojik ortam (genetik/epigenetik etmenler) ile birlikte çevresel etkenler (kronik stres, sosyal/davranışsal etmenler) arasında meydana gelen etkileşimler sorumludur. Kültürel, çevresel ve davranışsal faktörler (büyük porsiyonlar, enerji-yoğun beslenme, sedanter yaşam tarzı, fiziksel inaktivite) ve bunlara ilave olarak yeme bozuklukları obezitenin gelişimine hız kazandırır. Diğer taraftan adipositlerde meydana gelen hiperplazi, hipertrofi ve inflamasyon adipoz dokusunda ve adipokinlerin sekresyonunda birçok değişikliğin oluşmasına neden olur (Sabuncu vd., 2018). Sanayileşme ve kentleşme, bireylerin yaşam stillerinde obezite oluşumuna neden olmaktadır. Bahse konu değişiklikler arasında besinlerin ucuz ve bol, diğer bir ifadeyle kolay ulaşılabilir olması ve fiziksel aktivitede azalmaya başlıca unsurlardır. Gıda maddelerinin kolay bir şekilde erişilebilir olmalarının yanında, yüksek düzeyde yağ ve şeker içermesi, hazır gıda tüketiminde artış ve hızlı yemek yeme alışkanlığının gerektiğinden çok kalori alınmasına neden olmaktadır. Yüksek kalori alımı karşısında, gerekli olandan daha az enerji sarf edilmesinden dolayı fiziksel aktivitelerdeki azalma ise ulaşım gereksiniminin genelde taşıma araçlarıyla sağlanması ve oturularak yapılan işlerin artışının bir neticesidir. Bahse konu özelliklere sahip olan çevre, obesojenik çevre olarak adlandırılmaktadır (Bell vd., 2005).

Kalori alımıyla enerji sarf edilmesi arasında mevcut olan dengenin aile üyeleri arasında benzerliğe sahip olduğu, örneğin bazı aile bireylerinin yüksek kalorili gıdalar almalarına rağmen obez olmadıkları da tespit edilmektedir. Çevresel faktörlerin mutlak anlamda önemine rağmen, toplumun bir bölümünün obeziteye genetik bir eğiliminin mevcut olduğu çok uzun süredir bilinmekte olan bir olgudur. Etnik köken ve ırk temel alınarak inceleme yapıldığında, Afrika kökenli Amerikalılardan bazı etnik grupların obezite düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Cossrow ve Falkner, 2004). Buna ilave olarak, obesojenik çevrenin morbid obeziteye neden olduğu görülmektedir. Obezitenin genetik bileşeni olduğunu gösteren diğer çalışmalar ise kardeşler, ikizler ve evlat edinilen çocuklar ile yapılmış olan araştırmalardır. İkizler incelendiğinde yüksek düzeyde (%60-80) kalıtsallık tespit edilirken, kardeşlerde ve evlat edinilen bireylerde bahse konu oranın azalmış olduğu tespit edilmiştir (Sorensen vd., 1998). Obezite, intestinal mikrobiyotada meydana gelen değişiklikler ile de ilişkilidir. Bu bağlamda ince bağırsaklarda mevcut olan mikroorganizmalar hormon düzenleyici mekanizmaları ve gen ekspresyonlarını harekete

geçirmekte, bunun sonucunda mitokondri aktivitesini güçlendiren, metabolik endotoksemiye önleyen ve intestinal glukoneogenezi aktive eden bazı faydalı metabolik etkiler başlayabilmektedir (Sabuncu vd., 2018).

2.3.3. Komorbiditeler ve Önemi

Obezitenin, tip 2 diyabet mellitus, kalp ve damar hastalıkları, hipertansiyon, hormon bağımlı bir takım kanserler,metabolik sendrom, dislipidemi ve obstrüktif uyku apnesi sendromu vb muhtelif hastalıklar açısından riskleri beraberinde getirdiği ifade edilmektedir (Bakhshi vd., 2008; Insel vd., 2007, TÜBER, 2016).Obezite ile ilişkili olan hastalıklar özet olarak Tablo 2.2’de verilmiştir (TÜBER, 2016,; Kalan ve Yeşil, 2010).Bu hastalıklar obezite sonucunda meydana gelebileceği gibi bu hastalıklarında obeziteye neden olabilmektedir.Obezite, başta insülin direnci ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) olmak üzere, ateroskleroz, karaciğer yağlanması, solunum yolu hastalıkları,demens ve bazı kanser türlerinin oluşmasında etkili olan kronik bir rahatsızlıktır. Dünya nüfusunda, bilhassa Tip 2 DM görülme sıklığındaki artışa sebepolarak obezitenin etkisi ileri sürülmektedir. Tip 2 DM hastalarına bakıldığında, bu hastaların yaklaşık %70’inin obez olduğu görülür. Bahse konu hastalığın görülme sıklığı normal bireylere kıyasla obez kadınlarda 8,3, erkeklerde ise 5 kat daha fazla yüksektir (Wilborn, 2005).

Tablo 2.2:Obezitenin neden olduğu sağlık sorunları.

Alan	Sağlık Sorunu
Solunum	Obezite-hipoventilasyon sendromu Uyku apnesi, Horlama,
Endokrin-Metabolik	Tip-2 Diabetes Mellitus, İnsülin direnci, Metabolik sendrom, Dislipidemi.
Kardiyovasküler	Konjestif kalp yetmezliği, Aterosklerozis, Koroner arter hastalığı, Serebrovasküler hastalık, Hipertansiyon, Periferik damar hastalıkları,
Kas-İskelet Sistemi	Osteoartrit, Gut, Osteoporoz
Gastrointestinal	Reflü, Karaciğer yağlanması, Hiatal herni (mide fıtığı), Safra kesesinde taşlar ve safra kesesi hastalığı,
Deri	Enfeksiyonlar
Genito-Üriner	Gebelik toksemisi

Alan	Sağlık Sorunu
	Endometrium kanseri Kısırlık Adet düzensizliği
Kanser	Obez erkekler: rektum, kolon, prostat kanseri Obez kadınlar: safra kesesi, over (yumurtalık),memekanseri
Nörolojik	Subaraknoid (beyin zarı altı) kanama, İnme.
Psiko-Sosyal	Psikolojik problemler (depresyon vb.). Sosyal izolasyonsorunu (insanlardan uzaklaşma),

Kaynak: TÜBER, 2016. *Türkiye Beslenme Rehberi-2015* (TÜBER)T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara; Kalan, I. ve Yeşil, Y. 2010. Obezite ile ilişkili Kronik Hastalıklar, *Diyabet ve Obezite*

Obezite, kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkili olan hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet gibi çok çeşitli metabolik hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, yalnızca obezitenin koroner arter hastalıklar açısından bir risk faktörü olup olmadığı kesin bir şekilde ortaya konulamamıştır (Després, 2012).Obezitenin, kardiyovasküler sistemi muhtelif mekanizmalar ile etkilediği ve morbidite, mortaliteye neden olan kardiyovasküler hastalıkların meydana gelmesine sebep olduğu bilinmektedir (Samur ve Yıldız, 2012).

Obezite ve kanser arasındaki bağlantıyı açıklayan birçok kanıt mevcuttur. Bu bağlantı aynı zamanda obezite ve kanserin diyet türleri değiştirilerek gerçekleştirilen hayvan deneyleri ile de desteklenmiştir (Calle ve Kaaks, 2004). Kadınlarda meme, endometrium, over safra kesesi ve serviks kanseri riski obeziteyle artmaktadır. Meme kanseri ve endometrium riskindeki artış, vücut yağı ile ilişkili olarak artış gösteren östrojen üretimi ile ilişkilidir. Erkeklerde ise rektum, kolon, prostat ve safra kesesi kanseri riskini artırmaktadır (Wolin vd., 2010; Bakır vd., 2018).

Diz, kalça, sırt ve boyundaki semptomlarla ortaya çıkan bir eklem hastalığı olan osteoartrit, obeziteninekleme gerginliğini artırarak, kıkırdak dejenerasyonunu hızlandırması ile ortaya çıktığı bilinmektedir(Oguzie vd., 2019).

2.4. Obezitenin Tanısı

Obeziteyi tanılamak amacıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından formüle edilmiş olan indeksten istifade edilmektedir. Beden Kütle İndeksi- BKİ (Body Mass Index-BMI) olarak adlandırılan bahse konu indeks, kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine ($BKİ=kg/m^2$) bölünmesi ile elde edilmektedir. Bahse konu indekse göre

BKİ değerinin 30'un üzerinde olması obez, 25-29,99 arasında olması aşırı kilolu şeklinde tanımlanır. Obez hastanın tanınması hastanın öyküsü, fiziki muayenesi ve laboratuvar değerleri dikkate alınarak yapılır. Buna göre obezite tanısı koyarken Tablo 2.4'de gösterilen işlemler gerçekleştirilir (Yardım vd., 2017).

Tablo 2.3:Obezite tanısı koyulmasında yapılan işlemler.

Değerlendirme Türü	İşlem
Hasta Öyküsü	Beslenme düzeni ve bozuklukları bakımından öykü alımı, Fiziksel aktivite öyküsü, Kilo alma süreci, Kilo vermeye yönelik hastanın daha önce yaptığı gayretler ve neticeleri. Obeziteyle alakalı hastalıklarının değerlendirilmesi Kullanılmakta olan ilaçların değerlendirilmesi Kardiyovasküler risk unsurlarının ele alınması, Obeziteyle alakalı ailenin öyküsü.
Fiziksel Muayene	BKİ tespiti, Bel çevresinin ölçümü, Detaylı sistemik fizik muayene, Kan basıncı ölçümü aşamasında uygun manşon kullanımı, Obeziteye sebebiyet verebilecek ya da eşlik eden hastalıklara ilişkin bulguların sorgulanması
Laboratuvar Sonuçları	Açlık kan şekerinin ölçümü, Total kolesterol, LDL, HDL kolesterol ve trigliserid ölçümü, TSH ölçümü, ALT ve kreatinin ölçümü, Gerektięi durumlarda eşlik eden hastalıklara bağlı olarak ileri tetkik talep edilir (Örnek: kortizol vs).

Kaynak: Yardım, N., Kocadağ, S., Sarışen-Adıgüzel, Ö., Kelat, Z., Atabey, M. ve Saygı, M. 2017. Birinci Basamak Sağlık Kurumları İçin Obezite ve Diyabet Klinik Rehberi, T.C. sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Yayın No : 1070, Ankara.

2.5. Ölçüm Yöntemleri

Obezitenin ölçümünde kullanılan bir takım veriler bulunmaktadır. Bunlar Beden Kütle İndeksi (BKİ), vücut ağırlığı, kalça çevresi, bel çevresi, bel-kalça oranı başlıkları altında çalışmanın bu kısmında ele alınacaktır.

2.5.1. Beden Kütle İndeksi

Beden Kütle İndeksi (BKİ), vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine ($BKİ=kg/m^2$) bölünmesi ile hesaplanır. BKİ'den, boy uzunluğuna oranla vücut ağırlığının

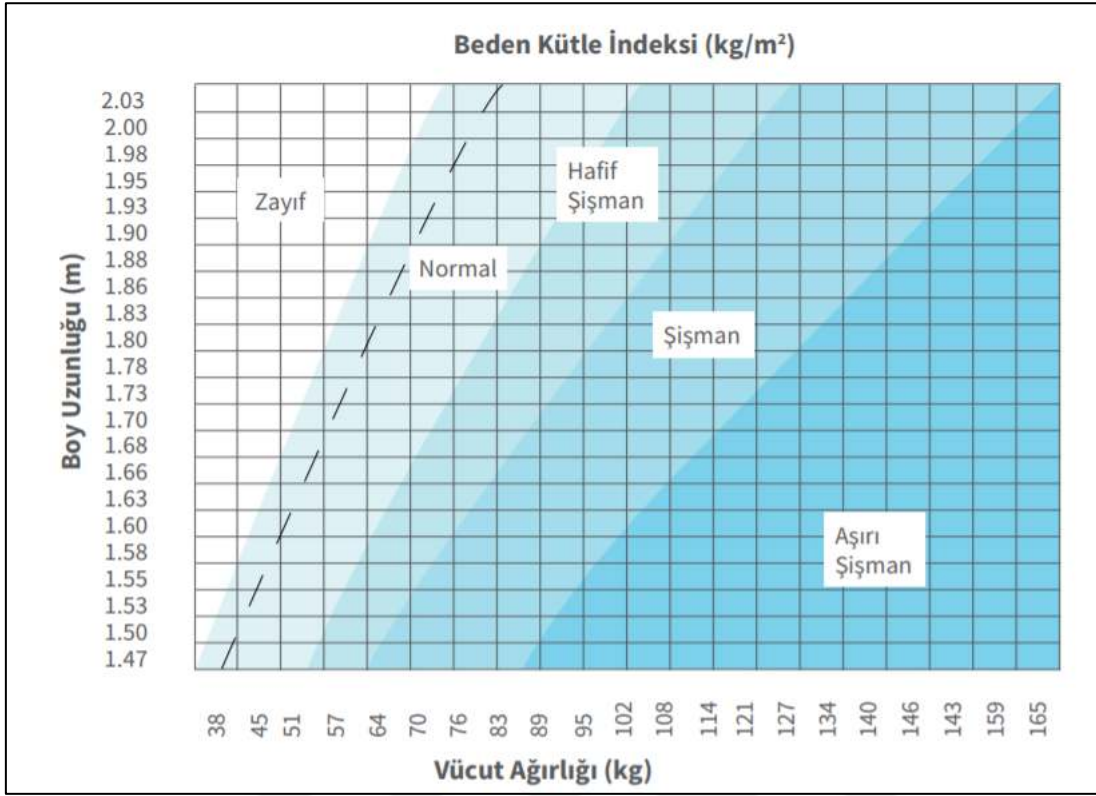
tahmininde istifade edilmektedir. Fakat vücudun yağ dağılımı ile ilgili BKİ hesaplamasından bir bilgi elde edilememektedir.DSÖ'nün tarafından ortaya konan obezite sınıflandırması BKİ değerleri Tablo 2.5'te gösterilmektedir. Bu tabloda verilen değer aralıkları esas alınarak değerlendirme yapılır ve bireylerin sınıflandırılması yapılır. (WHO, 2018).

Tablo 2.4:WHO 19 Yaş Üstü Yetişkinlerde BKİ sınıflandırması.

Sınıflandırma	Temel kesişim noktaları (BKİ)	Geliştirilmiş kesişim noktaları (BKİ)
Zayıf	<18.50	<18.50
Aşırı düzeyde zayıflık	<16.00	<16.00
Orta düzeyde zayıflık	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Hafif düzeyde zayıflık	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Toplu, hafif obez, fazla kilolu	> 25.00	> 25.00
Obzeite öncesi (Preobez)	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Obez	> 30.00	> 30.00
ObezI. Derece	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
ObezII. Derece	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
ObezIII. Derece	> 40.00	> 40.00

Kaynak: TÜBER, 2016. Türkiye Beslenme Rehberi-2015 (TÜBER)T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara.

BKİ'nin Pratik bir şekilde tespit edilebilmesi amacıyla Şekil 2.5'te gösterilen grafik şablonu kullanılabilir. Grafiğin yatay eksenini üzerinden vücut ağırlığı girilirken, dikey ekseninden ise boy uzunluğu girilir. İki değer kesiştiği noktada BKİ değeri elde edilir. Kesişen nokta bahse konu grafikte renkli alanlardan hangisine denk düşer ise bireyin değerlendirilmesi buna göre sınıflandırılır. Buna göre bireye zayıf, normal, hafif obez, şıman, aşırı obez şeklinde değerlendirilir (TÜBER, 2016).



Şekil 2.4:BKİ'nin pratik olarak boy uzunluğu ve vücut ağırlığı ile hesaplanması.

Kaynak: TÜBER, 2016. Türkiye Beslenme Rehberi-2015 (TÜBER)T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara.

2.5.2. Vücut Ağırlığı

Obezitenin tespit edilmesinde vücut ağırlığı tek başına yeterli olmasa da BKİ'nin hesaplanmasında kullanılan temel parametre olarak öne çıkmaktadır. Diğer taraftan toplam vücut ağırlığı (TBW=Total Body Weight) ile ideal vücut ağırlığının (Ideal Body Weight=IBW) arasındaki yüzdesel fark ile de obezite tespiti yapılabilmektedir. Ancak bu hesaplamada da boy değerinden faydalanılmaktadır. Bahse konu metoda göre gerçek vücut ağırlığı, ideal vücut ağırlığının % 120'sinin üzerinde olması durumunda obezite olduğu kabul edilir. Örneğin erkeklerde IBW hesaplama formülü= 49,9 kg + uzunluğun 152,4 cm üzerinde bulunması durumunda her bir santimetre için 0,89 kg, kadınlarda ise: 45,4 kg + uzunluğun 152,4 cm üzerinde olması durumunda her bir santimetre için 0,89 kg olacak şekilde hesaplanmaktadır (Baturay vd., 2014).

2.5.3. Bel Çevresi

Vücutta mevcut olan genel yağ düzeyiyle beraber yağların vücutta yoğun

bulunduğubölgelerve bölgelerin genel dağılımıda önemlidir. Bu durumun temel nedeni, vücutta bulunan yağın mevcut olduğu bölgeler ve yağın dağılımı, bireylerin mortalite ve morbiditesi ile ilişkilendirilmesidir. Vücutta mevcut olan bölgesel yağ dağılımı kalıtsal bakımdan kadın ve erkeklerde farklılık arz etmektedir. Şekil 2.6’da görüldüğü üzere kadınlarda jinoid tip aşırı obezitede yağ, bedenın alt bölümlerinde kalça, bacaklar, uyluk ve cilt altında toplanmaktadır. Diğer taraftan erkeklerde ise android tip aşırı obezite ile yağ bedenın üst bölümlerindeüst karın, bel, cilt altı ve göğüste toplanmaktadır (HSGM, t.y.). Bu noktada bel çevresinin ölçümü bel bölgesindeki yağların yoğunluğunun ölçümü açısından önemli bir veri sağlamaktadır.



Şekil 2.5: Vücut yağ dağılımına göre Android ve Jinoid obezite tipleri

Kaynak: HSGM, t.y. Avrupa Obezite Günü, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/beslenmehareket-haberler/22-avrupa-obeziite-g%C3%BCn%C3%BC.html> [Ziyaret Tarihi: 11.03.2019].

Tablo 2.6 incelendiğinde bel çevresinin büyüklüğünün sağlık açısından doğurduğu risklere yönelik BKİ değerleri verilmektedir. Buna göre tek başına bel çevresi kadınlarda 80 santimetre, erkeklerde ise 94 santimetre ve üzerindeki değerlerin hastalık riski ile

ilişkilendirildiği görülmektedir (WHO, 2008).

Tablo 2.5:19 Yaş üstü yetişkinlerde bel çevresi ölçümüne göre hastalık riski.

Cinsiyet	Risk (BKİ>25)	Yüksek Risk (BKİ>30)
Kadın	>94	>102
Erkek	>80	>88

Kaynak: WHO, 2008. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Report of a World Health Organization, Expert Consultation, 8–11 December 2008, Geneva.

2.5.4. Kalça Çevresi

Kalça çevresinin ölçümü de, daha çok yağ toplanma tipine yönelik bilgi vermekte, bununla beraber toplam vücut yağının tahmininde kullanılan verilerden biridir (Lukaski, 1987). Kalça çevresinin ölçümü ayakta bulunulduğu durumda trokanter majorisler üzerinden en geniş çap olarak tespit edilmelidir. Kalça çevresinin büyüklüğünün yağ kütlesi açısından ilişkisine bakıldığında bu değer intraabdominal yağ kütlesinden daha ziyade subkutan yağ kütlesi ile çok daha yakın ilişki içerisinde olduğu ifade edilmektedir. Kalça çevresinin bireylere göre değişen pelvis boyutu, gluteal kas kütlesi ve yağ miktarı etkilendiği ifade edilmektedir (Brörntorp, 2002).

2.5.5. Bel-Kalça Oranı

Bel ve kalça çevresinin ölçümü sonrasında elde edilen bel/kalça çevresi oranı bir diğer obezite göstergelerinden biri olarak kullanılmaktadır. Kalça çevresi birey ayakta olduğu esnada yandan bakılarak en geniş çevresinden ölçülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (2008)'e göre bahse konu oranın kadınlarda 0.85'in, erkeklerde ise 0.90'ın altında olması önemlidir. Zira bu değerlerin üstünde çok Yüksek düzeyde metabolic komplikasyon riski bulunmaktadır (WHO, 2008).

Tablo 2.6: Yetişkinlerde bel çevresi ve bel-kalça oranı ölçümüne göre hastalık riski.

Gösterge	Kesişim Noktaları	Metabolik Komplikasyon Riski
Bel Çevresi	>94 cm (E); >80 cm (K)	Yüksek
Bel Çevresi	>102 cm (E); >88 cm (K)	Çok Yüksek
Bel-Kalça Oranı	0.90 (E); 0.85 (K)	Çok Yüksek
E: Erkek, K: Kadın		

Kaynak: WHO, 2008. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Report of a World Health Organization, Expert Consultation, 8–11 December 2008, Geneva.

DSÖ, bel/kalça oranının erkekler için 1.0'den, kadınlar için ise 0.85'den fazla olması durumunda android tipinde aşırı obezite olduğunun kabul edilmesini vurgulamaktadır. Bahse konu dağılımın tespiti kapsamında bel/kalça oranı kullanılsa da tek başına karın bölgesinde, bel çevresindeki yağ dağılımının sağlık riski açısından kayda değer bir gösterge olmadığını söylemektedir. Vücuttaki yağın karın bölgesi ve iç organlarda toplanması insülin direnci sorununa neden olmaktadır. İnsülin direnci ise aşırı obeziteyle beraber sebep olduğu Tip II Diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter rahatsızlıklarının arasında mevcut olan ilişkiyi açıklayan en temel faktör olarak öne çıkmaktadır (TÜBER, 2015).

2.6. Obezitenin Tedavisi

Obezite tedavisinde kilonun normal seviyeye getirilmesi çoğu zaman gerçekçi olmayabilmektedir. Bu nedenle nihai hedef normal kiloya ulaşmaktan ziyade kademeli kilo kaybı ve bir takım değerlerde iyileşmenin sağlanması hedeflenmelidir. Tedavilerin uzun vadede bu bakış açısı ile yapılması daha iyi ve sağlıklı sonuçların alınmasını sağlayacaktır. Bu bağlamda Tablo 2.8'de gösterilen hedeflerin elde edilmeye çalışılması önerilmektedir (WHO, 2000).

Obezite tedavisi uzun süre ve gayret gerektiren, oldukça pahalı ve güç bir tedavidir. Bundan dolayı ilk olarak obeziteden korunmak ve uzak durmaya çalışmak çok önemlidir. Vücut ağırlığında 6 aylık bir süreçte %10 oranında kaydedilecek bir azalma, obezitenin sebebiyet verdiği sağlık sorunlarının engellenmesi bakımından önemli faydalar

getirmektedir. Obezite tedavisi bağlamında istifade edilen metotlar 5 başlık altında yürütülmektedir. Bahse konu metotlar; davranış değişikliği tedavisi, diyet tedavisi, egzersiz tedavisi, cerrahi tedavi ve farmakolojik tedavi olarak sıralanabilir (Akbulut vd., 2007).

Tablo 2.7:Uzun dönemde obezite tedavisinin hedefleri.

Kriter	Tedavi Başarısı
Fazla kilolarda azalma	5-6 kg veya vücut ağırlığında %10 azalma
BKİ'nin korunması	<23 kg/m ²
Kan basıncı	Herhangi bir azalma
Kandaki glikoz	Herhangi bir azalma
Glisemik kontrol (HbA _{1c})	Herhangi bir iyileşme
Diğer risk faktörleri (Hemoglobin A _{1c})	Herhangi bir iyileşme

Kaynak: WHO, 2000. Redifining obesity and its treatment, The Asia-Pacific Perspective, World Health Organization, International Obesity Task Force.

Fiziki aktiviteleri artırmakla beraber sağlıklı beslenme tavsiyelerine riayet etme konusunda zorluk yaşamakta olan bireylerde uyumu artırma amacıyla davranış tedavilerinin kullanılması tavsiye edilmektedir. Vücut ağırlığı kontrolü bağlamında davranış değişikliği tedavisi, gereğinden çok ağırlık kazanımını tetikleyen fiziki aktivite ve beslenmeye ilişkin olumsuz davranışların olumlu yöne evrilmesini, olumlu davranışların da pekiştirilerek hayat biçimi haline gelmesini amaç edinen bir tedavi yöntemidir (Adachi, 2005).

Davranış değişikliği kapsamında izlenen program, kendini izleme, uyarıcıların kontrolünü yapma, kendini ödüllendirme tekniği olarak üç bileşenden oluşmaktadır. Bahse konu bileşenler, düzenli yaşam biçimi ve öğün yemeğine ilişkin davranış değişikliği kazandırmayı, yenilenlerin miktarını düşürmeyi, aşırı yeme isteğini ortadan kaldırmayı hedeflemektedir (Adachi, 2005; Foster vd., 2005).

Obezitenin tedavisi için önerilen düşük enerjili bir diyet düşük yağ (<% 30), yüksek karbonhidrat (yaklaşık günlük enerji alımının % 55'i), yüksek protein (günlük enerji alımının % 25'ine kadar) ve yüksek liflerden (25 g/gün) oluşturulması gerekir. Yüksek karbonhidratlı, az yağlı ve enerji açısından yeterli bir diyet genellikle sağlık kuruluşları ve sağlık otoriteleri tarafından kilo yönetimi için önerilmektedir (Hainer, 2004).

Fiziksel aktivite obezitenin tedavisinde kullanılan önemli ve kayda değer sonuçlar

alınmasını sağlayan bir yöntemdir. Diyet ile beraber yürütülen egzersiz programı vücudun yağ haricindeki kas kütlesinin korunmasını ve yağ dokusundaki kayıpların artmasını ve bazal metabolik hızı arttırması sebebiyle önem arz etmektedir (Akbulut vd., 2007).

Obezitenin yönetimi için mevcut stratejiler diyet ve egzersize bağlı değişiklikleri ve davranış değişikliğini içermektedir. Sadece diyet ve egzersiz stratejileri, kısa vadede başarılı olmasına rağmen, hastaların çoğunluğu için uzun vadede sürdürülmesi zordur. Kilonun geri kazanılması nedeniyle, bu tür kilo kaybı girişimlerinin obezite ile ilişkili hastalık yükünü önemli ölçüde azalttığı gösterilmemiştir (Kramer, 1989).

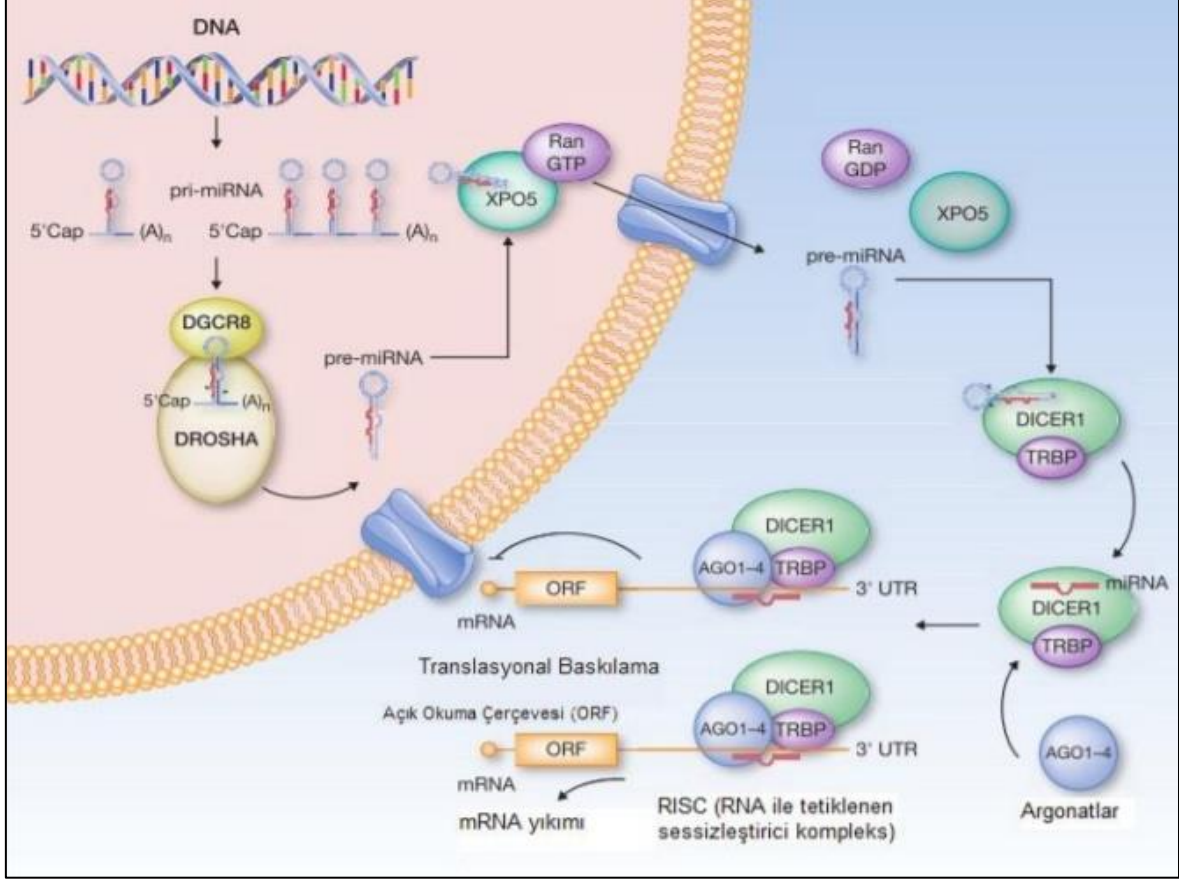
Obezitenin tedavisinde kullanılan yöntemlerden biri de ilaç tedavisidir. Anti-obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar iki sınıfa ayrılmaktadır. Bunlardan ilki merkezi sinir sistemi üzerine etki ederek iştahı düzenleyen ilaçlardır. İkincisi ise gastrointestinal sistem üzerinde etkili olarak absorpsiyonun azalmasını sağlayan ilaçlardır (WHO, 2000). Diğer bir ilaç türü ise endokannabinoid sistemi inhibitörü olarak görev yapan ilaçlardır (Carter vd., 2012).

Bariatrik cerrahi, morbid obezite tedavisinde kilo kaybı sağlamak, sağlık risklerini azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek açısından en etkili tedavi yöntemidir. BKİ 40.0 kg / m² üzerinde olan ya da BKİ 35.0 ve 39.9 kg / m² arasında olan ve komorbiditeleri olan hastalar için göz önüne alınmalıdır (Hainer vd., 2004). Obezite cerrahisi, hastaları ameliyat öncesi değerlendirme imkânı bulunan ve tanı, teşhis, tedavi ve uzun süreli izleme konusunda kapsamlı bir yaklaşım sunan merkezlerde yapılmalıdır. Bariatrik cerrahi, en az 6-12 aydır uzman bir merkezde yürütülen kapsamlı bir kilo yönetimi programında kilo veremeyen ve iskelet ve gelişim olgunluğuna ulaşan ağır obez ergenlerde uygulanması mümkündür (Fried vd., 2007).

2.3.4. miRNA ve Obezite İlişkisi

MicroRNA'lar (miRNA'lar), klinik olarak önemli kodlamayan RNA aileleridir ve 1998'de Fire ve arkadaşları (1998) tarafından RNA-Interference-RNAi yolunun keşfedilmesinden bu yana, neredeyse yirmi yıldır bilim insanları tarafından araştırılmaktadır. Yapısal olarak, sitoplazma içinde, her miRNA, çift yönlü uçlardan birinde aktif (olgun) 19-22 nükleotit uzunluğunda miRNA dizisini içeren, çift yönlü içine kendinden katlanmış olan tek bir RNA zincirinden meydana gelmektedir (Ambros , 2001). miRNA'ların genom üzerinde protein kodlayan ekzon ya da intron bölgeleri ve protein kodlamayan bölgelerde var olan

RNA genlerinden transkripsiyonu sağlanmakta olup, ancak proteine translasyonu olmayan, işlevsel RNA molekülleridirler (Shenouda vd., 2009).



Şekil 2.6: miRNA biyogenezi.

Kaynak: Melo, S. A., & Kalluri, R. 2012. Molecular pathways: microRNAs as cancer therapeutics. Clinical cancer research, 18(16), 4234-4239.

Pri-miRNA adı verilen primer transkriptler işlenerek, ilk olarak pre-miRNA adı verilen kısa sap-ilmik yapısına, müteakiben de işlevsel miRNA formuna evrilirler. İnsan genomunda miRNA'ları kodlayan yüksek seviyede muhafaza edilmiş yüzlerce gen bölgesi tespit edilmiştir. Günümüzde insanlarda 2600'den fazla doğrulanmış miRNA mevcuttur (Ayers ve Scerri, 2018). Olgun miRNA'lar hedef genlerde ekspresyonu azaltmakta, böylece protein sentezi düzenlenmesine iştirak ederler. miRNA'ların kendi nükleotid dizilerine komplementer hedef olan genlerin mRNA'ları ile bağlanabilme özelliği bulunmaktadır. miRNA, RISC ile kompleks meydana getirir, baz çiftleşme özelliğiyle miRNA'ya bağlanır, müteakiben de protein translasyonunun inhibisyonuna ve/veya mRNA'nın yıkımına sebep olur (Şekil 2.2)(Shenouda vd., 2009).

miRNA, hedef miRNA'nın 3' UTR (untranslated region) ucunda mevcut olan ve translasyona maruz kalmayan bölgeye ya da hedef miRNA'nın ORF (open reading frame) bölgesine bağlanır. Bağlanma pozisyonu miRNA kompleksinin miRNA'ya ne şekilde komplementer olduğuna göre değişmektedir. 3' UTR bölgesine bağlanma eksik ya da kusurlu, eksik komplementerliği içerir ve böylece translasyonun baskılanmasıyla neticelenir. ORF bölgesine bağlanmaysa tam ve kusursuz, tam komplementerliği ifade eder ve Argonaute2 (Ago2) tarafından miRNA'nın yıkımıyla neticelenir (Sun vd, 2010). Diğer taraftan, miRNA'ların her birinin birden çok miRNA'nın ekspresyonunu düzenleyebildiği ve miRNA'ların her birinin de birden çok miRNA tarafından hedeflenebildiği gözlenmektedir (Pillai, 2005).

miRNA'lar tarafından yapılan düzenleyici işlev, geniş bir fizyolojik işlem yelpazesi içinde gen aktivitesinin düzenlemesi üzerinde bir başka etki ortaya çıkarmaktadır. Sonuç olarak, miRNA'ların insanlarda hastalık patogeneğinde, ilerlemesinde ve/veya inhibisyonunda etkileri olduğuna vurgu yapılmaktadır (Grunweller ve Hartmann, 2005: 3143). Ek olarak, insanlarda bugüne kadar belirlenen 2600'den fazla miRNA'dan bireysel bir miRNA'nın veya bütün bir miRNA ağının düzensiz ekspresyonunun hastalık patogeneğine ve/veya ilerlemesine katkıda bulunabileceği gen düzenleyici işlemlerin altında yatan karmaşıklığı göstermektedir (Ayers ve Scerri, 2018).

Gen-miRNA-diyet etkileşimi, miRNA'nın obezite ile ilişkili kanserlerde tedavi maksatlı kullanma konusunda umut verici bir hedef haline gelmesini sağlamaktadır. Prostat kanseri hücre hatlarında yapılan bir araştırmada bir tümör supresör gen olan ADP-Ribosilazini-Hydrolase (ARH1)'in, genistein (izofavon) tarafından miR-221 ve miR-222'in düzenlenmesi ile kontrol altına alınabildiğini göstermiştir (Chen vd., 2011). Curcumin kolorektal kanserde miR-21, istila ve metastazı inhibe ettiği tespit edilmiştir (Mudduluru vd., 2011). Kurkumin ayrıca miR33b'nin regülasyonu yoluyla mide kanseri hücre hatlarının apoptozunu da indükler (Sun vd., 2016). Yağ dokusu hücrelerinde aktif bir şekilde eksprese olan bir miRNA olan miR-27a, karaciğer kanserinin çoğalmasını tetiklemektedir (Sun vd., 2015). Gen-diyet-obezite ve kanser arasındaki etkileşimin birçok kanıtı mevcuttur. Bununla birlikte, obezite bağlantılı kolorektal kanserde miRNA ile etkileşimli iletişim üzerine birçok araştırma yapıldığı görülmektedir. Bu araştırmalarda, obez hastalardaki potansiyel olarak yaşamı tehdit eden sonuçları tedavi etmek ve/veya

tehdit edici sonuçlarını hafifletmek için yeni stratejiler geliştirildiği de bilinmektedir.

miRNA'nın lipid metabolizmasının düzenlenmesinde yer almasının ilk endikasyonları, 2006 yılına kadar uzanmaktadır. Esau ve arkadaşları (2006) tarafından yapılan çalışmada, miR-122 artışının lipid metabolitlerinde bir düşüşle birlikte artan plazma kolesterol seviyelerine yol açtığı ortaya konmuştur. Ayrıca, Takanabe ve arkadaşları (2008) tarafından yapılan bir çalışmada, miRNA ekspresyonundaki düzensizliğinin obezite ile doğrudan ilişkili olduğunun tanımlanması tanımlamak için önemli bir bulgu olmuştur. Yine başka bir çalışmada, miR-143'ün, yüksek yağlı diyetle tabi tutulan farelerin mezenterik yağ dokularında artış olduğu ve ayrıca, plazma leptin seviyelerinde artış olduğu tespit edilmiştir. miRNA ekspresyonundaki düzensizlikler ve obezite arasındaki bağlantıyı onaylayan Xie ve arkadaşlarının çalışmalarında (2009) diyet uygulanan obez farelerden türetilen adipositler ve preadiposit 3T3-L1 hücrelerinin adipogenezinde miR-103 ve miR-143'ün etkili olduğu gösterilmiştir.

Yağ dokusu, ekzozomal miRNA'ların ana kaynaklarından biridir ve bu nedenle obezite ile yakından ilişkilidir. Adipoz dokusunda görülen miRNA'lardan biri, başlangıçta adipogenik ve lipojenik yolların negatif regülatörü olarak önerilen miR-27a'dır (Kim vd., 2010; Kajimoto vd., 2006). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, miR27a'nın obezite ile ilişkisinin olduğuna yönelik bulgular artmaktadır. Örneğin, yağ dokularındaki miR-27a'nın, lipid metabolizmasını ve insülin duyarlılığını modüle eden bir transkripsiyon faktörü olan peroksizom proliferatör aktifleştirici reseptörün γ (PPAR γ) negatif regülatörü olarak görev yaptığı gösterilmiştir (Kim vd., 2010). Yapılan diğer bir çalışmada da aynı şekilde, miR-27a'nın, sistemik insülin duyarlılığının ana modülatörü olan PPAR γ 'ı negatif olarak etkilediği ifade edilmektedir (Kellish ve Arya, 2018). miR-27a'nın, yağ dokusu ile iskelet kası arasında geçiş yapabildiği ve bunun da insülin toleransını artırma üzerindeki etkisi olduğu ifade edilmektedir. PPAR γ 'nin miR-27a tarafından negatif regülasyonu tespit edilmiş ve adiposit türevi miR-27a, PPAR γ 'yi negatif olarak düzenlemekte ve iskelet kası içindeki insülin direncine katkıda bulunmaktadır (Kim vd., 2010; Kajimoto vd., 2006). Bu bağlantının kurulmasına yönelik ilk kritik bağlantı, miR-27a'nın yağ dokusundan iskelet kasına taşınması ve bu nedenle miR-27a'nın serumda saptanmasıdır. Mikrodizin analizi, daha önce tanımlanmış olan serum miR-27a düzeylerinin, obez ve obez ilişkili T2DM hastalarında açlık glikoz düzeyi ile pozitif bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

(Villard vd., 2015). Ayrıca erişkinlerde serum miR-27a düzeyleri ile BKİ arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Nunez-Lopez vd. 2016).

Yao ve arkadaşları (2017) adipoz dokusunda makrofaj aktivasyonunun düzenlenme mekanizmasını göstermek amacıyla, PPAR γ 'yi bloke ederek, M1 makrofaj polarizasyonunu aktive eden adipogenik miR-27a'nın rolünü incelemiştir. Çalışmada obez fare modeli ve miR-27a aşırı ekspresyonu vegen susturumu (gene knock-down) yapılmış fare modeli oluşturulmuş ve ilgili biyokimyasal indeks incelenmiştir. Raw264.7 ve 3T3-L1, yerel enflamasyonun mikro çevresini taklit etmek için kültürlenmiştir. Makrofaj infiltrasyonu gözlenmiş, serum ve yağ dokusunda miR-27a ve sitokin düzeyleri ölçülmüştür. Makrofaj polarizasyon belirteçleri ve insülin veya enflamatuvar sinyal yollarında protein ekspresyonu gözlenmiştir. Bozulmuş glikoz toleransı ve insülin toleransı, yüksek yağ diyetine miR-27a aşırı ekspresyon uygulanmış farelerde 4, 8 ve 12'nci haftalarda gözlenmiştir. Aynı zamanda, adipoz dokuda M1 sitokinleri ve M1 makrofajlarının artışıyla birlikte, serumda miR-27a zamana bağlı bir şekilde arttırılmıştır. Araştırmacılar çalışma sonucunda miR27a'nın, obeziteye bağlı insülin direnci için zaman içerisinde yüksek yağ diyetinde insülin duyarlılığının baskılayıcı düzenleyicisi ve proinflatizasyonun aktivatörü olabileceğini tespit etmişlerdir. Sonuç olarak miR-27a'nın obezitede inflamasyon ve insülin direnci için yeni bir müdahale imkanı sağladığı araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır (Yao vd., 2017).

Chen ve arkadaşları (2018) yapmış oldukları çalışmada HCC (Hepatocellular carcinoma) metastazını teşvik eden obezite ile ilişkili miR-27a artışının etkisini incelemiştir. miR-27a artışının, HCC hücrelerinde göçü ve istilayı arttırdığını, obez fare modelinde metastaz düşümlerinin sayısını arttırdığını saptamışlardır. HCC hücrelerinde ve dokularında aşırı eksprese edilmiş gizli kıvrılma ile ilişkili protein 1'in yüksek seviyeli miR-27a'nın indüklediği β -katenin ve matris metaloproteinaz-7'nin artışını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca, yüksek yağ grubunda yüksek β -katenin seviyesine bağlı olarak, E-cadherin ekspresyonunun azaldığı ve vimentin ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda Chen ve arkadaşları (2018) hücre dışı miR-27a'nın HCC'de bir pro-metastatik faktör olarak kritik rolünü ortaya koymuş ve obezite ile ilişkili miR-27a'nın yukarı regülasyonunun, Wnt / p-kateninin protein 1 sinyallemesini baskılayarak HCC metastazını aktif hale getirdiğini kanıtlamıştır (Chen vd., 2018).

Ciccacci ve arkadaşları (2014) miRNA genlerindeki polimorfizmlerin, diyabetik polinoröpati (DPN) ve kardiyovasküler otonomik nöropati (CAN)'ye duyarlılığını incelemeyi amaçladıkları çalışmada, miR128a ve miR146a polimorfizmlerinin DPN duyarlılığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan, miR146a ve miR27a polimorfizmlerinin ise CAN duyarlılığı ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu araştırma, miRNA genlerindeki mutasyonların diyabetik nöropati duyarlılığı üzerinde etkili olabileceğini gösteren ilk çalışma özelliğindedir (Ciccacci vd., 2014).

Yang ve arkadaşları (2015) miRNA'ların lipid metabolizma üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmada miRNA'ların ekspresyonunun, epigenetik ve transkripsiyonel regülasyonunu araştırmışlardır. Araştırmacılar tarafından miR122, miR-33/33n, miR378/378n, miR27a/b, miR-21 ve miR-34a'nın lipoprotein ve lipid metabolizması üzerinde anahtar role sahip olduğu belirlenmiştir (Yang vd., 2015).

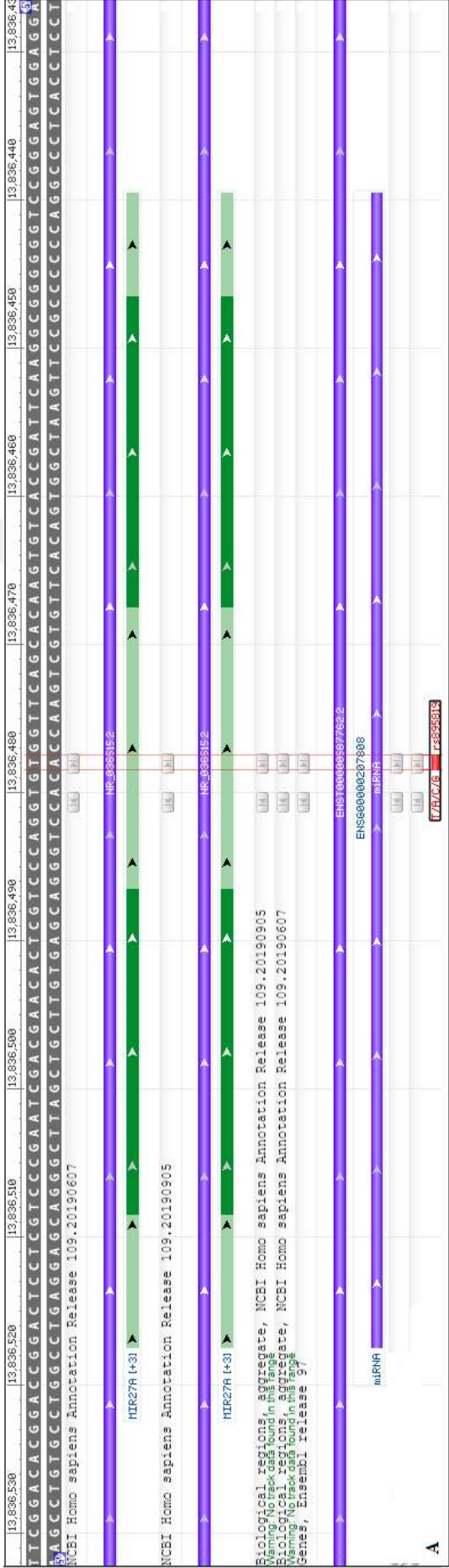
Costantino ve arkadaşları tarafından (2016) diyabetik kalp hastalığında miRNA'ların hiperglisemik belleğe etkisinin incelendiği çalışmada diyabetik kalp hastalığına sahip örneklerde, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında 1008 toplam miRNA'nın 316'sında aykırılık gözlenmiştir. Çalışma sonucunda glisemik kontrolün, diyabetik kalp hastalarında, hipergliseminin neden olduğu miRNA görünümündeki değişiklikleri kurtaramadığı belirlenmiştir. Araştırmacılar tarafından bu bulguların, kan şekeri seviyelerinin normalleşmesine rağmen diyabetik kardiyomiyopatinin neden ilerlediğini anlamak için yeni bilgiler sağlayacağı vurgulanmıştır (Costantino vd., 2016).

Barragan ve arkadaşları (2016) yaşlı populasyonda miR27a (rs895819 A>G) geninde fonksiyonel bir mutasyon ile alkol tüketimi arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Bu kapsamda 67 ± 7 yaş aralığında 1007 kadın ve erkek bireyin katılımı ile araştırma yapmışlardır. Araştırmada anket uygulanarak alkol tüketimi ölçülmüş ve kan örnekleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda miR27a mutasyonu ile toplam alkol alımı arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca, miR27a öncesi polimorfizmi ile yüksek alkol alımı riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Tablo 2.8:miRNA ve Obezite ilişkisine yönelik araştırmalar.

Yazar	Yıl	Çalışılan Konu	miRNA	Sonuç
Ciccacci ve arkadaşları	2014	Tip 2 diyabette nöropati duyarlılığı	miR-146a, miR-128a ve miR-27a	miR-128a ve miR-146a SNP (single nucleotide polymorphism)'lerin DPN duyarlılığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan, miR-146a ve miR-27a SNP'lerinin ise CAN duyarlılığı ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır.
Yang ve Arkadaşları	2015	Lipid metabolizma	miR27a/b, miR-33/33n, miR122,miR378/378n, miR-21 ve miR-34a	miRNA'ların lipoprotein ve lipid metabolizması üzerinde anahtar role sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Dolaşımdaki hücre dışı miRNA'ların hücre içi iletişimde biyolojik olarak aktif olabileceği vurgulanmıştır
Costantino ve arkadaşları	2016	Hiperglisemik hafıza	miR-320b, miR-214, miR-34a, miR-125b, miR-378, miR-150, miR-29b, miR30a, miR-1, miR-199a, miR-133a, miR-125b, miR-221, miR-212, miR-199a, miR-29a, miR30a, miR-212, miR-125b, miR-146a, miR-34a, miR-210, miR-19b, miR27a, miR-499, miR-155), miR-423, miR-199a.	Glisemik kontrolün, diyabetik kalp hastalarında, hipergliseminin neden olduğu miRNA görünümündeki değişiklikleri kurtaramadığı tespit edilmiştir.
Yao ve arkadaşları	2017	Adipoz dokusunda makrofaj aktivasyonunun düzenlenme mekanizması	miR-27a	miR-27a'nın, obeziteye bağlı insülin direnci için zaman içerisinde yüksek yağ diyetinde insülin duyarlılığının baskılayıcı düzenleyicisi ve proinflatizasyonun aktivatörü olabileceği tespit edilmiştir.
Jones ve arkadaşları	2017	Obezitede insülin direnci	miR-122, miR-192, miR-378a, miR-28-5p, miR-374b, miR-32, miR-144-5p, miR-34a,ve miR-	Hücre dışı miRNA'ların obezitenin insülin dirençli fenotiplerindeki rolü tespit edilmiş ve daha önce

Yazar	Yıl	Çalışılan Konu	miRNA	Sonuç
			532-5p, miR-378a,	obezite ile ilişkili olmayan aday miRNA'ları tanımlanmıştır.
Zhang ve arkadaşları	2018	3T3-L1 Preadipositler	miR-27a	PPAR γ agonistlerinin, miR27a aşırı ekspresyonunun aracılık ettiği, NF-KB yolunun aktivasyonunu tersine çevirebileceği ve fagositozu ve adipoz prekürsör hücrelerinin göçünü azaltabildiği tespit edilmiştir.
Chen ve arkadaşları	2018	HCC (Hepatocellular carcinoma) metastazını teşvik eden obezite	miR-27a	Hücre dışı miR27a'nın HCC'de bir pro-metastatik faktör olarak kritik rolü ortaya koyulmuş ve obezite ile ilişkili miR27a'nın yukarı regülasyonunun, Wnt/p-kateninin protein 1 sinyallemesini baskılayarak HCC metastazını aktif hale getirdiği kanıtlanmıştır



CTGAGGAGCAGGGCTTAGCTGCTTGTGAGCAGGGTCCACACCAAGTCGTGTTTACAGTGGCTAAGTTCGCCCCCAG

rs895819

Şekil 2.8 : A) miR27a geninin kromozomal koordinati, B) rs895819 mutasyonunun lokalizasyonu

Zhang ve arkadaşları (2018) miR27a transfekte edilmiş 3T3-L1 preadipositlerinde makrofaj yüzey antijeni, fagositoz ve göç kabiliyetini incelemeyi amaçladıkları çalışmada;3T3-L1 preadipositlerinin miR27a transfeksiyonu ile hücrelerde fagositoz ve göçözelliklerinde artış olduğu ve MHC eksprese eden hücre sayısında kontrollere kıyasla artışı olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışma sonucunda, PPAR γ agonistlerinin, miR27a aşırı ekspresyonunun aracılık ettiği, NF-KB yolunun aktivasyonunu tersine çevirebileceği ve fagositozu ve adipoz prekürsör hücrelerinin göçünü azaltabildiği tespit edilmiştir.



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer

Bu araştırma; Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalına başvuran ve morbid obezite tanısı olan hastalarla oluşturulan 57 kişilik hasta grubu ve yine Genel Cerrahi Anabilim Dalına başvuran ancak morbid obezite tanısı almamış 55 kişilik sağlıklı kontrol grubu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastaların ayrıntılı muayeneleri yapılarak, katılımcıların izni ve bilgisi dahilinde, çalışmada rutin tetkikler için alınan kanlardan arta kalan kısım DNA izolasyonu için kullanılmıştır. Morbid obez hastalar ve kontrol grubundaki bireylerin çalışmaya dâhiledilmekriterleri Tablo 3.1’de verilmiştir. Bu çalışma için, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 05/06/2018 tarih 2018-11/97 numarası ile onay alınmıştır. Çalışmanın tamamı Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarında yapılmıştır.

Tablo 3.1:Hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin araştırmaya dahil edilme kriterleri.

Gönüllülerin niteliği	☐ Sağlam ☒ Hasta (Morbid Obezite tanılı)
Çalışma grubu (gönüllülerin sayısı)	57
Kontrol grubu sayısı	55
Araştırmaya dâhil edilme kriterleri	Hasta grubu: Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında Morbid obezite tanısı almış hastalar. Kontrol grubu: Sağlıklı gönüllüler (Morbid obez olmayanlar).

3.2. Yöntem

3.2.1. Genomik DNA İzolasyonu

Çalışma grubundaki bireylerden EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik Asit) içeren tüplere alınan kan örnekleri, çalışma yapılncaya kadar buzdolabında +4°C’de saklandı. Bu kan örneklerinden 200 µl alınarak **High Pure PCR Template Preparation Kit (Lot: 11796828001)** ile hasta ve kontrol gruplarının DNA’ları elde edildi.

DNA İzolasyonu Öncesi ve Sonrası Kullanılan Cihazlar:

1. PZR Cihazı (İsviçre, Roche LightCycler 480)(Şekil 3.1)
2. Buzdolabı (Almanya,Siemens)
3. -80 Derin Dondurucu (ABD,Thermo Scientific)
4. Mikrosantrifüj (ABD,Beckman Coulter,Microfuge 20R)
5. Etüv (Almanya, Memmert, Beschickung-Loading IN-110)
6. Otoklav (Amanya,Systec)
7. Isıtıcı ve Karıştırıcı Blok (BIOER, MB-102)

DNA İzolasyonu İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler:

1. High Pure PCR Template Preparation Kit
2. Proteinaz K
3. İzopropanol (lot: 11796828001)
4. Binding Buffer-Bağlayıcı Tampon (lot: 11796828001)
5. İnhibitör Removal Buffer- İnhibitör Temizleme Tamponu(lot: 11796828001)
6. Wash Buffer – Yıkama Tamponu (lot:11796828001)
7. Elution Buffer– Ayırma Tamponu (lot: BW 017K14012)



Şekil 3.1:Roche LightCycler 480 Sistemi.

DNA İzolasyonunda Uygulanan Protokol:

1. EDTA'lı tüpler homojen hale gelmesi için vortekslendi.
2. EDTA'lı tüplerden 200 µl kan eppendorf tüplere aktarıldı.
3. Üzerine 40 µl proteinaz K ile 200 µl Binding Buffer her bir tüpe eklenir. Eppendorf tüpler 70 C⁰ 'de 10 dakika çalkalanarak inkübe edildi.
4. 100 µl izopropanol solüsyonu eklenerek 8000 g'de santrifüj edildi.
5. Üzerine 200 µl inhibitör removal Buffer eklenip 8000 g'de santrifüj edildi.
6. 8.000 g'de 1 dakika boyunca filtreli tüpler santrifüje edilir. Filtreler, receiver tüplerinden çıkarılır. Filtreler tekrar receiver tüplerine yerleştirildi.
7. Filtrelerin üzerine 500 µl Wash Buffer I eklenir ve 8.000 g'de 1 dakika santrifüj edilir. Tekrar filtreler, receiver tüplerinden çıkarılır. Filtreler tekrar receiver tüplerine yerleştirildi.
8. Filtrelerin üzerine 500 µl Wash Buffer II eklenir ve 13.000 g'de 3 dakika boyunca filtreli tüpler santrifüj edilir ve receiver tüpleri boşaltılarak filtreler eppendorf tüplerine alındı.
9. Elution Buffer her örnek için 200 µl olmak üzere filtrelerin üzerine bırakılır. 13.000 g'de 1 dakika santrifüj edildi.
10. Eppendorf tüplerine hasta ve kontrol grubu protokolleri yazılarak DNA izolasyonu aşaması bitirildi.
11. PCR işlemi yapılana kadar buzdolabında -20°'de saklanır.

3.2.2. DNA'nın Kalitatif Tayini

Bu çalışmada DNA'nın kalite ölçümü için Jenway Genova cihazı kullanıldı. Cihaz açılışında öncelikle DNA analiz kısmı seçildi, ardından dalga boyu (260/280) seçildi, Güvenli bir ölçüm için saf su ile kör bakıldı. DNA dan 2 mikrolitre pipet ile alındı, cihazın

sensor kısmına eklenip. DNA'nın kalitesine bakıldı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2: DNA'nın kalitatif tayini.

3.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) Amplifikasyonu

3.3.1. *miR-27a* Genotipleme Çalışması

miR27a genotipleme işleminde allellik farklılıkları belirlemek için Roche LightCycler 480 sistemi (Roche Diagnostics GmbH Sandhofer Straße 116 D-68305 Mannheim Germany) ve WizPure (-1501 Woolim LionsVally2 Sangdaewon 146-8 Seongnam 13209, Korea) firması tarafından üretilen TaqMan probaları kullanıldı. Primerlerin dizileri; forward, GGCGGAACTTAGCCACTGT, reverse, CAGGGCTTAGCTGCTTGTG. TaqMan assays final reaksiyon volümü 25 µl olacak şekilde planlandı. Her bir örnek için 12.5µl Master mix(Primerler master mix içerisinde bulunuyordu), 1.25 µl probe, 9.25 µl su ve 2 µl DNA (Konstrasyon 50 ng/µL olacak şekilde) kullanıldı. Polimeraz Zincir Reaksiyonu sırasıyla şu basamaklardan oluşmuştur: Başlangıç denatürasyonu 5 dk. ve 1 döngü, denatürasyon 95 C⁰ 'de 10-30 sn ve bağlanma (görüntüleme) aşaması 55-68 C⁰ 'de 10-60 sn. şeklindedir. Denatürasyon ve bağlanma aşaması 30-45 döngü olarak gerçekleştirilmiştir. PZR sonucunda allellik farklılıkları belirlemek için Roche LightCycler 480 sistemi içerisinde bulunan Endpoint Genotyping programı kullanıldı. Hasta ve kontrol örnekleri içerisinde seçilen bir grup çalışma sonuçlarının doğruluğunu kontrol etmek amacı ile iki kez çalışıldı ve çalışma sonuçlarında %100 uyum olduğu belirlendi.

Tablo 3.2: *miR-27a* A / G (rs895819) geni mutasyonunun analizinde kullanılan primerler.

Gen	Spesifik Primerler
<i>miR27a</i> (Forward)	5'- GGCGGAACTTAGCCACTGT-3'
<i>miR27a</i> (Reverse)	5'- CAGGGCTTAGCTGCTTGTG-3'

3.4. İstatistiksel Yöntemler

Veriler IBM SPSS İstatistik Paket Program Versiyon 23.0 ve Openepi 3.01 (www.openepi.com) yazılım programlarına aktarılarak değerlendirildi. Ortalama değerler "aritmetik ortalama±standart sapma" olarak verildi. miR27agen varyantı ile klinik ve demografik özellikler arasındaki farklar Ki-kare, Fisher exact testleri ile belirlenerek, Hardy-Weinberg dengesi incelendi. Risk faktörlerinin belirlenmesi için Olasılıklar Oranı (OR) ve %95 Güven Aralığı (CI) kullanıldı. p değerleri $p<0.05$ anlamlılık seviyesinde kabul edildi. Belirlenen genotip sıklıklarında, Hardy-Weinberg dengesinden yararlanarak hastalarda sapma olup olmadığı; kontrollerde ise uyumlu olup olmadığı Ki-kare (χ^2) testi ile belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışma grupları, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalına başvuran ve Morbid obezite tanısı alan hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan oluşturuldu. Çalışmamız miR27a gen mutasyonunun morbid obezite üzerine etkisini belirlemek için 57 morbid obez ile 55 sağlıklı birey olmak üzere toplamda 112 birey üzerinde gerçekleştirildi. Hasta ve kontrol grubuna ait tanımlayıcı veriler Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1: Morbid Obez hasta grubu ve kontrol grubuna ait tanımlayıcı ve klinik özellikler.

Özellikler	Kontrol Grubu (n:55)(%)	Hasta Grubu (n:57)(%)
Yaş, ortalama $\pm$ SD, yıl	25.76 $\pm$ 4.23	38,91 $\pm$ 12,03
Cinsiyet, Kadın/Erkek, n (%)	27/28 (49,1/50,9)	41/16 (71,9/28,1)
BKI, ortalama $\pm$ SD,	-	47,40 $\pm$ 6,74
Trigliserit, ortalama $\pm$ SD	-	162,94 $\pm$ 91,85
Kolesterol, ortalama $\pm$ SD	-	184,97 $\pm$ 35,20
İnsulin, ortalama $\pm$ SD	-	44,66 $\pm$ 85,61
Glukoz, ortalama $\pm$ SD	-	128,26 $\pm$ 70,30

SD: Standart Sapma, BKİ: Beden Kitle İndeksi

4.1. miR27a rs895819 Mutasyonu Polimeraz Zincir Reaksiyonu Analizleri

miR27a rs895819 mutasyonu Roche Light Cycler 480 sistemi içerisinde bulunan Endpoint Genotyping analiz programı ile analiz edildi. Alellerin floresan ışımları dalga boylarına göre belirlenerek analiz edildi (Şekil 4.1).

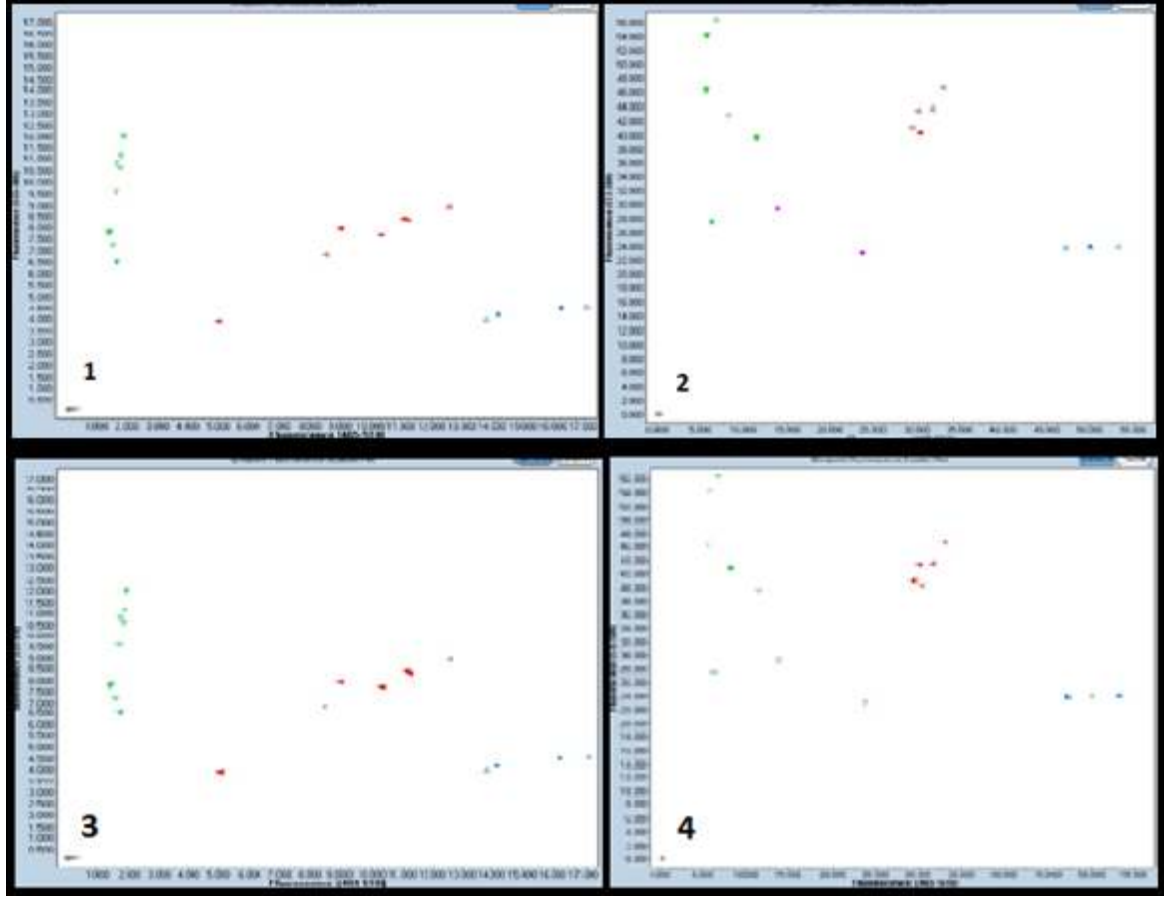
4.2. miR27a rs895819 Mutasyonu Polimeraz Zincir Reaksiyonu Sonuçları

miR27a rs895819 mutasyonunda üç allel açısından değerlendirme yapıldı. Gen bölgesinde AA, AG ve GG genotipleri belirlendi. Hasta ve kontrol grubunda en sık rastlanan genotip GG genotipi (Hasta: %64,93, Kontrol: %59,8) iken en az rastlanan genotipinin ise AA(Hasta: %3,5, Kontrol: %3,6) genotipi olduğu belirlendi. Hasta ve kontrol grubu örneklerinin genotip frekansları arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada iki grup arasında anlamlı bir farkın olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubunda belirlenen A ve G allel frekanslarına göre yapılan karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı belirlendi ($p>0,05$, OR: 0,857(CI: 0,44-1,64)).

Tablo 4.2:Morbid obez hastalarda ve kontrol grubunda miR27a gen mutasyonlarının genotip ve allel frekansları.

Gen	Morbid Obez Hasta n=57 (%)	Kontrol n=55 (%)	X ²	p	OR (CI 95%)
miR27a					
Genotip					
A/A	2 (3,5)	2 (3,6)	0.29	>0.05	0.812 (0.37-1.75)
A/G	18 (31,57)	20 (36,3)			
G/G	37(64,93)	33 (59,8)			
A/A+A/G:G/G	20:37	22:33		>0.05	
A/A:A/G+G/G	2:55	2:53		>0.05	
Alleller					
A	22	24		>0.05	0.857 (0.44-1.64)
G	92	86			

Yaptığımız bu çalışmada; morbid obezitede miR27a gen mutasyonunun analizi PZR ve genotip belirleme yöntemiyle gerçekleştirildi.



■ A alleli ■ AG alleli ■ G alleli

Şekil 4.1:Hasta ve kontrol grubuna ait analiz görüntüleri.

5. TARTIŞMA

Obezite bireyin sahip olduğu kilolar nedeniyle oluşan riskler sonucunda ölümcül problemler meydana getiren ve yaşam süresinin kısılmasına sebep olan bir sağlık problemi olarak tanımlanmaktadır. Beden kütle indeksinin (BKİ)'nin $BKİ > 40 \text{ kg/m}^2$ olması durumunda artık morbid obeziteden bahsedilmektedir (Kasama vd., 2012; Fried vd., 2013). Obezitenin tanımlanmasındaki en kolay yöntem vücut ağırlığının, boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle ortaya çıkan BKİ'nin değerlendirilmesidir (Ogden 2012). Obezitenin oluşumunda yanlış beslenme alışkanlıkları, cinsiyet, yaş, sosyo-ekonomik düzey, hormonal etkenler ve genetik etkenler rol almaktadır (Gürel ve Hisar ve ark., 2018). Obezite ile birlikte morbidite ve mortalitede ciddi bir artış ortaya çıkmaktadır. Obezite prevalansının ve derecesinin artması beraberinde obeziteye bağlı hastalıkların da sıklığının artmasına neden olmaktadır (Kalan ve Yeşil, 2010). Obez bireylerde BKİ oranındaki artışla birlikte hipertansiyon, Tip 2 Diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların görülmesinde bir artış olduğu ifade edilmektedir (Kalan ve Yeşil, 2010). Obezitenin kalıtsal özelliği üzerine yapılmış olan çalışmalarda; birinci derece akrabalarındaki risk düzeyinin toplumdakine göre iki kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Katmarzyk vd., 1999; Lee vd., 1997). Aşırı obez ($BKİ > 45 \text{ kg/m}^2$) bireylerin ailelerinde ise bu riskin 8 kata kadar yükseldiği bildirilmiştir (Katmarzyk vd., 1999). Obezitede ailesel eğilim görülmesinin en önemli nedeni genetik faktörlerdir. Ancak, obezite oluşumunda rol alan genetik faktörler tam olarak belirlenebilmiş değildir. Obezitenin genetik nedenlerinin belirlenebilmesi amacıyla gerçekleştirilen çalışmaların birçoğu yatkınlık genlerindeki polimorfizm veya mutasyon taramalarını konu edinmektedirler. Bu çalışmalarda leptin ve leptin reseptörü, proopiomelanokortin (POMC), melanokortin-4 reseptör (MC4R), ve prokonvertaz 1 enzimini (PC1) kodlayan genler önemli aday genler olarak belirlenmiştir (Semerci, 2004). Tüm bu genlerin yanında, lipoprotein sentezi, revers kolesterol transportu ve insülin sinyalinde RNA ekspresyonunu düzenleyen miRNA'ların adipoz dokunun hacimsel artış süreçlerinde, glukoz ve lipid metabolizmasında rol aldığı belirtilmektedir. Adipositlerde eksprese edilen çeşitli miRNA'ların seviyelerinde obezite gelişimine bağlı olarak değişimler olduğu ifade edilmektedir. Bunun yanında, obezite gelişimi ile ilişkilendirilen miRNA'ları hedefleyen yeni nesil tedavi stratejileri de geliştirilmektedir (Ümmügülüm Can, 2015). Bu nedenle, hem indirekt olarak adiposit farklılaşmasında (Ümmügülüm Can,

2015) hem de lipid metabolizmasında etkili olan (Yang ve ark., 2015) miR27a geni rs895819 mutasyonunun, obezitenin klinik olarak en ağır formu olarak tanımlanan morbid obez bireylerde araştırılması önemlidir.

Obezite ve obeziteyle ilişkili diğer hastalıkların oluşumuna lipid metabolizmasındaki değişimler önemli bir neden olarak değerlendirilmektedir (Mert ve Adaş, 2014). Lipid metabolizmasındaki dislipidemi gibi problemler obezite, metabolik sendrom, diyabet ve yağlı karaciğer hastalığı ile yakından ilişkilidir. Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalarda lipoproteinlerin plazma seviyesi üzerinde etkili olan genlerin ekspresyonlarının düzenlenmesinde rol alan miR21, miR122, miR34a, miR27a/b, miR33 ve miR378 olmak üzere 6 adet miRNA belirlenmiştir (Yang ve ark., 2015). Tip 2 diyabetin yaygın komplikasyonlarından birisi olan diyabetik polinöropatili (DPN) ve kardiyovasküler otonom nöropatili (CAN) hastalar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, miR128a rs11888095 ve miR146a rs2910164 mutasyonlarının DPN yatkınlığına neden olurken, miR27a rs895819 mutasyonunun CAN gelişimine zemin hazırladığı gösterilmiştir (Ciccacci 2014). Diyabetik kalp hastalığında hiperglisemik hafıza üzerinde miRNA'ların etkisini inceleyen bir çalışmada, diyabetli farelerin kalp dokusu örnekleri üzerinde miRNA PCR Array yapılmış ve 1008 adet miRNA'dan 316'sının ekspresyonunda değişimler rapor edilmiştir. miRNA'lar miyokardiyal dokuda apoptotik, hipertrofik, fibrotik, otofaji, oksidatif stres ve kalp yetmezliği etkilerine göre sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada miR27a diyabetik kalp hastalığının gelişmesinde hücrel oksidatif stresin artışında etkili olarak belirlenmiştir (Costantino ve ark., 2016). Oksidan ve anti-oksidan sistemler arasındaki dengenin oksidan sistemler lehine bozulması sonucu lipid peroksidasyonunun organizmada hücrel hasara yol açması şeklinde tanımlanan oksidatif stres, hem obezitenin hem de obez bireylerde sıklıkla ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıkların nedeni olarak gösterilmektedir (Kılıç T., 2010). Başka bir çalışmada Prader–Willi (PW) ve Alström sendromlu (ALMS) obez bireylerde miR27a ekspresyonunda artışlar görüldüğü ortaya konmuştur (Butler ve ark., 2014). Adiposit farklılaşma süreçlerinde adipogenik miRNA'ların rolünü incelemeyi amaçlayan başka bir çalışmada, insan adipoz kökenli mezenkimal kök hücreler ve insan stromal vasküler hücreler Array Expres sistemi aracılığıyla incelenmiştir. Sonuç olarak Shi ve ark., (2016) miR27a, miR15a, miR106b, miR148a ve miR26b ekspresyonlarının adiposit oluşum süreçleriyle doğrudan ilişkili olduğunu belirlemişlerdir (Shi ve ark., 2016). Obezite ile ilişkili insülin direnci üzerinde

adipogenik miR27a'nın etkisinin incelendiği başka bir çalışmada, miR27a'nın insülin direncinin şekillenmesinde baskılayıcı bir rol oynadığı gösterilmiştir (Yao ve ark.,2017). Jones ve ark. Bazı miRNA'ların kan plazma seviyelerindeki artışların direkt ve indirekt olarak obezite ve ilişkili hastalıkların (insülin direnci gibi) ortaya çıkmasına neden olduklarını ifade etmişlerdir (Jones ve ark., 2017).miR27a ekspresyonu ve obezite gelişimini araştıran çalışmaların kesiştiği ortak nokta miR27a'nın obez bireylerin adipoz dokularında semtezenerek salgılandığıdır. Özellikle adipoz doku kaynaklı miR27a'nın iskelet kası hücrelerine insülin girişini engelleyerek insülin direnci oluşturduğu vurgulanmaktadır (Zhang ve ark., 2018). Adipoz dokunun bir enerji deposu olmak dışında dolaşıma birçok peptid kompleman faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organ görevi gördüğü göz önüne alındığında adipoz doku kaynaklı miR27a ve diğer miRNA'ların obezite ile ilişkilerinin araştırılmasının ne denli isabetli bir yaklaşım açısı olduğu ortaya çıkmaktadır. Benzer bir şekilde Zhang ve ark., (2018)'nin çalışmalarında adiposit kaynaklı miR27a'nın obezite gelişiminde etkili mekanizmaların düzenlenmesinde görev aldığı ifade edilmektedir. Zhang ve ark., hipertrofik adipositlerin preadipositler üzerinde makrofaj benzeri özelliklerin gelişimine neden olduğunu ve adipositler içerisinde birikme eğiliminde olan makrofajların da inflamasyon süreçlerinin tetiğinin çekilmesini sağlayarak miR27a ekspresyonunu etkilediğini ifade etmişlerdir (Zhang ve rak., 2018). Bu açıdan bakıldığında miR27a'nın hücrede oksidatif stres süreçleriyle ilişkili genlerin düzenlenmesinde rol aldığı ve obezite gelişimi ile ilgili süreçlerdeki rolünün araştırılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Perez-Campo ve arkadaşları (2017) kolesterol homeostazisinde anahtar role sahip genlerin düzenlenmesinden sorumlu miR27a ve miR133-3p miRNA'larının ailesel hiperkolesterolemi gelişiminde önemli rol oynadıklarını ifad etmişlerdir (Perez-Campo ve ark., 2017). miR27a rs895819 mutasyonu üzerine literatürde yapılmış çalışmalar incelendiğinde genellikle kanser oluşum süreçlerindeki rolü araştırıldığı görülmektedir. Tip 2 diyabetli İranlı hastalarda miR27a mutasyon profilinin incelendiği bir çalışmada rs895819 mutasyonunun tip 2 diyabet gelişimine yatkınlık oluşturduğu ve rs895819 C allelinin tip 2 diyabet için koruyucu bir role sahip olduğu ortaya konmuştur (Ghaedi ve ark., 2016). Ghaedi ve ark.,'nın çalışmasına benzer bir şekilde Li ve ark., (2015) tip 2 diyabetli Çin'li hastalar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada miR27a rs895819 mutasyonunun tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir (Li ve ark.,

2015). Literatür incelendiğinde miR27a ve obezite oluşum süreçlerinin incelendiği klinik bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sonuç olarak, bu çalışma morbid obez hastalarda miR27a rs895819 mutasyonunun incelendiği literatürdeki ilk verileri oluşturmaktadır.



6. SONUÇ

Bu çalışmada miR27a rs895819 mutasyonunun morbid obezite gelişimi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın miR27a gen mutasyonunun morbid obezite üzerindeki etkisini belirlemek için yaş ortalaması $38,91 \pm 12,03$ olan 57 morbid obez ile yaş ortalaması $25,76 \pm 4,23$ olan 55 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplamda 112 birey örneği polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) kullanılarak genotiplendirilmiştir.

Araştırmaya katılan hastaların 41'i (%72) kadın 16'sı (%28) erkek; kontrollerin 27'si (%49) kadın, 28'i (%51) erkektir.

miR27aG>A mutasyonu ile ilgili AA, AG ve GG genotipi sıklıkları sırasıyla, hasta grubunda; % 3,5 , % 31,57 , %64,93 olarak, kontrol grubunda ise; % 3,6 , % 36,3 , % 59,8 olarak bulunmuştur. Allel sıklıkları ise hasta grubunda; A alleli için %19 G alleli için % 81 olarak, kontrol grubunda ise A alleli için %22, G alleli için %78 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, sonuçlarımız morbid obez hastalarda miR27a rs895819 mutasyonunun kontrollere kıyasla anlamlı bir değişiklik göstermediğini ortaya koymuştur ($p > 0.05$). Ancak, morbid obez bireylerden oluşturulan hasta grubunun küçük bir araştırma grubuna ait olması, daha çok araştırma yapılmasını düşündürdü. Literatürdeki araştırmalardan farklı bir hipotezi konu edinen bu araştırmanın, ilk kez yapılmış olması da dikkate alındığında, özgün ve orijinal olabileceğine kanaat getirildi. Sonuçta, miR27a rs895819 mutasyonunun obezite gelişim süreçlerindeki rolüne dair objektif bir sonuca varılabilmesi, ancak, çok sayıda araştırmanın yapılmasıyla mümkündür.

KAYNAKLAR

- Adachi, Y. 2005. Behavior therapy for obesity. *Japan Medical Association Journal*, 48(11), 539-544.
- Adan, R. A., Vanderschuren, L. J., & la Fleur, S. E. 2008. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Trends in Pharmacological Sciences*, 29(4), 208-217.
- Akbulut G.Ç. Özmen M.M. Besler H.T. 2007. Çağın hastalığı obezite. *Bilim ve Teknik Dergisi*. Yeni Ufuklar Eki, 1-15.
- Akman, M., Budak, Ş., & Kendir, M. 2004. Obesity and related health problems: an adult outpatient clinical setting. *Marmara Medical Journal*, 17, 113-20.
- Allison D.B., Kaprio J., Korkeila M., Koskenvuo M., Neale M.C., Hayakawa K. 1996. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Relat Metab Disorder*, 20(6), 501–506.
- Altunkaynak, B. Z., ve Özbek, E. 2006. Obezite: nedenleri ve tedavi seçenekleri. *Van Tıp Dergisi*, 13(4), 138-142.
- Ambros, V. 2001. microRNAs: tiny regulators with great potential, *Cell*, 107, (7), 823-826.
- Arisawa T., Tahara T., Shibata T., Nagasaka M., Nakamura M., Kamiya Y., Fujita H., Hasegawa S., Takagi T., Wang FY., Hirata I., Nakano H., Dig Dis Sci. 2007 Temmuz; 52 (7)
- Arslan, M., 2018. Beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite düzeylerinin analizi: Marmara üniversitesi öğretim üyeleri üzerine bir çalışma. *Dicle Tıp Dergisi*, 45(1), 59-69.
- Aslan, K., Serdar, Z., & Tokullugil, H. A. 2004. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 30(2), 113-118.
- Ayers D. and Scerri, C. 2018. Non-coding RNA influences in dementia, *Non-Coding RNA Research*, 3 (4), 188–194.

- Bakhshi E., Eshraghian M.R., Mohammad K., Foroushani A.R., Zeraati H., Fotouhi A. et al. 2008. Sociodemographic and smoking associated with obesity in adult women in Iran: Results from the National Health Survey. *J Public Health*, 30, 429-35.
- Bakır, G. K., Göktaş, S., & Kumru, B. E. 2018. Obezite ve Kronik Hastalıklar Arasındaki İlişki. *Journal of Current Researches on Health Sector*, 8(2), 397-410.
- Barsh G.S., Farooqi I.S., O'Rahilly S. 2000. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 404 (6778), 644–651.
- Baturay, F. Topuz, C. Ay. A. Gültop, F. 2014. Obezite ve Anestezi, *Okmeydanı Tıp Dergisi* 30(Ek sayı 1), 29-33.
- Bays H.E., González-Campoy J.M., Bray G.A., et al. 2008. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 6, 343-68.
- Behzad H. 2011. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I, *Caspian J Intern Med*. 2(2): 205–212.
- Bell C.G., Walley A.J., Froguel P. 2005. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet*, 6, 221-34.
- Bissels U., Bosio A., Wagner W. 2012. MicroRNAs are shaping the hematopoietic landscape. *Haematologica*, 97, 160-7.
- Bouchard, C.L. 2001. The genetics of human obesity: Recent progress. *Bull Mem Acad R Med Belg* 156(10-12), 455-464,
- Bray G.A. 2004. Medical consequences of obesity. *Journal of Clin Endocrinol Metab*. 89, 2583-2589.
- Bray, G.A. 1989. Classification and Evolution of the Obesity, In: Obesity, Basic Aspects and Clinical Applications, *The Medical Clinics of North America*, 73, 161-184.
- Brörntorp P. 2002. *International Textbook of Obesity Türkçe*, 1. Baskı, And Yayıncılık, İstanbul.

- Calle, E. E. ve Kaaks R. 2004. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms, *Nature Reviews Cancer*, 4 (8), 579–591.
- Carter, R., Mouralidarane, A., Ray, S., Soeda, J., & Oben, J. 2012. Recent advancements in drug treatment of obesity. *Clinical Medicine*, 12(5), 456-460.
- Chen, Y., Zaman, M. S., Deng, G., Majid, S., Saini, S., Liu, J., ... & Dahiya, R. 2011. MicroRNAs 221/222 and genistein-mediated regulation of ARHI tumor suppressor gene in prostate cancer. *Cancer Prevention Research*, 4(1), 76-86.
- Chen, Y., Zhang, F., Zhao, Y., He, K., Zheng, X., Pan, Y., ... & Xie, Y. 2018. Obesity-associated mir-27a upregulation promotes hepatocellular carcinoma metastasis through suppressing sFrP1. *OncoTargets and therapy*, 11, 3281.
- Chen, Y., Zhang, F., Zhao, Y., He, K., Zheng, X., Pan, Y., ... & Xie, Y. (2018). Obesity-associated mir-27a upregulation promotes hepatocellular carcinoma metastasis through suppressing sFrP1. *OncoTargets and therapy*, 11, 3281.
- Chunmei Shi., Fangyan Huang., Xiaohong Gu., Min Zhang., Juan Wen., Xing Wang., Lianghui You., Xianwei Cui., Chenbo Ji and Xirong Guo. (2016) Adipogenic miRNA and Mera-signature miRNAs involved in human adipocyte differentiation and obesity. *Oncotarget*, Vol.7, No.26
- Ciccacci, C., Morganti, R., Di Fusco, D., D'Amato, C., Cacciotti, L., Greco, C., ... & Borgiani, P. 2014. Common polymorphisms in MIR146a, MIR128a and MIR27a genes contribute to neuropathy susceptibility in type 2 diabetes. *Acta diabetologica*, 51(4), 663-671.
- Clement, K., Boutin, P., Froguel, P. 2002. Genetics of obesity. *Am J Pharmacogenomics* 2(3); 177-187.
- Cossrow N, Falkner B. 2004. Race/ethnic issues in obesity and obesity-related comorbidities. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2590-2594.
- Costantino S, Paneni F, Lüscher TF, et al. 2016. MicroRNA profiling unveils hyperglycaemic memory in the diabetic heart. *Eur Heart J*, 37, 572-576.

- Costantino, S., Paneni, F., Lüscher, T. F., & Cosentino, F. 2015. MicroRNA profiling unveils hyperglycaemic memory in the diabetic heart. *European heart journal*, 37(6), 572-576.
- Crujeiras A.B., Díaz-Lagares A., Carreira M.C., Amil M., Casanueva F.F. (2013). Oxidative stress associated to dysfunctional adipose tissue: A potential link between obesity, type 2 diabetes mellitus and breast cancer. *Free Radic Res*, 47, 243-56.
- Çayır, A., Atak, N., & Köse, S. K. 2011. Beslenme ve diyet kliniğine başvuranlarda obezite durumu ve etkili faktörlerin belirlenmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 64(1), 13-19.
- Davis G., Patel J.A., Gagne D.J. 2007. Pulmonary considerations in obesity and the bariatric surgical patient. *Med Clin North Am*, 91, 433–442.
- Dresner A, Laurent D, Marcucci M, et al. 1999. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest*, 103, 253-259.
- Felson D.T., 1988. Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 109:18-24,
- Fire, A. Xu, S. Montgomery, M. K. Kostas, S. A. Driver, S. E. and Mello, C. C. 1998. Potent and specific genetic interference by doublestranded RNA in *caenorhabditis elegans*, *Nature*, 391 (6669), 806–811.
- Foster, G. D., Makris, A. P., & Bailer, B. A. 2005. Behavioral treatment of obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 82(1), 230-235.
- Frey W.C.,& Pilcher J. 2003. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. *Obes Surg* 13, 676–683.
- Fried, M., Hainer, V., Basdevant, A., Buchwald, H., Deitel, M., Finer, N., Greve, J.W., Horber, F., Mathus-Vliegen, E., Scopinaro, N., Steffen, R., Tsigos, C., Weiner, R., Widhalm, K. 2007. Interdisciplinary European guidelines on surgery of severe

obesity. *Obes Surg* 17, 260–270.

Fried, M., Yumuk, V., Oppert, J.M., Scopinaro, N., Torres, A.J., Weiner, R., et al; 2013. European Association for the Study of Obesity; International Federation for the Surgery of Obesity - European Chapter. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts*, 6, 449–68.

GBD. 2015. Obesity and Overweight Prevalence 1980-2015. Global Burden of Disease Collaborative Network Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).

Giskes, K., van Lenthe, F., Avendano- Pabon, M., Brug, J. 2011. A systematic review of enviromental factors and obesogenic dietary intakes among adults: are we getting closer to understanding obesogenicenviroments? *Obes Rev*, 12, 95-106.

Gregory, R.I. and Shiekhattar, R. (2005). MicroRNA biogenesis and cancer. *Cancer Res.* 65, 3509–3512.

Grunweller A. and Hartmann, R. 2005. RNA interference as a genespecific approach for molecular medicine, *Current Medicinal Chemistry*, 12,(26), 3143-3161.

Guyton, A.C., Hall, J.E. 2001. *Textbook of Medical Physiology*. İstanbul, Nobel Kitapevi, 797-800.

Gürel, A. N.,& Hisar, F. 2018. Adölesanlarda Şekerli İçecek Tüketiminin Obezite İle İlişkisi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 5(3), 177-191.

Hainer, V., Finer, N., Tsigos, C., Basdevant A., Carruba, M., Hancu, N., Mathus-Vliegen, L., Schutz, Y., Zahorska-Markiewicz, B. 2004. Management of obesity in adults: project for European primary care. *Int J Obes* 28 (Suppl. 1), 226-231,

Hainer, V., Toplak, H., & Mitrakou, A. 2008. Treatment modalities of obesity: what fits whom?. *Diabetes care*, 31(Supplement 2), 269-277.

Hall, J. E. 2003. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*, 41(3), 625-633.

Helvacı, A., Tipi, F.F. ve Belen, E. 2014. Obeziteye bağlı kardiovasküler hastalıklar.

Okmeydanı Tıp Dergisi 30 (Ek sayı 1), 5-14,.

Hervey, G.R. 1959. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol London*, 145(2), 336.

HSGM, t.y.. Avrupa Obezite Günü, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/beslenmehareket-haberler/22-avrupa-obezi-te-g%C3%BCn%C3%BC.html> [Ziyaret Tarihi: 11.03.2019].

Insel, P., Turner, E., Ross, D.S. (2007. *Energy Balance, Body Composition and Weight Management*. In: Nutrition, Third Edition, 329-379.

Jensen, M.D. 2008. *Obesity*. In: Cecil Medicine, 23rd Edition. Editors: Goldman L, Ausiello D. Elsevier, PA, USA: 1643-1652.

Jones, A., Danielson, K. M., Benton, M. C., Ziegler, O., Shah, R., Stubbs, R. S., ... & Macartney- Coxson, D. 2017. miRNA signatures of insulin resistance in obesity. *Obesity*, 25(10), 1734-1744.

Kajimoto, K., Naraba, H., Iwai, N. 2006. MicroRNA and 3T3-L1 pre-adipocyte differentiation. *RNA*, 12, 1626-32.

Kalan, I. ve Yeşil, Y. 2010. Obezite ile ilişkili Kronik Hastalıklar, *Diyabet ve Obezite*, Sayı: 23–24, 78-81.

Kasama, K., Mui, W., Lee, W.J., Lakdawala, M., Naitoh, T., Seki, Y., et al. 2012. IFSO-APC consensus statements 2011. *Obes Surg*, 22, 677–84.

Katzmarzyk, P.T., Perusse, L., Rao, D.C. et al. 1999. Familial risk of obesity and central adipose tissue distribution in the general *Canadian population*. *Amer. J. Epidemiol.* 149, 933-42.

Kellish, P.,& Arya, D. P. 2018. A deeper exploration of the relationship between the miR-27a and insulin resistance. *Non-coding RNA Investigation*, 2 (58), 1-15.

Key, T., Appleby, P., Barnes, I., Reeves, G. 2002. Endogenous hormones and breast cancer collaborative group. Endogenous sex hormones and breast cancer in

- postmenopausal women: Reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*, 94, 606-16.
- Kim, S. Y., Kim, A. Y., Lee, H. W., Son, Y. H., Lee, G. Y., Lee, J. W., ... & Kim, J. B. 2010. miR-27a is a negative regulator of adipocyte differentiation via suppressing PPAR γ expression. *Biochemical and biophysical research communications*, 392(3), 323-328.
- Kopelman P. G. 2000. Obesity as a medical problem. *Nature* 404, 635-643.
- Kosaka N, Iguchi H, Ochiya T. 2010. Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Sci*.101, 2087-92.
- Kramer, F.M., Jeffery, R.W., Forster, J.L. & Snell, M.K. 1989. Long-term follow-up of behavioral treatment for obesity: patterns of weight regain among men and women. *Int. J. Obes*. 13, 123–136.
- Kukkonen-Harjula, K.T., Borg P.T., Nenonen, A.M., Fogelholm, M.G. 2005. Effects of a weight maintenance program with or without exercise on the metabolic syndrome: a randomized trial in obese men. *Prev Med*, 41, 784 –790.
- Kwak PB, Iwasaki S, Tomari Y. (2010). The microRNA pathway and cancer. *Cancer Sci*, 101: 2309-2315.
- Latner, J. D., Wilson, G. T., Stunkard, A. J., & Jackson, M. L. 2002. Self-help and long-term behavior therapy for obesity. *Behaviour research and therapy*, 40(7), 805-812.
- Lee, J.H., Reed, D.R., Price, R.A. 1997. Familial risk ratios for extreme obesity: implications for mapping human obesity genes. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21, 935-940.
- Li S., Li, J., Fei, B., et al. 2015. MiR-27a promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation through suppression of its target gene peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Chin Med J (Engl)*, 128, 941-7.
- Li, X.Q., Lv, H.W., Wang, Z.L., Tan, W.F., Fang, B. and Ma, H., 2015. miR-27a

- ameliorates inflammatory damage to the blood-spinal cord barrier after spinal cord ischemia: Reperfusion injury in rats by downregulating TICAM-2 of the TLR4 signaling pathway. *J Neuroinflammation*. 12 (1), 25.
- Lorincz, A.M., ve Sukumar, S. 2006. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 13, 279-92.
- Lubrano, C., Genovesi, G., Specchia, P., Costantini, D., Mariani, S., Petrangeli, E., Lenzi, A. & Gnassi, L. 2013. Obesity and metabolic comorbidities: environmental diseases?, *Oxid Med Cell Longev*, Volume: 2013, 640-673.
- Lukaski, H.C. 1987. Methods for the assesment of human body composition: Traditional and new. *Am J Clin Nutr*, 46, 537-556.
- Luppino F.S., de Wit L.M., Bouvy P.F., Stijnen T., Cuijpers P., Penninx B.W., Zitman F.G. 2010. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 67, 220-9.
- Lykouras, L.,& Michopoulos, J. 2011. Anxiety disorders and obesity. *Psychiatriki*, 22(4), 307-313.
- Mert, M. ve Adaş M. 2014. Obezitenin endokrin ve metabolik komplikasyonları. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 30 (Ek sayı 1), 1-4,
- Moller, D.E., Kaufman, K.D. 2005. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med*, 56, 45-62.
- Morrell, M.J. 2004. Residual sleepiness in patients with optimally treated sleep apnea: a case for hypoxia-induced oxidative brain injury. *Sleep*, 27, 186–187.
- Mudduluru, G., George-William, J. N., Muppala, S., Asangani, I. A., Kumarswamy, R., Nelson, L. D., & Allgayer, H. 2011. Curcumin regulates miR-21 expression and inhibits invasion and metastasis in colorectal cancer. *Bioscience reports*, 31(3), 185-197.
- NCD RisC, 2017. About Us: How NCD-RisC functions, <http://ncdrisc.org/about-us.html> [Ziyaret Tarihi: 01.03.2019]

- NIH, 1998, Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *National Institute of Health The Evidence Report* 1-25.
- Nunez Lopez YO, Garufi G, Seyhan AA. 2016. Altered levels of circulating cytokines and microRNAs in lean and obese individuals with prediabetes and type 2 diabetes. *Mol Biosyst*, 13, 106-21.
- O'Brien PE. (2010). Bariatric surgery: mechanisms, indications and outcomes. *J Gastroenterol Hepatol*, 25, 1358–65.
- OECD, 2017. Obesity Update 2017, Organisation for Economic Co-operation and Development, <http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm> [Ziyaret Tarihi: 05.04.2019].
- Ogden, C. L., Carroll, M. D., & Flegal, K. M. 2014. Prevalence of obesity in the United States. *Jama*, 312(2), 189-190.
- Oguzie, C. G., Lasebikan, O. A., Onyempka, C. J., Chukwumam, D. C., Asodike, V. C., Mbalewe, C., ... & Emdin, S. N. 2019. Cause and Effect Relationship of Body Weight and Knee Osteoarthritis: Experience from a Tertiary Institution in South-Eastern Nigeria. *Journal of BioMedical Research and Clinical Practice*, 2(1), 9-13.
- Oğuz, G., Karabekiroğlu, A., Kocamanoğlu, B., Sungur, M., 2016. Obezite ve bilişsel davranışçı terapi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 8(2): 133-144,
- Öztora, S., Hatipoğlu, S., Barutçugil, M. B., Salihoğlu, B., Yıldırım, R., & Şevketoğlu, E. 2006. İlköğretim çağındaki çocuklarda obezite prevalansının belirlenmesi ve risk faktörlerinin araştırılması. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 2(1), 11-14.
- Park NJ, Zhou H, Elashoff D, Henson BS, Kastratovic DA, Abemayor E et al. 2009. Salivary microRNA: discovery, characterization, and clinical utility for oral cancer detection. *Clin Cancer Res*. 15, 5473-77.
- Phalan, S, Wyatt, HR, Hill, JO, Wing, RR. 2006. Are the eating and exercise habits of

successful weight losers changing? *Obesity* 14, 710 –716.

Pichler M, Stiegelbauer V, Vychytilova-Faltejskova P, Ivan C, Ling H, Winter E, Zhang X, Goblirsch M, Wulf-Goldenberg A, Ohtsuka M, et al. 2017. Genome-wide miRNA analysis identifies miR-188-3p as a novel prognostic marker and molecular factor involved in colorectal carcinogenesis. *Clin cancer Res.* 23, 1323–1333.

Pillai, R.S. (2005). MicroRNA function: multiple mechanisms for a tiny RNA? *RNA*, 11, 1753–1761.

Punjabi, N.M., Sorkin, J.D., Katzel, L.I., Goldberg, A.P., Schwartz, A.R., Smith, P.L. 2002. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*, 165, 677–682.

Rexrode K.M., Hennekens, C.H., Willett, W.C., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Rich-Edwards, J.W., Speizer, F.E., Manson, J.E. 1997. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA*. 277, 1539-45.

Sabuncu, T. vd., 2018. *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*, 6. Baskı, TEMD Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara.

Sağlık Bakanlığı, 2014. *Türkiye Beslenme ve Sağlık ataştırması-2010, Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu*, T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü Yayın No : SB-SAG-2014/02

Samur G. ve Yıldız E. 2012. *Obezite ve Kardiovasküler Hastalıklar/Hipertansiyon*. 2. Baskı. Sağlık Bakanlığı Yayını. Ankara.

Sassen, S., Miska, E.A., and Caldas, C. (2008). MicroRNA: implications for cancer. *Virchows Arch.* 452: 1–10.

Satman, İ., Yumuk, V. D. Erem, C., Bayram, F. Bahçeci, M., Araz, M., Sönmez, A., Peker, Y. ve Küçükdönmez, Ö. 2015. *Obezite tanı ve tedavi kılavuzu*. 2. Baskı, Ankara,

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.

- Savage, D. D., Garrison, R. J., Kannel, W. B., Levy, D., Anderson, S. J., Stokes, J., Feinleib, M.D. & Castelli, W. P. 1987. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation* 75(suppl I), 1-26.
- Schauer, P.R., ve Schirmer, B.S. (2015). *The surgical management of obesity*. In: Brunnicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter JG, Matthews J, et al. editors. Schwartz's Principles of Surgery. 10th ed. New York: McGraw-Hill, p. 1099–136.
- Semerçi, N.C, (2004). Obezite ve Genetik. *Gülhane Tıp Dergisi* 46(4):353-359.
- Shenouda, S.K., Alahari, S.K. 2009. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor? *Cancer Metastasis Rev.* 28, 369–378.
- Sorensen, T.I., Holst, C., Stunkard, A.J. 1998. Adoption study of environmental modifications of the genetic influences on obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 22, 73-81.
- Sorensen, T.I., Price, R.A., Stunkard, A.J., Schulsinger, F. 1989. Genetics of obesity in adult adoptees and their biological siblings. *BMJ*. 298 (6666):87–90.
- Soriguer, F., Rojo-Martinez, G., Esteva de Antonio, I., et al. 2004 Prevalence of obesity in south-east Spain and its relation with social and health factors. *Eur J Epidemiol.* 19(1): 33-40.
- Spiegelman, B.M. & Flier, J.S. 2001. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*, 104, 531-543.
- Stern, J. S. ve Kazaks, A. 2009. *Obesity: A reference hanbook*, ABC CLIO, Santa Barbara, California. USA.
- Stevens, V. J., Obarzanek, E., Cook, N. R., Lee, I. M., Appel, L. J., Smith West D., Milas, N. C., Mattfeldt-Beman, M., Belden, L., Bragg, C., Millstone, M., Raczynski, J., Brewer, A., Singh, B., and Cohen, J. 2001. Long-term weight loss and changes in

- blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Annals of internal medicine*, 134(1), 1-11.
- Sun, W., Li Y.S.J, Huang, HD, Shyy J.Y.J., Chien S. 2010. microRNA: A Master Regulator of Cellular Processes for Bioengineering Systems. *Annu Rev Biomed Eng*, 12, 1-27
- Sun, B., Li, J., Shao, D., Pan, Y., Chen, Y., Li, S., ... & Zhang, X. 2015. Adipose tissue-secreted miR-27a promotes liver cancer by targeting FOXO1 in obese individuals. *OncoTargets and therapy*, 8, 735-744.
- Sun, Q., Zhang, W., Guo, Y., Li, Z., Chen, X., Wang, Y., ... & Zhao, G. 2016. Curcumin inhibits cell growth and induces cell apoptosis through upregulation of miR-33b in gastric cancer. *Tumor Biology*, 37(10), 13177-13184.
- Tam, A. A.,& Çakır, B. 2012. Birinci basamakta obeziteye yaklaşım. *Ankara Medical Journal*, 12(1), 37-41.
- TÜBER, 2016. *Türkiye Beslenme Rehberi-2015* (TÜBER)T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara.
- TÜİK 2015. *Türkiye'deki obezite oranı*, Türkiye İstatistik Kurumu, Basın Odası Haberleri, 2015, Haber Bülten No:58/2015, http://www.tuik.gov.tr/basinOdasi/haberler/2015_58_20151008.pdf [Ziyaret Tarihi: 12.03.2019].
- Ulu, M. S. ve Yüksel, Ş.(2015. İnsülin direnci, *Kocatepe Tıp Dergisi*, 16, 238-243
- Villard, A., Marchand, L., Thivolet, C., et al. 2015. Diagnostic Value of Cell-free Circulating MicroRNAs for Obesity and Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *J Mol Biomark Diagn*, 6, 251.
- Whitlock, G., Lewington, S., Sherliker, P., Clarke, R., Emberson, J., et al. 2009. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 373, 1083.
- WHO, 2000. *Redifining obesity and its treatment, The Asia-Pacific Perspective*, World

Health Organization, International Obesity Task Force.

WHO, 2008. *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio*. Report of a World Health Organization, Expert Consultation, 8–11 December 2008, Geneva.

WHO, 2018. *Obesity and overweight, Key Facts*, World Health Organization, 16 Şubat 2018, <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Ziyaret Tarihi: 11.03.2019].

Wilborn, C., Beckham, J., Campbell, B., et al. 2005. Obesity: prevalence, theories, medical consequences, management, and research directions. *J Int Soc Sports Nutr*, 2, 4-31.

Wing R.R. 1999. Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 31, 547-552.

Wolin, K. Y., Carson, K., & Colditz, G. A. 2010. Obesity and cancer. *The oncologist*, 15(6), 556-565.

Woodward G., Ritchie L., Gerstein D., ve Crawford, P. 2006. *Obesity Dietary and Developmental Influence*. CRC Press, p. 97-102.

Xia, Q., Grant, S. F. 2013. The genetics of human obesity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1281(1), 178-190.

Xiao, Y.F., Yong, X., Fan, Y.H., Lü, M.H., Yang, S.M., Hu, C.J. 2013. MicroRNA detection in feces, sputum, pleural effusion and urine: novel tools for cancer screening. *Oncol Rep.*, 30, 535-44.

Xie, H., Lim, B. and Lodish, H.F. 2009. MicroRNAs induced during adipogenesis that accelerate fat cell development are downregulated in obesity. *Diabetes* 58, 1050-1057.

Yang, Z., Cappello, T., & Wang, L. 2015. Emerging role of microRNAs in lipid metabolism. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5(2), 145-150.

Yao, F., Yu, Y., Feng, L., Li, J., Zhang, M., Lan, X., ... & Chen, L. 2017. Adipogenic miR-

27a in adipose tissue upregulates macrophage activation via inhibiting PPAR γ of insulin resistance induced by high-fat diet-associated obesity. *Experimental cell research*, 355(2), 105-112.

Yardıı, N., Kocadağ, S., Sarışen-Adıgüzeli, Ö., Kelat, Z., Atabey, M. ve Saygı, M. 2017. *Birinci Basamak Sağlık Kurumları İçin Obezite Ve Diyabet Klinik Rehberi*, T.C. sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Yayın No : 1070, Ankara.

Ye, T, Yang, M, Huang, D. 2019. MicroRNA-7 as a potential therapeutic target for aberrant NF- κ B-driven distant metastasis of gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 38(1), 55.

Yıldız, E. 2008. *Obezite ve Tip 2 Diyabet*, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 729, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı, Ankara.

Yoon, K. A., Yoon, H., Park, S., Jang, H. J., Zo, J. I., Lee, H. S., & Lee, J. S. 2012. The prognostic impact of microRNA sequence polymorphisms on the recurrence of patients with completely resected non-small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 144(4), 794-807.

Zhang, M., Sheng, S., Zhang, W., Zhang, J., Zhang, Z., Zhang, M., ... & Chen, L. 2018. MiR27a Promotes the Development of Macrophage-like Characteristics in 3T3-L1 Preadipocytes. *International journal of biological sciences*, 14(11), 1599.

ETİK KURUL

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Morbid Obezitede miR-27A rs895819 Mutasyonunun Analizi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Bağbaşı Yerleşkesi Merkez/KIRŞEHİR
	TELEFON	0386 280 3924
	FAKS	0386 280 5007
	E-POSTA	tipetikkurul@ahievran.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Akın TEKCAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırşehir			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz: Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Raşit KILIÇ
İmza:

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

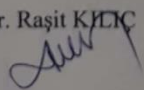
Sayfa 1/3

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Morbid Obezitede miR-27A rs895819 Mutasyonunun Analizi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	20.01.2018	2	Türkçe ☒	İngilizce ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	20.01.2018	2	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	ILAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
Diğer:	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018-11/97	Tarih: 05/06/2018				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantı yeter sayısı sağlandığı için katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.					

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Raşit KILIÇ
İmza:



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

Sayfa 2/3

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Morbid Obezitede miR-27A rs895819 Mutasyonunun Analizi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Raşit KILIÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Raşit KILIÇ	Göz Hastalıkları	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Recai DAĞLI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	KATILMADI
Dr. Öğr. Üyesi Dilek KUZAY	Fizyoloji	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Gülhan ÜNLÜ	Tıbbi Farmakoloji	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Fatma ÇELİK	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Fatmanur Aybala KOÇAK	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk ELMAS	Deri ve Zührevi Hastalıklar	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Uğur GÖNÜL	Halk Sağlığı	Petlas A.Ş.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Servet Uğur ÇELENK	Aile Hekimi	Neşet Ertaş Halk Sağlığı Merkezi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	KATILMADI
Uzm. Dr. Aysu YETİŞ	Nöroloji	Ahi Evran Ün. Eğitim ve Araş. Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Öğr. Gör. Murat TURPÇU	Hukuk	Ahi Evran Ün. Sosyal Bilimler MYO	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
V.H.K.İ Yasin KILIÇ	Memur	Ahi Evran Ün. Sürekli Eğitim Merkezi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Raşit KILIÇ
İmza:

Sayfa 3/3

İZİNLER

Tarih ve Sayı: 28/05/2018-E.8314

* B E 6 P 4 M B 8 M *



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürlüğü



Sayı :21979232-020/
Konu :Morbid Obezitede miR27A
rs895819 Mutasyonun Analizi

Sayın Doç.Dr. Akın TEKCAN
Ahi Evran Üniversitesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

İlgi : Bila tarihli başvurunuz.

İlgi başvurunuzda bahsi geçen "Morbid Obezitede miR27A rs895819 Mutasyonun Analizi" isimli çalışmanın Müdürlüğümüzde yapılması hakkındaki yazı yazımız ekinde gönderilmektedir.
Bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr.Ertan BÜLBÜLOĞLU
Merkez Müdürü

Evrakı Doğrulamak İçin : https://ebys.gop.edu.tr/enVision/Validate_doc.aspx?V=BE6P4MB8M

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ali Şevki Ereğ Yerleşkesi Merkez Tokat		Bilgi için: E. Mazman Sağlık Teknikeri
Tel: 2129500 Faks: 2122142	E-Posta: hastane@gop.edu.tr Elektronik ağı: http://hastane.gop.edu.tr	Kep Adresleri : gaziosmanpasauni.hastane@hs03.kep.tr

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.
Evrak Doğrulaması https://ebys.gop.edu.tr/enVision/Validate_doc.aspx?V=BE6P4MB8M adresinden yapılabilir.



Tarih ve Sayı: 28/05/2018-E.8291



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürlüğü



Sayı :21979232-020/
Konu :Morbid Obezitede miR27A
rs895819 Mutasyonunun Analizi

İLGİLİ MAKAMA

"Morbid Obezitede miR27A rs895819 Mutasyonunun Analizi" isimli çalışmanın hasta ve kontrol grubu bireylerinin klinik incelemelerinin etik kurul onayının başka bir merkezden alınacağı bildirildiğinden bahsi geçen onayın alındıktan sonra Merkez Müdürlüğümüze sunulması kaydıyla Müdürlüğümüz Genel Cerrahi Kliniğinde yapılmasında bir sakınca bulunmamaktadır.

Gereğini bilgilerinize arz/rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr.Ertan BÜLBÜLOĞLU
Merkez Müdürü

Evrak Doğrulamak İçin : https://ebys.gop.edu.tr/enVision/Validate_doc.aspx?V=BE6P4M4L4

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ali Şevki Ereğ Yerleşkesi Merkez Tokat		Bilgi için: E.Mazman Sağlık Teknikeri
Tel: 2129500 Faks: 2122142	E-Posta: hastane@gop.edu.tr Elektronik ağı: http://hastane.gop.edu.tr	Kep Adresleri : gaziosmanpasauni.hastane@hs03.kep.tr
Bu belge, 5070 Sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır. Evrak Doğrulamak İçin: https://ebys.gop.edu.tr/enVision/Validate_doc.aspx?V=BE6P4M4L4 adresinden yapılabilir.		



ÖZ GEÇMİŞ

Adı Soyadı: Cansu Teke

Doğum yeri: Kırşehir

Telefon: 0506 107 31 90

e-mail: dyt.cansuteke@gmail.com

Doğum Tarihi: 28.06.1993

Öğrenim Durumu: Yüksek Lisans Devam Ediyor

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	BESLENME VE DİYETETİK	Ege Üniversitesi	2012-2016
Y. Lisans	MOLEKÜLER TIP A.B.D.	Ahi Evran Üniversitesi	2017-Devam Ediyor