

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBEZ HASTALARDA SERUM SUBFATİN DÜZEYİ VE
İNSÜLİN DİRENCİ İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr.Cundullah ÇAVLI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Erhan ÖNALAN**

**ELAZIĞ
2021**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Nevzat GÖZEL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Erhan ÖNALAN

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKÜR

İhtisasım süresince bilgi birikimi ve deneyimleriyle bana yol gösteren Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine. Bu zor süreci daha kolay ve huzurlu bir hale getiren kıymetli asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma. Özverili çalışan tüm mesai arkadaşlarıma.

Tezimin her aşamasında deneyimlerinden faydalandığım yardımını esirgemeyen Tez Danışmanım Genel Dahiliye BD Öğretim Üyesi Doç.Dr. Erhan ÖNALAN'a, Tezimdeki parametrelerin çalışılmasında yardımcı olan Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Ebru ÖNALAN'a ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Araştırma görevlisi İlay BURAN'a

Hayatım boyunca desteklerini hissettiğim eğitimimin her aşamasında yanımda olan her türlü fedakarlığı gösteren Babam Mehmet ÇAVLI' ya Annem Ayşe ÇAVLI' ya ve kardeşlerime

Bu süreçte en büyük fedakarlığı gösteren sevgili eşim Sümeyye ÇAVLI'ya hayatımıza anlam ve neşe katan kıymetli çocuklarımız Kerem ve Sare'ye sonsuz teşekkürler

ÖZET

Obezite prevalansı, dünyada giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2002 yılında obezitenin 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunu olarak kalacağını bildirmiştir. Günümüzde, önlenabilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci önemli nedeni obezitedir. İnsülin direnci, birçok organ sistemini etkileyen ve ciddi metabolik defektlere yol açan kompleks hücresel bir bozukluktur. Yeni keşfedilen bir adipokin olan subfatin beyaz adipoz doku ve iskelet dokusu tarafından salgılanır. Çalışmamızın amacı, obez hastalarda serum subfatin düzeyi ve insülin direnci arasında ilişki olup olmadığını saptamaktır.

Çalışmamız kronik tanısı olmayan 18-60 yaş aralığındaki bireylerden oluşturuldu. 59' u obez vücut kitle indeksi (VKİ) 30 üstü 41'i obez olmayan 100 kişi çalışmaya dahil edildi. Hastaların HbA1c, AST, ALT, üre, kreatinin, Lipid düzeyleri, CBC sonuçlarına bakıldı. Çalışmaya katılan bireylerin yaş, cinsiyet, boy, kilo değerleri kaydedildi VKİ ve HOMA-IR değerleri hesaplandı. Ayrıca Subfatin düzeyi çalışılması için aprotinli tüplere kan alındı.

Guruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Vaka grubunun kilo ve VKİ seviyesi kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulundu. Vaka grubunun insülin ($p=0,002$) ve HOMA-IR ($p<0,001$) değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Vaka ve kontrol grubu arasında HbA1c değeri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Vaka grubunun total kolesterol ($p=0,023$) ve LDL ($p=0,001$) değerleri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Vaka grubunun glukoz değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Fakat vaka ve kontrol grubu arasında üre, kreatinin, AST ve ALT açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Vaka grubunun subfatin düzeyi kontrol grubunun subfatin düzeyinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Vaka grubunda yapılan korelasyon analizinde subfatin ile yaş, HbA1c ve glukoz arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Sonuç olarak subfatin düzeyinin obez hastalarda obez olmayanlara göre daha düşük olduğunu saptadık. Subfatinin bir biyo belirteç olarak kullanılabilmesi için daha geniş popülasyona sahip, çok merkezli yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Obezite, subfatin, insülin direnci

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF SERUM SUBFATIN LEVEL AND INSULIN RESISTANCE IN OBSE PATIENTS

The prevalence of obesity is increasing in the world. The World Health Organization (WHO) declared in 2002 that obesity will remain the most important health problem of the 21st century. Today, obesity is the second most important cause of preventable death after smoking. Insulin resistance is a complex cellular disorder that affects many organ systems and causes severe metabolic defects. Subfatin, a newly discovered adipokine, is secreted by white adipose tissue and skeletal tissue. The aim of our study is to determine whether there is a relationship between serum subfatin level and insulin resistance in obese patients.

Our study consisted of individuals between the ages of 18-60 without a chronic diagnosis. A total of 100 people, 59 of whom were obese with a body mass index (BMI) above 30, and 41 of whom were not obese, were included in the study. HbA1c, AST, ALT, urea, creatinine, Lipid levels and CBC results of the patients were evaluated. Age, gender, height, weight values of the individuals participating in the study were recorded, and BMI and HOMA-IR values were calculated. In addition, blood was taken into tubes with aprotin to study the subfatin level.

There was no significant difference between the groups in terms of age and gender. The weight and BMI levels of the case group were found to be significantly higher than the control group. Insulin ($p=0.002$) and HOMA-IR ($p<0.001$) values of the case group were found to be significantly higher than the control group. There was no significant difference between the case and control group in terms of HbA1c value. Total cholesterol ($p=0.023$) and LDL ($p=0.001$) values of the case group were found to be significantly higher than the control group. The glucose level of the case group was found to be significantly higher than the control group. However, there was no significant difference between the case and control groups in terms of urea, creatinine, AST and ALT. The subfatin level of the case group was found to be significantly lower than the subfatin level of the control group. In the correlation analysis performed in the case group, a negative significant correlation was found between subfatin and age, HbA1c and glucose.

As a result, we found that the subfatin level was lower in obese patients than in non-obese patients. We think that new multicenter studies with a larger population are needed in order to use subfatin as a biomarker.

Keywords: Obesity, subfatin, insulin resistance



İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Obezite	1
1.1.1. Obezitenin Tanımı Ve Tanısı	1
1.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi	2
1.1.3. Obezitenin Patogenezi	4
1.1.4. Etiyoloji	7
1.1.4.1. Endokrin Nedenler	7
1.1.4.2. Yaşam Tarzı Ve Obezite	7
1.1.4.3. Genetik Nedenler	9
1.1.4.4. İlaçlar Ve Obezite	10
1.1.5. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar	11
1.1.5.1. Metabolik Sendrom	11
1.1.5.2. Diyabetes Mellitus	12
1.1.5.3. Dislipidemi	12
1.1.5.4. Hipertansiyon	13
1.1.5.5. Kardiyovasküler Hastalık	13
1.1.5.6. Kanser	15
1.1.5.7. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	15
1.1.5.8. Polikistik Over Sendromu	17
1.1.5.9. Depresyon	18
1.1.5.10. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Astım	18
1.1.6. Obezite Tedavisi	19
1.1.6.1. Diyet Tedavisi	19
1.1.6.2. Egzersiz Tedavisi	20

1.1.6.3. Davranış Tedavisi	20
1.1.6.4. Medikal Tedavi	21
1.1.6.5. Cerrahi Tedavi	21
1.2. Subfatin (Metınl Protein)	22
2. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3. BULGULAR	29
4. TARTIŞMA	39
5. KAYNAKLAR	42
6. EKLER	54
7. ÖZGEÇMİŞ	56



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Dünya Sağlık Örgütü, fazla kiloluluk ve obezite tanımını beden kitle indeksi	1
Tablo 2.	Bazı toplumların kökenine ve yaşam şekline göre beden çevresi	2
Tablo 3.	TURDEP-I ve TURDEP-II Çalışmalarında Türkiye’deki Yetişkin Toplumunda BKİ Grupları Dağılımı	4
Tablo 4.	Obezite ile İlgili Bilinen Tek Genler	9
Tablo 5.	Obezite ile İlgili Genetik Sendromlar	10
Tablo 6.	Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	11
Tablo 7.	Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri	29
Tablo 8.	Vaka ve kontrol grubunun antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	29
Tablo 9.	Vaka ve kontrol grubunun insülin, HOMA-IR ve HbA1c değerlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 10.	Vaka ve kontrol grubunun lipid panellerinin karşılaştırılması	33
Tablo 11.	Vaka ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	34
Tablo 12.	Vaka ve kontrol grubunun subfatin değerinin karşılaştırılması	35
Tablo 13.	Vaka grubunun subfatin değerinin çeşitli parametrelerle korelasyonu	36
Tablo 14.	Obez olma durumuna göre subfatin değerinin ROC analiz sonucu	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Obezite ile beraber kronik hastalık gelişimi.	5
Şekil 2.	Obeziteye bağlı kardiyovasküler hastalık	14
Şekil 3.	Obeziteye dayalı NAYKH patofizyolojisi	16
Şekil 4.	Laboratuvar çalışmalarında Metrnl'nin işlevleri ve bunlara karşılık gelen klinik hastalıklar	23
Şekil 5.	İnsan Metrn ve Metrn'in amino asit dizileri. Özdeş amino asitler siyah renkle, benzerlik ise gri renkle işaretlenmiştir.	23
Şekil 6.	Subfatin aracılığıyla adipoz dokuda kahverengileşme mekanizması.	24
Şekil 7.	Düşük serum Metrn seviyesinin glukoz intoleransı, tip 2 DM, endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz ile ilişkisinin olası mekanizmaları	25
Şekil 8.	Vaka ve kontrol grubunun boy açısından karşılaştırılması	30
Şekil 9.	Vaka ve kontrol grubunun kilo açısından karşılaştırılması	30
Şekil 10.	Vaka ve kontrol grubunun VKİ açısından karşılaştırılması	31
Şekil 11.	Vaka ve kontrol grubunun insülin açısından karşılaştırılması	32
Şekil 12.	Vaka ve kontrol grubunun HOMA-IR açısından karşılaştırılması	32
Şekil 13.	Vaka ve kontrol grubunun T.kolesterol açısından karşılaştırılması	33
Şekil 14.	Vaka ve kontrol grubunun LDL açısından karşılaştırılması	33
Şekil 15.	Vaka ve kontrol grubunun glukoz açısından karşılaştırılması	34
Şekil 16.	Vaka ve kontrol grubunun subfatin açısından karşılaştırılması	35
Şekil 17.	Yaş ile subfatin değerinin korelasyonu	36
Şekil 18.	HbA1c ile subfatin değerinin korelasyonu	37
Şekil 19.	Glukoz ile subfatin değerinin korelasyonu	37
Şekil 20.	Obezite için subfatin değerinin ROC Eğrisi	38

KISALTMALAR LİSTESİ

AgRP	: Agouti-related peptide
AHI	: Apne-hipopne indeksi
BMI M-CSF	: Makrofaj koloni situmule edici faktörler
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CBT	: Bilişsel Davranışçı Terapi
CRH	: Dopamin, corticotropin releasing hormone
DEXA	: Dual enerjili X-ışını absorbsiyometrisi
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
KVH	: Kardiyo vasküler hastalık
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NHANES III	: Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması
NPY	: Nöropeptid Y
OECD	: Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü
OSA	: Obstrüktif uyku apnesi
PCOS	: Polikistik over sendromu
ROC	: Receiver operating characteristic
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
T2DM	: Tip 2 diabetes mellitus
TG	: Trigliserid
TRH	: Thyrotropin releasing hormone
TURDEP-I	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji
VKİ	: Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ

1.1. Obezite

1.1.1. Obezitenin Tanımı Ve Tanısı

Obeziteyi basit bir şekilde vucutta yağ birikimi olarak tanımlayabiliriz. Ortalama vücut ağırlığına sahip erkeklerde vücut yağı %15-20, kadınlarda ise %25-30 düzeyindedir. Vücut yağ yüzdesini belirlemek çok kolay değildir. Bu yüzden obezite, aşırı yağdan ziyade aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), fazla kiloluluk ve obezite tanımını beden kitle indeksine ($BKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$) dayanarak yapmaktadır. Buna göre; Fazla kiloluluk: $BKİ = 25.0-29.9 \text{ kg/m}^2$ ve Obezite: $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olarak kabul edilmektedir (Tablo 1) Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Avrupa'da vücut kitle indeksinin yetişkin ve pediatrik hastaların obezite açısından değerlendirilmesinde ilk tarama yöntemi olarak ölçülmesini önermektedir (1).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü, fazla kiloluluk ve obezite tanımını beden kitle indeksi (2)

GURUPLAR	BKİ, (kg/m ²)
Zayıf	<18,50
Normal	18,5 – 24,99
Fazla kilolu	25,00 – 29,99
Obez	$\geq 30,00$
Hafif Obez	30,00 – 34,99
Orta Derece Obez	35,00 – 39,99
Morbid Obez	40,00 – 49,99
Süper Obez	$\geq 50,00$

Obezitenin önemli bir yönü de abdominal yağlanmadır. Abdominal yağlanmayı ve obeziteyi değerlendirmek için kullanılabilecek diğer bir yöntem bel çevresi ölçümüdür. Bel çevresi mortalite ve morbidite açısından yüksek risk altındaki yetişkinleri belirlemek için, özellikle $BKİ 25-35 \text{ kg/m}^2$ aralığında olanlar için kullanılır. $BKİ \geq 35 \text{ kg/m}^2$ olan hastalarda bel çevresi ölçümü önerilmez. Bu $BKİ$ 'ye sahip bireylerin hemen tümünde bel çevresinin anormal olduğu ve genel mortalite ve morbidite risklerine sahip oldukları kabul edilmektedir (3). DSÖ'ye göre bel

çevresinin kadınlarda 88 cm ve üzerinde erkeklerde ise 102 cm üzerinde olması santral obezite için anlamlı kabul edilir. Ancak bu toplumun kökenine ve yaşam şekline göre farklılık gösterebilir (4).

Tablo 2. Baz toplumun kökenine ve yaşam şekline göre beden çevresi (2)

	Kadın Bel Çevresi(cm)	Erkek Bel Çevresi(cm)
Türkiye	≥ 90	≥ 100 (96*)
ABD	≥ 88	≥ 102
Avrupa	≥ 80	≥ 94
Japonya	≥ 90	≥ 85

*Turdep verisi

Obezite tanısında kullanılan diğer yöntemler ise dual enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve biyoelektrik impedans'dır. Bunlar vücut yağ dağılımını değerlendirme açısından daha iyi yöntemler olmasına rağmen, ulaşılması zor olması ve pahalı olması nedeniyle rutin pratikte kullanılmazlar. Genellikle araştırma amaçlı kullanılmaktadırlar (5).

Günümüzde, önlenabilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci önemli nedeni obezitedir. DSÖ 2002 yılında obezitenin 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunu olarak kalacağını belirtmiştir (4).

Obezite birçok hastalığa sebep olabilmektedir. Bunlar özellikle Tip 2 DM, prediyabet olmak üzere, hipertansiyon, kalp ve damar hastalıkları, hiperlipidemi, serebrovasküler hastalık, çeşitli kanserler, obstruktif uyku apne sendromu, nonalkolik karaciğer yağlanması, gastroözefageyal reflü, safra yolları hastalığı, polikistik over sendromu, osteoartroz ve depresyon sayılabilir (5).

1.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi

Dünyada obezite prevalansı artmakta olup, giderek küresel bir epidemi halini almaktadır (2, 6). DSÖ verilerine göre; 2016 yılında, 18 yaş ve üstü 1,9 milyardan fazla kişi aşırı kilolu (%39), 650 milyondan fazla kişi ise obezdir (%13). Obezite, yüksek gelirli ya da üst-orta gelir grubundaki ülkelerin sorunu olsa da, tahminler gelişmekte olan ülkelerde de obezitenin hızla artacağını ortaya koymaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES III)'nin 2011-2012 yılı değerlendirmesine göre; ABD'de 20 yaş ve üzerindeki

yetişkinlerin %34,9'u ve 2-19 yaş grubu çocuk ve adolesanların %16,9'u obezdir. Tahminler, 2030 yılında pek çok eyalette obezite sıklığının %50'yi bulacağını ön görmektedir. Avrupa'da benzer prevalans artışları söz konusudur (7).

Obezite prevalansındaki artış bu hızla devam ederse, 2030 yılına kadar dünyadaki yetişkin nüfusun %38'i aşırı kilolu, %20'sinin ise obez olacağı tahmin edilmektedir (8).

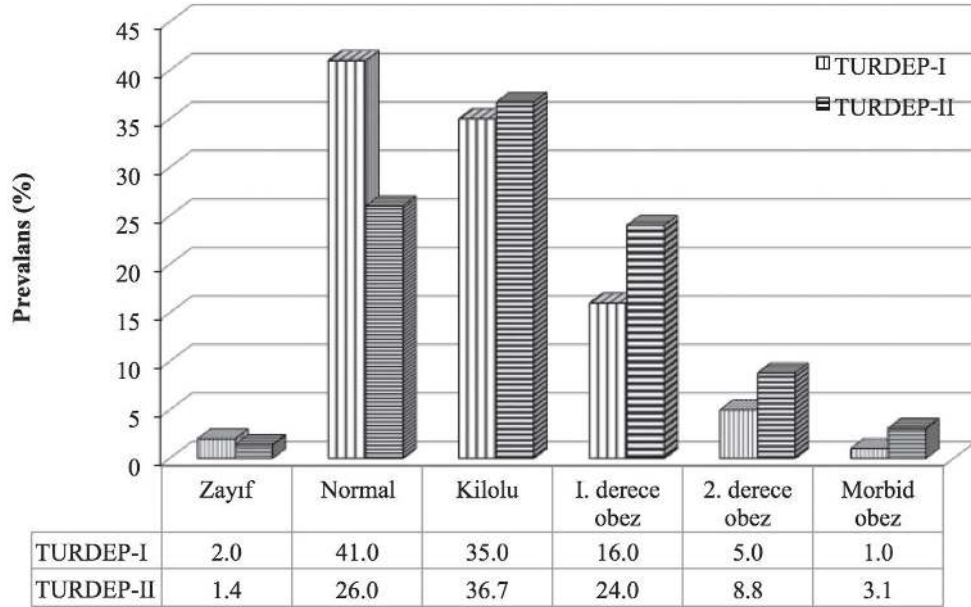
Obezite ülkemizde yaşam tarzının değişmesi sonucunda halk sağlığını önemli ölçüde tehdit eden ve sıklığı giderek artan bir sorun haline gelmiştir. Ülkemizde yetişkin toplumda obezite prevalansı, %30 oranını aşmıştır. Obezite sıklığı kadınlarda daha yüksek olmakla birlikte, son yıllarda erkeklerdeki hızlı artış dikkat çekmektedir (4).

DSÖ'nün verilerine göre Türkiye de 2008 yılında erkeklerdeki obezite görülme oranı %21,7, kadınlardaki obezite görülme oranı %34 toplum geneline bakıldığında bu oran % 27,8'dir (9).

Türkiye'de obezite prevalansı 1997-1998 yıllarında Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışmasında gösterilmiştir. 540 merkezde 20 yaş ve üstü 24788 kişi incelendiği, buna göre obezite prevalansı %22,3 (kadın %30, erkek %13) olduğu saptanmıştır (10).

TURDEP-I çalışması'ndan 12 yıl sonra, aynı merkezlerde TURDEP-II çalışması yapılmıştır. Buna göre obezite sıklığı, genel toplumda %35 (kadın %44, erkek %27) bulunmuştur. Sonuçlar TURDEP-I popülasyonuna göre standardize edildiğinde, 1998 ile 2010 yılı karşılaştırıldığında Türkiye'de yetişkin toplumda obezite prevalansının %22,3'ten %31,2'ye yükseldiği görülmüştür. Obezite prevalansı kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında artmıştır. Obezite prevalansı, 20'li yaşlardan itibaren artarak kadınlarda 45-74 yaş grubunda %50'yi ve erkeklerde 45-64 yaş grubunda %30'u aşmakta, ileri yaşlarda ise azalma eğilimi göstermektedir. Obezite sıklığı Doğu Anadolu'da en düşük iken, diğer bölgelerde birbirine yakındır. Çalışmanın yapıldığı iller içerisinde Erzurum obezitenin en düşük, Adana ise %43,5 ile obezitenin en yoğun olduğu ildir (11).

Tablo 3. TURDEP-I ve TURDEP-II Çalışmalarında Türkiye’deki Yetişkin Toplumunda BKİ Grupları Dağılımı (2)



Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD)’nun 2017 verilerine göre, 2015 yılında 20-79 yaş yetişkinlerde 34 ülkenin ortalama obezite oranı %19,4 fazla kiloluluk oranı %34,5 iken, Türkiye’de ise obezite oranı %22,3 ve fazla kiloluluk oranı %33,1 olarak raporlanmıştır (12).

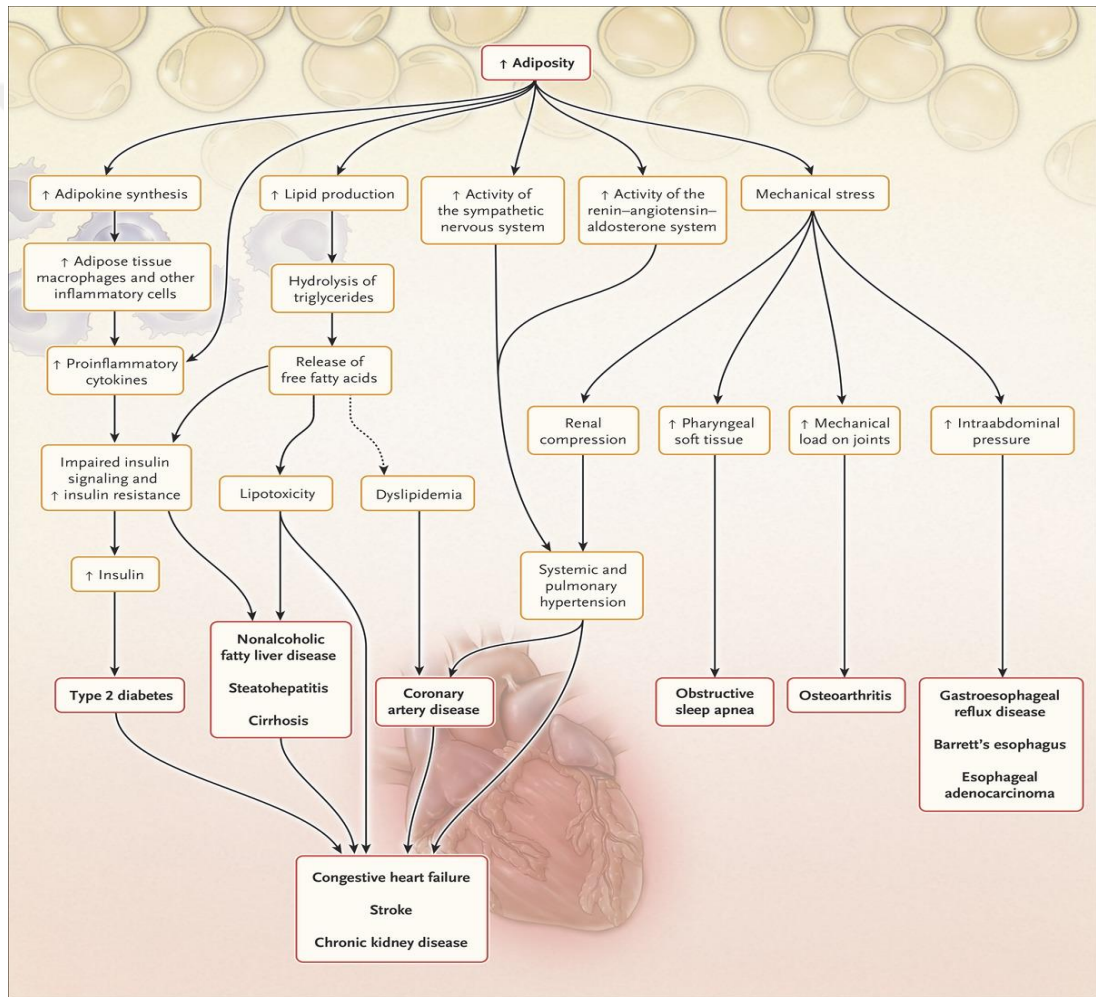
1.1.3. Obezitenin Patogenezi

Aşırı yağlanma, uzun vadeli pozitif enerji dengesi ile tipik olarak zaman içinde yavaş yavaş gelişir. Yağ dokusunda lipidlerin, özellikle trigliseritlerin birikmesi, iskelet kası, karaciğer ve diğer organ ve dokulardaki hacim artışları ile bağlantılı olarak meydana gelir. Kilolu veya obezitesi olmayan bir kişiye kıyasla obez bir kişi daha fazla yağ ve zayıf kütleye, daha yüksek dinlenme enerjisi harcamasına, kalp debisine, kan basıncına ve daha büyük pankreas β hücresi kütlelerine sahiptir (13).

Subkutan yağ dokusundaki adipositlerin çoğu, depolanmış trigliseridler nedeniyle beyazdır; nispeten küçük ve değişken miktarlarda termojenik kahverengi ve bej adipositler de yetişkinlerde mevcuttur. Obeziteye, kısmen adiposit apoptozuna yanıt olarak doku yeniden şekillenmesi nedeniyle, adipoz dokudaki makrofajlarda ve diğer immün hücrelerde artışa neden olur. Bu bağışıklık hücreleri, obezite hastalarında

sıklıkla görülen insülin direncine katkıda bulunan proinflamatuvar sitokinler salgılar (14).

Kahverengi yağ dokusu enerji harcanmasından sorumlu iken beyaz yağ dokusu enerji depolanmasından sorumludur. Bej yağ dokusu ise bir miktar termojenik etkisi olan bir yağ dokusudur. Beyaz adipoz doku esas olarak cilt altında bulunur, ancak ektopik olarak iç organlar, kalp, karaciğer, pankreas ve iskelet kaslarında birikebilir. Bu da düşük dereceli inflamasyona, insülin rezistansına ve metabolik komplikasyonlara neden olur (5).



Şekil 1. Obezite ile beraber kronik hastalık gelişimi (15).

Hipotalamus yemek yeme davranışından sorumlu bazı peptitler salgılamaktadır. Tokluk merkezi tarafından kontrol altında tutulur ve bu baskılama

mekanizmasında bozukluk olması halinde devamlı yemek yeme durumu gelişebilir (16).

Serum leptin seviyeleri vücuttaki yağ dokusu miktarı ile pozitif korelasyon gösterir. Leptin, vücut enerji homeostazını birlikte yansıtan çeşitli işlevlere sahiptir. Hipotalamus seviyesindeki sinyalleri yoluyla enerji harcamasını uyarır ve iştahı bastırır (17).

Ghrelin açlık durumlarında artar ve azalan besin alımını telafi etmek için iştahı uyarır (18). Fare modelleri, grelinin hipotalamustaki arkuat çekirdek üzerinde hareket ederek hızlı ve kısa süreli bir etki olarak gıda tüketimini artırdığını nöropeptid Y (NPY) ve agouti-related peptide (AgRP) nöronları aracılığıyla iştahı uyardığını doğrulamaktadır (19).

NPY ağırlıklı olarak sempatik nöronlarda eksprese edilen nörotransmitter bir peptittir. Yağ anjiopenez ve proliferasyonunu uyarır (19) NPY, beyinde bulunan en güçlü oreksijenik peptidlerden biridir. Karbonhidrat alımı üzerinde tercihli bir etkiyle gıda alımını uyarır. Yeme gecikmesini azaltır, yemek yeme motivasyonunu artırır ve öğün boyutunu artırarak tokluğu geciktirir (20).

Adiponektin, insüline duyarlı dokularda glikoz ve lipid metabolizmasında rol alır. İnsüline duyarlılığı artırır, hepatik glikoz üretimini azaltır ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Plazma adiponektin konsantrasyonları, insülin direnci ile azalır. Obezite adiponektin eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (21).

GLP-1 esas olarak gastrointestinal sistemdeki bağırsak L hücrelerinden ve beynin nükleus tractus solitari'sinden üretilir. GLP-1'in analogları, tip 2 diyabet tedavisinde kullanılır ve GLP-1'in diğer işlevleri arasında iştahın azaltılması ve yiyecek tüketiminin miktarı ve sıklığının azaltılması, erken bir tokluk hissine yol açar. GLP-1, başka bir anoreksijenik tip peptit olan PYY ile yine ince bağırsağın distal segmentindeki endokrin L hücrelerinden birlikte salgılanır. CCK, proksimal bağırsakta endokrin I hücreleri tarafından üretilen kısa süreli bir tokluk hormonudur (22).

İnsülin, adrenalin, noradrenalin, opioidler, aldesteron, büyüme hormonu salgılatıcı hormon, melanin yoğunlaştırıcı hormon, agouti ve agouti related peptid (AGRP) ve oreksin iştahı arttıran hormonlar arasında sayılabilir. Ayrıca serotonin, kalsitonin, vasopressin, oksitosin, somatostatin, thyrotropin releasing hormone (TRH),

dopamin, corticotropin releasing hormone (CRH), melanocyte stimulating hormone (MSH), nörotensin ve bombesin iştahı azaltan faktörler arasındadır (16).

1.1.4. Etiyoloji

Obezitede enerji alımı ve harcanması arasındaki denge bozulmuştur. Bozulan bu enerji dengesi vücutta fazla yağ birikimine neden olur.

Genetik, çevresel, hormonal, yaş, cinsiyet, yaşam biçimi, beslenme şekli gibi birçok faktör obezitenin oluşmasını etkilemektedir. Bunların anlaşılması obezite ile mücadele etmede önem arz etmektedir (23).

1.1.4.1. Endokrin Nedenler

Obeziteye neden olan başlıca endokrin nedenler; Cushing sendromu, insülin direnci, diyabetes mellitus, insülinoma, polikistik over sendromu, GH eksikliği, hipotiroidizimdir (24).

Vücutta yağ kitlesi ile orantılı konsantrasyonlarda bulunan adiposit hormonu leptin, obezite ile enerji homeostazı arasındaki ilişkide önemli rol oynar. Leptin eksikliği, hem insanlarda hem de hayvanlarda şiddetli hiperfaji ve obeziteye neden olur (25).

Hiperinsülinemi durumunda insülinin hem iştah artışına bağlı gıda alımının artırarak hem de adipotropik metabolik etki ile obeziteye neden olmaktadır. Hipotiroidi miks ödeme ve metabolik aktivitenin yavaşlamasına bağlı olarak kilo artışına neden olur (26).

Obezite ve kilo alımı, Cushing sendromunun en yaygın belirtileri arasındadır. Yağ dağılımı yararlı olabilir. Cushing sendromunda tipik olarak abdominal obeziteye, yanaklarda ve temporal fossalarda yağ birikimine (ay dede yüzü), dorsoservikal alanda yağ birikimine (bufalo hörgücü) neden olur (27).

Metabolik sendrom anormalliklerinin çoğu PCOS ile örtüşmektedir. İkisinde de hiperinsülinemi ve glukoz intoleransına bağlı obezite geliştiği varsayılmaktadır. (28).

1.1.4.2. Yaşam Tarzı Ve Obezite

Fiziksel hareketsizlik sedanter yaşam diyabet, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, obezite başta olmak üzere birçok kronik hastalık riskini artırdığı

gösterilmiştir. Yüksek düzeyde fiziksel aktivitenin birçok kronik hastalık riskini azalttığını göstermiştir (29).

Bazı insanlar sıkıldıklarında, kızdıklarında veya stresli olduklarında normalden daha fazla yemek yer. Zamanla aşırı yemek kilo alımına yol açar ve aşırı kilo veya obeziteye neden olabilir.

Bazı insanlar sigarayı bıraktıklarında kilo alırlar. Bunun ana nedeni, yiyeceklerin tadı ve kokusunun daha iyi olmasıdır. Diğer bir neden ise nikotinin vücutta kalori yakım hızını artırması ve böylece kişinin sigarayı bıraktığında daha az kalori yakmasıdır. Ancak sigara içmek ciddi bir sağlık riski oluşturmaktadır ve sigarayı bırakmak kilo alma olasılığından daha önemlidir (30).

Gece çalışması, gece artan aktiviteyle birlikte uyku miktarında ve kalitesinde bir azalmaya neden olur. Gece çalışanlarında, diğerlerinin yanı sıra metabolik hastalıklara yüksek bir yatkınlıkla birlikte, genel popülasyona göre daha yüksek bir aşırı kilo ve obezite prevalansına neden olur. Araştırmalar, uykusuzluğun obezite riskini artırdığını göstermiştir. Uyku; grelin ve leptin hormonunun sağlıklı bir dengesini sağlar. Kişi yeterince uyumadığında, grelin konsantrasyonu artar ve leptin seviyesi düşer (31).

Diyet içeriği obezite için önemli bir risk faktördür. Günümüzde sanayileşme, şehirleşme alış veriş merkezi kültürü etkisiyle fiziksel aktivitenin azalması ve sağlıksız beslenme alışkanlıklarının yaygınlaşması fast food tüketimin artması obezite sıklığındaki artışın en önemli nedenlerindendir (32). Yapılan bir çalışmada; genel olarak rafine veya işlenmiş gıdaların ve sıvı karbonhidratların veya alkolün tüketimindeki değişiklikler kilo alımı ile pozitif olarak ilişkilendirilirken, tam tahıllar, meyveler, kabuklu yemişler ve sebzeler gibi işlenmemiş gıdaların tüketimindeki değişiklikler kilo alımı ile ters orantılı olarak bulunmuş (33).

Bir çalışmada televizyon izlenmesinin azalmasıyla çocuklarda kilo alımının azaldığı tespit edilmiştir (34). Yetişkinlerde televizyon izleme süresi ve bundaki değişiklik kilo alımını etkilemektedir. Televizyon izlemeyle beraber yeme alışkanlığındaki değişiklik, aburcubur tüketimindeki artış, fiziksel inaktivite, uyku düzenindeki bozulmanın da bunda etkili olduğu düşünülmektedir (33).

Yaşlanma ile beraber kişinin bazal metabolizmasında bir azalma olur. Günlük alınan kalori miktarı sınırlandırılmadığı takdirde fiziksel aktiviteninde azalması durumunda vücut ağırlığında artış olmakta ve obezite gelişmektedir (35).

1.1.4.3. Genetik Nedenler

Artan obezite salgını, sağlıksız beslenme, hareketsiz yaşam tarzı, fiziksel inaktivite, kötü uyku alışkanlıkları ve ayrıca demografik ve kültürel arka plandaki değişiklikler gibi yaşam çevremizdeki köklü bir değişimle aynı zamana denk geldi. Obezite ve tip 2 diyabet gibi karmaşık metabolik hastalıkların gittikçe daha fazla genetik temeli ortaya çıkarılmıştır, ancak şimdiye kadar tanımlanan genetik varyantlar, hastalıkların kalıtsallığının sadece küçük bir bölümünü açıklamaktadır (36).

Genetik faktörler ve bu genlerin ekspresyonunu etkileyen çevresel faktörler obezitenin gelişmesinde büyük rol oynar. Genetik nedenlerin dikkatlice değerlendirilmesi ve büyüyen obezite salgınını etkileyen epigenetiğin anlaşılması, obezite yönetiminde klinisyen için değerli araçlar sağlar (37).

Stunkard ve ark. (38) tarafından yapılan bir çalışmada evlat edinilen Danimarkalı ikizlerin, evlat edinilmiş bir ailede yetiştirilmesine rağmen erişkin kiloları biyolojik ebeveynlerine daha yakın olduğunu göstermiştir.

Obezitenin genetik nedenleri genel olarak şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. Monojenik nedenler: esas olarak leptin-melanokortin yolunda bulunan tek bir gen mutasyonunun neden olduğu nedenler.
2. Sendromik obezite: nörogelişimsel anormallikler ve diğer organ / sistem malformasyonları gibi diğer fenotiplerle ilişkili şiddetli obezite.
3. Poligenik obezite: etkisi 'kilo alımını teşvik eden' bir ortamda artan çok sayıda genin kümülatif katkısından kaynaklanır (37).

Tablo 4. Obezite ile İlgili Bilinen Tek Genler

Leptin	LEP
Leptin Reseptörü	LEPR
Proopiomelanokortin	POMC
Melanokortin4reseptörü	MC4R
Proconvertase 1	PCSK-1
β 3adrenerjik reseptör	ADRB3
Beyin-Kaynaklı Nörotropik faktör	BDNF

Tablo 5. Obezite ile İlgili Genetik Sendromlar

Prader-Willi Sendromu	Barder-Biedl Sendromu
Laurence-Moon	Biernacki sendromu II
Alstrom Sendromu	Smith Magenis Sendromu
Stein-Leventhal Sendromu	Karbonhidrat eksikliği olan glikoprotein sendromu Tip I
Albright hereditör osteodistrofi	Cohen Sendromu
Borjeson-Forrester-Lehman sendromu	Saf Sertoli hücreli germinal hücre aplazisi sendromu
Simpson dismorfisi	Shashi-X'e bağlı mental retardasyon

1.1.4.4. İlaçlar Ve Obezite

Birçok ilacın ihmal edilen yan etkisi kilo almıdır. Duyarlı kişilerde obeziteye neden olabilir. Antidepresanlar, atipik antipsikotikler, antiepileptik ilaçlar ve beta blokerler dahil olmak üzere birçok ilaç sınıfı kilo alımı ile ilişkilendirilmiştir.

Antidepresanlar: Essitalopram, sertralin veya duloksetin ile tedavi önemli kilo artışı ile ilişkilidir; hastalar kullanımın ilk 3 ayında başlangıç ağırlıklarından %7 veya daha fazlasını kazanır. Mirtazapin, sitaloqram, venlafaksin veya paroksetin, % 20 veya daha fazla kilo alımı ile ilişkilidir (39).

Antipsikotikler: Atipik antipsikotiklerin etkinliğini inceleyen randomize bir çalışma, olanzapin alan hastaların %30'unda, ketiapin alan hastaların %16'sında, risperidon alan hastaların %14'ünde başlangıca göre %7'den fazla kilo artışı bildirmiştir (40).

Antidiyabetikler: DM tedavisinde kullanılan sülfanüreler, tiyazolidindionlar ve insülin preparatları kilo alımına neden olmaktadır (41).

AntiEpileptikler: Valproik asit, karbamazepin ve gabapentin, kilo alımı ile ilişkili antiepileptik ilaçlardır (42).

Kortikosteroidler: İnflamatuvar bozuklukların tedavisi için steroid tedavisi şarttır; ancak steroidler kilo alımı ile ilişkilidir. Glukokortikosteroid tedavisi, bir yıllık tedaviden sonra ağırlıkta %4,4'lük bir artışla ilişkilidir ve bu kilo artışı tedavisi kesildikten sonra bile sıklıkla devam eder (43).

Betablockörler: Migren ve miyokardiyal enfarktüs profilaksisi ve hipertansiyon ve kalp yetmezliğinin yönetimi için kullanılan beta blokerleri de ortalama 1,2 kg kilo artışı ile ilişkilendirilmiştir (41).

1.1.5. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar

Fazla kilo ve obezite, hem bağımsız olarak hem de diğer hastalıklarla ilişkili olarak çok sayıda sağlık sorununa neden olur veya bunları şiddetlendirir (44). Aşırı kilo ve obezite ile ilgili bazı komorbiditeler arasında kanserler (meme, endometriyal, over, kolorektal, özofagus, böbrek, pankreas, prostat kanserleri), Tip 2 diyabet, hipertansiyon, inme, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, astım sayılabilir. Obezite ayrıca kronik sırt ağrısı, osteoartrit, pulmoner emboli, safra kesesi hastalığı ve artmış sakatlık riski ile ilişkilidir. Bütün bunlar her yıl dünya çapında üç milyondan fazla ölüme yol açmaktadır (45).

1.1.5.1. Metabolik Sendrom

Metabolik Sendrom ilk olarak Reaven tarafından S x olarak tanımlanmıştır (46). Metabolik sendrom, insülin direnci, obezite, aterosklerotik dislipidemi ve hipertansiyon dahil olmak üzere bilinen birkaç kardiyovasküler risk faktörünün birlikte ortaya çıktığı durumdur (47)

NCEP ATP III tanımına göre, aşağıdaki beş kriterden üç veya daha fazlası karşılanırsa metabolik sendrom mevcuttur (48).

Tablo 6. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Abdominal Obezite	Bel çevresi; erkek > 102 cm, kadın > 88 cm olması
Açlık Trigliserit Düzeyi	> 150 mg/dl veya TG yüksekliği nedeniyle tedavi alması
Açlık HDL kolesterol	Erkek < 40 mg/dl, kadın < 50 mg/dl olması veya HDL düşüklüğü nedeniyle tedavi alması
Kan basıncı	≥ 130/85 mmHg olması veya antihipertansif kullanıyor olması
Açlık kan glikozu	≥ 110 mg/dl olması veya kan şekeri yüksekliği nedeniyle tedavi alıyor olması

Son yıllarda metabolik sendrom üzerine yapılan bir çok araştırmaya rağmen, etiyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. İnsülin direnci, yağ dokusu disfonksiyonu, kronik inflamasyon, oksidatif stres, sirkadiyen bozulma, mikrobiyota, genetik faktörler ve maternal programlama gibi birçok katkıda bulunan faktör ve mekanizma önerilmiştir (49).

Metabolik sendrom, diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi üzerinde derin bir etkiye sahiptir. Obezite, metabolik sendromun diğer özelliklerinin gelişiminde önemli bir rol oynar (49).

1.1.5.2. Diyabetes Mellitus

Obezite Tip2 DM için önemli bir risk faktörüdür ve Tip2 DM'nin yaygınlığı ve insidansındaki eğilimler, obezite ile yakından ilişkilidir. Diyabetli kişilerde obezite, kan şekeri seviyeleri, kan basıncı ve kolesterolün daha zayıf kontrolü ile ilişkilidir. Obezite diyabetli kişilerde hem kardiyovasküler hem de mikrovasküler komplikasyon riskini artırır. Tersine, kasıtlı kilo kaybı, diyabetli obez kişilerde azalmış ölüm oranı ile ilişkilidir (50).

Obezite, sadece Tip 2 DM nin etiopatogenezinde değil, aynı zamanda komplikasyonlarının gelişiminde de önemli bir çevresel faktördür. Artan bilimsel kanıtlar ayrıca obezite ve aşırı kilonun tip 1 diyabette rolüne işaret etmektedir. Kilo alımı bir yandan insülin tedavisinin bir komplikasyonu olarak düşünülebilir, ancak diğer yandan hastalığın çeşitli evrelerinde önemli patofizyolojik etki ortaya koymaktadır (51).

Obezite, insülin direncinin gelişmesindeki en önemli nedendir ve insülin duyarlılığının kritik belirleyicisinin obezitenin tek başına derecesi değil, yağ dağılımı olduğu gösterilmişti. Bozulmuş glukoz toleransı olanlarda visceral-subkutan yağ dağılım oran önemli ölçüde daha yüksektir (52).

1.1.5.3. Dislipidemi

Obezite, artan açlık plazma trigliseridleri, yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol, yüksek kan şekeri ve insülin seviyeleri ve yüksek tansiyon gibi risk faktörleri yoluyla kardiyovasküler riski artırır. Tipik obezite dislipidemisi, artmış trigliseridler (TG) ve serbest yağ asidi, HDL disfonksiyonu ile azalmış HDL-C ve artmış küçük yoğunluklu LDL den oluşur. Plazma apolipoprotein B konsantrasyonları da kısmen apo B içeren lipoproteinlerin hepatik aşırı üretimine bağlı olarak sıklıkla artar (53). Obezitede KC de artan serbest yağ asidi birikimine bağlı hipertrigliseridemi oluşur buda artmış VLDL sentezine yolaçar, bu lipoprotein lipaz seviyesinde rekabete bağlı olarak şilomikron lipolizini engeller. Obezitede TG den zengin lipoprotein lipolizi yağ dokusunda lipoprotein lipazın mRNA ekspresyon seviyelerinin azalması, iskelet kaslarında lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması şilomikron metabolizmasını inhibe etmektedir (54). LDL içindeki artan TG içeriği, küçük, yoğun LDL partiküllerinin oluşumuna yol açan hepatik lipaz tarafından hidrolize edilir. Obezitede

küçük yoğunluklu LDL gelişimi temelde artan TG konsantrasyonlarına bağlıdır ve toplam vücut yağ kütlesine bağlı değildir (55).

HDL metabolizması obeziteden bozulmuş lipoliz ile birlikte artmış şilomikron ve VLDL kalıntıları nedeniyle güçlü bir şekilde etkilenir. Artan TG den zengin lipoproteinler nedeniyle HDL den kolesterolleri TG ile değiştiren CETP aktivitesinin artmasına neden olur (56). TG bakımından zengin HDL'nin lipolizi, hepatik lipaz tarafından meydana gelir ve Apo AI için afinitesi azalmış küçük HDL ile sonuçlanır. Bu da düşük HDL-C seviyelerine ve ters kolesterol taşınmasında bozulma ile dolaşımdaki HDL partiküllerinde azalmaya yol açacaktır (57).

1.1.5.4. Hipertansiyon

Obezitenin hipertansiyon ve hipertansiyona bağlı end organ hasarıyla birçok nedensel bağlantısı vardır (58). Obezite genellikle yüksek sodyum alımı ve yetersiz fiziksel aktivite gibi hipertansiyonu yönlendiren yaşam tarzı faktörleriyle ilişkilidir (59).

Hipertansiyon, çoğunlukla obezite hastalarında hızlanan vasküler yaşlanmadan kaynaklanır. Bu hızlandırılmış vasküler yaşlanma, kısmen eşlik eden inflamasyon, oksidatif stres ve insülin direncine bağlıdır (60). Obezlerde ayrıca sempatik sistem aktivitesinde ve renin-anjiyotensin-aldosteron aktivitesinde artış olur. Nörohumoral ve humoral fonksiyon bozukluğu bozulmuş vazodilatasyon, renal sodyum reabsorpsyonu, azalmış natriürez ve hacim genişlemesi ile sonuçlanır. Bu da kan basıncında artışa neden olur (61).

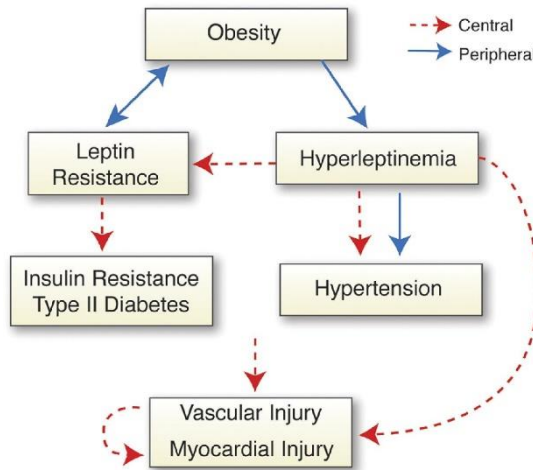
Hipertansif obez hastalarda tedavi direnci ve end organ hasarı normal kilolu bireylerden daha fazladır (62). Obez bireyler yeterli kan basıncı kontrolü için daha fazla sayıda antihipertansif ilaca ihtiyaç duyarlar ve bu da onları daha yüksek yan etki riskine maruz bırakır. Fazla yağ dokusu, birçok ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik kullanımını da değiştirir (63).

1.1.5.5. Kardiyovasküler Hastalık

Bir çok çalışmada, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar (stabil koroner hastalık, akut miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler ve ani kalp ölümü) arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Obezite ile hipertansiyon, diabetes

mellitus, dislipidemiler ve uyku apne sendromu arasındaki ilişkinin de kardiyovasküler bozuklukların insidansını artırdığı gösterilmiştir (64).

Obezite ve aterosklerozun patogenezinin birkaç ortak faktörü vardır. Her iki durumda da lipidler, LDL ve serbest yağ asitleri inflamasyon sürecini aktive eder ve hastalığı tetikler. Yağ dokusu, insülin direncini, endotelial disfonksiyonu, pıhtılaşma bozukluğu ve sistemik enflamasyonu indükleyen ve böylece aterosklerotik süreci kolaylaştıran adipositokinleri salgılar. Visseral obezitede TNF- α , IL-6, MCP-1, leptin ve resistin gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımı artışı daha belirgindir (65). Gıda alımını ve enerji metabolizmasını kontrolü ile ilişkili olan leptin hormonunun düzeyinin artması özellikle kardiyovasküler hastalık riski artışına neden olabilir. C-reaktif protein (CRP) leptin direncinin gelişiminde rol oynayarak endojen hiperleptinemiye neden olur (66).



Şekil 2. Obeziteye bağlı kardiyovasküler hastalık

Obezite ile koroner arter hastalığı yakın ilişkilidir. Aterosklerozun koroner arter hastalığı oluşumundan on yıllar önce ortaya çıktığı gösterilmiştir. Yüksek beden kitle indeksine sahip bireylerde normal kilolu bireylere göre daha yüksek ve ilerlemiş aterosklerotik vasküler lezyon oluşur (67). Vücut ağırlığındaki 10 kg artış koroner arter hastalığı riskini yaklaşık olarak % 12 artırır (68).

Kalp yetmezliği üzerine yapılan çalışmalarda; kalp yetmezliği olan bireylerin %32-49'unun obez ve %31-40'ının fazla kilolu olduğunu göstermektedir. Obezite, birçok doğrudan ve dolaylı mekanizma yoluyla kalp yetmezliğine yol açar. Fazla kilo hemodinamik değişikliklere neden olur. Kalp debisinde ve kan basıncında artış

meydana gelir. Buna renin-anjiotensin-aldesteron sisteminin aktivasyonu ve sempatik sistemin aktivitesinin artışı neden olur. İnsülin direnci ve inflamatuvar sitokin artışını miyokardiyal fibrozise neden olduğu düşünülmektedir (65).

Çeşitli çalışmalar, ani kardiyak ölüm ile obezite arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Obezite, ventriküler aritmilerin gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir. Obez hastalarda ventriküler miyokardaki yapısal remodeling sol ventrikül hipertrofisine neden olur. Buda sistolik ve diyastolik disfonksiyona neden olur (69).

1.1.5.6. Kanser

Obezite, kanser gelişimi için bir risk faktörüdür ve çok sayıda kanser tipinde kötü prognoz ile ilişkilidir. Obezitede değişen insülin seviyeleri, insülin benzeri büyüme faktörü-1, leptin, adiponektin, steroid hormonları ve sitokinler dahil olmak üzere çeşitli sistemik değişikliklere neden olur. Bu faktörlerin her biri beslenme ortamını değiştirir ve tümörün başlamasını ve ilerlemesini sağlayan bir ortam yaratma potansiyeline sahiptir (70). Obezite, tüm kanserlerin yaklaşık % 20'si ile ilişkili görünmektedir (71).

Obezite endometriyum, böbrek, cilt (melanoma), prostat, mesane, tiroid, over, mide, karaciğer, pankreas, kalın bağırsak, rektum, meme (postmenopozal) tümörleri ile ilişkilendirilmiştir (72).

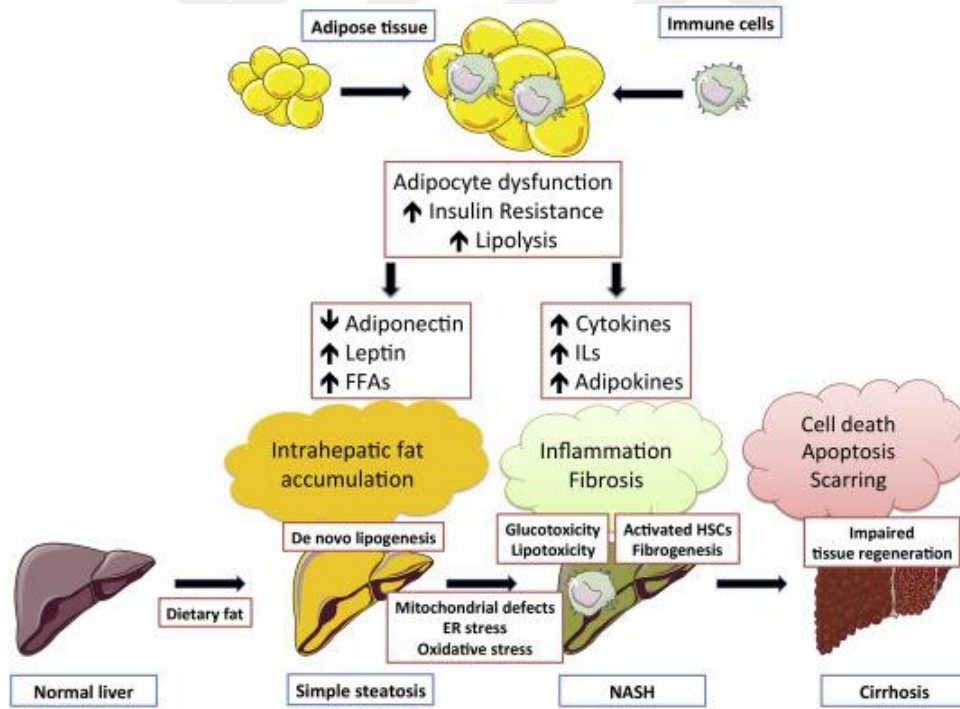
Kanserden ölüm aşırı kilolu olmakla ilişkilendirilmiştir ve obezite erkeklerde % 4,2 ile % 14,2 ve kadınlarda % 14,3 ile % 19,8 arasında etkilemektedir (73).

1.1.5.7. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Nonalkolik steatohepatit (NASH), gelişmiş ülkelerde kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenidir ve görülme sıklığı hızla artmaktadır. Siroz ve hepatoselüler karsinomun NASH'deki morbidite ve mortalitenin başlıca etkenleridir (74). Obez popülasyonda non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) prevalansı %30 ile %37 arasında değişmektedir. Artmış bel çevresi ile abdominal obezite özellikle NAYKH ile daha güçlü bir şekilde ilişkilidir. Medyan 4.4 yıllık bir takip sırasında 2017 deneklerin yakın tarihli bir kohort çalışmasında, visceral yağlanma, doza bağımlı bir şekilde NAYKH ile ilişkilendirilmiştir (75).

Obez hastalarda NAYKH ve metabolik sendrom arasında bilinen güçlü bir korelasyon vardır. Fazla yağ sadece adipositlerde değil, diğer organlarda da ektopik yağ olarak birikebilir. Karaciğer, ektopik yağın biriktiği yerlerden biridir. Tipik olarak insülinin metabolik etkilerine karşı duyarlılığın azalması veya yanıt vermesi olarak tanımlanan insülin direnci intrahepatik yağ birikiminde, yağlı karaciğer gelişmesinde ve NASH ilerlemesinde merkezi bir rol oynar (76).

Hepatositlerin sırasıyla yüksek lipid ve karbonhidrat seviyelerine maruz kalmasıyla başlayan iki süreç olan lipotoksisite ve glukotoksisite, hem basit yağlanmanın gelişmesinde hem de NASH'a ilerlemede merkezi rol oynar. Bu bakımdan, genellikle obezitede görülen yüksek yağlı ve karbonhidratlı diyet, basit yağlanma ve NASH'a yatkınlık oluşturmaktadır. Lipotoksisite ve glukotoksisiteyi basit yağlanma ve NASH ile bağlayan patofizyolojik mekanizmalar arasında mitokondriyal kusurlar, endoplazmik retikulum stresi ve oksidatif stres yer alır (77).



Şekil 3. Obeziteye dayalı NAYKH patofizyolojisi

Lipotoksisite, yağsız dokuda lipid birikiminin zararlı etkileridir. Lipotoksisitenin insülin direnci, hepatik steatoz, kardiyomiyopati, nefropati ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Günümüzde, NASH'ın gelişimi ve

ilerlemesi esas olarak karaciğer lipotoksitesinin bir sonucu olarak görülmektedir. Daha spesifik olarak, disfonksiyonel ve insüline dirençli adipositlerden serbest yağ asitlerinin salınması, trigliseridden türetilmiş toksik metabolitlerin ektopik birikimi ve bunun sonucunda enflamatuar yolların aktivasyonu, hücrel disfonksiyon ve lipoapoptoz tarafından indüklenen lipotoksiteye yol açar. Hepatosit kapasitesinin fazla serbest yağ asitlerinin(SYA) atma kapasitesinin olmaması, NASH'ın önemli bir özelliği olan lipoapoptoz ile sonuçlanır (78).

1.1.5.8. Polikistik Over Sendromu

Metabolik sendromun temel bir bileşeni olan obezite, öncelikle hipotalamik-hipofiz-over(HHO) aksının fonksiyonel değişikliği nedeniyle kadın doğurganlığı üzerinde önemli bir etki yaratır. Obezite sıklıkla dolaşımdaki daha yüksek insülin seviyeleri ile ilişkilidir ve ardından overyan androjen üretimi artar (79). Fazla yağ dokusu, bu androjenlerin östrojene aromatisasyonundan sorumludur, bu da HHO ekseninde olumsuz bir geri dönüşe yol açar ve gonadotropin üretimini etkiler. Bu değişiklikler, ovulasyon disfonksiyonundan ve adet anormalliklerinden sorumludur (80).

Polikistik over sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olan infertilitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Tanı kriterleri hiperandrojenizm, oligo-anovülasyon ve polikistik over morfolojisini içerir, ancak PCOS'lu birçok kadın da aşırı kilolu veya obezdir (81).

Hiperinsülinemi, oligomenore ve hiperandrojenizm ile karakterize PCOS patogeneğinde temel bir rol oynar. Eşzamanlı obezite varlığı, insülin direncini daha da artırır ve PCOS semptomlarını şiddetlendirir. Öte yandan, PCOS'ta artan androjen üretimi iç organlarda yağ birikmesine neden olur ve bu da insülin direncini ve hiperinsülinemiği vurgular ve bu kısır döngüyü daha da artırır (82).

İnfertilite riskinin obez kadınlarda obez olmayan kadınlara göre üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Birkaç çalışma obez kadınların gebelik için daha uzun süreye ihtiyaç duyduklarını göstermiştir. Özellikle, gebelik planlayan Danimarkalı kadınlardan oluşan geniş kohortlar ile yapılan iki çalışmada, VKİ artışı ile doğurganlık arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (83).

1.1.5.9. Depresyon

Depresyon öncelikli küresel halk sağlığı sorunları arasındadır. Dünya çapında depresyon prevalansının 350 milyon olduğu tahmin edilmektedir ve 20 yaş ve üzerindeki Amerikalıların tahminen %8'inde 2 haftalık depresyon dönemi öyküsü vardır. Ayrıca, depresyonun kronik durumlarla komorbiditesi giderek arttığından, depresyon bulaşıcı olmayan hastalıkların küresel yüküne önemli ölçüde katkıda bulunur. Giderek artan sayıda kanıt, obezite ölçümlerini ve diğer metabolik sendrom risk faktörlerini depresyonla ilişkilendirmiştir (84).

HELIUS çalışmasında obezite daha yüksek depresif ruh hali riski ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, etnik farklılıklar bulunmuştur. Buna göre obezite depresif duygudurum ilişkisi Hollanda ve Afrika Surinam popülasyonlarında güçlü bulunurken diğer etnik gruplarda zayıf bulunmuştur (85). Hem depresyon hem de obezite, küresel yükü azaltmak için özel dikkat gerektiren başlıca sağlık sorunlarıdır. Mekanizmalar açısından, giderek artan bir literatür, depresyon ve obezitenin bazı epidemiyolojik, klinik ve biyolojik yolları paylaştığını desteklemektedir. Çift yönlü bir şekilde, obezite depresyon riskini artırıyor ve depresyon ileriye dönük çalışmalarda obezite riskini artırıyor (86).

1.1.5.10. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Astım

Obstrüktif uyku apnesi (OSA), uyku sırasında tekrarlayan kısmi ve tam hava yolu obstrüksiyonları epizodları ile birlikte tekrarlayan apneler ve bunun sonucunda hipopneler ile karakterizedir. Hastalık şiddeti apne-hipopne indeksi (AHI) kullanılarak ölçülür, yani uyku saati başına ortalama apne ve hipopne sayısı. Prevalans zamanla artmıştır ve 2008 ve 2013 yıllarında yapılan çalışmalarda sırasıyla erkeklerin %37'sinde ve kadınların %50'sinde obstrüktif apne sendromu bildirilmiştir. Obstrüktif apne sendromu erkeklerde kadınlara göre daha yaygındır yaş ve obezite ile artar (87).

Obezite ve tedavi edilmemiş obstrüktif uyku apnesi (OSAS), diyabet, kardiyovasküler hastalık ve erken ölüm dahil olmak üzere çok sayıda sağlık sonucuyla ilişkilendirilmiştir. OSAS, zayıf ve fiziksel olarak formda olanlar da dahil olmak üzere çok çeşitli bireylerde ortaya çıkabilmesine rağmen, obezite bu bozukluk için önemli bir risk faktörüdür. Obez bireyler arasında OSAS prevalansı yüksektir ve artan VKİ ile ilişkilidir. Ağır obezler arasında OSAS prevalansı %55 ile %90 arasında

değişmektedir. OSAS'ın kendisi, etkisiz uyku, bozulmuş glikoz metabolizması ve leptin, grelin ve oreksin seviyelerindeki dengesizlikler yoluyla kilo alımını teşvik edebilir. Obez bireyler, daha yüksek apne-hipopne indeksi (AHI) ve daha düşük nokturnal oksijen saturasyonu (SpO₂) ile kendini gösterir. Sıklıkla daha şiddetli hastalığa sahiptir (88).

Obezite, çocuklarda ve yetişkinlerde astımın hem önemli bir risk faktörü hem de hastalık değiştiricisidir. Obezitede astım için metabolik disfonksiyon yağ kütlesinden daha önemlidir. 300.000'den fazla yetişkinin dahil olduğu birkaç prospektif çalışmanın meta-analizi, obezite ve astım arasında bir doz-yanıt ilişkisi olduğunu göstermiştir (89). 2011-2014 yılları arasında Amerikada yapılan bir çalışmada zayıf erişkinlerde astım prevalansı %7,1 ve obez erişkinlerde %11,1'dir. İlişki kadınlarda daha çarpıcıdır – zayıf ve obez kadınlarda astım prevalansı sırasıyla %7,9 ve %14,6'dır (90). Obezite şiddetli astım ile de ilişkilendirilmiştir. ABD'de obez yetişkinler, zayıf yetişkinlere göre astım nedeniyle hastaneye yatma riski daha yüksektir. Astım alevlenmeleri nedeniyle hastaneye yatırılanlarda mekanik ventilasyon kullanımı ve daha uzun hastanede kalış süresi obezlerde belirgin olarak artmıştır (91).

1.1.6. Obezite Tedavisi

Obezitenin prevalansı tüm dünyada giderek artmakta olup ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Obezite ek hastalılara neden olması yaşam konforunu düşürmesi beklenen yaşam süresini kısaltmasından dolayı mutlaka tedavi edilmesi gerekir (92).

Obezite tedavisinde temel yaklaşımı diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliğini düzenlemek oluşturur. Bunların yeterli olmadığı durumda medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri düşünülebilir (93).

Obezite tedavisinde kilo vermek kadar önemli olan bir hususta ulaşılan kiloyu koruyabilmektir. 6 -12 aylık süreçte hedef %10 oranında kilo kaybını sağlamaktır. (94)

1.1.6.1. Diyet Tedavisi

Birçok farklı kilo verme diyeti türü olmasına rağmen, hepsi toplam enerji alımını azaltmak için aynı hedefi paylaşır. En popülerleri arasında düşük kalorili; çok

düşük kalorili; yüksek protein ve düşük karbonhidrat ve az yağlı diyetler yer almaktadır (95).

Diyet tavsiyesi sağlıklı beslenmeyi teşvik etmeli ve sebze, fasulye, baklagiller, mercimek, tahıl, şekerli tahıllar ve lif tüketimini artırma ve yüksek yağlı alternatifler için az yağlı süt ürünleri ve etleri ikame etme ihtiyacını vurgulamalıdır. Ayrıca artan deniz ürünleri alımını da vurgulamalıdır. İlave şekerler ve katı yağlar içeren yiyeceklerin yanı sıra şekerli içecekler ve alkol içeren içeceklerin tüketiminden kaçınılması önerilir (1).

Hedeflenen günlük enerji alımının %50-55'i karbonhidratlardan, %25-30'u yağlardan, %15-20'si proteinlerden karşılanması hedeflenmelidir (96). Gereğinden fazla yemeyi önlediği sonraki öğünlerde yeme ihtiyacını azalttığı için beslenme programı 4-6 öğün olarak planlanmalıdır (97).

1.1.6.2. Egzersiz Tedavisi

Egzersiz, lipolize neden olur ve kas tarafından bir enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere yağda depolanan trigliseritlerden serbest yağ asidi salınımına neden olarak enerji harcamasını artırır. Bazı raporlar tek başına egzersizin vücut kitle indeksinde %2 ila %3'lük bir azalma sağlayabildiğini gösterse de, diyet değişikliği ile birlikte kullanıldığında daha etkili bir kilo verme aracıdır. Fiziksel aktivite, uzun süreli kilo kaybı sağlmasına yardımcı olabilir. Birkaç gözlem serisi, başarılı uzun vadeli kilo kaybı korumasını başaran deneklerin düzenli bir egzersiz programına katıldığını bulmuştur (98). Ayrıca, 30 dakika/gün orta yoğunlukta fiziksel aktivite sağlıkta önemli gelişmelere yol açabilse de, uzun vadeli kilo kaybını sağlamak için fiziksel aktiviteyi en az 60 dakika/ güne çıkarmak gerekmektedir (99).

Kalp atış hızını ve enerji tüketimini arttırdığı sürece her türlü fiziksel aktivite önerilebilir. Yürüyüş, en sık önerilen güvenli ve erişilebilir egzersiz şeklidir. Ulusal Kilo Kontrol Kaydı, bireylerin başlangıçta günde 4000 adım yürümelerini ve altı aylık bir süre içinde kademeli olarak günde 12.000 adıma çıkmalarını önermektedir. (100).

1.1.6.3. Davranış Tedavisi

Bilişsel Davranışçı Terapi (CBT), bilişsel terapi ve davranışçı terapinin bir karışımıdır ve bir hastanın, kilo düzenlemesi, obezite ve sonuçları ile ilgili düşünce ve inançlarına ilişkin içgörü ve anlayışını değiştirmesine yardımcı olmayı amaçlar; ayrıca

başarılı kilo kaybı ve kilo kaybı bakımı için değişiklik gerektiren davranışları doğrudan ele alır. Bu kendini izleme, yeme sürecini kontrol etme uyaran kontrolü sağlar (1). Davranışsal stratejiler, hastaların beslenme ve egzersiz alışkanlıklarını değiştirmek için tasarlanmıştır. Diyetlere bağlılığı sınırlayan engelleri hedefler. Bu stratejiler, yeme alışkanlıklarını ve fiziksel aktiviteyi kendi kendine izlemeyi, aşırı yemeye yol açan durumların stres yönetimini, tesadüfi yemeye yol açan durumlardan kaçınmayı amaçlar (95).

1.1.6.4. Medikal Tedavi

Obezitede ilaç tedavisi, yeterli bir yaşam tarzı değişikliği denemesine rağmen kilo veremeyen kişiler için endikedir. Farmakoterapi, obezite için monoterapi olarak değil, yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte önerilmelidir. Vücut kitle indeksi 30 kg/m^2 ve üstü olan yada vücut kitle indeksi 27.0 kg/m^2 olup koroner arter hastalığı, hipertansiyon, dislipidemi, Tip 2 DM veya uyku apnesi gibi ek hastalığı olan hastalar farmakolojik tedavi için aday olabilir (95).

Obezite tedavisinde kullanılan medikal ajanlar; Orlistat, Liraglutid, Lorcaserin, Fentermin, Dietilpropion, Fentermin/Toipiramat Naltrekson/ Bupropiyon (101). Ayrıca Cetilistat, Amilin analogları, Leptin analogları, Methionin amino peptitaz inhibitörleri, Rosvevatrol ve Velneperit obezite tedavisinde kullanım için araştırma aşamasında olan ilaçlardır. Türkiyede bu ilaçlarda sadece Orlistat ve Tip 2 DM tedavisinde kullanılan Liraglutid bulunmaktadır (93).

1.1.6.5. Cerrahi Tedavi

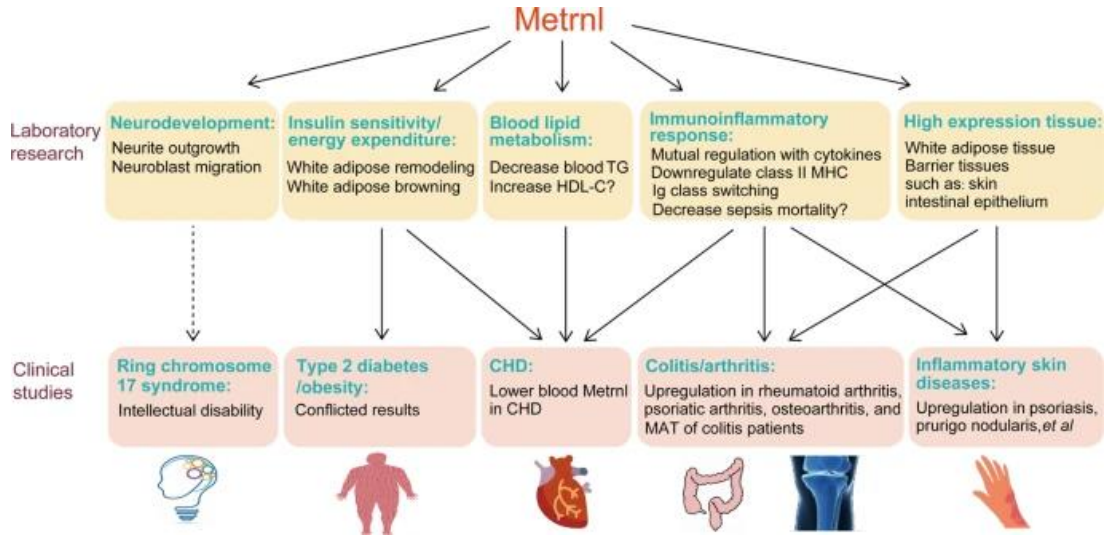
Cerrahi, uzun vadeli kilo kaybı, eşlik eden hastalıkların ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve genel mortalitenin azalması açısından morbid obezite için en etkili tedavidir (102). Cerrahi vücut kitle indeksi $\geq 40.0 \text{ kg/m}^2$ olan 18-60 yaş hastalar için düşünülmelidir. Veya vücut kitle indeksi 35.0 ve 39.9 kg/m^2 ve arasında olup tip 2 diyabet ve diğer metabolik bozukluklar, kardiyorespiratuar hastalık, şiddetli eklem hastalığı ve obeziteye bağlı ciddi psikolojik problemler gibi ek hastalığı olanlarda düşünülebilir (103).

Başlıca uygulanan cerrahi yöntemler ayarlanabilen gastrik band, sleeve gastrektomi, roux en y gastrik by pass ve biliopankreatik diversiyon+ duodenal switch dir. Açık cerrahi yerine laparoskopik cerrahi tercih edilir (93).

1.2. Subfatin (Metrnl Protein)

Geleneksel olarak, yağ dokusu, tek işlevi aşırı enerjinin trigliseritler şeklinde depolanması için bir depo olan atıl bir organ olarak algılanmıştır. Yağ dokusunun, çok sayıda adipokin üretilip salgılayarak beyin, kalp, damar, karaciğer ve kas dahil olmak üzere diğer birçok organı etkileyebilen ve onlarla iletişim kurabilen aktif bir endokrin organ olduğu artık bilinmektedir (104). Aktif bir endokrin doku olan adipoz doku adipokin denilen çeşitli protein ve peptitleri salgılar (105). Adipokinlerin metabolik hemostaz, insülin duyarlılığı, inflamasyon, immünite benzeri birçok mekanizmanın düzenlenmesinde önemli rolleri vardır. İnsülin direnci metabolik sendromu tanımlayan temel etiyolojik bozukluktur. İnsüline dirençli metabolik sendrom durumunun başlamasından sonra, bu hastaların çoğu sonunda Tip 2 DM başlangıcını tetikleyen β hücre yetmezliği geliştirir. İnsülin direnci kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimi içinde önemli bir risk faktörüdür (106).

Meteorin proteinini 2004 yılında Nishio ve ark. (107) tarafından Metrnl homoloğu bir protein olarak tanımlanmıştır. Yakın dönemde Metrnl'nin yeni bir adipokin olduğu gösterilmiştir. Sekanslardaki benzerlik nedeniyle Metrnl Meteorin-like şeklinde isimlendirilmiştir. Ancak bulundukları doku ve işlev açısından farklılıklar göstermektedir. Bunlardan Meteorin beyinde yüksek oranda bulunur. Meteorin, glial hücre farklılaşma düzenleyicisi olarak da bilinir. Meteorin'in nörojenez sırasında hem glial hücre farklılaşmasında hem de aksonal ağ oluşumunda önemli roller oynadığı gösterilmiştir (107). Metrnl ise daha çok subkutan adipoz dokuda yer alır. Bu nedenle otörler Metrnl yerine Subfatin teriminin kullanımını önermektedir (108).



Şekil 4. Laboratuvar çalışmalarında Metn1'nin işlevleri ve bunlara karşılık gelen klinik hastalıklar (109).

Subfatin 311 aminoasitten oluşan bir molekül olup, insanda kromozom 17q25.3 üzerinde bulunur (110).

Metn1	MRGAARAAGWGRAGQWP RP P P P P P P P L L L L L L A G L L G C A G - A Q Y S S D R C S W K G S G L T E A H R K E V E Q V Y L R C A A G A	79
Metn	MGFPAAA.....LLCALCGLLAPAAAGYSEERCSWRGSGLTDEPG--SVGQALACAEGA	55
Metn1	VEWMYPTGALIVNLRPNTFSPARHLTVCI RSFTDSSGANIYLEKTG-ELRLLVPDGDGRPGR-.VQCFGLEQGGFMEAT	156
Metn	VEWLYPAGALRLTLG-GPDPRRPGIACLRPVRPFAGA QVFAERAGGAL ELLAEGGPAGRCVRWGPRERRALFQAT	134
Metn1	PQDDIGRRITGFOYELVRRHRAS--DLHEL SAP--CRPCSDTEVLLAVCTSDFAVRGSIQOVTHEPERODSAIHERVSR	231
Metn	PHODISRRVAAFRRELREDGRPELPPQAHGLGVDGACRPSDAELLLAACTSDFVIHGIIHGVTHTVLEOESVITIVAAAR	214
Metn1	LYRQKSRVFEPVPEGDGHWDG-.RVRTLLECGVRPGHDFLFTGHMHFGEARLGCAPRFKDFORMYRDAQERGLNPCEVG	309
Metn	VLRQTPPLFDAGRSGD--QGLTSIRTPLRGCVHPGPSTFLFMGWSRFGEARLGCAPRFQERRAYEAARAHLHPCEVA	291
Metn1 TD		311
Metn LH		293

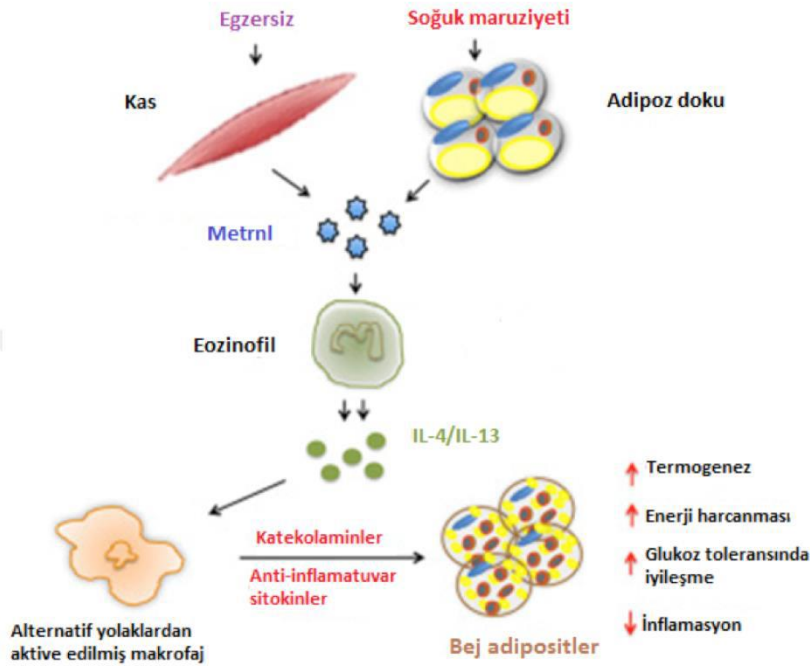
Şekil 5. İnsan Metn1 ve Metn'in amino asit dizileri (110).

PCR ile incelenen Metn1'nin en yüksek ekspresyon seviyesi, hem kemirgenlerin hem de insanların deri altı beyaz yağ dokusundadır. Ayrıca karaciğer, dalak, kalp, timus, kas, deri altı yağ dokusu, omental yağ dokusu, perivasküler yağ dokusu ve interskapular yağ dokusunda bulunur (108). Metn1'in ayrıca alternatif yollardan aktive edilmiş makrofajlar ve makrofaj koloni sitümule edici faktörler (M-CSF) ile uyarılan kemik iliği makrofajları tarafında üretilirler (111).

İstrahat koşulları altında Subfatin fibroblastlardan da eksprese edilirler. Periferik kan mononükleer hücreleri ve keratinositlerde bulunmaz ancak IFN- γ ile sitümule edilmiş keratinositlerde ekspresyonu artar. Ailesel primer lokalize kutanöz

amiloidozda, psoriyaziste, atopik dermatitte, aktinik keratoz, romatoid artritte sinoviyal membranlarda ve prurigo nodularisde belirgin şekilde artmış olması, Subfatinin hem edinsel hem de kazanılmış immün yanıtlarda potansiyel rolü olabileceğini göstermektedir (111).

Memelilerde iki ana tip yağ dokusu vardır: enerji depolayan beyaz yağ dokusu ve enerjiyi yakan kahverengi yağ dokusu. Bunlar fonksiyonel, morfolojik ve moleküler seviyelerde farklıdır. Bununla birlikte, termojenik uyarılar üzerine, beyaz yağ dokusu, kahverengi benzeri adipositler (bej adipositler olarak da adlandırılır) üretme kapasitesine sahiptir ve bu süreç "kahverengileşme" olarak adlandırılır (112). Yapılan bazı çalışmalarda Metrnl'nin beyaz yağ dokusunun esmerleşmesinde rol oynadığını göstermiştir. Egzersiz ve akut soğuk maruziyeti beyaz yağ dokusunda subfatin ekspresyonunu arttırdığı görülmüştür. Artmış subfatin düzeyleri IL-4 (interlökin-4) artışı ve makrofaj aktivasyonu beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna çevrilmesini uyarır (113).



Şekil 6. Subfatin aracılığıyla adipoz dokuda kahverengileşme mekanizması.

Adipokinler, metabolizma, insülin duyarlılığı, kardiyo serebrovasküler işlev, bağışıklık ve iltihaplanma dahil olmak üzere birçok fizyolojik işlevin düzenlenmesine

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu, 18-60 yaş aralığındaki bireylerden oluşturuldu. Hastalar Obezitesi olup başka hiçbir ek hastalığı olmayan 59 kişilik hasta grubundan oluşmaktadır. Kontrol grubu ise; obezitesi olmayan ve ek hastalığı olmayan benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı bireyden oluşturuldu. Hasta grubu: Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Dahiliye Bilim Dalı poliklinik ve kliniğine başvurmuş hastaların değerlendirilmesine bağlı olarak oluşturulacaktır.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin anamnezleri alınarak sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçülecek ve aile hikâyeleri yönünden sorgulanadılar. Tüm çalışma grubu için demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, bel ve kalça çevresi ölçümü, beden kitle indeksi değerleri) kayıt edildi. Vücut kitle indeksleri (VKİ) kg/boy (m²) cinsinden hesaplandı; vücut ağırlığının kg cinsinden değerinin, vücut yüzey alanının m² cinsinden değerine bölünmesi ile elde edildi. BMI>30 olarak hesaplanan hastalar obez kabul edildi ve bu grup çalışmaya dahil edildi. Hastaların rutin biyokimya örnekleri Hastanemiz Merkezi Biyokimya Labotaruvarında çalışıldı. HbA1c, AST, ALT, üre, kreatinin, Lipid düzeyleri, CBC sonuçları rutin olarak istenen tetkiklerin kayıtlarından elde edildi. Diğer kan numuneleri aprotininli tüplere 1ml olarak alındı. Aprotininli ve düz biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri yarım saat içinde 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. İnsülin direnci, açlık insülini ve açlık glukoz seviyelerinden HOMA-IR (Homeostasis model assesment-insulin resistance) formülü; Matthews ve ark. (15) tarafından bildirilen formüle dayanarak aşağıdaki biçimde hesaplandı ve HOMA değeri 2.5'un üzerinde olanlar insülin direnci olarak kabul edildi.

$$\text{HOMA-IR} = (\text{Açlık insülini } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Açlık glukozu } (\text{mg/dl})) / 405$$

Aprotininli tüplere alınan kan örnekleri santrifügasyondan sonra çalışılncaya kadar -80°C saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra serum Subfatin düzeyleri, ELISA (enzyme linked-immunosorbent assay) yöntemiyle ölçüldü.

Serum örneklerinden MTRNL (Sunred Biotechnology Company, Kat No:201-12-9252) seviyelerinin analizleri, Elisa kitlerinin içinde bulunan kullanma talimatlarına uyularak aşağıdaki gibi yapıldı;

1. **Standart dilüsyonlar;** kitte yer alan standart solüsyon ve standart dilüe edici solüsyonun kullanma talimatında belirtilen miktarlarda ilave edilmesiyle hazırlandı.
2. **Kör (Blank) Kuyucuk:** 96 kuyucuk bulunan plakanın (plate) ilk kuyucuğu boş bırakıldı.
Standart Kuyucukları: 50 µl standart dilüsyonlardan ve 50 µl streptavidin-horseradish peroksidaz (horseradish peroxidase; HRP)'dan konuldu.
Test Kuyucukları: Serum örneklerinden 40 µl, spesifik antikordan 10 µl ve streptavidin-HRP'den 50 µl konuldu.
3. Plaka üzeri kapatıcı ile kapatıldıktan sonra hafifçe çalkalanıp 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. Süre bitiminde plaka üzerindeki kapatıcı çıkarılıp distile su ile 30 kat sulandırılan yıkama solüsyonu ile 1-2 dakika bekletilerek yıkandı ve solüsyon dökülerek plaka, kurutma kağıdında kurutuldu. Bu aşama 5 kez tekrar edildi.
4. Her kuyucuğa 50 µl kromojen A ve 50 µl kromojen B solüsyonları ilave edilip hafifçe çalkalandıktan sonra 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. Sonrasında her kuyucuğa 50 µl Stop solüsyonu ilave edilerek mavi rengin sarı renge dönüşümü gözlemlendi. Mikroplaka okuyucuda (Thermo Fisher Scientific, Multiscan™ FC Microplate Photometer, Kat No: 51119000) 450 nanometre (nm) dalga boyunda optik dansite (OD) ölçüldü.

Çalışmaya katılma kriterleri:

1- 18-65 yaş aralığında bulunup BMI>30 olan ve başka ek hastalığı olmayan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1- Tip 1, Tip 2 DM tanısı olanlar
- 2- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük hastalar
- 3- Hipertansiyon, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, akut enfeksiyon, hipotirodizm tanısı olan hastalar
- 4- Malignitesi olan hastalar

İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) ve medyan interquartile range (25-75 persantil değerleri) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. subfatin değerinin tanıdaki değerini ölçmek için Receiver operating characteristic (ROC) eğrileri çizilmiştir. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya 59'u obez ve 41'i kontrol olmak üzere toplam 100 katılımcı dahil edilmiştir. Vaka grubunun 10'u (%16,9) erkek, 49'u (%83,1) kadın; kontrol grubunun ise 11'i (%26,8) erkek, 30'u (%73,2) kadındır. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,233$). Vaka grubunun yaş ortalaması $37,9\pm9,9$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise $36,2\pm7,3$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,164$)(Tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

		Vaka		Kontrol		P
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Erkek	10	16,9	11	26,8	0,233*
	Kadın	49	83,1	30	73,2	
Yaş (yıl), Median (IQR)		39 (31-45)		33 (31-41)		0,164**

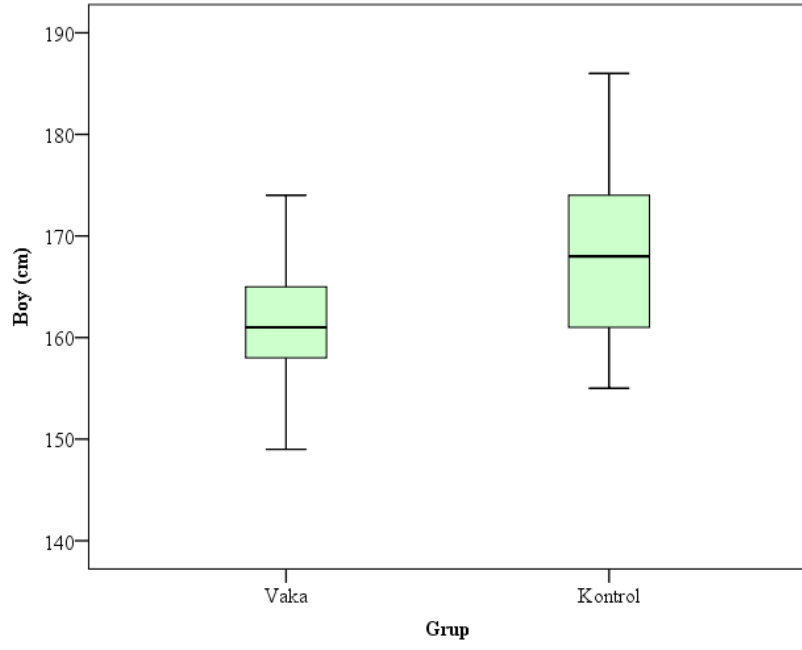
*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi yapılmıştır. IQR: Interquartile Range

Vaka grubunun boy uzunluğu ortancası kontrol grubunun ortancasından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Vaka grubunun kilo ve VKİ seviyesi kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$)(Tablo 8, Şekil 8-10).

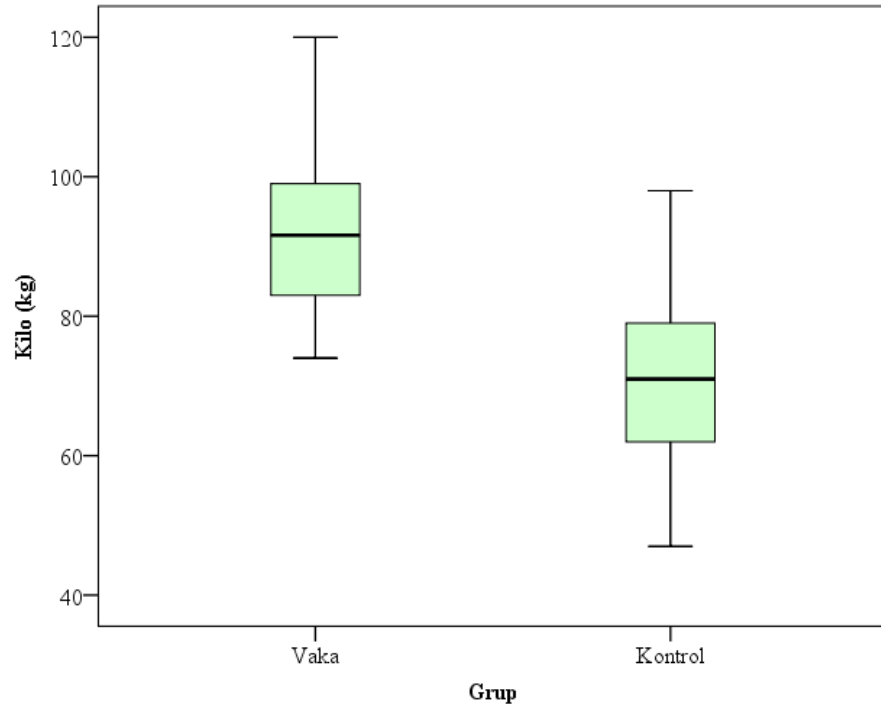
Tablo 8. Vaka ve kontrol grubunun antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Vaka Median (IQR)	Kontrol Median (IQR)	P*
Boy (cm)	161,0 (158,0-165,0)	168,0 (161,0-174,0)	<0,001
Kilo (kg)	91,6 (83,0-100,0)	71,0 (62,0-79,0)	<0,001
VKİ (kg/m ²)	34,2 (31,3-38,6)	24,9 (23-26,8)	<0,001

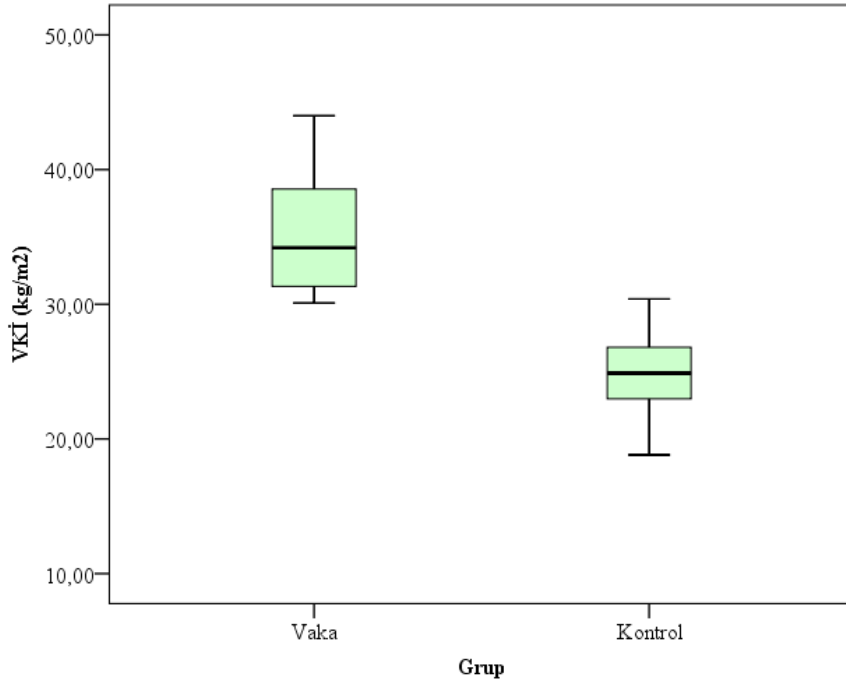
* Mann Whitney U testi uygulanmıştır. IQR=interquartile range



Şekil 8. Vaka ve kontrol grubunun boy açısından karşılaştırılması



Şekil 9. Vaka ve kontrol grubunun kilo açısından karşılaştırılması



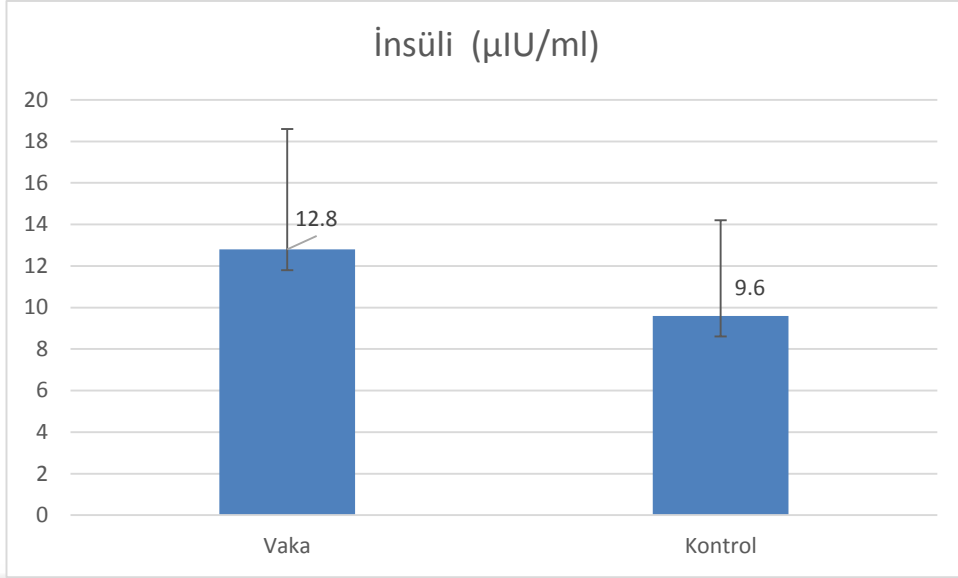
Şekil 10. Vaka ve kontrol grubunun VKİ açısından karşılaştırılması

Vaka grubunun insülin ($p=0,002$) ve HOMA-IR ($p<0,001$) değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Şekil 11, 12). Vaka ve kontrol grubu arasında HbA1c değeri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,978$)(Tablo 9).

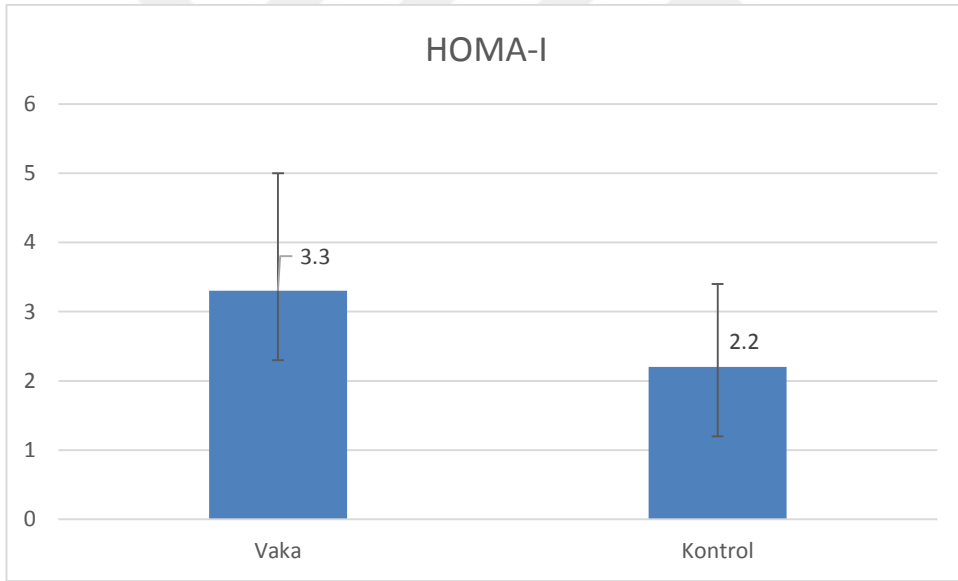
Tablo 9. Vaka ve kontrol grubunun insülin, HOMA-IR ve HbA1c değerlerinin karşılaştırılması

	Vaka Ort±SS	Kontrol Ort±SS	p*
İnsülin (µIU/ml)	12,8±5,8	9,6±4,6	0,002
HOMA-IR	3,3±1,7	2,2±1,2	<0,001
HbA1c (%)	5,5±0,5	5,5±0,4	0,978

*Student t testi uygulanmıştır.



Şekil 11. Vaka ve kontrol grubunun insülin açısından karşılaştırılması



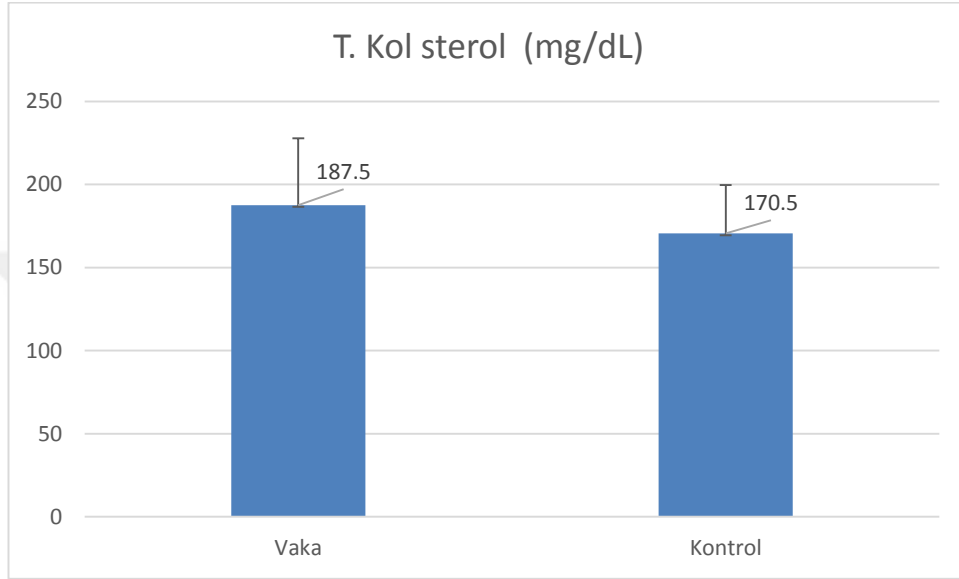
Şekil 12. Vaka ve kontrol grubunun HOMA-IR açısından karşılaştırılması

Vaka grubunun T. kolesterol ($p=0,023$) ve LDL ($p=0,001$) değerleri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 10, Şekil 13, 14).

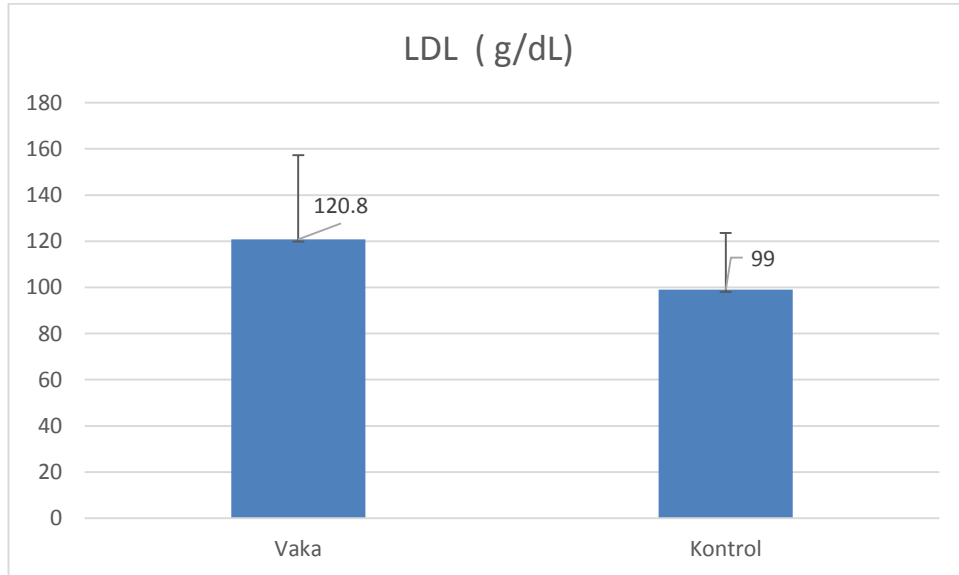
Tablo 10. Vaka ve kontrol grubunun lipit panellerinin karşılaştırılması

	Vaka Ort±SS	Kontrol Ort±SS	P*
T. Kolesterol (mg/dL)	187,5±40,3	170,5±29,2	0,023
LDL (mg/dL)	120,8±36,5	99,0±24,6	0,001

*Student t testi uygulanmıştır.



Şekil 13. Vaka ve kontrol grubunun T.kolesterol açısından karşılaştırılması



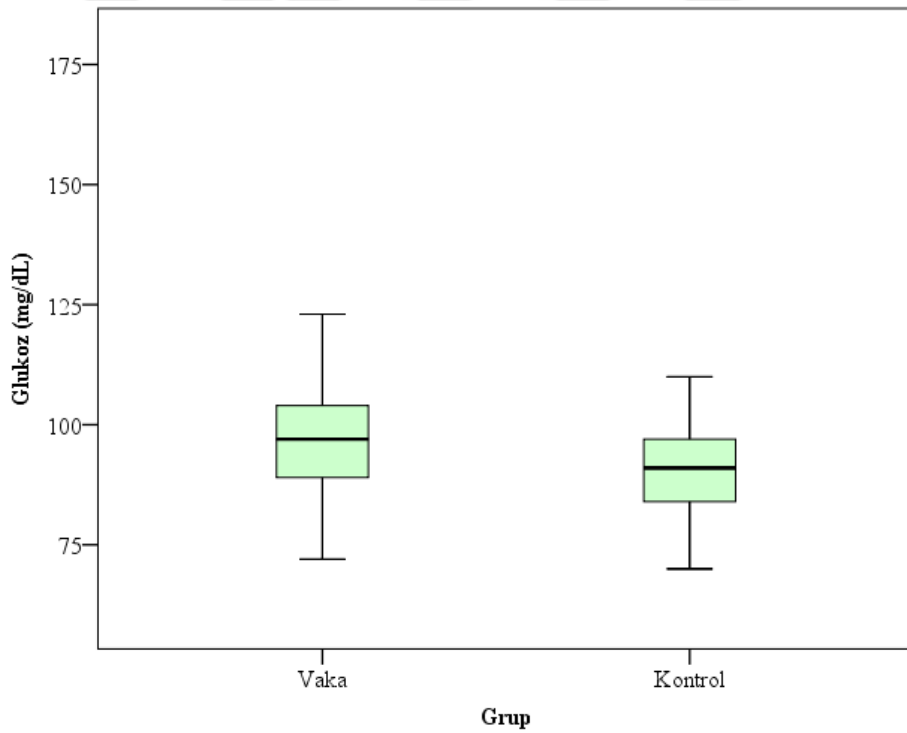
Şekil 14. Vaka ve kontrol grubunun LDL açısından karşılaştırılması

Vaka grubunun glukoz değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,006$) (Şekil 15). Fakat vaka ve kontrol grubu arasında üre, kreatinin, AST ve ALT açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 11).

Tablo 11. Vaka ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Vaka	Kontrol	p*
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Glukoz (mg/dL)	97,0 (89,0-104,0)	91,0 (84,0-97,0)	0,006
Üre (mg/dL)	23,0 (21,0-28,0)	25,0 (21,0-29,0)	0,284
Kreatinin (mg/dL)	0,63 (0,56-0,72)	0,66 (0,58-0,81)	0,058
AST (U/L)	20,0 (17,0-25,0)	20,0 (16,0-24,0)	0,384
ALT (U/L)	19,0 (14,0-26,0)	17,0 (12,0-25,0)	0,171

* Mann Whitney U testi uygulanmıştır. IQR=interquartile range



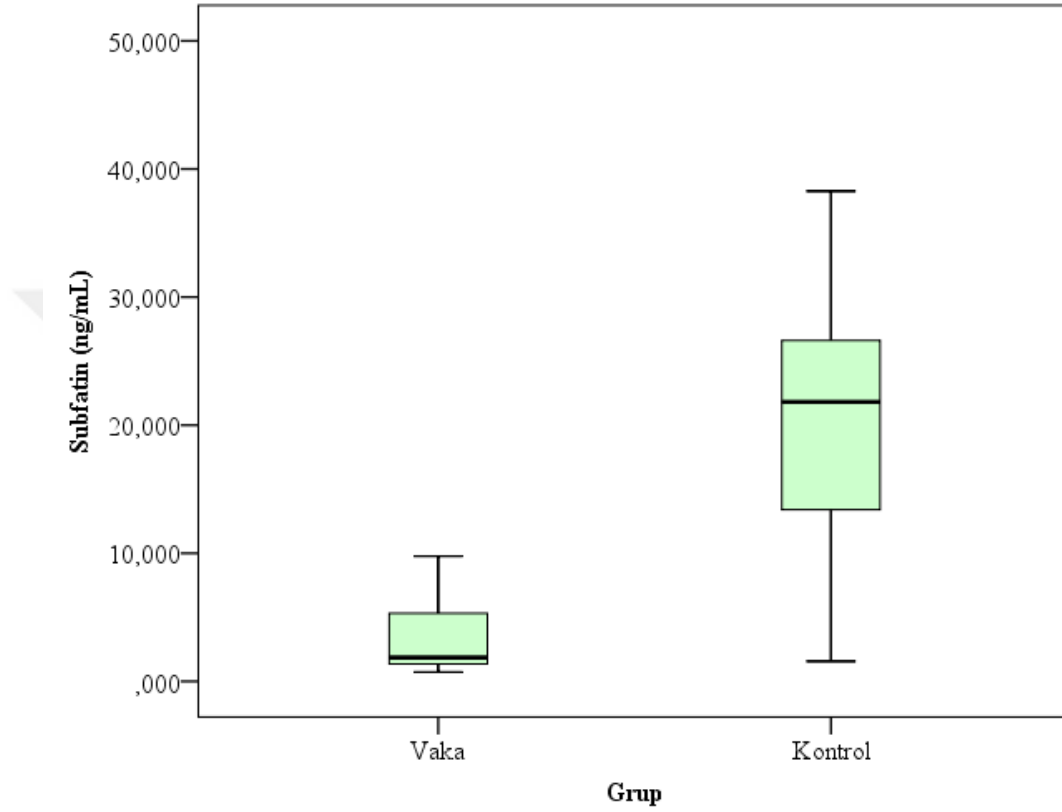
Şekil 15. Vaka ve kontrol grubunun glukoz açısından karşılaştırılması

Vaka grubunun subfatin düzeyi kontrol grubunun subfatin düzeyinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Tablo 12, Şekil 16).

Tablo 12. Vaka ve kontrol grubunun subfatin değerinin karşılaştırılması

	Vaka	Kontrol	p*
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Subfatin (ng/mL)	1,85 (1,35-5,51)	21,82 (13,40-26,61)	<0,001

* Mann Whitney U testi uygulanmıştır. IQR=interquartile range

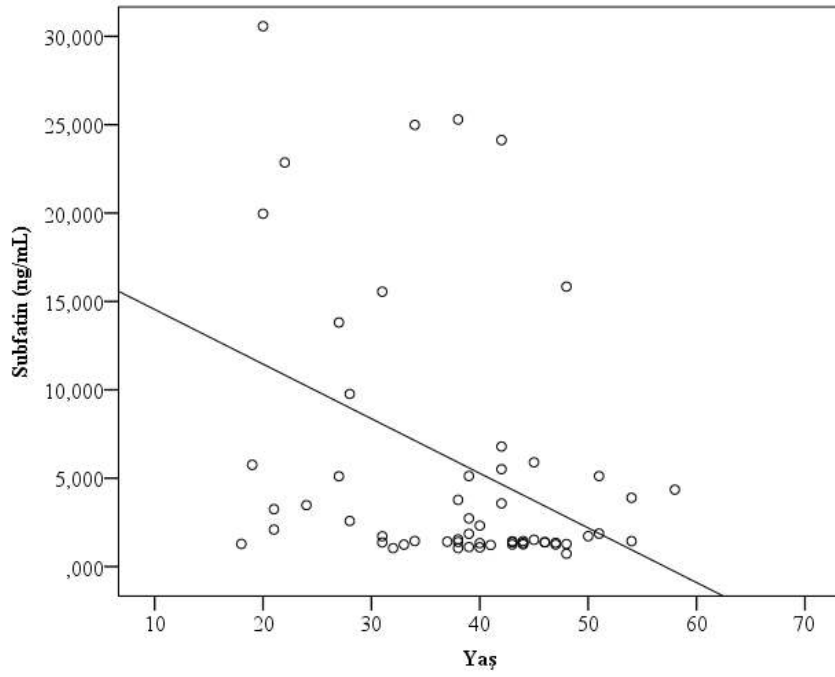


şekil 16. Vaka ve kontrol grubunun subfatin açısından karşılaştırılması

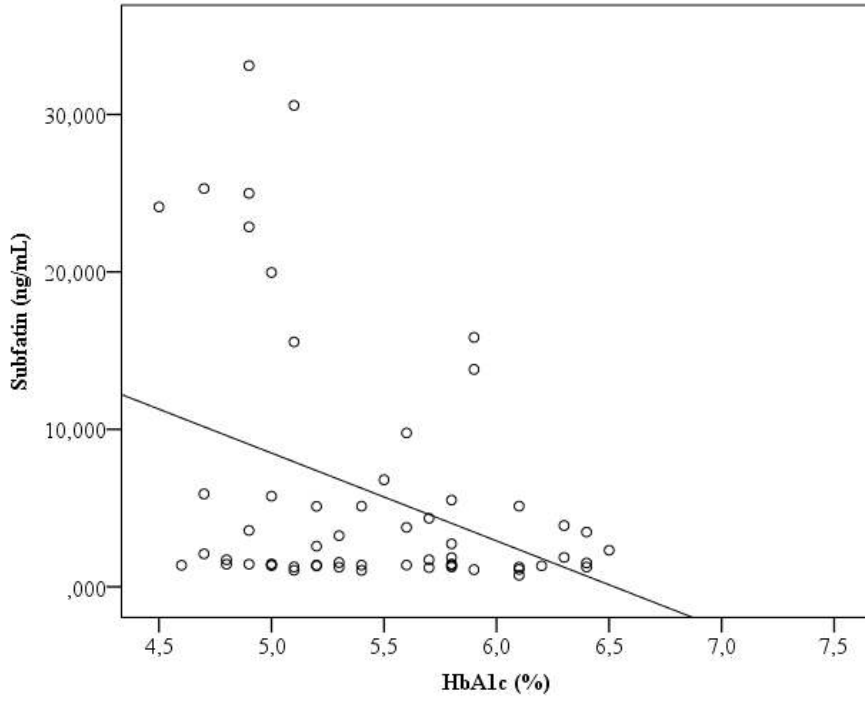
Vaka grubunda yapılan korelasyon analizinde subfatin ile yaş, HbA1c ve glukoz arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 13, şekil 17-19).

Tablo 13. Vaka grubunun subfatin değerinin çeşitli parametrelerle korelasyonu

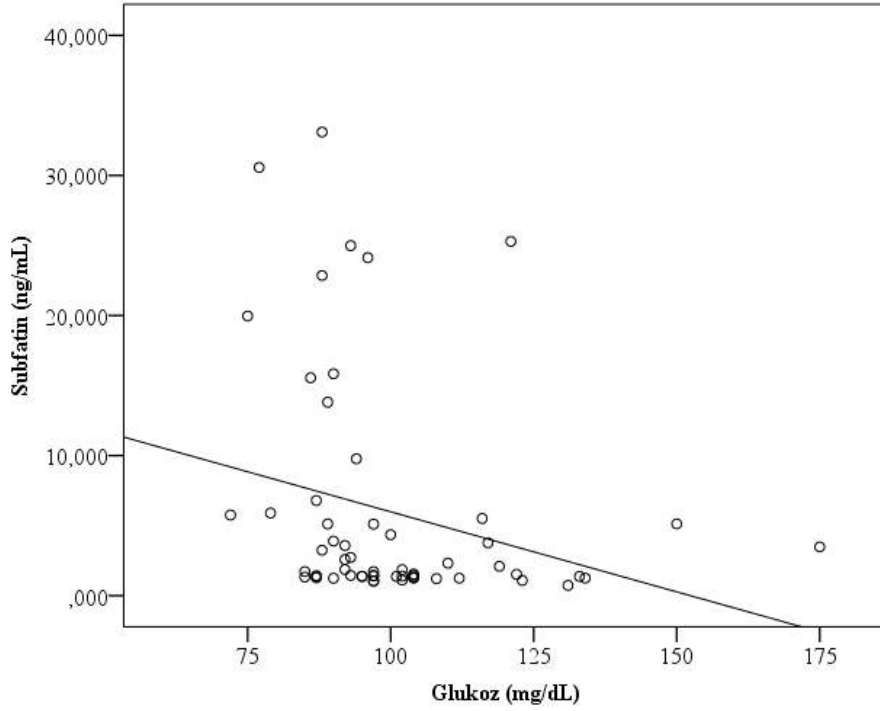
	Subfatin (ng/mL)	
	r	P
Yaş	-0,282	0,030
Boy (cm)	-0,067	0,612
Kilo (kg)	-0,096	0,469
VKİ (kg/m2)	-0,005	0,970
İnsülin (µIU/ml)	0,009	0,944
HOMA-IR	-0,077	0,560
HbA1c (%)	-0,281	0,031
T.kolesterol (mg/dL)	-0,154	0,244
LDL (mg/dL)	-0,131	0,322
Glukoz (mg/dL)	-0,379	0,003
Üre (mg/dL)	0,059	0,658
Kreatinin (mg/dL)	-0,028	0,836
AST (U/L)	0,120	0,366
ALT (U/L)	0,010	0,937



şekil 17. Yaş ile subfatin değerinin korelasyonu



Şekil 28. HbA1c ile subfatin değerinin korelasyonu



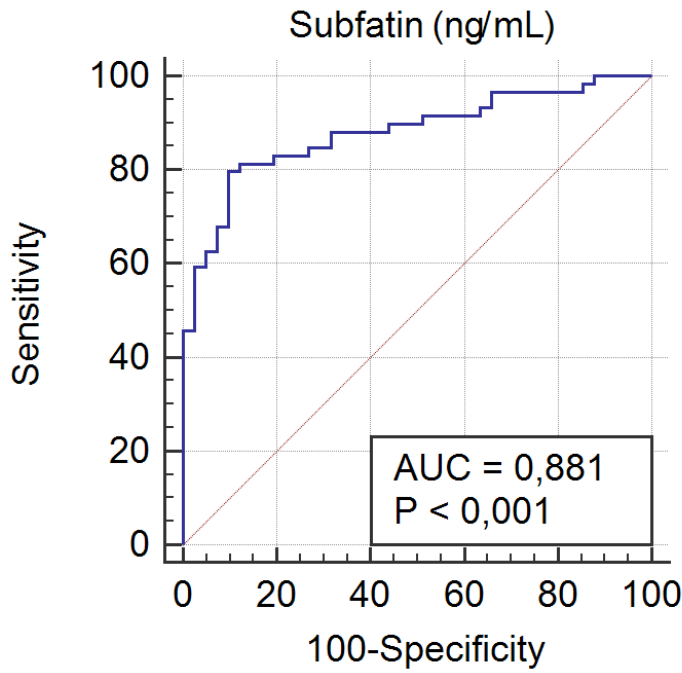
Şekil 39. Glukoz ile subfatin değerinin korelasyonu

Obez olma durumuna göre subfatin değeri üzerinden yapılan ROC analizine göre kesme noktası 5,89 olarak bulunmuştur. Bu kesme noktadaki duyarlılık %79,66,

özgüllük ise %90,24 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %92,15 olarak, negatif prediktif değer ise %75,50 olarak hesaplanmıştır. Çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,881 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$)(Tablo 14, Şekil 20).

Tablo 14. Obez olma durumuna göre subfatin değerinin ROC analiz sonucu

Kesme noktası	5,89
Duyarlılık	%79,66
Özgüllük	%90,24
Pozitif prediktif değer	%92,15
Negatif prediktif değer	%75,50
AUC (eğri altında kalan alan)	0,881
AUC %95 güven aralığı	0,800-0,937
AUC p değeri	<0,001



Şekil 20. Obezite için subfatin değerinin ROC Eğrisi

4. TARTIŞMA

Dünyada görülme sıklığı giderek artan obezite pandemi boyutuna ulaşan bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bundan dolayı obezite ve neden olduğu komorbid hastalıkların araştırılması fizyopatolojilerinin incelenmesi araştırmacıların ilgisini çekmektedir (117). Çalışmamızda obez hastalarda serum subfatin düzeyi ve insülin direnci ilişkisini araştırdık. Özellikle obezitesi olan hastalarda serum subfatin seviyesinin insülin direncini göstermede iyi bir belirteç olup olmadığı saptamayı amaçladık.

Obez hastalarda serum subfatin düzeyi ve insülin direnci ilişkisinin değerlendirildiği, elde edilen verilerin sağlıklı bireyler ile karşılaştırdığı bu çalışmaya 59'u obez ve 41'i kontrol olmak üzere toplam 100 katılımcı dahil edilmiştir. Çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,233$). Vaka grubunun yaş ortalaması $37,9\pm9,9$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise $36,2\pm7,3$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Vaka grubunun kilo ve VKİ seviyesi kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Subfatin yeni keşfedilen bir adipokindir. İnsülin duyarlılığı üzerinde olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde subfatin düzeyi daha düşük saptanmıştır. Diyabetli hastalarda ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (118).

Çalışmamızda vaka grubunda glukoz, insülin, HOMA-IR, total kolesterol ve LDL değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Vaka ve kontrol grubu arasında HbA1c, üre, kreatinin, AST ve ALT açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

Çalışmamızda vaka grubunun subfatin düzeyi kontrol grubunun subfatin düzeyinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Vaka grubunda yapılan korelasyon analizinde subfatin ile yaş, HbA1c ve glukoz arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Dadmanesh ve ark. (118) yaptığı çalışmada Tip 2 DM ve KAH hastalarında subfatin düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Chung ve ark. (119) yaptığı çalışmada bunun aksine Tip 2 DM li hastalarda subfatin düzeyi yüksek bulunmuştur. Li ve ark. (120) yaptığı çalışmada obez farelerde subfatin düzeyinin arttığı

gösterilmiştir. Bu verilerin aksine çalışmamızda obez kişilerde serum subfatin seviyesini daha düşük saptadık. Sanchez ve arkadaşlarının bariyatrik cerrahinin subfatin ve oncostatin m üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmada obez hastalarda serum subfatin düzeyi normal kilolu bireylere göre daha düşük bulunmuştur. Bariyatrik cerrahi sonrası serum subfatin düzeyinin arttığı tespit edilmiştir (121). Bu veriler bizim çalışmamız ile uyum göstermektedir. Löfler ve ark. (122) yaptığı bir çalışmada subfatin düzeyinin zayıf çocuklara göre obez çocuklarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Metrnl'in aşırı ekspresyonunun, PPAR γ 'nin daha düşük ekspresyonu ile insan adiposit farklılaşmasını inhibe ettiğini, insan örneklerinde adipoz doku inflamasyonu ve hiperinsülinemiye katkıda bulunduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızın aksine AlKhairi ve ark. (123) yaptığı çalışmada Tip 2 DM de olduğu kadar obezitede subfatin düzeyinin arttığı tespit edilmiştir.

Qi Q ve ark. (124) Metrnl'nin klinik lipid parametreleri üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerde kan Metrnl seviyeleri yükselmiştir. Bu çalışmada Metrnl in trigliserit seviyesini düşürdüğü HDL seviyesini arttırdığı gösterilmiş. Liu ve ark. (125) diyabeti olan ve olmayan hastalarda azalmış kan Metrnl konsantrasyonunun koroner kalp hastalığı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir. Aynı şekilde Dadmanesh ve ark. (118) koroner kalp hastalığı olan hastalarda kan Metrnl'nin önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda vaka gurubunda yapılan korelasyonda Subfatin ile lipid profili arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu farklılığın nedeni vaka gurubumuzun ek hastalığı olmayan obez bireylerden oluşmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Şan (126)'nın Tip 2 DM de Subfatin düzeyinin metabolik parametreler ile ilişkisine baktığı çalışmada subfatin düzeyleri ile LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Coşar (127)'ın yaptığı çalışma da bizim çalışmamıza benzer olarak subfatin düzeyi ile kolesterol ve LDL arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda vaka gurubu ile yapılan korelasyon analizinde Subfatin ile HbA1c ve glukoz arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Şan (126)'nın yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer olarak dolaşımdaki Subfatin düzeyi ile HbA1c, 2.saat OGTT ve glukoz arasında negatif yönde ilişki saptanmıştır. Ashmawy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada açlık plazma glukozu, HbA1c ve açlık insülini

arasında negatif ilişki saptanmıştır (116). Lee ve ark. (128) yeni tanı DM li hastalarda yaptığı çalışmada serum subfatin, açlık glikozu, yükleme sonrası 2.saatlik glikoz ve HbA1c ile ters bir korelasyon gösterilmiştir. Bu çalışmalar sonucu bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir.

Ashmawy ve ark. (116) yaptığı çalışmada subfatin ile VKİ ve bel çevresi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Aynı şekilde Li ve ark. (120) yaptıkları çalışmada Metrn1 serum konsantrasyonu ile VKİ arasında hiçbir korelasyon bulunmadığını belirtmişlerdir. Chung ve ark. (119) çalışmalarında hem diyabetik hastaları hem de kontrol deneklerini içeren genel grupta serum Metrn1 değeri ile VKİ ve bel çevresi arasında bir ilişki gözlenmedi. Çalışmamızda bu çalışmalara benzer olarak kilo ve vücut kitle indeksi ile Subfatin arasında ilişki saptanmamıştır.

Görüldüğü gibi mevcut çalışmalarda ortak bir sonuca ulaşılammıştır. Bu farklılıkların çalışılan toplumların farklı olması, yaş dağılımı değişikliği, ilaç kullanımı ve toplumsal alışkanlıklar gibi değişkenliklere bağlı olduğunu öngörmekteyiz.

Sonuç olarak tek merkezli, benzer yaş ve cinsiyet grupları seçilerek yapmış olduğumuz kesitsel klinik insan çalışmasında Subfatin düzeyi ile yaş, HbA1c ve glukoz arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

İnsülin duyararlılığı üzerinde olumlu etkisinin olduğu bilinen subfatinin bir biyo belirteç olarak kullanılabilmesi için daha geniş popülasyona sahip, çok merkezli yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu söyleyebiliriz.

5.KAYNAKLAR

1. Yumuk V, Tsigos C, Fried M. European guidelines for obesity management in adults. Obesity Facts 2015; 8: 402-424.
2. Gnatiuc L, Alegre-Díaz J, Wade R. General and Abdominal Adiposity and Mortality in Mexico City: Prospective Study of 150 000 Adults. Ann Intern Med 2019;171(6):397-405
3. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894:1- 253
4. TEMD. Tbl Kılavuzu
https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190506163904-2019tbl_kilavuz5ccdc9e5d.pdf Erişim tarihi 06. 07. 2021,
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet 2016; 387:1377-1380.
6. WHO. Obesity and overweight. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Erişim tarihi: 06. 07. 2021.
7. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD. Trends in Obesity and Severe Obesity Prevalence in US Youth and Adults by Sex and Age, 2007-2008 to 2015-2016. JAMA 2018; 319: 1723-1726.
8. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of obesity: A Big Picture. Pharmaco Economics 2015; 33: 673-689.
9. World Health Organization - Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles. World Health organization 2014
https://www.who.int/nmh/countries/2018/tur_en.pdf?ua=1); Erişim tarihi 16.07.2021.
10. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25: 1551-1556.

11. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 169-180.
12. OECD Health Statistics 2017 https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2017_health_glance-2017-en#page26. Erişim tarihi: 17.07.2021.
13. Ferrannini E, Camastra S, Gastaldelli A, Maria Sironi A, Natali A, Muscelli E, et al. beta-cell function in obesity: effects of weight loss. *Diabetes* 2004; 53: 26-33.
14. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23:512-518.
15. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms Pathophysiology and Management of Obesity. *Eng J Med* 2017; 376(3): 254–266.
16. Orhan Y. şişmanlık. Sencer E (editör) *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001: 716-733.
17. Bozkurt L, Göbl CS, Rami-Merhar B, Winhofer Y, Baumgartner-Parzer S, Schober E, Kautzky-Willer A. The Cross-Link between Adipokines, Insulin Resistance and Obesity in Offspring of Diabetic Pregnancies. *Horm Res Paediatr* 2016; 86: 300-308.
18. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001; 120: 337-345.
19. Goldsammler M, Merhi Z, Buyuk E. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16: 45-50.
20. Beck B. Neuropeptide Y in normal eating and in genetic and dietary-induced obesity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361: 1159-1185.
21. Moehlecke M, Canani LH, Silva LO, Trindade MR, Friedman R, Leitão CB. Determinants of body weight regulation in humans. *Arch Endocrinol Metab* 2016; 60(2): 152-162.

22. Zouhal H, Bagheri R, Triki R. Effects of Ramadan Intermittent Fasting on Gut Hormones and Body Composition in Males with Obesity. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 5600-5604.
23. Sucaklı HM, Çelik M. Obezite Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics* 2015; 6: 1-6.
24. Başkal N. *Klinik Endokrinoloji*, Ankara: Antip AŞ, 2003: 325-353.
25. Flier JS. Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1407–1413.
26. Hellerstein MK, Parks EJ. Obesity and Overweight. Gardner DG, Shobeck D; eds. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 8th ed. New York; McGrawHill, 2007: 796-816.
27. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome -killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 1982; 2: 646–649.
28. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute, Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev* 2005; 13: 322-327.
29. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F. Effect of physical inactivity on major noncommunicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet (London)* 2012; 380: 219-229.
30. Govindarajan R, Madan S, Shett A. Hadoop based obesity monitoring system. October 2017, <http://www.sjsu.edu/people/rakesh.ranjan/courses/cmpe272/s2/Team-Watson-Hadoop-based-Obesity-Monitoring-System.pdf> .
31. Wu Y, Zhai L, Zhang D. Sleep duration and obesity among adults: a meta-analysis of prospective studies. *Sleep Medicine* 2014; 15: 1456–1462.
32. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *Eng J Med* 2009; 360:859-873.

33. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *New Eng J Med* 2011; 364: 2392-2404.
34. Robinson TN. Reducing Children's Television Viewing to Prevent Obesity. *JAMA* 1999; 282: 1561-1565.
35. Kayar H, Utku S. Çağımızın hastalığı obezite ve tedavisi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013; 2: 144-148.
36. Heianza Y, Qi L. Gene-Diet Interaction and Precision Nutrition in Obesity. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 787.
37. Thaker VV. Genetic and Epigenetic Causes of Obesity. *Adolesc Med State Art Rev* 2017; 28: 379-405.
38. Stunkard AJ, Sørensen TI, Hanis C. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986; 314:193–198.
39. Uguz F, Sahingoz M, Gungor B, Aksoy F, Askin R. Weight gain and associated factors in patients using newer antidepressant drugs. *Gen Hos Psychiatry* 2015; 37: 46-48.
40. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-1223.
41. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH. Endocrine Society. Pharmacological management of obesity: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 342-362.
42. Ness-Abramof R, Apovian CM. Drug-induced weight gain. *Drugs Today (Barc)* 2005; 41: 547-555.
43. Wung PK, Anderson T, Fontaine KR. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Effects of glucocorticoids on weight change during the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(5): 746-753.
44. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999; 341: 427 - 433.

45. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 9: 88-92.
46. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
47. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009; 2: 231-237.
48. National Cholesterol Education Program (NCEP): Expert Panel on Detection and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
49. Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *Int J Mol Sci* 2018; 20: 128-132.
50. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circ Res* 2016; 118: 1723-1735.
51. Chobot A, Górowska-Kowolik K, Sokołowska M, Jarosz-Chobot P. Obesity and diabetes-Not only a simple link between two epidemics. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 34: 3042-30455.
52. Weiss R, Dufour S, Taksali SE. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003; 362: 951–957.
53. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients* 2013; 5: 1218-1240.
54. Klop B, Jukema JW, Rabelink TJ, Castro Cabezas M. A physician's guide for the management of hypertriglyceridemia: The etiology of hypertriglyceridemia determines treatment strategy. *Panminerva Med* 2012; 54: 91–103.

55. Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, Nadeau A, Moorjani S, Labrie F, et al. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996; 19: 629–637.
56. Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821:819–825.
57. Deeb SS, Zambon A, Carr MC, Ayyobi AF, Brunzell JD. Hepatic lipase and dyslipidemia: Interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet. *J Lipid Res* 2003; 44: 1279–1286.
58. Cohen JB. Hypertension in obesity and the impact of weight loss. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19: 98-104.
59. Cohen JB, Gadde KM. Weight Loss Medications in the Treatment of Obesity and Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21: 16-22.
60. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114:1752–1761.
61. Lohmeier TE, Iliescu R. The sympathetic nervous system in obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 409–416.
62. Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, Blanch P, Vinyoles E, Banegas JR, et al. Prevalence and clinical characteristics of refractory hypertension. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e007365.
63. Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, van den Anker JN, Knibbe CA. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51:277–304.
64. Poirier P, Giles TD, Bray GA. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898–918.

65. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res* 2018; 2018: 3407306.
66. Carl JL, Richard VM, Hector O. Ventura, Obesity and Cardiovascular Disease: Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1925-1932.
67. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002; 105(23): 2712–2718.
68. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation* 2007; 116(13): 1488–1496.
69. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev* 2008; 88: 389–419.
70. Hopkins BD, Goncalves MD, Cantley LC. Obesity and Cancer Mechanisms: Cancer Metabolism. *J Clin Oncol* 2016; 34(35): 4277-4283.
71. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 2010; 61: 301-316.
72. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch. Physiol Biochem* 2008; 114: 71–77.
73. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003; 348(17): 1625-1638.
74. Dhanasekaran R, Felsher DW. A Tale of Two Complications of Obesity: NASH and Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2019; 70: 1056–1058.
75. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8263-8276.
76. Qureshi K, Abrams G. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3540–3553.

77. Caviglia GP, Rosso C, Fagoonee S, Saracco GM, Pellicano R. Liver fibrosis: the 2017 state of art *Panminerva Med* 2017; 59: 320-331.
78. Mendez-Sanchez N, Cruz-Ramon VC, Ramirez-Perez OL, Hwang JP, Barranco-Fragoso B, Cordova-Gallardo J. New aspects of lipotoxicity in nonalcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 2034.
79. Rachoń D, Teede H. Ovarian function and obesity–interrelationship, impact on women’s reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316: 172-179.
80. Jungheim ES, Moley KH. Current knowledge of obesity’s effects in the pre- and periconceptional periods and avenues for future research. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 525-530.
81. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 270-284.
82. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic ovary syndrome, and infertility: a new avenue for GLP-1 receptor agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 2695-2709.
83. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16: 22-27.
84. Moazzami K, Lima BB, Sullivan S, Shah A, Bremner JD, Vaccarino V. Independent and joint association of obesity and metabolic syndrome with depression and inflammation. *Health Psychol* 2019; 38: 586-595.
85. Gibson-Smith D, Bot M, Snijder M The relation between obesity and depressed mood in a multi-ethnic population. The HELIUS study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2018; 53: 629-638.
86. Chauvet-Gelinier JC, Roussot A, Cottenet J. Depression and obesity, data from a national administrative database study: Geographic evidence for an epidemiological overlap. *PLoS One* 2019; 14(1): e0210507.

87. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. J Thorac Dis 2015; 7: 1311-1322.
88. Lettieri CJ, Eliasson AH, Greenburg DL. Persistence of obstructive sleep apnea after surgical weight loss. J Clin Sleep Med 2008; 4: 333-338.
89. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 1169-1179.
90. Akinbami LJ, Rossen LM, Fakhouri THI, Fryar CD. Asthma prevalence trends by weight status among US children aged 2-19 years, 1988-2014. Pediatr Obes 2018; 13: 393-396.
91. Tashiro H, Shore SA. Obesity and severe asthma. Allergol Int 2019; 68(2):135-142.
92. Gülçelik NE, Gürlek A, Usman A. Obezitenin medikal tedavisi. <https://www.yumpu.com/tr/document/read/30877286/obezitenin-medikal-tedavisi-hacettepeuniversitesi-> Erişim tarihi 12.07.2021
93. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu, 6. Baskı 2018: 63-104.
94. Gonzalez-Campoy J, Jeor S, Castorino K, Ebrahim A, Hurley D, Jovanovic L, et al. Clinical Practice Guidelines for Healthy Eating for the Prevention and Treatment of Metabolic and Endocrine Diseases in Adults: Cosponsored by The American Association of Clinical Endocrinologists/ The American College of Endocrinology and the Obesity Society: Executive Summary. Endocrine Practice 2013; 19: 875-887.
95. Kaila B, Raman M. Obesity: A review of pathogenesis and management strategies. Can J Gastroenterol 2008; 22: 61-68.
96. Türker F. Obezite Tedavisinde Tıbbi beslenme ve farmakolojik yaklaşımlar: Yücel B, Akdemir A, Küey AG, Maner F, Vardar E, (editörler); Yeme Bozuklukları ve Obezite,1. Baskı, Ankara 2013: 337-347.
97. Akbulut GÇ, Özmen MM, Besler HT. Obezite. Bilim ve Teknik Dergisi, 2007: 372.

- 98.** Akter N, Qureshi N, Ferdous H). Obesity: A Review of Pathogenesis and Management Strategies in Adult. *Delta Medical Col J* 2017; 5: 35-48.
- 99.** Jakicic JM, Otto AD. Physical activity considerations for the treatment and prevention of obesity. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 226-229.
- 100.** Fujioka K, Seaton TB, Rowe E. for the Sibutramine/Diabetes Clinical Study Group Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2:175–187.
- 101.** Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert JM, Halford JC, Frühbeck G. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. *Obes Facts* 2015; 8:166-174.
- 102.** Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013; 273: 219–234.
- 103.** Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systemic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 248–256.
- 104.** Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 327–332.
- 105.** Li ZY, Wang P, Miao CY. Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol & Physiol* 2011; 38: 888-896.
- 106.** Johnson AM, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell* 2013; 152: 673-684.
- 107.** Nishino J, Yamashita K, Hashiguchi H, Fujii H, Shimazaki T, Hamada H. Meteorin: a secreted protein that regulates glial cell differentiation and promotes axonal extension. *EMBO J* 2004; 23: 1998-2008.
- 108.** Li ZY, Zheng SL, Wang P, Xu TY, Guan YF, Zhang YJ, et al. Subfatin is a Novel Adipokine and Unlike Meteorin in Adipose and Brain Expression. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20: 344–354.

109. Miao ZW, Hu WJ, Li ZY. Involvement of the secreted protein Metrnl in human diseases. *Acta Pharmacol Sin* 2020; 41: 1525–1530.
110. Zheng SL, Li ZY, Song J, Liu JM, Miao CY. Metrnl: a secreted protein with new emerging functions. *Acta Pharmacol Sin* 2016; 37: 571-579.
111. Ushach I, Burkhardt AM, Martinez C, Hevezi PA, Gerber PA, Buhren BA, et al. Meteorin-Like is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages. *Clin Immunol* 2015; 156: 119–127.
112. Porter C, Chondronikola M, Sidossis LS. The therapeutic potential of brown adipocytes in humans. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 156.
113. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell* 2014; 157: 1279-1291.
114. Bluher M. Adipokines-removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab* 2014; 3: 230–240.
115. Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 722–734.
116. El-Ashmawy HM, Selim FO, Hosny TAM, Almassry HN. Association of low serum Meteorin like (Metrnl) concentrations with worsening of glucose tolerance, impaired endothelial function and atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 150: 57–63.
117. Vekic HJ, Hricovíniová Z, Kozics K. Antioxidant, Cytotoxic, Genotoxic, and DNA-Protective Potential of 2,3-Substituted Quinazolinones: Structure-Activity Relationship Study. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 610-914.
118. Dadmanesh M, Aghajani H, Fadaei R, Ghorban K. Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines. *PLoS One* 2018; 13: e0204180.
119. Chung HS, Hwang SY, Choi JH, Lee HJ, Kim NH, Yoo HJ, et al. Implications of circulating Meteorin-like (Metrnl) level in human subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 136: 100–107.

120. Li ZY, Song J, Zheng SL, Fan MB, Guan YF, Qu Y, et al. Adipocyte Metrnl Antagonizes Insulin Resistance Through PPARgamma Signaling. *Diabetes* 2015; 64: 4011–4022.
121. Pellitero S, Piquer-Garcia I, Ferrer-Curriu G. Opposite changes in meteorin-like and oncostatin m levels are associated with metabolic improvements after bariatric surgery. *Int J Obes* 2018; 42: 919–922.
122. Loffler D, Landgraf K, Rockstroh D, Schwartze JT, Dunzendorfer H, Kiess W, et al. METRNL decreases during adipogenesis and inhibits adipocyte differentiation leading to adipocyte hypertrophy in humans. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 112–119.
123. AlKhairi I, Cherian P, Abu-Farha M, Madhoun AA, Nizam R, Melhem M, et al. Increased expression of Meteorin-Like hormone in type 2 diabetes and obesity and its association with irisin. *Cells* 2019; 8: 1283-1290.
124. Qi Q, Hu WJ, Zheng SL. Metrnl deficiency decreases blood HDL cholesterol and increases blood triglyceride. *Acta Pharmacol Sin* 2020; 41: 1568–1575.
125. Liu ZX, Ji HH, Yao MP, Wang L, Wang Y, Zhou P, et al. Serum Metrnl is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *J Cell Mol Med* 2019; 23: 271–280.
126. Şan Y. Metrnl (Subfatin) Molekölü Düzeylerinin Tip 2 Diabetik Olgularda Metabolik Parametrelerle İlişkisi ve Klinik Kullanımda Yeri. *TıptaUzmanlık Tezi. İzmir: İzmir İli KHB Güney Sekreterliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi, 2017: 44-45.*
127. Coşar U. Nonalkolik steatohepatit tanılı hastalarda plazma ve tükürükte subfatin ve asprosin hormonlarının düzeylerinin değerlendirilmesi ve bulguların sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması *Tıpta Uzmanlık Tezi. Elazığ: Fırat Üniversitesi 2021: 38-39.*
128. Lee JH, Kang YE, Kim JM, Choung S, Joung KH, Kim HJ, et al. Serum Meteorin-like protein levels decreased in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 135: 7-10.

6. EKLER

30.10.2018-290487

T.C.



FIRAT ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı :97132852/050.01.04/

Konu :Dr. Öğr. Üyesi Erhan ÖNALAN (Arş. Gör. Dr. Cundullah ÇAVLI)

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALINA

İlgi :08/10/2018 tarihli, 286174 sayılı ve "Etik Kurulu hk." konulu yazı

Anabilim Dalınız Dr. Öğr. Üyesi Erhan ÖNALAN yönetiminde Arş. Gör. Dr. Cundullah ÇAVLI'ya ait "Obez Hastalarda Serum Subfatin Düzeyi ve İnsülin Direnci İlişkisi" konulu çalışma ile ilgili Etik Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır.
Prof. Dr. Mustafa KAPLAN
Kurul Başkanı

Not : Araştırmacıların TÜBİTAK'a yapılacak başvurular için, tüm üyelerin ıslak imzalarının bulunduğu etik kurul kararını talep etmeleri gerekmektedir.

EK :

Etik Kurul Kararı 1(bir) sayfa

DAĞITIM

Gereği:

İç Hastalıkları Anabilim Dalına

Bilgi:

Tıp Fakültesine

Firat Üniversitesi Rektörlüğü 23119 ELAZIĞ/TÜRKİYE

Tel: 0 (424) 237 00 00

E-Posta: :

Faks: 0 424 2122717

Elektronik sayı: <http://www.firat.edu.tr>

Ayrıntılı bilgi için İrtibat : Teslime ÖZKILIÇ

ge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR NO	ÇALIŞMACININ ADI SOYADI
25.10.2018	17	06	Dr. Öğr. Üyesi Erhan ÖNALAN

KARAR

“Obez Hastalarda Serum Subfatin Düzeyi ve İnsülin Direnci İlişkisi” konulu çalışma etik kurulumuzda görüşülmüş olup; çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna oybirliğiyle karar verilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN (Başkan)		Prof. Dr. Demet ÇİÇEK (Üye)	İmza
Prof. Dr. Figen DEVECİ (Üye)	İmza	Prof. Dr. Engin ŞAHNA (Üye)	İmza
Prof. Dr. Erdal TAŞKIN (Üye)	İmza	Prof. Dr. Yüksel SAVUCU (Üye)	Bulunmadı
Doç. Dr. Funda GÜLCÜ BULMUŞ (Üye)	İmza	Doç. Dr. Fazilet ERMAN (Üye)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Turgay BÖRK (Üye)	İmza	Dr. Öğr. Üyesi Gökhan GÖKDERE (Üye)	Bulunmadı