



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OBEZ BİREYLERDE SERUM NETRİN-1 SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Niyazi AYDIN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SAĞLIK VE BİYOMEDİKAL BİLİMLER (DİSİPLİNLERARASI)
ANABİLİM DALI**

**Danışman
Doç. Dr. Çiğdem AYDIN ACAR**

BURDUR – 2021

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBEZ BİREYLERDE SERUM NETRİN-1 SEVİYELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Niyazi AYDIN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SAĞLIK VE BİYOMEDİKAL BİLİMLER (DİSİPLİNLERARASI)
ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Çiğdem AYDIN ACAR

Bu Araştırma *Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri*
Koordinatörlüğü tarafından 0648-YL-20 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2021

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve tez dönemim süresince bana her konuda destek veren, yardım ve tavsiyelerini esirgemeyen; bilgi ve tecrübelerinden yararlanmaktan büyük onur duyduğum değerli danışman hocam Sayın **Doç. Dr. Çiğdem AYDIN ACAR**'a,

Öncelikle tez çalışmamda hastaların seçilmesi ve örneklerin toplanmasında yardımcı olan Sayın **Uzm. Dr. Mehmet KÖK**'e,

Aynı zamanda çalışmam süresince laboratuvarını bize açan ve yardımlarını esirgemeyen Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Suray PEHLİVANOĞLU**'na,

Tez çalışmamı yürüttüğüm dönemde her türlü yardımı ve desteği esirgemeyen Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Şükriye YEŞİLOT**'a,

Hayatımın her anında olduğu gibi yine yüksek lisans öğrenimim boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen, gösterdiğim başarıların en güzel destekçileri, bugünlere gelmemde en büyük payı olan ve sürekli 'yaparsın' diye her seferinde yorulmadan bıkmadan elimden tutan annem ve babama, benimle birlikte yüksek lisans öğrenimi görmüş kadar olan ve hep yanımda olduğuna inandığım hiçbir desteğini esirgemeyen eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN SAYFASI	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TÜRKÇE ÖZET	x
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.Obezite	4
2.1.1.Obezite epidemiyolojisi	4
2.1.2.Obezite tanısı ve sınıflandırılması	6
2.1.2.1.Vücut Kütle İndeksine Göre Değerlendirme	6
2.1.2.2.Bel Çevresine Göre Değerlendirme	7
2.1.2.3.Bel / Kalça Çevresi Oranına Göre Değerlendirme	7
2.1.2.4.Bel Çevresi / Boy Uzunluğu Oranına Göre Değerlendirme	8
2.1.2.5.Boyun Çevresi Ölçümüne Göre Değerlendirme	8
2.1.3.Obezite Tedavisi	8
2.1.4.Obezite Komplikasyonları	14
2.2.Netrin	17
2.2.1.Netrin Protein Ailesi	17
2.2.2.Netrin Reseptörleri Ve Sinyal İletimi	19
2.2.3.Netrin-1	22
2.2.3.1.Kardiyovasküler Hastalıklar ve Netrin-1	22
2.2.3.2.Fibromiyalji ve Netrin-1	23
2.2.3.3.Ülseratif Kolit ve Netrin-1	23
2.2.3.4.Kanser ve Netrin-1	24
2.2.3.5.İrritabl Bağırsak Sendromu ve Netrin-1	25
2.2.3.6.Diyabet ve Netrin-1	25
2.2.3.7.Renal Rahatsızlıklarda Netrin-1	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1.Etik Kurul Onayı	27
3.2.Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi	27
3.3.Serum Örneklerinin Hazırlanması	28
3.4.Serum Netrin-1 Seviyelerinin ELİSA Yöntemi ile Araştırılması	28
3.4.1.Kullanılan Gereçler	29
3.4.2.Solüsyonların Hazırlanması	29
3.4.3.Serum Netrin-1 ELİSA Testinin Uygulanması	30
3.4.4.ELİSA Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi	31
3.5.İstatistiksel Analiz	31
4.BULGULAR	32
4.1.Demografik ve Biyokimyasal Bulgular	32
4.2.Obez ve Kontrol Grubu Arasında Netrin-1 Düzeyleri	33

4.3. Serum Netrin-1 Düzeyleri ve Biyokimyasal Parametreler	34
Arasındaki İlişki	
5.TARTIŞMA	36
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	39
KAYNAKÇA	40
ÖZGEÇMİŞ	48



ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Netrin protein ailesi	18
Şekil 2.2. Netrin reseptörleri	20
Şekil 2.3. Netrin-1 reseptör yolakları	21
Şekil 4.1. Serum netrin-1 seviyesinin obez ve kontrol gruplarındaki dağılımı	33
Şekil 4.2. Netrin ROC Eğrisi	34



TABLÖLAR

Tablo 2.1. Yetişkinlerde Vücut Kütle İndeksinin (VKİ) değerlendirilmesi	6
Tablo 2.2. Yetişkinlerde bel çevresi ölçümünün değerlendirilmesi	7
Tablo 2.3. Obezite tedavisinde 5Ö basamakları	9
Tablo 4.1. Obez ve kontrol gruplarının demografik ve biyokimyasal özellikleri	32
Tablo 4.2. Serum netrin-1 düzeyi ile klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon	35



SİMGELER ve KISALTMALAR

DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DCC	Deleted Receptors in Colorectal Cancer
UNC5	Uncoordinated 5
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
REE	Resting Energy Expenditure
AF	Aktivite Faktörü
FDA	Food and Drug Administration
İR	İnsülin Rezistansı
GPI	Glikozilfosfatidilinositol
DSCAM	Down Syndrome Cell Adhesion Molecule
NGL	Netrin G Ligandları
FAK	Fokal Adhezyon
PKA	Protein Kinaz A
PI3K	Fosfor İnositol 3-fosfat Aktivite Kinaz
MAPK	Mitojen Aktivite Edilmiş Kinaz
FM	Fibromiyalji
HbA1c	Glikolize Hemoglobin
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
CRP	C-Reaktif Protein
HOMA-IR	İnsülin Direnci Düzeyi
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
HDL	High Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoprotein
TSH	Tiroit Uyarıcı Hormon
BUN	Blood Urea Nitrogen

ÖZET

Obez Bireylerde Serum Netrin-1 Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Obezitenin tanımına baktığımız da Dünya Sağlık Örgütü “Yağ hücrelerinin insan sağlığını olumsuz etkileyecek seviyelere çıkması” olarak tanımlamıştır. Obezite gelişmiş toplumlarda sık görülmeye başlamış bir sağlık sorunudur. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde salgın seviyelerine ulaşan ve görülme sıklığı her geçen gün artan halk sağlığı açısından tedavi edilebilir bir hastalıktır. Netrinler, nöral ve vasküler gelişim için önemli öncü proteinlerdir. Netrin-1 hücre zedelenmesi, çoğalma ve göç gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli bir role sahiptir. Bu çalışmada obez bireylerde serum netrin-1 seviyelerinin ve biyokimyasal parametreler ile arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda 15 obez ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 45 gönüllüden serum örnekleri toplandı. Serum netrin-1 seviyeleri ticari kit ile ELISA yöntemi ile belirlendi. Klinik ve biyokimyasal laboratuvar parametreleri değerlendirildi. Serum netrin-1 düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman korelasyon analizleri yapıldı. Obez bireylerde serum netrin-1 seviyeleri, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük olarak gözlemlendi. Kontrol grubunda median değer 844.0 pg/mL, obez grubunda median değer 567.9 pg/mL olarak belirlendi ($p < 0.0001$). Serum netrin-1 seviyeleri, HbA1c, LDL, Kolesterol ve Trigliserit ile anlamlı bir şekilde negatif korelasyon gösterdi ($P < 0.01$). Ayrıca yapılan ROC analizi, serum netrin-1 seviyelerinin ROC eğrisi altındaki alan (AUC) değeri 0.8667 (%95 CI=0.7249-1.000; $P < 0.0001$) ile obezitenin varlığını tanımlayabildiğini gösterdi. Sonuçlarımız, azalmış serum netrin-1 seviyelerinin, obezitenin varlığı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: ELISA, Netrin-1, Obezite

ABSTRACT

Evaluation of Serum Netrin-1 Levels in Obese Subjects

Obesity is defined by the World Health Organization as “an increase in adipose tissue to such an extent that it has adverse health consequences”. Obesity is one of the most common health problems in modern societies. It is a preventable public health problem that has reached epidemic proportions and is increasing in frequency in developed and developing countries and in our country. Netrins are important precursor proteins for neural and vascular development. Netrin-1 has an important role in various physiological processes such as cell injury, proliferation and migration. In this study, it was aimed to investigate the relationship between serum netrin-1 levels and biochemical parameters in obese individuals. In our study, serum samples were collected from a total of 45 volunteers, 15 of whom were obese and 30 were healthy controls. Serum netrin-1 levels were determined by ELISA method with a commercial kit. Clinical and biochemical laboratory parameters were evaluated. Spearman correlation analyzes were performed to examine the relationship between serum netrin-1 levels and biochemical parameters. Serum netrin-1 levels were observed to be significantly lower in obese individuals compared to healthy controls. The median value was 844.0 pg/mL in the control group and 338 pg/mL in the obese group ($p < 0.0001$). Serum netrin-1 levels were significantly negatively correlated with HbA1c, LDL, Cholesterol and Triglyceride ($P < 0.01$). In addition, ROC analysis showed that serum netrin-1 levels could identify the presence of obesity with an area under the ROC curve (AUC) value of 0.8667 (95% CI=0.7249-1.000; $P < 0.0001$). Our results show that decreased serum netrin-1 levels are significantly associated with the presence of obesity.

Keywords: ELISA, Netrin-1, Obesity

1. GİRİŞ

Beslenme; insan sağlığını koruma, yaşam kalitesini yükseltme ve gelişim için vücudumuzun gereksinim duyduğu besin öğelerinin uygun zamanda yeterli miktarda alınmasıdır. Bireylerin sağlıklı bir yaşam, ekonomik ve sosyal yönden gelişmesi ve refah seviyesinin artması için yeterli ve dengeli beslenme temel koşuldur (Yetkin, 2008). Günümüz çağında gelişen hayat şartları yetersiz beslenme ile alakalı sağlık sorunlarına çözüm bulurken aşırı beslenmeye bağlı fazla enerji alımına neden olmaktadır (Şanlıer, 2005). Obezitenin tanımına baktığımızda Dünya Sağlık Örgütü “Yağ hücrelerinin insan sağlığını olumsuz etkileyecek seviyelere çıkması” olarak tanımlamıştır. Obezite gelişmiş toplumlarda sık görülmeye başlamış bir sağlık sorunudur (Bakhshi ve ark., 2008). Obezite gelişmiş toplumlarda sık görülmeye başlamış bir sağlık sorunudur. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde salgın seviyelerine ulaşan ve görülme sıklığı her geçen gün artan halk sağlığı açısından tedavi edilebilir bir hastalıktır (Reilly ve ark., 2003). Obezite tanımlamasında bireyin yaşı, cinsiyeti, beslenme alışkanlıkları, sosyokültürel yapısı, günlük fiziksel aktivitesi ve genetik yapısı etkin rol almaktadır (Deepa ve ark., 2009). Obeziteye sebep olan etkenlerin belirlenmesi, obezitenin yol açacağı sağlık sorunlarının çözümü ve hastalık öncesi önlemlerin alınması için önem taşımaktadır.

Netrinler nöral ve vasküler gelişim için önemli öncü proteinlerdir (Nguyen ve Cai, 2006). Netrin ilk olarak bir nematod olan *Caenorhabditis elegans* da tanımlanmıştır (Yim ve ark., 2018). Vertebralılarda birden fazla netrin geni bulunmaktadır (Kraakman ve ark., 2014). Memeliler için ise beş netrin tanımlanmıştır (Netrin-1, -3, -4, -G1 ve -G2’dir.). Netrin 1-4 salgılanabilir proteinlerdir (Ramkhalawon ve ark., 2014). -G1 ve -G2 netrinleri plazma membranına karboksiterminal glycosylphosphatidylinositol (gpi) kuyrukları ile bağlanır ve reseptör görevi görürler. -G netrinlerin netrin -1, -3 ve -4’ten bağımsız geliştiği düşünülmektedir (Yimer ve ark., 2018). G netrinleri sadece omurgalı hayvan türlerinde görülmektedir (Sharma ve ark., 2019). Netrin’in DCC (deleted receptors in colorectal cancer) ve UNC5 (uncoordinated 5) olmak üzere tanımlanmış iki reseptörü bulunmaktadır. Netrin-1 primer olarak merkezi sinir sisteminde eksprese edilmektedir, fakat aynı zamanda vasküler endotelial hücreler, pankreas, karaciğer, dalak, akciğer, bağırsaklar

ve böbrek gibi non-nöral dokularda da ekspresyonu mevcuttur (Wang ve ark., 1999). Netrin-1 hücre zedelenmesi, çoğalma ve göç gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli bir role sahiptir. Netrin-1'in reseptörlerinin nöronlar dışındaki hücrelerde tanımlanmış olması, bu proteinin merkezi sinir sistemi dışında da rolleri olabileceği hipotezini güçlendirmiştir (Rajasekharan ve Kennedy, 2009). Araştırmacıların bu alanlara yönelmesiyle netrin-1'in anjiyogeneze den inflamasyona uzanan birçok fizyolojik yanıtta yer aldığı ortaya çıkmıştır.

Santral sinir sistemindeki aksonal rehberlik görevine ek olarak, netrinin kanser regülasyonunda da rol oynadığı yeni çalışmalarla gösterilmiştir. Netrin-1 düzeylerinin tümörlerde upregüle olması kanserin erken tanısında kullanılabilecek bir biyobelirteç olabilme ihtimalini gündeme getirmiştir. Yapılan çalışmalarda renal, karaciğer, prostat, menanjyom, hipofizer adenom, glioblastom ve meme kanserli hastaların kanlarında yüksek düzeyde netrin belirlenmiştir (Mehlen ve Furne, 2005; Ramesh ve ark., 2011). Ayrıca, netrin-1'in, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları ve diğer bazı hastalıklarda, sinir hücreleri haricindeki dokuların gelişim ve oluşumunda rol oynadığı da gösterilmiştir (Lu ve ark., 2004; Park ve ark., 2004; Ramesh, 2012; Wang ve ark., 2009).

Yağ dokusunda netrin-1 ekspresyonunu değerlendiren bir çalışma da, obez fareler ve sağlıklı normal kilodaki fareler ve insanlardan alınan adipozik yağ doku örneklerinde netrin-1 ekspresyonu ile makrofaj infiltrasyonu arasındaki ilişki araştırılmış ve adipozik yağ dokusunda netrin-1 ekspresyonunun yağ kitlesi az olan fare ve insanlarda değil; obez deneklerde seviyesinin daha fazla olduğu makrofaj retansiyonuna sebep olduğu gözlenmiştir. Ayrıca yapılan çalışmanın farelerde, netrin-1'in kemik iliği transplantasyonu ile hematopoetik hücrelerinde inhibe edilmesi, netrin-1'in obezitenin neden olduğu inflamasyonu ve gelişmiş insülin direncini önlediği sonucunu ortaya koymuştur (Ramkhalawon ve ark., 2014). Sharma ve arkadaşlarının 2019 yılında yapmış olduğu bir çalışma ise spesifik olarak makrofajlarda netrin-1 delesyonunun, adipoz doku inflamasyonunu azalttığı, lipid kullanımı ve metabolik fonksiyonu iyileştirerek obezitede adipoz doku fenotipini değiştirdiği gösterilmiştir (Sharma ve ark., 2019).

Obezite günümüz dünyasında genelde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde primer sağlık sorunları arasında baş sıralarda yer almaktadır. Bu çalışmada obez bireylerde serum netrin-1 seviyelerinin belirlenmesi ve sağlıklı kontrol gruplar ile karşılaştırılması planlanmakta, buna bağlı olarak obezite ile netrin-1 arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Günümüz dünyasında gelişen ekonomi, modern şehirleşme ve globalleşme, yaşam kalitesindeki artış beslenme şeklinde ve miktarında değişikliklere sebep olmuştur. Bu değişikliklerin insan vücudunda sebep olduğu en önemli sorunlarda biri obezite olmuştur (Reilly ve ark., 2003). Obezite insan vücudunda yağ depolanmasının olması gerektiği seviyelerden fazla olması ile ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara sebep olan enerji metabolizmasında anomaliye sebep olan sedanter yaşam, fiziksel aktivite azlığı ve sağlıksız beslenme gibi günümüzdeki yaşamın bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (Gregor ve Hotamışgil, 2011). Dünya genelinde ve Türkiye'de obezitenin prevalansı her geçen gün artmaktadır. Bununla beraber kronik hastalıkların görülme sıklığıda artmaktadır (Hales ve ark., 2017).

2.1.1. Obezite Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) aşırı kilolu ve obez bireylerin standartlaştırılmış sınıflandırması hakkında, vücut kütle indeksine (VKİ) dayanarak, ilk kez dünya genelinde yaygınlık oranlarının analizi yapmıştır (Beaglehole ve ark., 1993).

Uluslararası Obezite Birimi VKİ'ye özgü pik noktalarının yaşa ve cinsiyete bağlı olarak giderek arttığını belirtmiştir (Last, 1988). DSÖ verilerine göre 191 ülkede hayatını kaybeden bireylerde 20 veya daha fazla sebep açısından değerlendirildiğinde obezitenin ana risk faktörü olarak yüksek bir oranda olduğu gözlemlendi. Aşırı kilolu ve obez insanlar için yaygınlık oranları her bölge için farklı olup Orta Doğu, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaygınlık oranlarının daha yüksek olduğu belirlendi. Çoğu ülkede obezite oranları VKİ dağılımına göre kadınlardaki oranın erkeklerden anlamlı düzeyde yüksek seviyelerde olduğu (James ve ark., 2001) ve gelişmekte olan ülkeler için sosyal ve ekonomik seviyenin obeziteye olan etkisinin daha fazla olduğu gözlemlendi (Last, 1988).

VKİ aralığı sağlık sorunlarını önleme ve tedavi etmede etkin bir gösterge olarak DSÖ raporlarında belirtilmektedir (Xavier ve Pi-sunyer, 2002). 1995 yılında DSÖ, normal yetişkin aralığı için VKİ aralığını güncelleyerek alt sınır değerini 20,0'dan 18,5 kg/m²'ye indirmiştir. Böylece sağlıklı normal kişiler için VKİ değeri 18,5 ile 24,9 kg/m² olarak değiştirilmiştir (James ve ark., 2001). Fakat normal VKİ'nin 18,5 ile 24,9 kg/m²'de kalması noktasında Amerikalı bilim adamları uzlaşma sağlayamamıştır. Çünkü ABD'de daha yüksek VKİ seviyeleri yaşa göre üst sınır noktasında normal kabul edilmektedir (Xavier ve Pi-sunyer, 2002).

VKİ sınıflaması; farklı ülkelerin verilerini karşılaştırmak, seküler değişiklikleri takip etmek ve klinik yönetim için planlamada yardımcı olmak amacıyla kullanılmaktadır. Halk sağlığı açısından VKİ seviyesinin 23 kg/m² seviyesinde tutulması primer öncelik olması gerektiği vurgulanmıştır (Hruby ve ark., 2016). Mortalite ve komorbiditenin azımsanmayacak oranlarda VKİ'ye bağlı olduğu gözlenmiştir. Örneğin diyabet, hipertansiyon, safra taşları ve koroner kalp hastalıkları VKİ seviyesi 24,9 kg/m² üzerinde olan bireylerde yüksek oranlarda kendini göstermiştir (Ural ve ark., 2018).

Dünya Sağlık Örgütü başta olmak üzere diğer başka sağlık kuruluşları obezite görülme sıklığının yıllar içinde ki değişimini izlemektedir. Bu konuda halk sağlığını korumak amacıyla önlem amacıyla çalışmalar yürütmektedir (Hruby ve ark., 2016). DSÖ verilerine göre dünya genelinde obezite sıklığı ([VKİ] ≥ 30 kg/m²) 1975 yılından 2015 yılına kadar 3 kata yakın arttığı gözlenmiştir. 2016 yılında 18 yaş ve üzeri bireylerin 1,9 milyonu (%39) obezite sorunu yaşamakta, erkeklerde ve kadınlarda nerede ise eşit oranda obezite sorunu görülmektedir (sırasıyla, %39 ve %40).

Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme anketinden elde edilen verilere göre 2015-2016 yıllarında obezite görülme sıklığı %39,8 ve gençlerde %18,5 olmuştur. Ülkemizde durum biraz daha farklı gözlemlenmektedir. Ülkemizde ne kadar araştırmalarda obez bireylerin yaş grupları daha yüksek seviyelerde olsa da genç nüfusun obez olma hızı her geçen yıl artarak devam etmektedir. Daha önceden yapılmış araştırmaların sonuçlarıyla epidemiyolojik çalışmalardan ülkemizin erişkin nüfusunda VKİ'nin 27,3 kg/m² (kadınlarda 28,0 kg/m², erkeklerde 26,5 kg/m²) olduğu

hesaplanmıştır. Homojen olmayan çalışma dağılımında inceleme yapıldığında ortalama VKİ değerinin 25-29,9 kg/m² olduğu görülmektedir. Bu değer aralıkları DSÖ tarafından sınıflandırmaya alındığında kilolu olarak kabul edilmektedir.

2.1.2. Obezite Tanısı ve Sınıflandırılması

2.1.2.1. Vücut Kütle İndeksine Göre Değerlendirme

Kişinin boyuna ve ağırlığına bağlı bir indeks olan VKİ, toplum seviyesinde şişmanlığı ve şişmanlık riskini göstermektedir (Bahrami ve ark., 2018). VKİ, vücut ağırlığının (kg cinsinden) boy uzunluğunun (metre cinsinden) karesine oranıyla hesaplanır [VKİ: Vücut ağırlığı (kg) / boy uzunluğu (m)²] (Çayır ve ark., 2011). Yetişkinlerde VKİ'nin değerlendirilmesi Tablo 2.1.'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Yetişkinlerde Vücut Kütle İndeksinin (VKİ) değerlendirilmesi (Serter, 2003)

SINIFLANDIRMA	VKİ (kg/m ²)	
	Temel kesişim noktaları	Temel kesişim noktaları
Zayıf	<18,50	<18,50
Ağır	<16,00	<16,00
Orta	16,00-16,99	16,00-16,99
Hafif	17,00-18,49	17,00-18,49
Normal	18,50-24,99	18,50-22,99 23,00-24,99
Hafif şişman (kilolu)	≥25,00	≥25,00
Şişmanlık öncesi	25,00-29,99	25,00-27,49 27,50-29,99
Şişman	≥30,00	≥30,00
I. Derece şişman	30,00-34,99	30,00-32,49 32,50-34,99
II. Derece şişman	35,00-39,99	35,00-37,49 37,50-39,99
III. Derece Şişman	≥40	≥40,00

2.1.2.2. Bel Çevresine Göre Değerlendirme

Karın bölgesi yağ dokusunun yani iç organların yağlanması gösterir. Bel çevresi ölçümü yapılırken birey ayakta iken sağ tarafından en alt kaburga kemiği ve kalça kemik çıkıntısı işaretlenir. İki işaret arası belirlenen noktadan bel çevresi ölçülür (Gregor ve Hotamışgil, 2011). Bu ölçümle elde edilen değer seviyesine göre de sağlık riski belirlenir (Çayır ve ark., 2011). Vücutta yağ miktarının erkek ve kadınlarda farklı şekillerde depolanmaktadır. Vücudun üst kısmında toplanması android/armut/erkek tipi kalça üstü bölgede yağ depolanmasını, alt kısımda toplanması jinoit/ armut/ kadın tipi kalça altı yağ depolanması olarak önümüze çıkmaktadır. Bu yüzden kadın ve erkek bireylerde bel çevresi ölçerken farklı değerler standart olarak kabul edilmektedir (Hales ve ark., 2017). Adipoz dokuda yağ hücre miktarının artması kalp hastalıkları, hipertansiyon, diyabet, bazı kanser türlerinin oluşma riskini anlamlı derecede arttırmaktadır (Çayır ve ark., 2011). Yetişkinlerde bel çevresi ölçümünün değerlendirilmesi Tablo 2.2.'de belirtildiği gibi takip edilmektedir.

Tablo 2.2. Yetişkinlerde bel çevresi ölçümünün değerlendirilmesi (Serter, 2003)

Bel çevresi (cm)	Vücut ağırlığı ile ilişkili sağlık riski
Erkek: <94 Kadın: <80	Vücut ağırlığı ile ilişkili sağlık riski düşük
Erkek: >94-102 Kadın: >80-88	Vücut ağırlığı ile ilişkili sağlık riski yüksek
Erkek: >102 Kadın: >88	Vücut ağırlığı ile ilişkili sağlık riski çok yüksek

2.1.2.3. Bel / Kalça Çevresi Oranına Göre Değerlendirme

Kişinin bel ve kalça çevresi uzunluğunun oranı bulunur. Bel/Kalça çevresi oranı metabolik hastalıklarla alakalı yağ dağılımının göstergesi olarak epidemiyolojik araştırmalardan geliştirilen ilk antropometrik yöntemdir. Bel ve kalça çevresi tekniğine uygun olarak ölçüldükten sonra oran bulunur. Dünya Sağlık Örgütüne göre belirlenen standartölçülerin cinsiyete göre değer aralığı erkeklerde 0,90'ın, kadınlarda 0,85'in altında olmasına dikkat edilmelidir (İşler ve ark., 2017).

2.1.2.4. Bel Çevresi / Boy Uzunluğu Oranına Göre Değerlendirme

Her yaş grubu için geçerliliği olan bir antropometrik ölçüm yöntemidir. 18 yaş altındaki bireylerde gelişimi değerlendirmek, 18 yaş üstündeki bireylerde ise kronik rahatsızlıkların veya obezitenin tanısını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bel çevresinin boy uzunluğuna oranı VKİ'den daha hassas sağlık riski göstergesi olarak kabul edilmektedir. Buna ek olarak ölçülmesi ve hesaplanması daha kolaydır. 0,4 ve altı değer çok zayıf, 0,4-0,49 arası değer sağlıklı, 0,5-0,59 arası değer kilolu, 0,6 ve üstü değer obez olarak tanımlanmaktadır (İşler ve ark., 2017).

2.1.2.5. Boyun Çevresi Ölçümüne Göre Değerlendirme

Gırtlak çıkıntısının (Adem elması) alt noktasından boyun çevresi ölçülmektedir. Uyku apnesi ve metabolik sendrom gibi hastalıklarla yüksek seviyelerde ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Çayır ve ark., 2011). Abdominal bölgede ki yağlanma boyunda da yağlanmayı etkilediği için obezitede gösterge olarak kullanılmaktadır. Erkeklerde ≥ 37 cm, kadınlarda ≥ 34 cm olarak belirlenen değerler şişmanlık için sınır değer olarak değerlendirilmektedir. (Gregor ve Hotamışgil, 2011).

2.1.3. Obezite Tedavisi

Obezite tedavisi için bir çok yöntem kullanılmaktadır. Diyet tedavisi, davranışçı tedavi, kombine tedavi, ilaç ve cerrahi tedavisi olmak üzere hastalar üzerinde uygulanmaktadır. Tedaviler fazla kilonun şiddeti, eşlik eden kronik hastalıklar ve fonksiyonel kısıtlamalarla uyumlu olmalıdır (Heymsfield ve ark., 2017). Hastanın sağlık risklerini ve tedavi seçeneklerini değerlendirmek için Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği kılavuzu ve Türkiye Ölçme Araçları Dizini ülkemizde en sık kullanılan kılavuzlardır.

Klinikte yeme davranışlarını ve fiziksel aktiviteyi değiştirmek için yaşam tarzı müdahalesi ilk olarak kullanılan yöntemdir. Düşük maliyetleri ve minimum komplikasyon riski göz önüne alındığında kilo yönetimi için ilk seçenektir (Gregor ve

Hotamışgil, 2011). Obezite tedavisi yönetiminde hasta üzerinde öncelikle 5Ö basamakları yöntemi uygulanmalıdır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Obezite tedavisinde 5Ö basamakları (Baltacı ve ark., 2015)

5Ö	
Öğren	Obez birey ile yargılamadan kilo ile ilgili görüşme, konuşma ve tartışma
Ölç	Obez bireyin sağlık durumu, antropometrik ölçümleri, obezite derecesinin değerlendirilmesi
Öner	Kilo vermenin faydaları, obezite riskleri ve uzun dönem stratejiler hakkında öneride bulunmak
Uzlaş	Gerçek kilo kaybı beklentisi, hedefler, özellikli tedaviler ve davranış değişikliği üzerine uzlaşma
Önderlik et	Engelleyen ve motive eden faktörlerin tanımlanması ve belirlenmesi, izlem oluşturulması

Az kalorili beslenme tedavisi obez hastalarda bir sonraki tedavi aşamasıdır. Diyet kalorisini obez bireye göre az ve ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde ayarlamak gerekmektedir. Bunu diyetisyen takibinde besin öğeleri oranlarını bozmadan hastanın gereksinimine göre ayarlanması gerekmektedir. Diyet tedavisinde bireyin günlük kalori, protein ve elzem maddelere ihtiyacı belirlenerek diyet tedavisi belirlenir. Kalori miktarını azaltmak için diğer besin öğelerine oranla yağ miktarı daha fazla azaltılmaktadır. Tavsiye edilen bireyin günlük kalori ihtiyacı dinlenme halindeki vücut enerji tüketimi (REE: Resting Energy Expenditure) hesaplanarak tahmin edilir (Altunkaynak ve Özbek, 2006; Reilly ve ark., 2003).

$$\text{Erkekler için REE} = 10 \times \text{ağırlık(kg)} + 6,2 \times \text{boy(cm)} - x \text{ yaş} + 5$$

$$\text{Kadınlar için REE} = 10 \times \text{ağırlık(kg)} + 6,2 \times \text{boy(cm)} - x \text{ yaş} - 161$$

Kilosunu sabit tutmak için gerekli günlük kalori miktarı REE ile Aktivite Faktörünün (AF) çarpımıdır. Günlük aktivite türü hafif ise AF erkekler bireyler için 1,6; kadın bireyler için 1,5'tir (Reilly ve ark., 2003). Buradan yola çıkarak günlük kalori ihtiyacı yaklaşık olarak bulunur. Aktivite seviyesi daha fazla ise AF erkek bireylerde 1,7; kadın bireylerde 1,6 alınır. Kilo verme amacıyla verilen diyetlerde diyetin büyük kısmı enerji açısından daha az midede tokluk hissi yaratacak lifli

maddelerden daha çok olacak şekilde ayarlanmaktadır. Lifli besinler midede hacim oluşturarak tokluk hissini daha uzun sürdürmektedir (Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018).

Davranışçı tedavi, bireylerin öğrenme yaşantılarıyla ilgili farklı bakış açılarını kapsayan bir psikoterapi yöntemidir. Bireyin diyet tedavisiyle fiziksel aktivite durumuna göre belirlenmeli ve uygulanmalıdır. Hastanın psikososyal durumu ve tedaviye karşı motivasyon durumu uzman kişi tarafından değerlendirilerek tedavi planı oluşturulmalıdır. Diyet tedavisi ve sağlıklı yaşam için uygulanacak olan egzersizi günlük yaşamda rutin hale getirmek için uygulanabilir şekilde olmalıdır. Rutin hale gelen sağlıklı beslenme ve günlük egzersizlerin kilo verme veya kiloyu sabit tutma konusunda oldukça önemli olan iki etmendir. Hasta bireylerde sadece diyet tedavisi uygulamak tabiki etkin bir tedavi olsada hastanın bunu yaşam stili haline getirmesi gerekmektedir. Sağlıklı beslenme, günlük egzersizler, davranış tedavisi ve çeşitli destek yöntemleriyle beraber bir hayat tarzı haline getirilmelidir. Obezite tedavisinde yararlı olduğu bildirilen davranışçı yaklaşımlar arasında kendini izleme, stres yönetimi, uyaran kontrolü, problem çözme, olasılık yönetimi, bilişsel yeniden kurma ve sosyal destek sağlanması sayılabilir. Kendini takip etme konusunda hastanın kalori takibi, egzersizleri uygulama ve ilaç tedavisini uygulama açısından bu davranışları veya bunların takibinde, izleminde ve kaydetmesi istenir. Uyaran kontrolünü açıklamak gerekirse hasta kayıt tutarken örneğin televizyon karşısında atıştırma türü sağlıksız besinleri tüketme gibi davranışları tetikleyen etkenleri belirleyip kayıt altına almak gerekmektedir. Obez bireyleri tedavi ederken primer amaç hastayı sağlığına kavuşturmak ve sağlıklı bireyken tekrar obez olmasını önlemektir. Gelişmelerin izlenmesi ise hem hasta hem de doktorun motivasyonunda önemli, sürekli bir süreçtir (Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018).

Kombine tedavi; fiziksel aktivite, davranış tedavisi ve düşük kalorili diyet tedavisinin beraber uygulanması kilo kaybı veya kilo kaybı sonrası kilonun sabit tutulması için uygulanması önerilen başarı seviyesi yüksek bir tedavi seçeneğidir. Egzersiz, düşük kalorili diyet ve davranış tedavisinin kombine uygulanması; ağırlık kaybına, karın bölgesi yağ oranının azalmasına ve kardiyorespiratuar uyumun artmasında etkilidir. Davranışçı tedavinin asıl amacı hastanın diyet tedavisine ve

fiziksel egzersizi uygulama noktasında hastanın uyum sağlaması ve devamlılığı için kullanılır (Gülden ve ark., 2015; Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018).

Diyet tedavisinin fizyolojik olarak yetersiz kaldığı durumlarda yaygın olarak sıradaki uygulanacak tedavi ilaç tedavisidir (Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018). Obez olarak tanı konulmuş hastalarda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA, US Food and Drug Administration) tarafından onay verilmiş ilaçlar uzman kişi tarafından tedavi programına eklenebilir. Obezite risk etkenleri taşıyan hastalarda bu tedavi sınırı $VKİ \geq 27$ kg/m^2 'ye çekilebilir. İlaç tedavisi uygulanırken diğer tedavileri de uygulamaya devam etmeli gerekiyorsa kombine ederek beraber uygulanması sağlanmalıdır (Baltacı ve ark., 2015). Tedavide kullanılan ilaç türünün obez bireye özgün etkinliği ve yararlılığı göz önünde tutulmalıdır (Serter, 2003). Obez hastaya uygulanan ilaç ağırlık kaybına yardımcı olmuyorsa veya olumsuz yan etkiler ortaya çıkarıyorsa hastanın tedavisinden çıkarmak gerekmektedir. günümüz dünyasının en gelişmiş ülkelerinden biri olan Amerikada obezite tedavisi için ilaç kullanımında kullanılan başlıca iki ilaç vardır. Bu ilaçlar Sibutramin ve Orlistat'tır. Sibutramin, santral sinir sistemini etkileyerek kan basıncını ve doğrudan nabız atım hızını arttırdığı için gıda tüketimini azaltıcı etki göstermektedir. Bu etkisi merkezi sempatik aktiviteyi arttırıcı olarakda görülebilir. Orlistat kullanımını fizyolojik olarak açıklamak gerekirse pankreatik lipaz salınımını durdurarak gastrointestinal sistemde sindirime etki ederek kilo vermeye etkisi olmaktadır. Sindirime etkisi yağ besin ögesinin sindirilmeden atılmasına sebep olduğu için yan etkileri önemli seviyelerde hasta sağlığını etkileyebilir. İlaç tedavisinde sağlanabilecek ağırlık kaybı %10 seviyesini geçmemek kaydıyla VKİ seviyesi 30 üzerinde olan hastalarda dikkatli izlenerek uygulanması gerekmektedir (Altunkaynak ve Özbek, 2006).

Cerrahi opsiyon, morbid obez ($VKİ \geq 40$) ya da $VKİ \geq 35$ iken hastanın sağlığında ölümcül riski içeren obezite faktörleri olduğu zamanlarda seçilen bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi seçeneği diğer yöntemler uygulanıp başarı sağlanamadığı zaman uzman kişiler tarafından uygulanmaktadır. Hasta yüksek seviyede morbidite ve mortalite riski içerdiğinde bu tedavi yöntemi değerlendirilmektedir (Baltacı ve ark., 2015). Vertikal band gastropласти gibi cerrahi tekniklerin yapılması vücutta %25'lik bir kilo kaybına neden olabilir. Cerrahi ölüm riski %1 kadardır (Gülden ve ark., 2015).

Cerrahi yöntem tek bir sonuca tek bir başarısızlığa bağlı olarak değil multidisipliner olarak tüm branşların tedavileri eğer sonuç vermezse her branş fikir birliği belirterek gidilmesi gereken bir yöntemdir.

Obezite tedavisinde ağırlık kaybının artması ile beraber toplumda mortalitenin orantılı olarak azaldığı kilo fazlalığının toplum sağlığını direk etkilediği görülmüştür. Aşırı ağırlık kaybının kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir risk faktörü olduğu da görülmüştür. Ağırlık kaybı seviyesinin sağlıklı kilo seviyesine yaklaştıkça mortaliteyi azalttığı fakat olması gerektiğinden daha çok kilo kaybının ise mortaliteyi arttırdığı gözlenmiştir (Altunkaynak ve Özbek, 2006). Bu sonuçlardan yola çıkarak kilo kaybının yağ dokudan olması gerektiği, yağ dokusu haricindeki dokulardan kaybın insan sağlığını olumsuz etkilediğini göstermektedir. Yağ dokusunun aşırı artması obezite anlamına geldiği için bireyin ölüm riskinin de arttığını göstermektedir (Tam ve Çakır, 2012). Abdominal bölgeyi saran yağ dokusu insülin direncini etkilemektedir ve obeziteyi sağlıklı etkileyecek bir hastalık konumuna getirmektedir (Baltacı ve ark., 2015). Abdominal bölgedeki yağ dokusu obezite, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemiyle ilişkilidir ve genel yağ dokusu artışından daha büyük bir mortalite riski taşır (Güliden ve ark., 2015). Bu yüzden diyetisyen ve doktor takibinde visseral yağ dokusunun harcanması ve yağsız dokunun korunması için uygun tedavi ve diyet uygulanmalıdır. İlk seçenek diyet tedavisi olarak düşünülmeli sonrasında eğer hasta diyet konusuna yaklaşmıyorsa farmakolojik ve bariatrik seçenekler düşünülmelidir. Tedavide diyetisyen açısından obeziteli hastada beslenmeyi keskin bir şekilde kesmemeli daha çok sağlıklı yaşam tarzına adapte edilmelidir.

Fizyolojik gözlemler, obezite tedavisinde potansiyel açıdan önemlidir. Aşırı yağlanma uzun vadede pozitif enerji dengesi sonucu yavaş yavaş gelişir. Lipitlerin, aşırı kilolu veya obez kişilerde organ ve dokularda değişken oranlarda bulunmakla beraber yağ dokusu hacim olarak iskelet kası, karaciğer ve diğer organlarda kendini belli eder. Sağlıklı insan yapısında kadınlarda erkek vücut yapısına göre daha fazla oranda yağ dokusu vardır. Vücut yağ oranını çeşitli yöntem ve cihazlarla günümüzde ölçebilmekteyiz. Vücut ağırlığı, yaş, cinsiyet ve hastalık durumlarına göre değişkenler üzerinden belirlenen formüllerle vücut yağ oranı yaklaşık olarak hesaplanmaktadır. Formül üzerinden veya cihazla ölçüm sonucu sağlıklı bireylerde yağ oranı kadınlarda

%20-30, erkeklerde %12-20 olmalıdır. Obez bireylerde vücut yağ oranı ise minimum erkeklerde %25, kadınlarda ise %33 olması gerekmektedir (Kayar ve Utku, 2013). Bu oranların bireyin yaşıyla beraber arttığıda unutulmamalıdır.

Günümüzde oldukça yaygın bir halk sağlığı sorunu olarak önümüze çıkan obezite için uygun maliyetli, kolay uygulanabilir ve bilimsel olarak kanıtlanmış yöntemlerle tanı ve tedavisi gerekmektedir (Çayır ve ark., 2011). Vücut kütle indeksi bu anlamda en çok kullanılan ve vücut yağ dokusu miktarı ile iyi korele olan bir parametredir (Serter, 2003). VKİ dolaylı olarak vücut yağ miktarı hakkında genel bir bilgi veriyor olsada yağın nerede dağılım gösterdiği hakkında bilgi vermemektedir. Basit bir tahmin olan VKİ ileri seviyelerde yağ ölçümü için kullanılması önerilmemektedir. Örneğin vücut gelişimci bir sporcu birey ile yaşlı bir teyzenin VKİ'si aynı hesaplanabilir (Çayır ve ark., 2011). 18 yaş altı çocuklarımızda kilonun boya göre daha hızlı gelişim gösterebileceği için persentil tablolarının kullanılması önerilmektedir. Persentil tablosunda boya göre kilonun sınıflandırılmasında boya göre kilonun %85 persentilin üzerinde olması ile fazla kilolu, %95'in üzerinde olması durumunda obezite tanısı konmalıdır (Bray, 2004). Yağ dağılımı değerlendirirken santral obezite kriterleri olarak bel/kalça oranını kadında '>0,80' ile erkekte '>0,95' ve bel çevresi kadında '>80' ile erkekte '>94' tanımlanmaktadır. Vücuttaki yağ dokunun dağılımı miktarı kadar önemli bir etkidir. Bugün bilindiği kadarıyla insülin rezistansı (İR), obezite ile yol açtığı tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi sağlayan en önemli faktördür (Baltacı, 2012). Abdominal bölgede ve iç organları çevrelicik şekilde depolanan yağ dokusu insülin rezistansına sebep olmaktadır. Yağın toplandığı bölge abdominal bölgede toplanması android tipi/ erkek tipi/ elma tipi şeklinde adlandırılır. Bu tip depolama belirtilen hastalıklar açısından yüksek risk sebebidir. Daha çok kadınlarda gözlenen ve yağın ekstremitelerde, gluteofemoral bölgede toplandığı jineoid tip obezitede (kadın tipi veya armut tipi obezite) ise bu hastalıklar için risk abdominal obeziteye göre daha düşüktür. Bu tanımlardan yola çıkarak obeziteye bağlı risk tespitinde bel/kalça oranı önemli bir parametredir (Serter, 2003). Obezite ile mücadelenin her geçen gün arttığı günümüzde obezite tanısı koymada bel/kalça oranının yüksek korelasyonu sebebiylerisk belirlemede tek başına kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Normal

bireylerin bile bunu artık sadece bel çevresini ölçerek fikir oluşturmaları açısından kullanmaya başladığı gözlenmiştir. Obezite ile mücadelenin yaygınlaştığı son yıllarda kolaylığı ve bel/kalça oranı ile olan yüksek korelasyonu nedeniyle bel çevresinin tek başına ölçülmesi ile risk belirlenmesi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Daha önce bel ölçümü tarifi yapıldığı gibi karın ölçümü yapmak hem kolay hem de abdominal bölge yağ durumunu iyi tanımlamamızı sağlayan bir yöntemdir (National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute(2000)).

Negatif enerji dengesi indüklendiğinde gıda alımını azaltmak, aktivite seviyesini arttırmak veya her ikisinde gerçekleştirmek termodinamik modelinde ağırlık kaybıyla beraber tanımlanır. Hastalarda kilo kaybı çok hızlı, birkaç ayda veya çok yavaş bir seyirde gerçekleşebilir (Baltacı, 2012). %5-10 arası orta kilo kaybı obezite ile ilişkili metabolik risk faktörlerini azaltır, %5 kilo kaybı pankreası iyileştirir, hücre fonksiyonlarını, karaciğer hassasiyetini, iskelet kasının insüline olan ihtiyacında iyileşmelere sebep olduğu görülmüştür (Eker ve Şahin, 2002). Kilo yönetimi açısından yaşam tarzı müdahalesi ilk seçenektir. Davranış ve fiziksel aktivite kilo yönetimi için minimum komplikasyon riski ve düşük maliyetli bir yöntemdir (Baltacı, 2012).

Fazla kilolu veya obez hastalarda amaç, orta derecede kilo kaybı sağlayarak ve sürdürerek sağlığı ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Beslenme danışmanı tarafından sunulan kapsamlı bir programda ortalama %5 ile %8 kilo kaybı sonucu ve hastaların yaklaşık %60 ile %65'i başlangıç ağırlığının %5 veya daha fazlasını kaybederler. Yaşam tarzı müdahalesinin özü olan davranışçı terapi, hastalara diyet ve aktivite tavsiyelerini benimseme teknikleri sağlar (Tam ve Çakır, 2012). Bu önerilerin en önemlisi, gıda alımı, fiziksel aktivite ve kilonun düzenli olarak kaydedilmesidir.

2.1.4. Obezite Komplikasyonları

Bir rahatsızlığın, hastalığın veya tıbbi tedavi işleminin ön görülebilen istenmeyen etkisine komplikasyon denmektedir. Tabi ki başka bir metabolik hastalık hikayesi olan hastalar kullandığı ilaç-tedaviye göre kilo yönetiminde zorlanmış olabilir veya kilo alımı istemsizce gerçekleşmiş olabilir. Ne kadar farklı bir bakış açısı olsada obezite, metabolik bozukluklara neden olmaktadır. Neden olabileceği metabolik

bozukluklar hem maddi hem manevi olarak zor şartlara sebep olabileceği için bu konu üzerinde farmakolojik olarak da araştırmalar yapılmaktadır (Aygün, 2014). İlave sorun-hastalık, hastalığa, uygulanan ilaç tedavisine veya cerrahi yöneme göre gelişmektedir. Fazla kilolu ve obez vakalarda kardiyovasküler hastalıkların riskleri nemli oranlarda artmaktadır. Obezite de karbonhidrat metabolizması normal olsa da insülin direnci ve adipokinlerin artışına bağlı endotelial disfonksiyon, dislipidemi, hipertansiyon ve vasküler inflamasyon gelişebilir (Kalan ve Yeşil, 2010). Tüm bu patogenetik değişiklikler ateroskleroz gelişmesine etki etmektedir (Mert ve Adaş, 2014). Karbonhidrat metabolizmasının da bozulmasıyla aterosklerotik süreç daha da şiddetlenir ve hızlanır (Tam ve Çakır, 2012). Obeziteye, obezitenin şiddeti ve süresi ile doğru orantılı olarak artan bazı kardiyometabolik hastalıklar ve diğer sistemik problemler eşlik edebilir (Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018). Obeziteyle beraber eşlik eden bu hastalıkların komplikasyon oranını artırma ve tedavi süresince devamlılığını ve uygulanabilirliğini olumsuz etkilemektedir (Eker ve Şahin, 2002). Bu zorluklar hastayı psiko-sosyal olarak önemli seviyelerde etkilemektedir.

Obezitenin yol açtığı hastalıkları şöyle sınıflandırabiliriz (Kalan ve Yeşil, 2010):

1. Metabolik-Hormonal Komplikasyonlar

- Metabolik sendrom
- Tip 2 diyabet
- İnsülin direnci, hiperinsülinemi
- Dislipidemi
- Hipertansiyon

2. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları

- Serebrovasküler hastalık
- Konjestif kalp yetersizliği
- Koroner kalp hastalığı
- Hipertansiyon
- Tromboembolik hastalık

3. Solunum Sistemi Hastalıkları

- Obezite-hipoventilasyon sendromu
- Uyku apne

4.Sindirim Sistemi Hastalıkları

- Safra kesesi hastalığı
- Karaciğer Hastalığı
- Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı

5.Polikistik Over Sendromu

6.İmmün Sistem Disfonksiyonu

7.Cilt Hastalıkları

8.Cerrahi Komplikasyonlar

9.Kanser

- Meme
- Kolon
- Dişi üreme: serviks, endometrium, over
- Safra kesesi
- Prostat

10.Obezitenin Mekanik Komplikasyonları

- Osteoartrit
- Artmış karın içi basıncı, herni

11.Psiko-Sosyal Komplikasyonlar

- Uyku apnesi
- Ruhsal sorunlar (Anoreksiya nevroza (yemek yememe)
- Blumia nevroza (kusarak yediği besinlerden yararlanmama)
- Binge eating (tıkınırcasına yeme)
- Gece yeme sendromu
- Toplumsal uyumsuzluklar

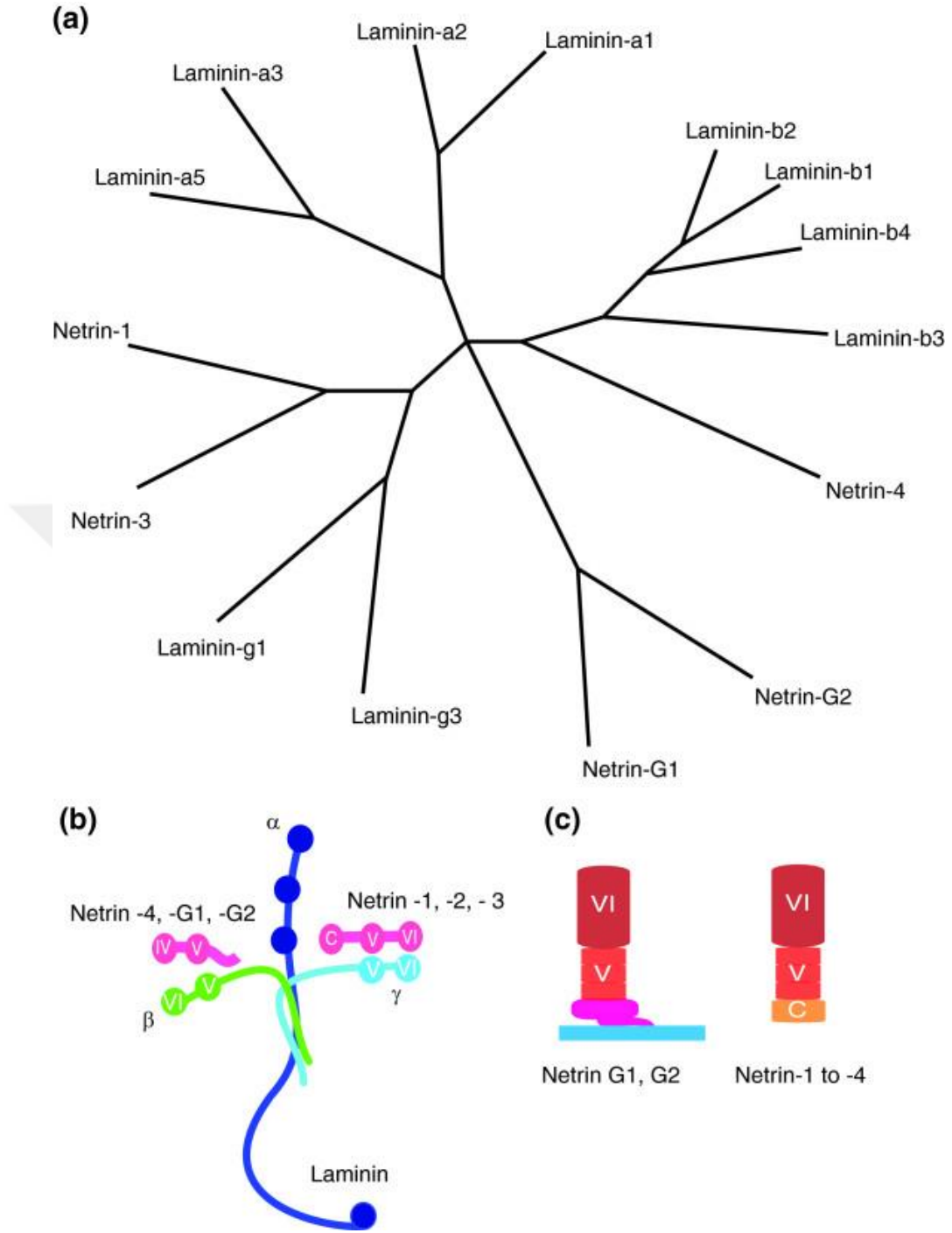
12. Fazla aralıklarda ağırlık kaybı ve kazanımı sonucunda deri altı yağ miktarının fazla olması sonucu deri enfeksiyonları görülmesi

13.Kas-İskelet Sistemi Problemleri

2.2. Netrin

2.2.1. Netrin Protein Ailesi

Netrin, Sankritçe ‘netr’ kelimesinden köken almakta ve ‘kılavuzluk eden, öncülük eden’ anlamına gelmektedir (Görür ve ark., 2018). Embriyogenez sırasında aksonların gelişen sinir sisteminin ventral orta hattına yönlendiren yüksek oranda korunan hücre dışı protein ailesidir (Rajasekharan ve Kennedy, 2009). Netrinler, ilk defa 1990 yılında bir nematod olan *Caenorhabditis elegans* solucanında keşfedilmiştir (Görür ve ark., 2018). Gen organizasyonu evrimsel tarih açısından baktığımızda rapor edilen ilk netrin UNC-5 olmuştur (Rajasekharan ve Kennedy, 2009). UNC-5 formunun memelilerdeki ilk homoloğu 1994 yılında keşfedilmiş ve bunun kemirgenlerin omuriliğinde bulunan kommissural akson için hayati bir rehber olduğu bildirilmiştir (Moore ve Fisher, 2012). Memelilerde beş netrin çeşidi ekspresyonu tespit edilmiştir. Bunlar netrin-1, netrin-3, netrin-4, netrin-G1 ve netrin-G2’dir. Netrin-1, netrin-3, netrin-4 membrandan sekrete edilirken; netrin-G1 ve netrin-G2 iki adet glikozilfosfatidilinositol (GPI) ile membrana bağlı olarak plazma zarına bağlı bulunmaktadır. Netrin protein ailesi Şekil 2.1’de gösterildiği gibidir. Netrin laminin süper ailesi üyesi olup insan protein dizinlerine dayalı bu filogenetik ağaç, netrin ve laminin üyeleri arasındaki ilişkiyi göstermektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2.2. Netrin protein ailesi (Görür ve ark., 2018).

Netrin G'lerin ortologları yalnızca Omurgalı türlerde tespit edilmiş omurgasızlarda tespit edilen tüm netrin proteinleri hücre zarı tarafından salgılanan formda olduğu gösterilmiştir (Görür ve ark., 2018).

2.2.2. Netrin Reseptörleri ve Sinyal İletimi

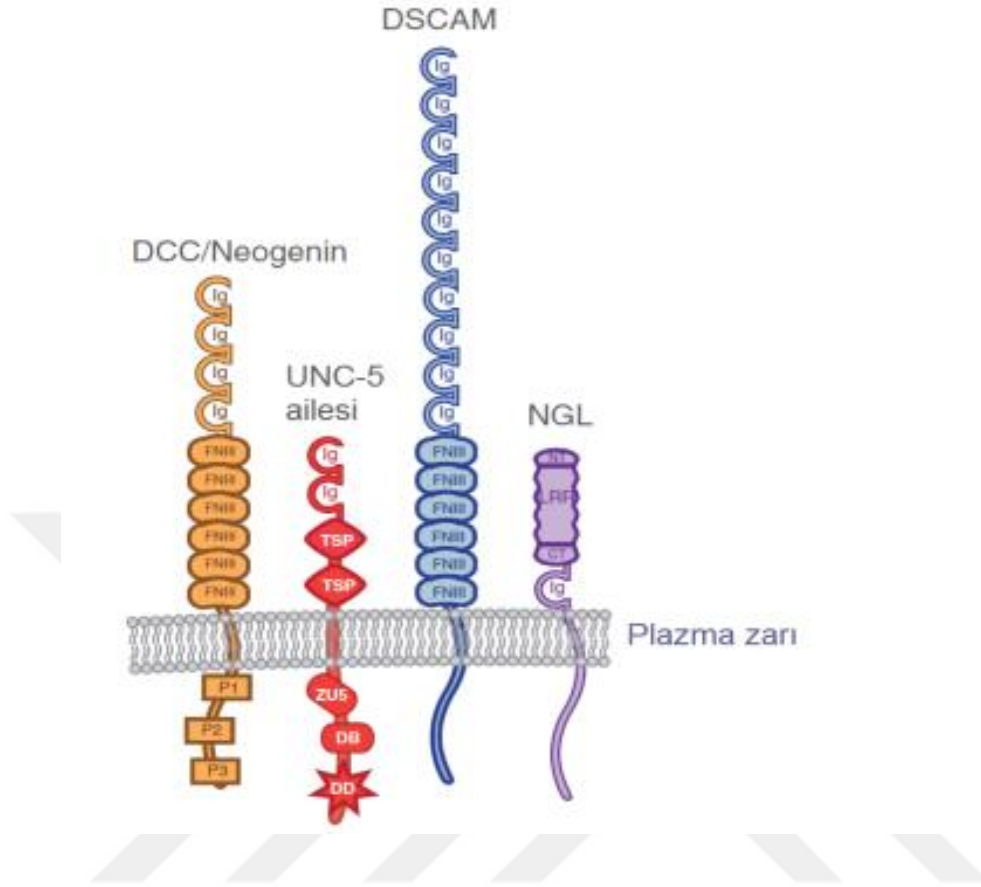
Netrin reseptörleri hücre adezyonu ve sinyal iletimini yönlendiren geniş bir protein grubu tarafından kodlanan immunoglobulin ailesine aittir (Köhle, 2017). İmmunoglobulin, hücre içindeki iskelet sistemine bağlanan transmembran glikoproteinleridir. İmmunoglobulin süper ailesi hücre hücre adezyonundan (çekimi-bağlantısı) sorumludurlar. Netrinler, kemoterapik tepkileri ve yapışkan mekanizmaları harekete geçirmek için bir dizi farklı reseptöre bağlanırlar (Görür ve ark., 2018). Netrin için reseptör olarak şu ana kadar tanımlanmış dört reseptör vardır. Bunlar DCC/Neogenin, UNC-5, DSCAM ve NGL reseptörleridir.

Tanımlanan ilk netrin reseptörleri, omurgalılarda DCC (Deleted in Colorectal Cancer) ve DCC paraloğu olan Neogenini de içeren DCC protein alt ailesine aittir. DCC geni insanlarda yüksek oranda Santral Sinir Sisteminde bulunan ve kromozom 18q bölgesinde lokalize bir gendir. Akson rehberliğine katılma işlevi olduğu görülmüştür (Köhle, 2017).

Omurgalılarda *C. Elegans*'daki UNC-5 reseptörleri, hücre dışı alanda iki immunoglobulin tekrarı ile iki trombospondin tip I modülü bulunan transmembran proteinlerdir. Netrin bağlanması için UNC-5 proteinlerinin immunoglobulin tekrarları gereklidir. UNC-5 motor akson kılavuzluğu ile birlikte hücre göçü sırasında netrin aracılı itme görevini üstlenen bir netrin reseptörüdür.

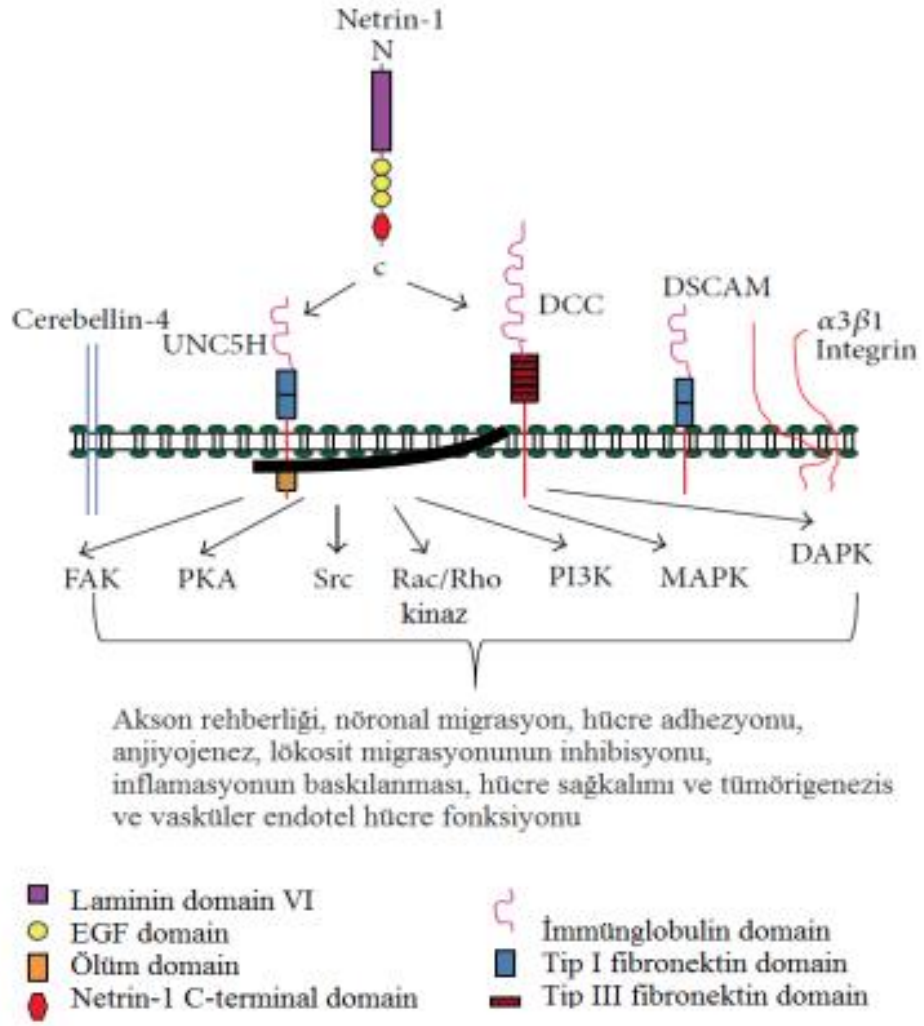
Tanımlanmış herhangi bir ligandı olmayan DSCAM reseptörü netrine bağlı akson gelişiminde rehber olarak reseptör işlevi görmektedir. Netrin-1 DSCAM'ın immunoglobulin alanlarına bağlanarak işlev kazanır. Bu genin Down sendromu ve Konjenital Kalp Hastalığı için bir aday olduğu da araştırmalarda gözlemlenmiştir (Görür ve ark., 2018). Sekrete edilen netrin proteinlerinin aksine netrin-G'ler, netrin-G ligandları (NGL) olarak adlandırılan transmembran proteinleri bağlamaktadır (Köhle, 2017). Netrin reseptörleri Şekil 2.2'de gösterildiği yapıdadır.

Netrin Reseptörleri



Şekil 2.2. Netrin reseptörleri (Görür ve ark., 2018).

Netrin-1'in, DCC, DSCAM, İntegrinler ve Serebellin gibi birçok reseptörü bağladığı bilinmektedir. Netrin-1 bu reseptörlere bağlanarak Fokal Adhezyon (FAK), Protein Kinaz A (PKA), src kinaz, Rac/Rho kinaz, fosfor inositol 3-fosfat aktivite kinaz (PI3K) ve mitojen aktivite edilmiş kinaz (MAPK) gibi birçok sinyal yolunu aktive etmektedir. Şekil 2.3'te netrin proteinleri için membran üzerinden reseptörlerle birlikte etki edilen sinyal yolları gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Netrin-1 reseptör yolakları (Görür ve ark., 2018).

Netrin aile üyelerinin farklı işlevsel görevleri bulunmaktadır. Bunları sınıflandırmak gerekirse:

- Akson rehberliği: Netrin-1 ve Netrin-3,
- Doku morfogenez ve hücre-hücre yapışması: Netrin-1,
- Sinaptojenez: Netrin-G'ler,
- Anjiyojenez: Netrin-4 şeklinde sınıflandırabiliriz (Görür ve ark., 2018).

2.2.3. Netrin-1

Memelilerde ekspresyonu olduğu bilinen 5 netrin çeşidinden biri olan netrin-1 akson rehberliği, hücre adezyonu ve doku morfogenezisini düzenleyip gelişim sırasında anahtar rol almakta, nöron göçünde çift işlevli düzenlemede de görev almaktadır (Serafini ve ark., 1996). Netrin-1'in görev dağılımını akson rehberliğinde nöral olan netrin-1'in işlevi ve nöral olmayan hücrelerde netrin-1'in işlevi olarak ikiye ayırabiliriz. Ventral embriyonik omurilikte ventral-dorsal kortta netrin-1 salgılanmaktadır. Bu salgılanan netrin-1, akson kılavuzluğuna ek olarak nöron göçünün iki işlevli bir düzenleyicisi olarak görev almaktadır. Bu görevini DCC ile beraber görmektedir. Netrin-1'in sinirsel gelişimin ve yönlendirmenin içerisinde yetişkin sinirlerde hasar bölgelerinde kök hücrelerin göçünü yönetmede rol almaktadır.

Son çalışmalarda netrin-1'in nöral olmayan doku morfogenezinde, vasküler hücreler dahil olmak üzere hücre tiplerinde düzensiz bir gelişmeye yol açtığı belirlenmiştir. Bir anti-apoptotik sağ kalım faktörü olarak netrin-1'in rolü tümorigenezde tanımlanmıştır. Netrin-1'in tümör düzenlemesinde rol aldığı belirtilmiş olup renal, bağırsak hastalıkları, prostat, kardiyovasküler hastalıklar ve kas hastalıklarında da etkisi olduğu görülmüştür (Rajasekharan ve Kennedy, 2009).

2.2.3.1. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Netrin-1

Netrin-1'in kalbi koruyucu bir ajan olarak görev yaptığı, ateroskleroz, anjiyogenez ve iskemi-reperfüzyon hasarlarında bu görevi üstlendiği gözlemlenmiştir (Gürses ve ark., 2017). Netrin-1 ne kadar aksonal rehberlikteki göreviyle anlatılsa da kardiyovasküler sistemde de görevi olduğu zamanla düşünülmüş ve araştırmacılar bu yönde araştırmalar yapmıştır. Ratlarla gerçekleştirilen bir çalışma ile netrin-1'in plasentadaki anjiyogenezde oynadığı rolle fetüs sağ kalımında hayati önem taşıdığı gösterilmiştir (Görür ve ark., 2018). Literatürde anjiyogenik ve anti-anjiyogenik ajan olarak işlevi olduğuna dair tezat araştırmalar bulunmaktadır (Tu ve ark., 2015).

Aterosklerozda makrofaj hücrelerinden eksprese edilen netrin-1'in, inflamatuvar hücre çıkışını önlediği ve intima içine düz kas hücre girişini indüklediği ve böylece lezyon ilerlemesine katkıda bulunduğu öngörülmüştür (Joseph ve Quan, 2013). Netrin-1 ateroskleroz riskini arttırma olasılığı araştırmacıların bu konuda araştırma yapmaya yönlendirmiştir.

Anjigenik ve anti-anjiyogenik etkisi düşünüldüğünden netrin-1'in iskemik-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkisi olduğu ve bu konuda düzenleyici ajan olarak işlev gördüğü belirlenmiştir. Özellikle akut seviyelerde tedavi için güçlü bir aday olduğu düşünülmektedir (Durrani ve ark., 2012).

2.2.3.2. Fibromiyalji ve Netrin-1

Fibromiyalji(FM), vücutta genel ağrı hassasiyet alanlarının oluştuğu, kaslarda ve kemiklerde ağrı ile genel yorgunluk hissedilen, uyku düzeninde problemlere ve bilişsel bozukluklara neden olan uzun süreli bir durumdur. Fibromiyalji tüm bireylerde, yaş ve cinsiyet farkı olmaksızın gözlenmekte ve sık olarak 40-60 yaş gruplarında görülmektedir. Yapılan bir çalışmada serum netrin-1 düzeyinin Fibromiyalji tanılı hastalarda azaldığı görülmüştür (Köhle, 2017). Netrin-1'in sadece nöral gelişim için değil aynı zamanda doku organizasyonu, hücre adezyonu, hareketlilik, poliferasyon, diferansiasyon, hücre surveyi ve kanser üzerine önemli etkileri vardır (Toda ve ark., 2015). Bu durum fibromiyaljinin patogenezi ve kliniği etkilemektedir.

2.2.3.3. Ülseratif Kolit ve Netrin-1

Bağıışıklık sisteminin sağlıklı dokulara saldırması sonucu olduğu düşünülen ülseratif kolit, inflamatuvar kalın bağırsak hastalığıdır. Kalın bağırsağın, rektumun ya da her ikisinin iltihaplanmasıdır. Oluşan iltihap kolon içinde ülser oluşumuna sebep olmaktadır. İltihap, bağırsak içi hareketlerin hızlanmasına neden olur ve sık sık boşalmaya sebep olur. Netrin-1 periferik organlarda hücre gelişimini sağlayıp, hücre migrasyonunu azaltmaktadır. İnflamasyon boyunca netrin-1 akut inflamatuvar cevabın dengelenmesinde anahtar rol oynamaktadır. Yapılan fare deneylerinde netrin-1

eksikliği ile kilo kaybı, hastalık aktivite indeksinde artış, kolonik kısalma, histolojik hasarda artış, inflamatuvar cevabı kötüleştirme etkileri görülmüştür. Bu deneyler sonucunda hayvanlara netrin-1 tedavisi uygulanmış ve kolit süresince hastalığın şiddetini azalttığı ve diğer etkileri iyileştirdiği görülmüştür. Netrin-1'in özellikle intestinal epitelyum hücrelerinde apoptozu inhibe ederek akut kolitte koruyucu bir rol aldığı araştırmalarda gösterilmiştir (Fidan, 2016).

2.2.3.4. Kanser ve Netrin-1

Kanser teşhisi konan hasta sayısı her geçen gün artmakta olup 2030 yılında 11.4 milyon insanın öleceği tahmin edilmektedir (Solak ve ark., 2018). Bu yüzden kansere olan ilgi her geçen gün artmaktadır. Onkoloji alanında çalışan araştırmacılar bu yüzden tedavi için farklı çalışmalar yapsa da bazıları kanser belirteci bulmak için araştırmalarını devam ettirmektedir.

Netrin-1 sinir sistemi dışında da epitel doku modellemesinde görev alma, hareketlilik dahil çeşitli süreçleri düzenleme ile bez, pankreas, akciğer hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasında katkıda bulunmaktadır (Ramesh, 2012). Ayrıca inflamasyon, anjiyogenez ve apoptozda düzenlemektedir. Netrin-1 bağlanma reseptörleri DCC ve UNC5H ile beraber anti-apoptotik sağ kalım faktörü olarak kabul edilmektedir (Paradisi ve ark., 2013). Bunun sebebi netrin-1'in reseptörlerine bağlanarak p53 ile ilişkili apoptozun inhibisyonuna sebep olmasıdır (Kefeli ve ark., 2017). Netrin-1 ve DCC ile UNC5H reseptörleri, adenokarsinom ve skuamöz kanser hücreleri dahil immünohistokimya ile izlendiğinde tümör hücresinin hayatta kalması için seçici bir avantaj sağlar (Bourgeois ve ark., 2009). Bu ancak netrin-1'in otokrin döngüsünün bozulmasına bağlı olarak kanser hücresinin ölümünü tetiklemektedir (Fitamant ve ark., 2008). Bu sebeple netrin-1'in kanser ile bağlantısı merak konusu olmuş nasıl bir bağlantı olabileceği konusunda araştırmalar yapılmıştır. Kanser hücrelerinde seviyesinin yükselmesi tanısal biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ortaya çıkarmıştır. Araştırmalarda netrin-1'in tümör hücrelerinde üretimle beraber salgılandığı da ortaya çıkmıştır. Kanser tanısının konulmasında kullanılacak bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği ortaya çıkmıştır (Ramesh ve ark., 2011).

2.2.3.5. İrritabl Bağırsak Sendromu ve Netrin-1

İrritabl Bağırsak Sendromu, abdominal ağrı ve değişmiş bağırsak alışkanlıkları ile karakterize edilen ve toplumda sık rastlanan bir gastrointestinal bir hastalıktır. Son yıllarda görülme sıklığı artmış hasta yaşamını tehlikeye sokmamakla beraber hastanın günlük yaşam aktivitesini ve kalitesini olumsuz etkilemektedir. Netrin-1'in proinflamatuvar sitokin üretimini baskılayarak inflamasyonu regüle etmede koruyucu role sahip olduğu düşünülmektedir. Netrin-1 reseptör etkileşimi ile sinir sisteminin gelişimi sırasında nöron yol gösterimi kontrolünde büyük rol almaktadır (Yılmaz, 2014). Netrin-1, hücre farklılaşması ve poliferasyonunu da içeren farklı süreçleri düzenleyerek epitel dokuların farklılaşmasına katkı sağlamaktadır (Ramesh ve ark., 2011). Netrin-1'in hücre göçü sırasında hücrenin yönünü değiştirebildiği, lökosit göçünü baskıladığı ve inflamasyon kaynaklı doku hasarını azalttığı görülmüştür (Fitamant ve ark., 2008). İnflamatuvar hastalıklarda netrin-1'in anti-inflamatuvar etkiye sahip olduğu, bölgesel doku hasarlarında netrin-1 düzeyinin azaldığı belirlenmiştir (Yılmaz, 2014). Yapılan araştırmalarda İrritabl Bağırsak Sendromunda netrin-1 düzeyinin azaldığı görülmüş ve hastalığın iyileşmesi sürecine girmesi ile netrin-1 düzeyinin arttığı gözlenmiştir (Chen ve ark., 2012).

2.2.3.6. Diyabet ve Netrin-1

Çağın hastalıkları arasında en ön sıralarda yer alan diyabet (şeker hastalığı), ölümcül birçok hastalığın oluşumunda birinci sırada rol oynayan ve dünyanın her yerinde çok yaygın olarak görülen bir hastalık türüdür. Hastalığın tam adı olan Diabetes Mellitus, Yunancada şekerli idrar anlamına gelir. Hastalığın nedeni insülin hormonu üretiminin herhangi bir nedenle yetersiz olması veya hiç olmaması, ya da vücut dokularının insüline karşı duyarsız hale gelmesidir. Diyabet genetik ve immünolojik olarak insülinin etkisinin azalmasıyla tüm vücut sistemlerinde olumsuz etkiye sebep olabilen kronik bir hastalıktır.

Etyolojisi incelendiğinde oluşumu açısından birçok etken bulunmaktadır. Bu etkenler çevresel ve genetik olarak farklılık gösterebilmektedir. Tanıyı koymak için hipergliseminin ortaya çıkarılması gerekmektedir. Bunu başlıca laboratuvar testi ile

kan glukoz seviyesi, HbA1c, Fruktozamin gibi ölçümler takip etmektedir. Komplike hastalıklarda netrin-1 seviyesinin tanı koymada biyobelirteç olarak kullanılmaya başlanması diyabette netrin-1'i araştırmaya yöneltmiştir. Netrin-1'in endotelial hücreler, pankreas, karaciğer, dalak, akciğer, böbrek, bağırsak gibi organlarda işlevleri olduğu bilinmektedir. Netrin-1, genellikle subklinik inflamasyonun yeni bir göstergesi olabileceği düşüncesinin her geçen gün ağır basması bu konuda araştırma yapmaya yönlendirmektedir (Yim ve ark., 2018). Yapılan bir araştırmada netrin-1 düzeyinin diyabet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Fakat düşük seviyedeki netrin-1 hastalığın ilerlemesini geciktirerek pankreas adacık hücrelerinde koruyucu bir rolü olduğu da düşünülmektedir (Liu ve ark., 2016). Diyabetin patogenezindeki rolü, tanı ve tedavi protokolünde netrin-1'in önemli bir etken olduğu düşünülmektedir (Ay, 2015).

2.2.3.7. Renal Hasarda Erken Teşhiste Netrin-1

Anjiyogenez, hücre göçü, doku morfogenezi ve inflamasyon düzenlemesinde netrin-1 protein ekspresyonu endotelial (kan ve lenf damarlarının iç yüzeyi) olarak lokalize olmaktadır (Hacıhamdioğlu ve ark., 2016). Netrin-1 proteini inflamasyon sonrası böbrekte proksimal tüpte epitel hücrelerde görülmektedir (Wang ve ark., 2009). Daha önceki araştırmalarda netrin-1 proteinin idrarla salgılanan bir protein olduğu bulunmuştu (Ramesh, 2012). Netrin-1 akut ve kronik böbrek hasarlarından sonra yüksek oranda indüklenen protein olarak salgılanarak idrarla atılmaktadır (Hacıhamdioğlu ve ark., 2016). Bu sonuçlara göre netrin-1 düzeyinin renal hasarda erken teşhis için biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Sağlık bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (2019-215/04.07.2019) tarafından onaylanmış ve çalışmaya dahil edilen tüm hastalar bu çalışma hakkında bilgilendirilerek her hastanın yazılı onamı alınmıştır.

3.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniğine Ağustos-2019- Ağustos-2021 tarihleri arasında başvuran ve araştırma kriterlerini taşıyan toplam 15 obez hasta ile 30 gönüllüden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Araştırma örnekleme, araştırmaya alınma ve dışlanma kriterlerine göre belirlenmiştir.

Araştırmaya alınma için kriterler;

- VKİ>30
- Obeziteye bağlı kronik rahatsızlığının bulunmaması

Araştırmamızda dışlama kriterleri;

- Maligne varlığı
- Aktif enfeksiyon varlığı
- Diabetes Mellitus
- Periferik damar hastalığı
- Aterosklerotik kalp hastalığı
- Hiperlipidemi
- Hipertansiyon
- Böbrek yetmezliği
- Sigara içmek
- VKİ<30

3.3. Serum Örneklerinin Hazırlanması

Hasta ve kontrol grubunda yer alan gönüllülere ait temel klinik ve demografik veriler Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi tıbbi kayıtlardan toplandı. Kan örnekleri, 8-12 saat açlık sonrası serum ayırıcı tüplere alındı. Alınan kan örnekleri 4000xg'de 10 dakika 4°C'de santrifüj edildi. Serum numuneleri ependorf tüplere dikkatlice ayrıldı ve serum netrin-1 seviyelerinin belirlenmesi için çalışmanın planlandığı güne kadar -80°C'de saklandı.

3.4. Serum Netrin-1 Seviyelerinin ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) Yöntemi ile Araştırılması

Çalışmaya dahil edilen 15 obez hasta ve 30 kontrol grubundan alınan toplam 45 serum örneğine serum netrin-1 seviyelerinin belirlenmesi amacıyla ELISA yöntemi uygulanmıştır. ELISA testinde serum netrin-1 seviyelerinin belirlenmesi için ticari kit (Cat. No: E1277Hu Bioassay Technology Laboratory) üretici firmadan tedarik edilerek talimatları doğrultusunda kullanılmıştır.

ELISA, antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanan kantitatif bir ölçüm yöntemidir. Antijene karşı antikor ya da antikora karşı antijen aramak mümkündür. Temel olarak ELISA yönteminde bilinen antijen plastik bir yüzeye yapıştırılır. Mikro-Elisa sisteminde bu antijen her hasta için kullanılmak üzere yapılan çukurların yüzeyine kaplanır. Antikor aranacak hasta serumu bu çukurlara konur. Bir süre beklenir ve yıkanır. Eğer serumda uygun antikor varsa antijenle birleşir. Kit içinden çıkan plaka, insan netrin-1 antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan netrin-1 eklenir ve oyuklar üzerine kaplanmış antikora bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş insan netrin-1 antikoru eklenir ve numunedeki netrin-1'e bağlanır. İnkübasyondan sonra substrat solüsyonu eklenir ve insan netrin-1 miktarı ile orantılı renk değişimi gözlenir. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sonlandırılır ve absorban 450nm'de ölçülür.

3.4.1. Kullanılan Gereçler

1. Human Netrin-1 ELISA kiti

Human Netrin-1 ELISA Kiti içeriği aşağıdaki gibidir:

- Netrin-1 antijen kaplı ELISA pleyti (96 kuyucuklu)
- Standart Solüsyon (4800pg/ml)
- Standart Seyreltici (3ml×1)
- Streptavidin-HRP (6ml×1)
- Durdurma Solüsyonu (6ml×1)
- Substrat Solüsyonu A (6ml×1)
- Substrat Solüsyonu B (6ml×1)
- Konsantre Yıkama Solüsyonu (20ml×1)
- Biyotinlenmiş İnsan Netrin-1 Antikoru (1ml×1)

2. İnkübatör

3. Mikroplaka Okuyucu

4. Otomatik Pipet Seti

5. Emici Kağıt

6. Deiyonize Su Cihazı

3.4.2. Solüsyonların Hazırlanması

Kullanılan tüm reaktifler kit protokolüne göre hazırlanmıştır. Reaktif hazırlama aşamasında reaktiflerin kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilmesine dikkat edilmiştir. Standart 2400 pg/ml standart stok solüsyonu oluşturmak için 120µl standart (4800 pg/ml), 120µl standart seyreltici ile sulandırılmıştır. Sulandırma yapmadan önce standart hafifçe karıştırılarak 15 dakika bekletilmiştir. Standart stop solüsyonu (2400 pg/ml) 1:2 standart seyreltici ile seri olarak seyreltilerek 1200 pg/ml, 600 pg/ml, 300 pg/ml ve 150 pg/ml solüsyonlar oluşturularak çift standart noktaları hazırlanmıştır. Standart seyreltici sıfır standart (0 pg/ml) olarak işlev görmektedir.

Test kiti prosedürüne göre önerilen standart solüsyonların seyreltilmesi aşağıdaki gibidir:

- 2400 pg/ml Standart No. 5 120µl Orijinal Standart + 120µl Standart Seyreltici
- 1200 pg/ml Standart No. 4 120µl Standart No. 5 + 120µl Standart Seyreltici
- 600 pg/ml Standart No. 3 120µl Standart No. 4 + 120µl Standart Seyreltici
- 300 pg/ml Standart No. 2 120µl Standart No. 3 + 120µl Standart Seyreltici
- 150 pg/ml Standart No. 1 120µl Standart No. 2 + 120µl Standart Seyreltici

Yıkama Tamponu (500 mLx1) hazırlamak için kit içeriğinde yer alan 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresi 25x deiyonize su ile seyreltildi. Konsantrede kristaller oluşmuşsa kristaller tamamen çözülene kadar yavaşça karıştırıldı.

3.4.3. Serum Netrin-1 ELISA Testinin Uygulanması

Kullanılan tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve serum örnekleri kit protokolüne göre hazırlanmıştır. Çalışma günü, -80°C'den çıkarılan serum örnekleri ve +4°C'den çıkarılan kit içeriğinde bulunan tüm reaktifler oda ısısına gelinceye kadar bekletilmiştir. Standart kuyucuğa 50µl standart solüsyon ekleyip biyotinlenmiş antikor içerdiği için ayrıca antikor eklememeye dikkat edilmiştir. Numune kuyucuklarına 40µl serum örneği ve 10 µl anti-Ntn1 antikor eklenmiştir. Ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklenmiştir. İyice karıştırıldıktan sonra 37°C'de 60 dakika inkübe edilmiştir. ELISA plakası 5 kez yıkama tamponuyla yıkanmış ve kuyucuklar her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile doldurulmuştur. Plaka kağıt havlu veya başka bir emici malzeme ile kurulanmıştır. Her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu A eklenmiş ve ardından her kuyucuğa 50µl substrat solüsyonu B eklenmiştir. Ardından 37°C'de karanlıkta 10 dakika inkübe edilmiştir. Her kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu eklendikten sonra oluşan mavi rengin sarıya dönüşmesi gözlenmiştir. Durdurma solüsyonu eklendikten sonra vakit kaybetmeden otomatik bir mikropilok okuyucu ile 450 nm dalga boyunda okutulmuştur.

3.4.4. ELISA Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Dikey(Y) eksenindeki her standart için ortalama OD'yi yatay(X) eksenindeki konsantrasyona karşı çizerek standart bir eğri oluşturulmuştur. Grafikteki noktalar aracılığı ile standart bir eğri çizilmiştir.

3.5. İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz Graphpad Prism yazılım versiyonu 9.0.2 kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler ortalama±standart sapma (SD) veya medyan olarak ifade edildi. Değişkenlerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip değişkenler için Unpaired t-testi, normal olmayan dağılım için Mann Whitney U testi kullanıldı. Serum netrin-1 seviyelerinin diğer biyokimyasal parametrelere ilişkisini analiz etmek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Maksimum duyarlılık ve özgüllük ile serum netrin-1'in optimal kesme değerlerini belirlemek için ROC eğrisi analizi yapıldı. P değeri <0,05 anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Biyokimyasal Bulgular

Çalışmaya alınan obez hasta grubu 11 kadın (%73), 4 erkek (%27) , kontrol grubu ise 23 kadın (%77), 7 erkek (%23) olmak üzere 45 kişiden oluşuyordu. Obez grubunda yaş ortalaması 41,7; kontrol grubunda yaş ortalaması 33,8 idi. Obez grubunda kontrol grubuna kıyasla yaş ortalaması anlamlı derecede daha yüksek olarak belirlendi (p:0,0376).

Obez ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında HbA1c, CRP, LDL, Kolesterol ve Triglicerit değerlerinin obez grupta kontrol gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla p<0,0001, p: 0,0002, p: 0,0044, p: 0,0299, p: 0,0212). Obez ve grup arasında Açlık İnsülin Değeri, HOMA-IR, Sedimentasyon, Kreatinin, ALT, AST, HDL, BUN ve TSH değerleride karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık kaydedilmedi (sırasıyla p: 0,1034, p: 0,1147, p: 0,2404, p: 0,3593). Obez ve kontrol gruba ait demografik ve biyokimyasal bulgular tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Obez ve kontrol gruplarının demografik ve biyokimyasal özellikleri

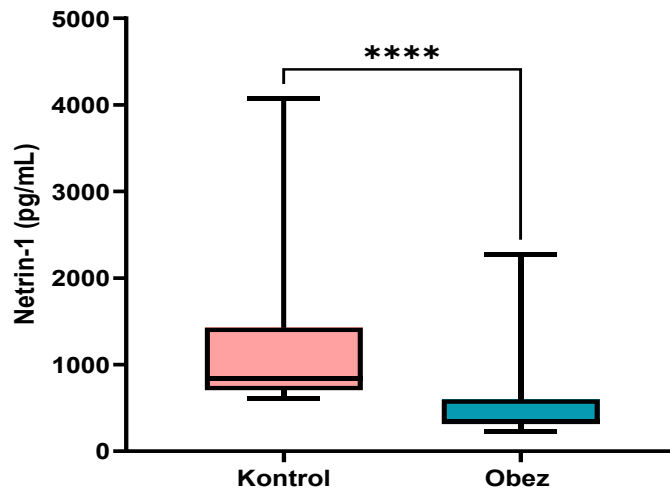
Parametreler	Obez Grubu(Ort)	Kontrol Grubu(Ort)	P değeri
Yaş	41,73	33,83	0,0376*
Açlık İnsülin Değeri	12,65	6,350	0,1034
HbA1c	6,050	5,204	<0,0001****
HOMA-IR	3,565	1,557	0,1147
CRP	11,94	1,220	0,0002***
Sedimentasyon	7,000	4,889	0,2404
Kreatinin	0,7350	0,8000	0,3593
ALT	23,50	22,24	0,8097
AST	19,0	19,0	0,6233
HDL	58,77	65,90	0,1592
LDL	135,5	104,5	0,0044**
Kolestrol	222,0	189,8	0,0299*
Triglicerit	139,1	96,10	0,0212*

BUN	10,71	12,07	0,3472
TSH	1,947	2,192	0,5639

(HgA1c, glikolize hemoglobin; HOMA-IR, insülin direnci testi; CRP, C-Reaktif protein; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density protein; TG, trigliserit; TC, kolesterol; TSH, tiroit uyarıcı hormon; BUN, blood urea nitrogen; ALT, alain aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz, *P<0,1; **P<0,01; ***P<0,001; ****P<0,0001)

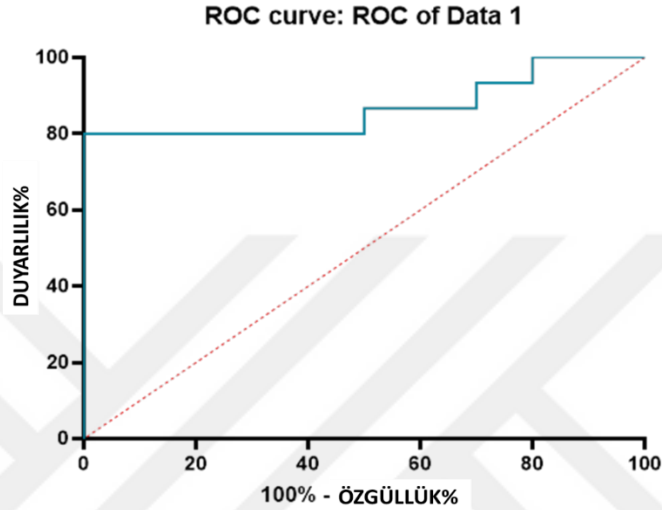
4.2. Obez ve Kontrol Grubunda Netrin-1 Düzeyleri

ELISA yöntemi ile elde edilen serum netrin-1 değerlerinin obez ve kontrol gruplarında normal dağılıma uygunluk gösterip göstermediğinin belirlenmesi için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılım belirlenmediği için Mann-Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Obez ve kontrol gruplarında serum netrin-1 seviyeleri değerlendirildiğinde obez grupta minimum değer 224 pg/mL ve maksimum değer 2274 pg/mL, kontrol grubunda minimum değer 611,2 pg/mL, maksimum değer 4073 pg/mL idi. Obez grupta serum netrin-1 seviyesi ortanca değer 338 pg/mL kontrol grubunda ise ortanca değer 844,0 pg/mL olarak belirlendi. Sonuçlar değerlendirildiğinde obez grupta kontrol gruba kıyasla serum netrin-1 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı gözlemlendi ($p<0,0001$). Serum netrin-1 seviyelerinin obez ve kontrol gruplarındaki dağılımı Şekil 4.1’de grafik olarak gösterildi.



Şekil 4.1. Serum netrin-1 seviyesinin obez ve kontrol gruplarındaki dağılımı

Serum netrin-1 ELISA testinin iki farklı grubu ne kadar iyi ayırt ettiğini belirlemek için ROC eğrisi analizi yapıldı (Şekil 4.2). ROC eğrisi altındaki alan (AUC- Area Under Curve), 0,8667 (%95 CI=0,7249-1,000; $P<0,0001$) olarak hesaplandı. Obeziteyi belirlemede %80 duyarlılık ve %93,3 özgüllük ile serum netrin-1 için $<624,2$ pg/mL eşik değeri olarak belirlendi.



Şekil 4.2 Netrin-1 ROC eğrisi

4.3. Serum Netrin-1 Düzeyleri ve Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki

Serum netrin-1 düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere Spearman korelasyon analizi yapıldı (Tablo 4.2). Serum netrin-1 seviyeleri ile HbA1c, LDL ve TG arasında negatif bir korelasyon belirlendi ($r=-0,5024$; $p:0,0025$, $r=-0,3696$; $p: 0,0343$, $r=-0,3886$; $p: 0,0231$). Serum netrin-1 düzeyi ile yaş, açlık insülin seviyesi, HOMA-IR, CRP, sedimentasyon, HDL, TC, TSH, BUN, ALT, AST ve kreatinin değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.

Tablo 4.2. Serum netrin-1 düzeyi ile klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon

Değişkenler	<i>r</i>	<i>P</i>-değeri
HgA1c	-0,5024	0,0025**
Yaş	-0,2916	0,0519
İnsülin açlık	-0,1752	0,5294
HOMA-IR	-0,2489	0,3495
CRP	-0,4012	0,0642
Sedimentasyon	-0,01583	0,9401
HDL	0,2401	0,1784
LDL	-0,3696	0,0343*
TG	-0,3886	0,0231*
TC	-0,2177	0,2236
TSH	-0,1118	0,5101
BUN	-0,03299	0,8841
ALT	0,1868	0,2979
AST	0,1435	0,4411
Kreatinin	0,2517	0,1647

(HgA1c, glikolize hemoglobin; HOMA-IR, insülin direnci testi; CRP, C-Reaktif protein; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density protein; TG, trigliserit; TC, kolesterol; TSH, tiroit uyarıcı hormon; BUN, blood urea nitrogen; ALT, alain aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$, r =Spearman korelasyon katsayısı)

5. TARTIŞMA

Obezite, morbiditeye yol açan ve tedavisinde yeni yaklaşımlara ve kabul edilmiş uluslararası konsensüse ihtiyaç duyan dünya çapında önemli bir halk sağlığı problemidir. Obezite, tip 2 diabetes mellitus, hepatik steatoz, kardiyovasküler hastalıklar, felç, dislipidemi, hipertansiyon, safra kesesi sorunları, osteoartrit, uyku apnesi ve diğer solunum sorunları ve belirli kanser türleri (endometriyal, meme, yumurtalık) gibi diğer hastalıklarla komplike hale gelmektedir (Mayoral ve ark., 2020).

Netrin, Sankritçe ‘netr’ kelimesinden köken almakta ve ‘kılavuzluk eden, öncülük eden’ anlamına gelmektedir (Görür ve ark., 2018). Embriyogenez sırasında aksonları gelişen sinir sisteminin ventral orta hattına yönlendiren yüksek oranda korunmuş hücre dışı bir protein ailesidir (Rajasekharan ve Kennedy, 2009). Netrin-1’in anjiyojenik, rejeneratif ve antiinflamatuvar özellikleri farklı araştırmalar sonucu bildirildiğinden netrin-1’in merkezi sinir sistemi dışında başka rollerde de etkili olabileceği düşünülmüştür. Yapmış olduğumuz bu çalışma ile obezite ve netrin-1 arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 15’i obez ve 30’u sağlıklı kontrol olmak üzere gönüllü 45 birey dahil edilmiştir. Bu araştırmada yeralan her iki grupta serum netrin-1 seviyeleri ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda obez grupta kontrol gruba kıyasla serum netrin-1 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı gözlemlendi. Bu bulguya ek olarak serum netrin-1 düzeyleri ile HgA1c, LDL ve TG arasında negatif korelasyon belirlendi.

Liu ve arkadaşlarının 30 yeni tanı almış tip 2 diyabetli ve 26 sağlıklı kontrolden oluşan gruplarda plasma netrin-1 düzeylerini değerlendirdikleri bir çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda netrin-1 seviyesinin kontrol gruba kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlendi. Bu sonuç bizim çalışmamızın sonucu ile uyumluydu. Aynı zamanda bu çalışmada netrin-1 düzeyinin HbA1c, HOMA-IR ve açlık kan glukozu ile negatif korelasyon gösterdiği rapor edildi (Liu ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda obez bireylerde HbA1c ortalaması daha yüksek kaydedilmesine

rağmen bu çalışma ile uyumlu olarak netrin-1 ile HbA1c arasında negatif korelasyon belirlendi.

Aydın Acar ve arkadaşlarının prediyabet ve sağlıklı kontrol grupları arasında serum netrin-1 düzeylerini değerlendirdikleri bir başka çalışmada ise yine bizim sonuçlarımız ile uyumlu olarak prediyabetik grupta kontrole kıyasla serum netrin-1 seviyeleri anlamlı olarak daha düşük seviyede rapor edildi. Ayrıca araştırmacılar serum netrin-1 düzeyleri ile yaş, açlık kan glikozu, HbA1c, CRP ve sedimentasyon arasında negatif korelasyon belirledi (Aydın Acar ve ark., 2021). Benzer şekilde Nedeva ve arkadaşları obez, prediyabet ve diyabet hasta gruplarında serum netrin-1 düzeylerini kontrol gruba kıyasla anlamlı derecede düşük olarak belirledi. Bu çalışmada VKİ ile serum netrin-1 düzeyi arasında negatif korelasyon rapor edilmiştir (Nedeva ve ark., 2020). Kısacası netrin-1 prediyabetli zayıf bireylerde artış göstermiştir. Bu nedenle netrin-1 seviyesinin özellikle visseral yağ dokusunun miktarına göre etkilenebileceğini göstermektedir. HbA1c ile olan ilişkide her iki araştırmada da aynı doğrultuda sonuçlar gözlenmiştir. Bu araştırmada netrin-1'in yağ doku oluşumunda görev alabileceğide öne sürülmüştür. Araştırmamızla paralel olarak obez bireylerde netrin-1 seviyesinin azaldığı ve VKİ oranının azaldıkça netrin-1 seviyesinin arttığı gözlenmiştir.

Yim ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada serum netrin-1 düzeyleri, Tip 2 diyabetli veya bozulmuş kan glukozuna sahip bireyler ile kontrol grup arasında kıyaslanmıştır. Bu çalışmada serum netrin-1 seviyelerinin Tip 2 diyabetli veya bozulmuş kan glukozuna sahip bireylerde kontrol gruba kıyasla arttığı belirlenmiştir. Araştırmacılar aynı zamanda serum netrin-1 düzeyleri ile açlık kan şekeri, HbA1c ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon belirlemiştir (Yim ve ark., 2018).

Böbrek hastalarında yapılan bir araştırmada netrin-1 miktarının obez hastalarda önemli ölçüde yükseldiği gözlenmiştir. İdrarda netrin-1 düzeyinin değerlendirildiği bu araştırmada idrar netrin-1 düzeyinin insülin direnci olan obez bireylerde insülin direnci olmayan obez bireylere göre daha yüksek seviyede olduğu gözlenmiştir. Açlık insülin seviyesi ve HOMA-IR ile de netrin-1'in pozitif korelasyonu rapor edilmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak obez çocuklarda idrarda

netrin-1 seviyesinin böbrek yetmezliği ve insülin direnci için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Araştırmamızdan farklı olarak idrarda netrin-1 seviyesinin değerlendirildiği bu çalışmada obez bireylerde netrin-1'in miktarının arttığı belirtilmiştir (Hacıhamdioğlu ve ark., 2016). Yine mikroalbuminürlü diyabetik bireylerde yapılan bir çalışmada netrin-1 düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca netrin-1 ve HbA1c arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Ay ve ark., 2016). Netrin-1'in obezite için bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirirken bu iki parametre arasındaki ilişkinin netleşmesi gerekmektedir. Bu çalışma, serum netrin-1 düzeyinin obezite gelişiminde biyobelirteç olarak kullanılabileceği varsaymaktadır.

Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla obez grubunda serum netrin-1 seviyesinin anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca serum netrin-1 düzeyinin HbA1c, LDL ve TG ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Netrin-1 seviyesini belirlemek için kullandığımız yöntemin iki farklı grubu ne kadar iyi ayırdığını kontrol etmek için ROC analizi yapılmıştır. AUC, 0,8667(%95 CI=0,7249-1,000; P<0,0001) olarak hesaplanmıştır. 0,5'ten düşük bir AUC, ayırım gözetmeme olarak kabul edilir, 0,5-0,6 kötü, 0,7-0,8 iyi, 0,8-0,9 çok iyi ve 0,9-1,0 mükemmel olarak tanımlanır. Bu çalışmanın aralığı 0,8-0,9 aralığında olduğu için serum netrin-1 ELİSA yöntemi, obez bireyleri normal bireylerden ayırt etmede "çok iyi" bir yöntem olarak değerlendirilebilir. Bu sonuçlar netrin-1'in obezitede bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda obeziteyi belirlemede %80 duyarlılık ve %93,3 özgüllük ile serum netrin-1 için <624,2 pg/mL eşik değeri olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak bu çalışma ile elde ettiğimiz bulgular düşük netrin-1 seviyesinin obezite ile ilişkili olduğunu ve netrin-1'in obezite için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber netrin-1'in obezite için bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için bu çalışmanın daha farklı populasyonlarda ve daha büyük gruplarda yapılan çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapmış olduğumuz çalışmada, obez ve obez olmayan bireylerde ELISA yöntemi ile serum netrin-1 seviyelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda serum netrin-1 düzeylerinin diğer biyokimyasal parametreler ile ilişkisinde araştırılmıştır.

Özetle, bu çalışma serum netrin-1 proteininin obez bireylerde anlamlı düzeyde miktarının azaldığını göstermektedir. Bu bulgular netrin-1'in hem obezite tanısında bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini göstermekte, hemde obezite tedavisinde kullanılabilmesine yönelik önemli bilgiler sağlamaktadır. Ancak bu etki mekanizmasının aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Sonuç olarak elde ettiğimiz bulgular ışığında netrin-1'in obezite tedavisi veya pre-obezite döneminde farkedilebilmesi için bir parametre olabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

Altunkaynak B, Özbek E (2006). Obezite: Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri. *Van Tıp Dergisi*: **13 (4)**,138-142.

Ay E, Marakoğlu K, Kizmaz M, Ünlü A (2016). Evaluation of Netrin-1 Levels and Albuminuria in Patients With Diabetes. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* **30**, 972–977.

Ay M (2015). Diyabeti Olan Ve Olmayan Bireylerde Albüminüri Ve Netrin-1 Seviyesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van/Türkiye.

Aydın C, Pehlivanoglu S, Kok M, Yılmaz G (2021). Evaluation Of Serum Levels Of Netrin-1 As A Potential Biomarker For Early. *Turkish Journal of Health Science and Life*, **4-2**, 70-76.

Aygün N (2014). Obezite Tanımı, Komplikasyonları, Endokrin Kontrolü ve Beslenme Tedavisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* **30(Ek sayı 1)**, 45-49.

Bahrami P, Miranda K, Singh N (2018). Role of microRNA in CB1 antagonist-mediated regulation of adipose tissue macrophage polarization and chemotaxis during diet-induced obesity. *J. Biol. Chem*, **294(19)**, 7669–7681.

Bakhshi E, Eshraghian MR, Mohammad K, Foroushani AR, Zeraati H, Fotouhi A (2008). Sociodemographic and smoking associated with obesity in adult women in Iran: Results from the National Health Survey. *J Public Health*, **30-4**, 429-435.

Baltacı D, Ünalacak M, Kara İ, Sarıgüzel YC (2015). Obesity Treatment in Primary Care. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*, **6(3)**, 96-102.

Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T (1993). *Basic Epidemiolog. World Health Organization Publications*.1993, İsviçre.

Bourgeois C, Brambilla E, Coissieux MM, Guenebeaud C, Pedeux R (2009). Interference With Netrin-1 and Tumor Cell Death in Non – Small Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst.* **101**, 237 – 247.

Bray G (2004). Medical Consequences of Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **89(6)**, 2583–2589.

Chen J, Cai Q, Shen P, Yan R, Wang C, Yang D, Fu H, Chen X (2012). Netrin-1 Protects against L-Arginine-Induced Acute Pancreatitis in Mice. *PLOS ONE* **7(9)**, 1-9.

Çayır A, Atak N, Köse SK (2011). Assessment of Obesity Frequency and Related Factors on Individuals Attending to the Department of Nutrition and Dietetics. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, **64(1)**, 13-19.

Deepa M, Farooq S, Deepa R, Manjula D, Mohan V (2009). Prevalence and significance of generalized and central body obesity in an urban Asian Indian population in Chennai, India (CURES: 47). *Eur J Clin Nutr.*, **63**, 259-267.

Durrani S, Haider KH, Ahmed RP, Jiang S, Ashraf M (2012). Cytoprotective and pro-angiogenic activity of ex-vivo netrin-1 transgene overexpression protects the heart against ischemia–reperfusion injury. *Stem Cells Development*, **21(10)**, 1769–1778.

Eker E, Şahin M (2002). Birinci Basamakta Obeziteye Yaklaşım. *TTB sted*, **11(7)**, 246-249.

Fidan K (2016). Ülseratif Kolitte Netrin-1 Düzeyinin Hastalığın Klinik Aktivitesindeki Önemi, Tnf-A Ve Il-6 İle İlişkisi. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya/Türkiye.

Fitamant J, Guenebeaud C, Coissieux MM, Guix C, Treilleux İ (2008). Netrin-1 expression confers a selective advantage for tumor cell survival in metastatic breast cancer. *PNAS.*, **12(105)**, 4850-4855.

Görür A, Ünal AD, Tamer L (2018). Role of Netrin-1 in Cardiovascular Diseases. *Archives Medical Review Journal*, **27(4)**,440-458.

Gülden P, Şanlıer N, Baş M (2015). *TÜBER(Türkiye Beslenme Rehberi)*. In: Gülden P, Şanlıer N, Baş M.(Eds), Türkiye Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031.

Gürses K, Özmen F, Koçyiğit D, Yersal N, Bilgiç E, Kaya E, Köprü Ç, Soyalt, Doğancı S, Tokgözoğlu L, Korkusuz P (2017). Netrin-1 is associated with macrophage infiltration and polarization in human epicardial adipose tissue in coronary artery disease. *Journal of Cardiology*, **69**, 851–858.

Gregor MF, Hotamışgil G (2011). Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Annu. Rev. Immunol.* **29**, 415–445.

Hacıhamdioğlu D, Hacıhamdioğlu B, Altun D (2016). Urinary Netrin-1: A New Biomarker for the Early Diagnosis of Renal Damage in Obese Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, **8(3)**, 282-287.

Hales CM, Carol M, Fryar C, Ogden C (2017). Prevalence of Obesity Among Adults and Youth:United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief*, **288**, 1-9.

Heymsfield S, Wadden T (2017). Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.*, **376**, 254-266.

Hruby A, Manson J, Qi Lu, Malik V, Rimm E, Sun Q (2016). Determinants and Consequences of Obesity. *AJPH.*, **106(9)**, 1656-1662.

İşler S, Koç F, Özkoçak V (2017). Evaluation Of Obesity In Anthropological Perspective. *Social Mentality And Researcher Thinkers Journal*, **6(31)**, 639-646.

James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M (2001). The worldwide obesity epidemic. *Obesity Research*, **9(4)**, 228-233.

Joseph BB, Quan PD (2013). The neuroimmune guidance cue netrin-1: a new therapeutic target in cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Dis.*, **3(3)**, 129-134.

Kalan I, Yeşil Y (2010). *Obezite ile İlişkili Kronik Hastalıklar.* <http://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/mised/misedmay10/14.pdf>. (Erişim Tarihi: 05.06.2020)

Kayar H, Utku S (2013). Disease of Our Time: Obesity and Its Treatment. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg.*, **6(2)**, 1-8.

Kefeli U, Kefeli A, Çabuk D, Işık U, Sonkaya A, Açıköz Ö, Özden E, Uygun K (2017). Netrin-1 in cancer: Potential biomarker and therapeutic target?. *Tumor Biology*; 1–7.

Köhle A (2017). *Fibromyaljide Netrin 1 Ve Reseptörlerinin Aktivitelerinin Değerlendirilmesi.* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi. Elazığ/Türkiye.

Kraakman MJ, Murphy AJ, Jandeleit-Dahm K (2014). Macrophage polarization in obesity and type 2 diabetes: weighing down our understanding of macrophage function?. *Frontiers in Immunology*, **5(470)**, 1-6.

Last J (1988). What is “Clinical Epidemiology?”. *Journal of Public Health Policy*. **9(2)**, 159-163.

Liu C, Ke X, Wang Y, Feng X, Li Q, Zhang Y (2016). The level of netrin-1 is decreased in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocrine Disorders*, **16(33)**, 1-5.

Lu X, Le Noble F, Yuan L, Jiang Q, De Lafarge B, Sugiyama D et al. (2004). The netrin receptor UNC5B mediates guidance events controlling morphogenesis of the vascular system. *Nature*, **432**, 179–186.

Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, Cabrera-Fuentes HA, Cruz MM, Pérez Santiago AD, Alpuche JJ, Zenteno E, Ruíz HM, Cruz RM, Jeronimo JH, Perez-Campos E (2020). Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res.* **151(1)**, 11–21.

Mehlen P, Furne C (2005). Netrin-1: when a neuronal guidance cue turns out to be a regulator of tumorigenesis. *Cell Mol Life Sci.*, **62(37)**, 2599–2616.

Mert M, Adaş M (2014). Obezitenin Endokrin ve Metabolik Komplikasyonları. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, **30**(Ek sayı 1), 1-4.

Moore KJ, Fisher EA (2012). Macrophages, atherosclerosis and the potential of netrin-1 as a novel target for future therapeutic intervention. *Future Cardiol*, **8**(3), 349-352.

National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute(2000). *The practical guide, identification, evaluation and treatment of overweight and obesity adults*. NIH Publication No:00-4084.

Nedeva I, Gateva A, Assyov Y, Karamfilova V, Velikova T, Kamenov Z (2020). Relationship between circulating netrin-1 levels, obesity, prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes. *Archives Of Physiology And Biochemistry*, **70**(133), 27-51.

Nguyen A, Cai H (2006). Netrin-1 induces angiogenesis via a DCC-dependent ERK1/2-eNOS feed-forward mechanism. *PNAS.*, **103**(17), 6530-6535.

Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2018). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 8. Baskı, Ankara:Bayt Yayınevi, s:1-112.

Paradisi A, Creveaux M, Gibert B, Devailly G, Redoluez E, Nevez D, Cleysac E, Treilleux I, Klein C, Niederdelner G, Cassier P, Bernet A, Mehlen P(2013). Combining chemotherapeutic agents and netrin- 1 interference potentiates cancer cell death. *EMBO Mol Med.*, **5**, 1821–1834.

Park KW, Crouse D, Lee M, Karnik SK, Sorensen LK, Murphy K, Kuo C, Li D (2004). The axonal attractant Netrin-1 is an angiogenic factor. *PNAS.*, **101**(46), 16210–16215.

Rajasekharan S, Kennedy TE (2009). The netrin protein family. *Genome Biol.*, **10**, 239.1-239.8.

Ramesh G (2012). Role of Netrin-1 Beyond the Brain: From Biomarker of Tissue Injury to Therapy for Inflammatory Diseases. *Recent Pat Biomark*, **2**(3), 202-208(7).

Ramesh G, Berg A, Jayakumar C (2011). Plasma netrin-1 is a diagnostic biomarker of human cancers. *Biomarkers*, **16(2)**, 172–180.

Ramkhelawon B, Hennessy EJ, Ménager M (2014). Netrin-1 promotes adipose tissue macrophage accumulation and insulin resistance in obesity. *Nat Med.*, **20(4)**, 377–384.

Reilly JJ, Methven E, McDowell Z, Hacking B (2003). Health consequences of obesity. *Arch Dis Child*, **88**, 748–752.

Serafini T, Colamarino S, Leonardo D, Wang H, Beddington R, Skarnes W, Tessier-Lavigne M (1996). Netrin-1 Is Required for Commissural Axon Guidance in the Developing Vertebrate Nervous System. *Cell*, **87**, 1001–1014.

Serter R (2003). *Obezite Atlası*. Ankara, S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, s:1-136.

Sharma M, Schlegel M, Brown JE, Sansbury B, Weinstock A, Afonso M, Corr E, Solingen C, Shanley L, Peled D, Ramasamy R, Schmidt A, Spite M, Fisher E, Moore K (2019). Netrin-1 Alters Adipose Tissue Macrophage Fate and Function in Obesity. *Immunometabolism*, **1(2)**, 1-26.

Skinner A, Ravanbakht S, Skelton J, Perrin E, Armstrong S (2017). Prevalence of Obesity and Severe Obesity in US Children, 1999–2016. *Pediatrics*, **141(3)**, 1-9.

Solak İ, Yıldırım D, Solak M (2018). Relationship of serum netrin-1 levels with breast masses. *Fam Pract Palliat Care.*, **3(3)**, 123-126.

Şanlier N (2005). Gençlerde Biyokimyasal Bulgular, Antropometrik Ölçümler, Beden Bileşimi, Beslenme ve Fiziksel Aktivite Durumlarının Değerlendirilmesi. *Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, **25(3)**, 47-73.

Tam AA, Çakır B (2012). Approach Of Obesity In Primary Health Care. *Ankara Medical Journal*, **12(1)**, 37-34.

Toda K, Nagasaka T, Umeda Y, Tanaka T, Kawai T, Fuji T (2015). Genetic and epigenetic alterations of netrin-1 receptors in gastric cancer with chromosomal instability. *Clinical Epigenetics*, 2015; **7(1)**, 73-91.

Tu T, Zhang C, Yan H, Luo Y, Kong R, Wen P, Ye Z, Chen J, Feng J, Liu F, Wu J, Yan X (2015). CD146 acts as a novel receptor for netrin-1 in promoting angiogenesis and vascular development. *Cell Research*, **25**, 275-287.

Ural D, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Kayıkçıoğlu M, Özer N, Barçın C, Yılmaz M, Abacı A, Şengün Ş, Arınoy T, Erdem Y, Sanisoğlu, Şahin M, Tokgözoğlu (2018). Türkiye’de obezite sıklığı ve bel çevresi verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyon. *Türk Kardiyol Dern Ars.*, **46(7)**, 577-590.

Wang H, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Tessier-Lavigne M (1999). Netrin-3, a mouse homolog of human NTN2L, is highly expressed in sensory ganglia and shows differential binding to netrin receptors. *The Journal of Neuroscience*, **19(12)**, 4938-4947.

Wang W, Reeves WB, Pays L, Mehlen P, Ramesh G (2009). Netrin-1 Overexpression Protects Kidney from Ischemia Reperfusion Injury by Suppressing Apoptosis. *Am J Pathol.*, **175(3)**, 1010–1018.

Xavier F, Pi-Sunyer (2002). The Obesity Epidemic: Pathophysiology and Consequences of Obesity. *Obesity Research*, **10(2)**, 97-104.

Yetkin F (2008). *Konya İl Merkezinde Özel Hastanelere Başvuran 18-60 Yaş Grubu Kadınların Obezite Prevalansı ve Bunu Etkileyen Etmenler Üzerine Bir Araştırma.* Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya/ Türkiye.

Yim J, Kim G, Lee BW (2018). Relationship Between Circulating Netrin-1 Concentration, Impaired Fasting Glucose, and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, **9(691)**, 1-8.

Yimer EM, Zewdie KA, Hishe HZ (2018). *Netrin as a Novel Biomarker and Its Therapeutic Implications in Diabetes Mellitus and Diabetes-Associated*

Complications. Department of Pharmacology and Toxicology, College of Health Sciences, Mekelle University, Ethiopia.

Yılmaz A (2014). *İrritabl Bağırsak Sendromlu (İbs) Hastalarda Serum Ykl-40 Ve Netrin-1 Seviyelerinin Değerlendirilmesi.* Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Tekirdağ/Türkiye.



