



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBEZİTENİN OKSİDATİF STRESE ETKİSİNİN

THİOL/DİSÜLFİT DENGESİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş. Gör. Dr. Kübra ÖKLÜ

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2019



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBEZİTENİN OKSİDATİF STRESE ETKİSİNİN
THİOL/DİSÜLFİT DENGESİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş. Gör. Dr. Kübra ÖKLÜ

İÇ HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Aydın ÇİFCİ

KIRIKKALE

2019

TUTANAKTIR.

Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlimiz Dr. Kübra Öklü (Özdemir)'nün Doç. Dr. Aydın Çifci danışmanlığında yürütülmüş olan "*Obezitenin oksidatif strese etkisinin tiol/disülfid dengesi ile değerlendirilmesi*" isimli tezi Tıp ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19.Maddesinin 4.Fıkrası "Jüri en geç bir ay içinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." Hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Kübra Öklü 11.04.2019 tarihinde tez savunmasını yaparak, uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi:11.04.2019

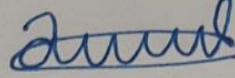
ÜYE

Doç. Dr. Aydın Çifci

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Jüri Başkanı

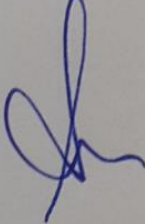


ÜYE

Doç. Dr. Aşkın Güngüneş

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

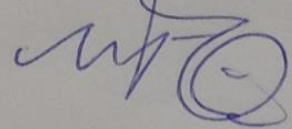


ÜYE

Prof. Dr. Mehmet İbiş

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD



TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık dalında ihtisasım süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. Aydın Çifci'ye öncelikle saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen kıymetli hocalarım Prof. Dr. Dilek Oğuz'a, Prof. Dr. Şenay Durmaz Ceylan'a, Prof. Dr. Kemal Üreten'e, Prof. Dr. Uğur Coşkun'a, Doç. Dr. Aşkın Güngüneş'e, Doç Dr. Hatice Keleş'e, Doç Dr. Bilal Ergül'e, Dr. Öğr. Üyesi Selim Yalçın'a, Dr. Öğr. Üyesi Özlem Gül Utku'ya, Dr. Öğr. Üyesi İrfan Karahan'a, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, ömür boyu desteklerini hep bildiğim annem, babam ve kardeşlerime, her zaman mutluluk kaynağım olan ve her an desteğiyle yanımda olan canım eşim Abdulkadir ÖKLÜ'ye teşekkürü borç bilirim.

Dr. Kübra ÖKLÜ

KIRIKKALE 2019

ÖZET

ÖKLÜ K. ; Obezitenin Oksidatif Strese Etkisinin Thiol/Disülfit Dengesi İle Değerlendirilmesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2019.

Amaç: Beden kitle indeksi arttıkça vücut yağ yüzdesi artar ve buna paralel olarak oksidatif stres artar. Bir biyokimyasal test olan thiol/disülfit dengesine bakılarak bu değişim tespit edilebilir. Bu durumu ortaya koyarak obeziteye bağlı oluşan oksidatif stresin önemini vurgulamayı amaçlamaktayız. Böylece obez kişileri oksidatif stresten koruyarak (antioksidan destek tedaviler vb.) obezitenin etkisini en aza indirme yönündeki çalışmaların önü açılabilir.

Materyal ve Metod: Araştırmamızın çalışma grubu, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji (Obezite) polikliniklerine zayıflama amacıyla başvuran 18-55 yaş arası gönüllü obez veya fazla kilolu kadın hastalardan seçildi. Çalışma grubu ile benzer yaş aralığında olan, genel kontrol amacıyla hastanemize başvuran, sağlıklı ve normal kilolu kadınlardan oluşan bir kontrol grubu araştırmaya dâhil edildi. BKİ'ne göre; normal kilolu (18,5-24,9 kg/m²), fazla kilolu (25-29,9 kg/m²), evre 1 (hafif obez; 30-34,9 kg/m²), evre 2 (orta derece obez; 35-39,9 kg/m²), evre 3 (morbid obez; 40-49,9 kg/m²) olmak üzere toplam 225 kadından 45'er kişilik gruplar oluşturuldu. Tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam formu alındı. Katılımcılar ek hastalığı olmayan premenopozal kadınlardı. Demografik veriler ve rutin tetkik bilgileri hastane sisteminden alındı. Alınan kan örnekleri thiol/disülfit dengesi ölçüm testleri ile çalışıldı. Biyoelektrik impedans analiziyle ölçülen beden kitle indeksi (BKİ) ve vücut yağ yüzdesi(VYY) ile bel çevresi (BÇ) ölçüm sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Normal kilolu, fazla kilolu, obez (hafif, orta derece, morbid) olarak derecelendirdiğimiz beş grubun arasında analizler yapıldı ve tüm gruplarda BKİ ile BÇ ve VYY arasındaki pozitif korelasyon ilişkisi anlamlıydı (sırasıyla $r = 0.936$, $p < 0.001$; $r = 0.857$, $p < 0.001$). Tüm gruplarda, BKİ arttıkça nativ thiol ve toplam thiol

düzeyinin azaldığı görüldü. Normal kilolu ve fazla kilolu grubun nativ thiol ve toplam thiol düzeylerinin arasında göreceli olarak daha düşük bir fark varken; fazla kiloludan obezitenin herhangi bir aşamasına geçildiğinde bu değerlerde ciddi bir azalma saptandı. Tüm gruplar ile nativ thiol ($r = -0.473, p < 0.001$), toplam thiol ($r = -0.472, p < 0.001$), SH/Toplam SH değerleri ($r = -0.296, p < 0.001$) arasındaki negatif korelasyon anlamlıydı. Tüm gruplar ile SS/SH ($r = 0.296, p < 0.001$), SS/Toplam SH ($r = 0.296, p < 0.001$) arasındaki pozitif korelasyon anlamlıydı. Disülfid ile tüm gruplar ($r = 0.103, p = 0.25$) arasındaki pozitif korelasyon ise anlamlı değildi.

Sonuç: Obezitede artan yağ dokusu enflamasyonu oksidatif stres ile ilişkilidir. Thiol içeren organik bileşikler ise oksidatif strese karşı savunmada görevli antioksidanlardır. BKİ arttıkça thiol/disülfid dengesi bozulmaktadır. Obezite yönetiminde oksidatif stresin azaltılması için erken dönemde önlemler alınmalıdır. Özellikle fazla kilolu olan kişilerde (obezite öncesi) kilo kontrolünü sağlamak ve abdominal obeziteyi engellemek çok önemlidir. Bu yüzden obez yetişkinlerde thiol/disülfid dengesi oksidan-antioksidan durum için bir yol gösterici olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, beden kitle indeksi, oksidatif stres, thiol/disülfid dengesi

ABSTRACT

OKLU K. ; Evaluation of the Effect of Obesity on Oxidative Stress with Thiol/Disulphide Balance, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialist Thesis, Kırıkkale, 2019.

Objective: As the body mass index (BMI) increases, the percentage of body fat increases and oxidative stress increases accordingly. This change can be determined by looking at the thiol/disulphide balance which is a biochemical test. We aim to emphasize the importance of oxidative stress due to obesity. Thus, by protecting obese individuals from oxidative stress (with antioxidant support treatments, etc.), studies to minimize the impact of obesity can be opened the front.

Materials and Methods: The study group of our study was selected from 18-55-year-old female obese or overweight female patients who applied to Kırıkkale University Medical Faculty Internal Medicine and Endocrinology (Obesity) polyclinics for slimming. A control group consisting of healthy and normal weighted women who were in the same age range and applied to our hospital for general control were included in the study. According to BMI; groups consisting of 45 women, normal weight (18,5-24,9 kg/m²), overweight (25-29,9 kg/m²), stage 1 (mild obese; 30-34,9 kg/m²), stage 2 (moderately obese; 35-39,9 kg/m²) and stage 3 (morbid obese; 40-49,9 kg/m²), were formed. Informed consent form was obtained from all individuals. Participants were premenopausal women with no additional disease. Demographic data and routine investigations were obtained from the hospital system. Blood samples were studied with thiol/disulphide balance measurement tests. Body mass index (BMI) and body fat percentage (BFP) as measured by bioelectric impedance analysis and waist circumference (WC) measurement results were recorded.

Results: We analyzed the five groups that were graded as normal weight, overweight, obese (mild, moderate, morbid) and the positive correlation between BMI and BC and BFP was significant in all groups ($r = 0.936, p < 0.001$; $r = 0.857, p < 0.001$, respectively). In all groups, the levels of native thiol and total thiol were decreased as BMI increased.

There is a relatively lower difference between the normal thiol and total thiol levels of the normal weight and overweight group; there was a significant decrease in these values when passing from overweight to any stage of obesity. Negative correlation between all groups with native thiol ($r = -0.473$, $p < 0.001$), total thiol ($r = -0.472$, $p < 0.001$) and SH/total SH values ($r = -0.296$, $p < 0.001$) were significant. The positive correlation between SS/SH ($r = 0.296$, $p < 0.001$) and SS/total SH ($r = 0.296$, $p < 0.001$) was significant in all groups. The positive correlation between disulphide and all groups ($r = 0.103$, $p = 0.25$) was not significant.

Conclusion: Increased fat tissue inflammation in obesity is associated with oxidative stress. Thiol-containing organic compounds are antioxidants for defense against oxidative stress. Thiol/disulphide balance deteriorates as BMI increases. Measures should be taken in the early period to reduce oxidative stress in the management of obesity. It is very important to provide weight control and prevent abdominal obesity, especially in people who are overweight. Therefore, it can be used as a guideline for the oxidant-antioxidant status of thiol/disulphide balance in obese adults.

Keywords: Obesity, body mass index, oxidative stress, thiol/disulphide balance

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezitenin Tanımı	3
2.2. Obezitenin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler	3
2.2.1. Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA).....	4
2.2.2. Vücut Bileşiminin Değerlendirilmesindeki Dolaylı (Antropometrik) Yöntemler.....	6
2.2.2.1. Beden Kitle İndeksi (BKİ) (kg/m ²)	6
2.2.2.2. Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü (DKK).....	8
2.2.2.3. Bel Çevresi, Kalça Çevresi, Bel/Kalça Oranı, Bel/Boy Oranı, Visseral Adipozite İndeksi (VAİ) , Boyun Çevresi.....	8
2.3. Obezitenin Epidemiyolojisi.....	10
2.4. Obezitenin Etiyolojisi	13
2.4.1. Genetik Faktörler	14
2.4.2. Nörojenik ve Endokrinolojik (Hormonal) Faktörler.....	16
2.4.3. Demografik (Yaş, Cinsiyet, Etnik Köken) Faktörler	18
2.4.4. Fiziksel Aktivite	19
2.4.5. Beslenme Alışkanlıkları.....	19
2.4.6. Psikolojik Faktörler	20
2.4.7. Çevresel Faktörler (Sosyokültürel ve Sosyoekonomik Faktörler, İlaç Kullanımı)	21
2.5. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar ve Obezitenin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi ..	23
.....	23
2.5.1. Metabolik Sendrom ve Prediyabet.....	23

2.5.2.	Tip 2 Diabetes Mellitus.....	25
2.5.3.	Dislipidemi.....	26
2.5.4.	Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) ve Hipertansiyon	28
2.5.5.	Solunum Sistemi Hastalıkları (Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS), Astım, Reaktif Hava Yolu Hastalıkları).....	31
2.5.6.	Gastrointestinal Sistem ve Karaciğer Hastalıkları (Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH), Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı, Kolelityazis, Pankreatit)	32
2.5.6.1.	Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)	32
2.5.6.2.	Kolelityazis ve pankreatit	33
2.5.6.3.	Gastroözofajiyal reflü hastalığı (GÖRH)	34
2.5.7.	Reprodüktif Sistem Hastalıkları (Polikistik Over Sendromu (PKOS), Erkek İnfertilitesi(Hipogonadotropik Hipogonadizm), Kadın İnfertilitesi)	34
2.5.8.	Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları (Osteoartrit, Karpal Tünel Sendromu, Osteoporoz)	35
2.5.9.	Psikolojik Bozukluklar.....	36
2.5.10.	Gebelik	37
2.5.11.	Kanser.....	37
2.6.	Fazla Kilolu ve Obez Bireylerin Değerlendirilmesi ve Takibi	38
2.6.1.	Anamnez Alma.....	39
2.6.2.	Fizik Muayene, Laboratuvar Tetkikleri ve Yardımcı Yöntemler, Motivasyon ve Duygu-Durum Değerlendirmesi	39
2.6.3.	Obezite Tedavisinde Hedefler ve Hastaların Takibi.....	40
2.7.	Obezite Tedavisi	40
2.7.1.	Tıbbi Beslenme (Diyet) Tedavisi	41
2.7.2.	Fiziksel Aktivite Artışı ve Egzersiz Tedavisi.....	41
2.7.3.	Psikolojik Destek ve Davranış Tedavisi	42
2.7.4.	Farmakolojik Tedavi.....	42
2.7.5.	Cerrahi Tedavi	43
2.8.	Oksidatif Stres	44
2.9.	Antioksidan Mekanizmalar	45
2.10.	Reaktif Oksijen Türleri (ROT)	46
2.11.	Thiol/Disülfit Dengesi	48
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	51

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi	51
3.2. Araştırmaya Dâhil Edilme Kriterleri	51
3.3. Araştırmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri.....	52
3.4. Araştırmanın Tipi	52
3.5. Araştırmanın Etik Boyutu	53
3.6. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	53
3.7. Veri Toplama Yöntemleri	53
3.7.1. Olgu Rapor Formu	54
3.7.2. Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA) ve Bel Çevresi Ölçümü.....	54
3.7.3. Thiol /Disülfid Dengesi Ölçüm Testleri (EREL PANELİ).....	55
3.8. Verilerin İstatiksel Analizi	56
4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ.....	74
7. KAYNAKLAR.....	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
ADNKS: Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi
AF: Atriyal Fibrilasyon
AHİ: Apne/Hipopne İndeksinde
AKŞ: Açlık Kan Şekeri
BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu
BC: Bariyatrik Cerrahi
BÇ: Bel Çevresi
BDT: Bilişsel Davranışçı Terapi
BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BİA: Biyoelektrik İmpedans Analizi
BKİ: Beden Kitle İndeksi
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CAD: Katalaz
CART: Kokain-Amfetamin Benzeri Transkript
D₂O: Döteryum Oksit
DEXA: Dual X - Işını Absorbsiyometre
DHEAS: Dihidro Epiandronedion Sülfat
DKK: Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü
DM: Diabetes Mellitus
DPA: Dual Foton Absorpsiyometre
DPP: Dipeptidil Peptidaz
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EKG: Elektrokardiyogram
FSH: Folikül Stimule Edici Hormon
GA: Güven Aralığı
GH: Büyüme Hormonu
GLP: Glukagon Benzeri Peptid
GÖRH: Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı
GP: Genel Popülasyon

GST: Glutasyon S - Transferaz
HBA1C: Glikozillenmiş hemoglobin
HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment For Insulin Resistance
Hs-Crp: High Sensitive Crp
HT: Hipertansiyon
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
KB: Kan Basıncı
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
LH: Luteinizan Hormon
MAOIs: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAYKH: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NCD-RİSC: Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği
NHANES: Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması
OECD: Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
OSAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PCO: Protein Karbonil
PKOS: Polikistik Over Sendromu
ROT: Reaktif Oksijen Türevleri
SNRIs: Selektif Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri
SOD: Süperoksit Dismutaz
SSRIs: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TFA: Tek Foton Absorpsiyometre
TG: Trigliserid
TOBEC: Total Vücut Geçirgenliği
TOHTA: Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması
TRACE: Trandolapril Cardiac Evaluation
TSH: Tiroid Stimule Edici Hormon
TUİK: Türkiye İstatistik Kurumu

TURDEP: Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi

USG: Ultrasonografi

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

VAİ: Visseral Adipozite İndeksi

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

VYY: Vücut Yağ Yüzdesi



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. BİA ölçümünde dikkat edilmesi gereken hususlar	5
Tablo 2. Yetişkinlerde obezitenin BKİ' ne göre derecelendirilmesi ((kg/m ²)	7
Tablo 3. Toplumlara göre bel çevresi değerleri (cm)	9
Tablo 4. Türkiye'de yapılan bazı obezite çalışmaları.....	12
Tablo 5. Obezite gelişmesinde rol oynayan bazı genler	15
Tablo 6. Obezite patogeneğinde rolü olan ve inflamasyonla ilişkili bazı faktörler	15
Tablo 7. Besin alımını etkileyen peptidler ve hormonlar.....	17
Tablo 8. Obeziteye sebep olan ilaçlar	22
Tablo 9. Fazla kilolu ve obezlerde risk faktörleri açısından yıllık taramada bakılanlar	24
Tablo 10. Kilo kontrolünün gerektiği durumlar	39
Tablo 11. Medikal tedavide kullanılan antiobezite ajanlar	43
Tablo 12. Thiol/disülfid dengesi ölçümlerinde kullanılan parametreler.....	49
Tablo 13. Tüm katılımcıların antropometrik ölçüm ve yaş değerleri (n =225).....	57
Tablo 14. Katılımcıların thiol/disülfid dengesi değişkenlerinin karşılaştırılması (n=225).....	58
Tablo 15. Gruplara göre yaş, antropometrik ölçümler ve VYY değerlerinin ortalama ve ortanca değerleri.....	58
Tablo 16. İkili gruplar arasında antropometrik ölçümler ve VYY değerlerinin anlamlılık karşılaştırması	59
Tablo 17. Gruplara göre thiol/disülfid dengesi değişkenlerinin ortalama ve ortanca değerleri.....	60
Tablo 18. İkili gruplar arasında thiol/disülfid dengesi parametrelerinin anlamlılık karşılaştırması.....	60
Tablo 19. Obez olan ve obez olmayan grupların yaş, antropometrik ölçümler ve VYY değerleri.....	62
Tablo 20. Obez olan ve obez olmayan grupların thiol/disülfid parametreleri sonuçları	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması (15-49 yaş kadınlarda yıllara göre obezite sıklığı [%]).....	13
Şekil 2. Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında kilo dağılımı (%)	25
Şekil 3. Beden kitle indeksi (kg/m ²) ile dislipidemi görülme yüzdesi (%) arası ilişki	27
Şekil 4. Dislipidemisi olanlarda kilo dağılımı (%)	27
Şekil 5. Hipertansiyon hastalarında kilo dağılımı (%).....	29
Şekil 6. Obezite derecesi ile mortalite görülme oranları arasındaki ilişki	30
Şekil 7. Obezite ile ilişkili kanser tiplerinin görülme yüzdeleri.....	38
Şekil 8. BKİ ile BÇ, BKİ ile VYY arasındaki ilişki	63
Şekil 9. Tüm gruplar ile BKİ, BÇ ve VYY arasındaki ilişki	64
Şekil 10. Beden Kitle İndeksi (BKİ) ile tiol/disülfid dengesi parametrelerinin ilişkisi	64
Şekil 11. Tüm gruplarda SH, Toplam SH, SH/Toplam SH parametrelerinin korelasyon ilişkisi	65
Şekil 12. Tüm gruplarda SS, SS/SH ve SS/Toplam SH parametrelerinin korelasyon ilişkisi	65
Şekil 13. Bel çevresi (BÇ) ile tiol/disülfid dengesi parametrelerinin ilişkisi.....	66
Şekil 14. Vücut yağ yüzdesi ile tiol/disülfid dengesi parametrelerinin ilişkisi	66
Şekil 15. Albumin düzeyi ile beden kitle indeksi, bel çevresi, vücut yağ yüzdesi parametrelerinin ilişkisi.....	67
Şekil 16. Gruplar ile albumin arasındaki ilişki.....	67

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzün en büyük sağlık problemlerinden birisi olan obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sağlık açısından risk oluşturan anormal veya aşırı miktarda yağ dokusu birikimi olarak tanımlanmaktadır [1]. Obezitenin oluşmasıyla ilgili bilgiler tam olmamakla birlikte genetik, endokrin, metabolik, davranışsal, psikolojik ve sosyokültürel faktörlerin etkileşiminin rol oynadığı kronik bir hastalıktır [2]. Obezitenin, endokrinolojik hastalıklar (tip 2 diabetes mellitus ve insülin direnci, metabolik sendrom vb.) ve kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, hiperlipidemi vb.), serebrovasküler hastalıklar, kolesistit, uyku apnesi, osteoartrit, hiperürisemi ve gut, kadınlarda endometriyum, meme, safra kesesi kanserleri; erkeklerde kolon, rektum, prostat kanseri gibi hastalıklarla ilişkisi mevcuttur. Eskiden obezite herhangi bir hastalığa yol açtığı dönemde tedavi edilmekteydi. Günümüzde ise koruyucu sağlık politikalarıyla birlikte, obezitenin henüz kronik hastalıklara sebep olmadan tedavi edilmesiyle mortalitenin azaltılması hedeflenmektedir [3].

Obezite, yüksek enerji alımına sekonder olarak vücutta aşırı yağ birikimi ile gelişir [4]. Diyetle ilişkili obezite mekanizması, obezitenin en sık nedenlerinden birisidir. Diyetle antioksidan kapasiteyi aşacak miktarda serbest yağ asidi alımı lipid peroksidasyonuna yol açar ve oksidatif strese neden olabilmektedir [5].

Serbest radikaller veya reaktif oksijen türleri (ROT) normal hücrel metabolizma ürünleridir ve düşük düzeylerde biyolojik fonksiyonlar ve enzimatik reaksiyonlar için gereklidir. Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, küçük molekül ağırlıklı ve moleküler yapısı oldukça kararsız olarak tanımlanmış olup nükleik asitler, proteinler, karbonhidratlar ve lipidler gibi moleküllere zarar verme eğilimindedirler [6]. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu sürekli devam eden bir metabolik olaydır. Organizmalar serbest radikallerin veya ROT'un zararlarını azaltacak antioksidan sistemler geliştirmişlerdir. ROT üretimi ile vücudun antioksidan sistemi arasındaki dengenin kaybolması sonucunda meydana gelen moleküler ve hücrel fonksiyonlardaki bozulma "oksidatif stres" olarak tanımlanmaktadır.

Oksidatif stres, metabolizma sırasında üretilen ve antioksidanlar tarafından zararsız hale getirilemeyen serbest radikallerin miktarının fazla olması sonucu

hücrenin nekroz ve ölümüne, dolayısıyla doku hasarı ve kronik hastalıklara sebep olmaktadır [7]. Thiol, hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun meydana gelmesini önlemekte rolü olan ve sülfidril (-SH) grubu içeren organik bir bileşiktir. ROT'un temel hedeflediği kısım ise proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitlerin thiol gruplarıdır. Thiol grupları ROT ile oksitlenme sonrası tersinir disülfid bağlarına dönüşür. Böylece, dinamik thiol/disülfid dengesi disülfid formuna doğru hareket eder [8]. Bu dönüşüm radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken görülen belirtisidir [9]. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar fonksiyonel thiol gruplarına redüklenebilmektedir ve böylece dinamik thiol/disülfid dengesi korunur [10].

Dinamik thiol/disülfid dengesi organizmada antioksidan savunma, apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi ve hücrel sinyal iletimi gibi birçok mekanizmada önemli rollere sahiptir [11]. Thiol/disülfid dengesi kanserler; Parkinson ve Alzheimer gibi nörolojik hastalıklar; obezite, kardiyovasküler hastalıklar gibi bazı metabolik hastalıklarda oksidatif stres göstergesi olarak incelenmektedir [12]. Bu nedenle, dinamik thiol/disülfid dengesinin araştırılması toplumda sık görülen bazı hastalıkların tanı, tedavi ve mortalite/morbidite süreçleri hakkında değerli bilgiler sağlayabilir.

Beden kitle indeksi artmasına paralel olarak oksidatif stres de artar ve bir biyokimyasal test olan thiol/disülfid dengesine bakılarak oksidatif stresteki değişim tespit edilebilir. Bu çalışma ile obezlerdeki oksidatif stres ile biyokimyasal parametreler ve thiol/disülfid düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlamaktayız. Böylece uygulanabilecek antioksidan destek tedaviler vb. ile kişileri oksidatif stresten koruyarak obezitenin etkisini en aza indirme yönündeki çalışmaların önü açılabilir.

Beden kitle indeksi arttıkça vücut yağ yüzdesi artar ve buna paralel olarak oksidatif stres artar. Bir biyokimyasal test olan thiol/disülfid dengesine bakılarak oksidatif stresteki bu değişim tespit edilebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezitenin Tanımı

Günümüzde önlenebilir ölümlerin başta gelen sebebi sigara, ikinci en önemli nedeni ise obezitedir. Obezite, yediklerimizden alınan enerjinin vücudun harcanan enerjisinden daha fazla olduğu durumda ve sağlığımızı etkileyecek ölçüde yağ dokularında depolanmasıdır. Obezite, sağlığı olumsuz etkileyen kompleks ve multifaktöriyel bir hastalıktır.

Vücut yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için obezite, aşırı yağdan ziyade aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır [4]. Yetişkin kadınların vücut ağırlığının %20-25'i, erkeklerin ise %15-18'i yağ dokusundan oluşmaktadır. Yağ dağılımının kadınlarda %30, erkeklerde %25'in üzerine çıkması obeziteye sebep olmaktadır.

Yağ dağılımına göre bakıldığında; android ve jinoid olmak üzere iki tip obezite mevcuttur. Android tip obezite (santral veya elma tip obezite), daha çok karın ve göğüs bölgesinde hipertrofik yağ hücreleri biriken, erkeklerde daha sık görülen ve kronik hastalıklar açısından artmış riski olan tiptir. Jinoid tip obezite (periferik veya armut tip obezite) vücudun alt kısımlarında ve kalçalarda yağ dağılımının artması ile meydana gelir ve daha çok kadınlarda görülür [13].

2.2. Obezitenin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Obezitenin en doğru şekilde değerlendirilebilmesi için vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun dağılımlarının belirlenmesi gerekmektedir. Yağ dokusu deri altında yoğunlaşmaktadır ancak iç organların etrafında da önemli miktarda bu doku bulunmaktadır. Vücut bileşimi kadvralar üzerinde nekropsî çalışmalarını ile en doğru şekilde saptanabilir [14]. Yaşayan insanlarda ise doğrudan ve dolaylı yöntemler ile obezite değerlendirilmesi yapılabilmektedir.

Vücuttaki yağ doku miktarını doğrudan ölçen yöntemler obezite değerlendirmesinde oldukça etkilidirler. Vücut total yağ miktarını ölçmek için klinikte kullanılabilecek, daha net ölçümlere dayalı, uygulayıcılar arası farkların olabilme

olasılığını yok edebilecek birçok farklı teknik mevcuttur [4]. Fakat bunlar pahalı, pratikte uygulanmaları zor ve zaman alıcı yöntemlerdir [15]. Bu sebeple çok sık kullanılmaları mümkün değildir. Bu yöntemlerden hangisinin kullanılacağına kararı; avantaj ve dezavantajlar göz önünde bulundurularak araştırmacının imkân ve koşullarına göre belirlenmelidir.

Nötron aktivasyon analizi, su altı ağırlık ölçümü [16] , total vücut suyu, toplam vücut potasyum ölçümü (Total Vücut K^{40}), ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) , döteryum oksit (D_2O), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), biyoelektriksel impedans analizi (BİA), total vücut geçirgenliği (TOBEC), tek foton absorpsiyometre (TFA), dual foton absorpsiyometre (DPA), dual X-ışını absorpsiyometre (DEXA) [16] bu grupta yer almaktadır.

Bunlardan su altı ağırlık ölçümü, total vücut geçirgenliği, DEXA, toplam vücut suyu ve toplam vücut potasyumu ölçümleri geliştirilen diğer yöntemlerin değerlendirilmesinde kullanılan referans yöntemlerdir.

2.2.1. Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA)

Günümüzde biyoelektrik impedans cihazları klinik kullanıma girmiştir ve bu cihazlar vücut kompozisyonu ile ilgili nicel ve nitel bilgiler verebilmektedirler. İmpedans, elektrik akımına karşı dokunun göstermiş olduğu dirençtir ve iletkenlikle ters orantılıdır. Kemik ve yağ dokusunun direnci yüksek olduğu için elektrik akımı zor geçerken, iskelet kası ve visseral organlardan direnci düşük olduğu için kolay geçer. BİA kullanımında temel prensip; kişinin vücuduna zayıf elektriksel akım ($800 \mu A$; 50 KHz) verilir ve oluşan kişinin en düşük direnç değeri kullanılarak geçirgenlik ölçülür, yağsız doku kitlesi hesaplanır. Genellikle toplam vücut ağırlığıyla yağsız doku kitlesinin farkı alınır ve vücut yağ kitlesi hesaplanır ancak direkt vücut yağı ya da yağ yüzdesiyle kalibre edilen bazı BİA sistemleri mevcuttur. Sonuç olarak yağsız doku ile yağ dokusu arasında oluşan impedans farkı ölçülür [16] .

Ölçümden önce kişinin yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu gibi parametreler BİA cihazına veri olarak girilir ve ölçümün sonunda total vücut suyunun, vücuttaki yağlı ve yağsız dokunun yüzdesi sonuçları cihazdan çıktı olarak alınır. Doku kompozisyonuna göre impedans tüm vücutta veya bölgesel olarak değişkenlik gösterir

[17]. Vücuttaki su, sıvı ve yağsız dokunun hesaplanması için popülasyona özgü bazı formüller geliştirilmiştir. Kişiler ile formülün geliştirildiği popülasyon arasında benzerlik olmalıdır. Bu cihazlar vücut kompozisyon oranları ile fiziksel aktivite durumları ilişkisini belirleyip belirli bir algoritma oluşturmakta ve hastanın yağ, iskelet kası, kemik kütlesi ve sistemik inflamasyon durumu gibi değişkenler hakkında prediksyon yapabilmektedir. Ancak hesaplanan yağ miktarının visseral mi, subkutan mı olduğunu ayırt edememektedir. Ölçümlerin doğruluğu standardize edilen test uygulamalarına tam uyulmasına bağlıdır (Bkz. Tablo 1) [18]. Kişileri herhangi bir radyasyona maruz bırakmayan, deneyimli personel gerektirmeyen, noninvaziv, basit, taşınabilir, ucuz, hızlı, tekrarlanabilir ve pratik bir yöntemdir. BİA ile kemik kitlesi, kas kitlesi, intraselüler ve ekstraselüler sıvı gibi yağ harici bileşenleri hesaplanabilmektedir. BİA, deri kıvrım kalınlığı ve antropometri yöntemlerinden görece daha pahalıdır. Ancak, vücudun bileşenlerinde dengesizlik, kemik kaybı, diyaliz ya da diüretik kullanımı gibi vücut sıvılarında dengesizlik veya ödem, efüzyon veya dehidratasyon gibi vücut suyunun anormal hücresel dağılımı varsa BİA kullanımı kısıtlanır ve başka ileri yöntemlere geçilmelidir [18].

Tablo 1. BİA ölçümünde dikkat edilmesi gereken hususlar

Normal oda sıcaklığında (serin ortam $\sim 14^{\circ}\text{C}$ deri ısısında düşmeye bu da toplam vücut direncinde artışa ve yağsız vücut kitlesinde azalmaya neden olabilir) ve gündüz ölçümlerin yapılması
24-48 saat öncesinden ağır fiziksel aktivite yapılmaması
24 saat öncesine kadar alkol kullanılmaması
En az 4 saatlik açlık sonrası ve ölçümden 4 saat öncesi çay, kahve, kola gibi kafein içeren içeceklerin içilmemesi
Ölçüm öncesi çok su içilmemesi ve boş mesane ile (miksiyondan 30 dakika sonra) ölçüm yapılması
Menstruasyon döneminde ölçüm alınmaması
Ölçüm yapılırken kıyafetin ince, ayakların çıplak olması ve kişinin üzerinde cildine temas eden metal eşya (kolye, saat, bilezik vb.), bedeninde metal protez veya kalp pili olmaması
Gebelerde kullanılmaması
Ölçümlerin ayakta veya sırtüstü yatarken yapılması

2.2.2. Vücut Bileşiminin Değerlendirilmesindeki Dolaylı (Antropometrik) Yöntemler

Çoğunlukla bu ölçümler vücutta yağ toplanma şekline bakılarak yapılır ve vücuttaki toplam yağın hesaplanmasında da kullanılmaktadır. Bu yöntemlerde ve denklemlerde referans bir altın bir standart yöntem yoktur, bu yüzden kullanılan denklemlerin doğrulukları sınırlıdır [19]. Vücuttaki toplam ve bölgesel yağ doku miktarının değerlendirilmesinde antropometrik ölçümlerin; MRG ve BT gibi güvenilir tekniklerle ölçülen toplam vücut ve bölgesel yağ dokusu ve iskelet kası kütlelerinin değerlerini tahmin etmek için güçlü bir potansiyele sahip olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur [20]. Bu yöntemler oldukça kolay, ucuz, noninvaziv, deneyim ve becerikli personel gerektirmeme avantajları bulunmaktadır. Obezitenin tanımlanmasında ve sınıflandırılmada kullanılan birçok yöntem arasında en yaygın ve en güvenilir olarak kullanılan beden kitle indeksi (BKİ) ve bel çevresi ölçümüdür.

2.2.2.1. Beden Kitle İndeksi (BKİ) (kg/m²)

Kilogram cinsinden bireyin vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile BKİ hesaplanmaktadır. Formül: ' $BKİ = Ağırlık (kg) / Boy (m)^2$ ' şeklindedir ve bu oran ≥ 30 kg/m² ise obezite olarak değerlendirilmektedir [21]. Günümüzde en fazla tercih edilen ve kolaylıkla kullanılabilen bu indeks ilk defa 1835 yılında Quetelet tarafından tanımlanmıştır. Dansitometreyle direkt ölçülen vücut yağ dokusu ile BKİ arasında popülasyonlara göre değişen bir korelasyon mevcuttur [22].

Dünya Sağlık Örgütü obezite değerlendirilme ve derecelendirilmesinde beden kitle indeksine göre yapılan sınıflamayı kullanmaktadır. Yetişkinlerde BKİ'ye göre zayıf, normal ve fazla kiloluluk ile obezite ve dereceleri Tablo 2'de gösterilmiştir [4, 23].

Tablo 2. Yetişkinlerde obezitenin BKİ' ne göre derecelendirilmesi ((kg/m²))

Zayıf	<18,50
Normal Kilolu	18,5–24,99
Fazla Kilolu	25,00–29,99
Obez	≥30,00
Hafif Obez	30,00–34,99
Orta Derece Obez	35,00–39,99
Morbid Obez	40,00–49,99
Süper Obez	≥50,00

Bazı fizyolojik durumlara göre BKİ ölçümünün duyarlılığı değişir. BKİ ölçümüne göre; ölçüm noktaları tüm kişilerde aynı kabul edilerek obezite tanısı konulmaktadır. Ancak vücut yağ oranları daha fazla olan kadınların ölçüm noktaları erkeklerle aynı değildir. Kadın ve erkeklere aynı BKİ değerleri üzerinden kilolu ve obez tanıları konur. Benzer şekilde yaşlılarda osteoporozla bağlı boy kısaltılmakta, kas kitlesi azalırken yağ oranı artmakta ve vücut yağ dağılımı değişerek bel çevresinde daha fazla yağ birikmektedir [24]. Tüm erişkinlerde obezite tanısı koymak amacıyla kullanılan BKİ ölçüm noktalarının yaşlılar için de geçerliliği şüphelidir. Yaşlılarda 'Obezite Paradoksu' terimi aslında bu uyumsuzluğu ifade etmektedir. Diğer erişkinlerden farklı olarak obeziteye bağlı morbidite ve mortalite yetmiş yaş üzerinde BKİ > 33 kg/m² olduğunda başlar. Bu durum yaşlılarda obezitenin koruyucu olduğu şeklinde yorumlanır. BKİ yöntemi kullanılırken bazen sporcular gibi fazla kas kitlesi olan kişileri değerlendirirken yağ kitlesi gibi algılanarak yanılgılara sebep olabilir. Kişilerin BKİ değeri aynıyken vücut yağ miktarı sarı ırkta beyazlardan fazladır. BKİ'nin aslında vücuttaki yağ oranıyla değil yağ miktarıyla ilişkisi bulunmaktadır. 'Vücut yağı % (erkekler) = [1,33 x BKİ (kg/m²)] + [0,236 x Yaş (yıl)] - 20,2 ve Vücut yağı %(kadınlar) = [1,21 x BKİ (kg/m²)] + [0,262 x Yaş(yıl)] - 6,7' formülleri ile BKİ'den vücut yağını hesaplamak mümkündür [25].

Obezitenin değerlendirilmesinde çok yaygın kullanılan, maliyeti az, kolay ve noninvaziv bir yöntemdir. Dezavantajı ise vücut bileşiminin dağılımında yağ ve yağsız doku ayrımında yetersiz kalabilir.

2.2.2.2. Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü (DKK)

Vücut yağının değerlendirilmesinde en sık kullanılan destekleyici antropometrik yöntemlerden birisi de DKK'dır. Vücutta standart olarak belirlenen bölgelerin (suprailiak, supskapuler, biceps ve triseps) deri altı yağ dokusunun kalınlığının ölçülmektedir [3]. Bu bölgelerinin ölçümlerinin kullanıldığı denklemlerle vücut yağı miktarı hesaplanması ile veriler sağlanır. Abdominal yağ dağılımının baskın olması, yaşlandıkça vücut yağı artarken deri kıvrım kalınlığının aynı kalması, cilt altı ödemi gibi durumlarda ve ölçen kişiye göre sonuçların değişken olması hatalara neden olabilir. Bununla birlikte, deri kıvrım kalınlığı ile yüzde vücut yağlarının toplam vücut yağları arasındaki istatistiksel ilişkiler genellikle BKİ kadar güçlü değildir [26].

2.2.2.3. Bel Çevresi, Kalça Çevresi, Bel/Kalça Oranı, Bel/Boy Oranı, Visseral Adipozite İndeksi (VAİ) , Boyun Çevresi

Vücuttaki toplam yağ miktarı yerine yağ dokusunun lokalizasyonu ve dağılımına göre morbidite ve mortalite arasındaki ilişki önemlidir. Obezitenin diğer bir önemli boyutu da abdominal yağlanmadır. Bel çevresi ölçümü ile intraabdominal (visseral) yağlanma miktarı koreledir ve ölçüm yapanlara göre hata payı çok fazla değişmektedir [27]. Bel çevresi ölçümü kişi ayaktayken son kosta ile superior iliak kristaların ortasındaki hizadan yapılmalıdır [25]. Ölçüm yapılırken sabit gerilimli esnemeyen bir mezura kullanılması ve kişilerin karın kaslarının gevşek olması hata ihtimalini azaltır. Bel çevresinin artışı BKİ'den bağımsız olarak kardiyovasküler ve metabolik komplikasyon riskinde önemli ölçüde artışa neden olur. Birinci basamak sağlık hizmetleri verilirken bile periyodik olarak boy, kilo, bel çevresi ölçülmeli ve değişiklikler kaydedilmelidir. Takiplere bakılarak kişilerin morbidite ve mortalite risk değerlendirmesi açısından fikir edinmek mümkün olmaktadır.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), metabolik sendrom tanımını yaparken ve obezitede toplumlara özgü, ulusal veya bölgesel bel çevresi ölçüm değerleri (kesim noktaları) kullanılmasını önermiştir [28]. IDF ve DSÖ, uyumsuzlukları önlemek için tüm toplumlarda santral obezite için her etnik gruba göre değişebilen bölgesel değerlerin dikkate alınmasını tavsiye etmektedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) obezite-lipid metabolizması-

hipertansiyon çalışma grubunun verilerine göre erkeklerde ≥ 100 cm, kadınlarda ≥ 90 cm olması abdominal obezite kriteri olarak önerilmiştir (Bkz. Tablo 3) [4].

Tablo 3. Toplumlara göre bel çevresi değerleri (cm)

	<i>Erkek</i>	<i>Kadın</i>
Avrupa	≥ 94	≥ 80
ABD	≥ 102	≥ 88
Türkiye	≥ 100	≥ 90
Güney Asya ve Çin	≥ 90	≥ 80
Japonya	≥ 85	≥ 90
Afrika	Topluma ait değerler yoksa Avrupa verileri uygun	
Orta ve Güney Amerika	Topluma ait değerler yoksa Güney Asya verileri uygun	

Türkiye'nin tüm coğrafi bölgelerindeki 24 merkezde, yetişkin 1898 erkek ve 2308 kadının katıldığı bir çalışma, erişkinlerde fazla kilolu ve obez erkekleri en iyi belirleyen bel çevresi değerlerinin sırasıyla 90 cm ve 100 cm, fazla kilolu ve obez kadınları belirleyen değerlerin ise 80 cm ve 90 cm olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, fazla kilolu ve obez Türk yetişkinleri için cinsiyete özgü bel çevresi değerlerini veren ilk ülke çapında yapılmış bir araştırmadır [29].

Kalça çevresi ölçümü, kişi ayakta iken trokanter majorler üzerinden en geniş çap ölçümü ile yapılır ve bu ölçüm abdominal yağ dokusundan ziyade subkutan yağ dokusuyla bağlantılıdır. Gluteal kas dokusu, pelvis büyüklüğü ve yağ miktarının değişkenlik göstermesi sebebi ile kullanımı kısıtlıdır.

Yaş, etnik köken, fiziksel aktivite, cinsiyet gibi sebeplere göre serbest yağ dağılımı bölgesel farklılıklar göstermektedir [19]. Yağ dağılımına göre değerlendirildiğinde; android ve jinooid olmak üzere iki tip obezite mevcuttur. Android tip, daha çok karın ve göğüs bölgesinde yağ birikiminin baskın olduğu ve kronik hastalıklar açısından artmış riski olan tiptir. Jinooid tip obezite vücudun alt kısımlarında ve kalçalarda yağ dağılımının artması ile meydana gelir. Android ve jinooid tip obezitenin ayrımında ise bel/ kalça oranı kullanılır. Bel/kalça oranının $>0,72$ olması anormal; erkeklerde >1 , kadınlarda $>0,85$ olması abdominal obezite olarak değerlendirilir. Erkeklerde android (abdominal) obezite daha sık görülmektedir. Bel çevresi ölçümünün, hem erkek hem de kadınlarda metabolik komplikasyonlar ile yakın ilişkisinden dolayı beden kitle indeksinden bağımsız olarak koroner kalp hastalığı ve

diyabetin mortalitesiyle de ilişkisi mevcuttur [30]. BKİ' ne göre obez olan kadınlarda diyabet riskinin artışı 3,7 kat iken, obezitesi santral olan kadınlarda riskin 10,3 kat artması yağ dağılımının BKİ'den bağımsız olduğunu göstermektedir.

Bel/boy oranının $\geq 0,5$ olması abdominal yağlanma göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bel/boy oranının vücut yağ oranını ve obezlerdeki sağlık riskinin, BKİ ve bel/kalça oranından daha iyi belirleyebileceği belirten çalışmalar vardır [31].

Boyun çevresi, deri kıvrım kalınlığı ve özellikle el bileği çevresi ölçümleri ile obezite derecesinin korele olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [4]. 2017 yılında Çin'de 1943 yetişkin (18 yaş ve üzeri) bireyler ile yapılan bir çalışmada boyun çevresinin metabolik bozuklukları ve visseral yağ miktarını bel çevresi ile aynı güç seviyesinde tanımlayabileceği ortaya konmuştur [32].

Visseral adipozite indeksi (VAİ), obezite ile ilişkili kardiyometabolik komplikasyonlar riskini dolaylı olarak gösteren yeni bir antropometrik yöntemdir [33]. Tüm bireylerde güvenilir veriler sağlayan bu indeks, adipoz doku disfonksiyonunun bir belirteci olarak düşünülebilir. Cinsiyete göre değişen VAİ; biyokimyasal parametreler (trigliserid (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL kolesterol) düzeyleri gibi) ve antropometrik ölçümlere (BKİ ile bel çevresi gibi) dayanan ampirik bir matematiksel modeldir. Metabolik sendrom riskinin erken değerlendirilmesine olanak tanır. Akromegali, diyabet, viral hepatit C, non-alkolik yağlı karaciğer hastalıkları ve polikistik over sendromu olan hastalarda güvenilir olduğuna dair veriler sunulmuştur [33].

2.3. Obezitenin Epidemiyolojisi

Obezite, tüm dünyada çok yaygın olarak görülen bir sağlık sorunudur. Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği (Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration: NCD-RisC) Grubu'nun tahminlerine göre yetişkin nüfusta, obezite prevalansı, 1975 yılında erkeklerde %3,2 ve kadınlarda %6,4 iken; 2014 yılında erkeklerde %10,8 ve kadınlarda %14,9'a yükselmiştir [34]. Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Disease: GBD) Obezite İşbirliği Grubu 2015 Yılı Raporu'na göre, dünyada obez nüfus 711,4 milyona (603,7 milyon yetişkin) ulaşmıştır [35]. DSÖ açıklamalarına göre, 2016 yılında tüm dünyadaki yetişkinlerin %39'u fazla kilolu, %13'ü ise obezdir [36]. 2030 yılına kadar dünyadaki yetişkin nüfusunun tahmini %

38'i fazla kilolu olacak ve% 20'si obez olacağı tahmin edilmektedir. ABD'de, önceki yaşam tarzı eğilimleri ve sonuçlarına dayanan tahminler, yetişkinlerin% 85'inden fazlasının 2030' da aşırı kilolu veya obez olacağına işaret etmektedir [37].

Türkiye'de obezite prevalansı dünya genelinde olduğu gibi her geçen gün artmaktadır. DSÖ verileri, 2016 yılında Türkiye'de 16.092.644 obez birey bulunduğu ve %29,5 prevalans ile Türkiye'nin, Avrupa'da obezitenin en sık görülen ülke olduğunu bildirmektedir [4].

Ülkemizde obezite prevalansı %30 civarındadır. Kadınlarda oran erkeklere göre daha yüksektir ancak son yıllarda obez erkek oranı da hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Türkiye'de yetişkin toplumda birçok obezite çalışması yapılmıştır. Türkiye İstatistik Kurumu (TUIK) 2016 yılı Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi (ADNKS) yaş ve cinsiyet dağılımına göre standardize edilen veriler; ülkemizdeki 15 yaş ve üstü obez bireylerin oranı 2014 yılında %19,9 iken, 2016 yılında %19,6 olduğunu göstermektedir. Cinsiyet ayrımına bakıldığında; 2016 yılında kadınların %23,9'unun obez, %30,1'inin ise obez öncesi (fazla kilolu) olduğunu ve erkeklerde ise bu oranların sırasıyla, %15,2 ve %38,6 olduğunu gözlemlemiştir [38]. Ülkemizde yapılan başlıca obezite çalışmalarında her geçen yıl Türkiye'de obezite prevalansının arttığı görülmektedir (Bkz. Tablo 4) [4].

Tablo 4. Türkiye’de yapılan bazı obezite çalışmaları

	Çalışmanın genel bilgileri	Obezite prevalansı (%)
TURDEP-I /(Satman ve ark.)	15 il /1997-1998 GP: 24788, K: 13708, E: 11080 \geq 20 yaş	GP: 22,3, K: 29,9/E: 12,9)
Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri (TOHTA) / (Yumuk ve ark.)	81 il/1999-2000 GP:23888, K: 6969, E: 169191 \geq 20 yaş	GP: 19,4 (K: 24,3 / E: 14,4)
Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri (TEKHARF) / (Onat ve ark.)	6 il/ 2000 GP: 3681/ \geq 30 yaş 6 il/ 2003 GP: 2269/ \geq 30 yaş	(K: 43,0 / E: 21,1) (K: 44,2 / E: 25,2)
Türkiye Sağlık Araştırması/ (TUIK)	Türkiye/2008 Türkiye/2010 Türkiye/2012 (\geq 15 yaş)	GP:15,2 (K:18,5/E: 12,3) GP:16,9 (K: 21,0 / E: 13,2) GP:17,2 (K: 20,9/E:13,7)
Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA)	81 il/2010 \geq 19 yaş; GP:4853, K: 3038, E: 1815	GP:30,3 (K:41,0/E:20,5)
TURDEP-II /(Satman ve ark.)	15 il/2010 \geq 20 yaş; GP:26499, K: 16696,E: 9327	GP:31,2 (K:44,0/E: 27,0)

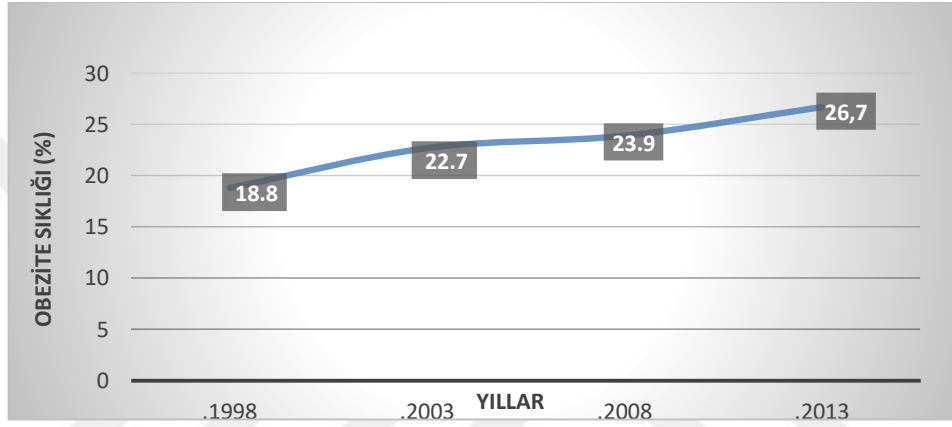
(GP: Genel Popülasyon, K: Kadın, E: Erkek)

Türkiye genelinde 1997- 1998 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasına göre 20 yaş üzeri obezite sıklığı her iki cinsiyette %22,3; erkeklerde %12,9; kadınlarda ise %29,9 bulunmuştur. Aynı merkezlerde tekrarlanan TURDEP-II Çalışması’nda ise obezite sıklığı, %35,9 (kadın %44,2; erkek %27,3) bulunmuştur [39].

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre tüm Türkiye’deki 2001/2002 yılı takibinin 30 yaş ve üzeri obezlerin prevalansı, erkeklerde %25,3, kadınlarda %44,2 idi. 1990 taramasına göre, obez kişi sayısı yaklaşık %90 oranında artmıştı. Buna göre 3,2 milyon erkek ve 5,5 milyon kadında obezite bulunduğu tahmin edilmişti. Bu durum, obezite prevalansının son 10 yılda nüfus artışı ve yaştan bağımsız olarak %20 oranında arttığını göstermektedir.[40]. Türkiye Beslenme Sağlık Araştırması (TBSA 2010) sonuçlarına göre yetişkinlerde obezite ve fazla kilolu olma sıklığı sırasıyla; erkeklerde %20,5 ve

%39,1; kadınlarda %41 ve %29,1; her iki cinsiyette %30,3 ve %34,6 olarak bildirilmiştir. Morbid obez sıklığı genel prevalansı ise; %2,9 (kadın %5,3, erkek %0,7) olarak bulunmuştur [39].

Türkiye genelinde beş yılda bir yayınlanan 15-49 yaş kadınlar üzerinde yapılan Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması (TNSA) verileri incelendiğinde kadınlarda obezitenin gittikçe arttığı görülmektedir. TNSA 1998, 2003, 2008 ve 2013 sonuçlarına göre obezite sıklığı sırasıyla %18,8; % 22,7; %23,9 ve %26,7 olarak Şekil 1’de bildirilmiştir [41].



Şekil 1. Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması (15-49 yaş kadınlarda yıllara göre obezite sıklığı [%])

2.4. Obezitenin Etiyolojisi

Obezite enerji alımı artışına veya enerji harcanması azalmasına bağlı olarak enerji homeostazı bozulması ile meydana gelmektedir. Patogenezinde genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, psikolojik, nörojenik, endokrinolojik (hormonal), sosyokültürel ve çevresel pek çok etken bulunan multifaktöriyel kronik bir hastalıktır [42].

Bu faktörlerin obeziteye katkısı ise kalıtım %35, modifiye edici genler %15 ve çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişiklikleri %50 olacak şeklindedir. Fiziksel aktivite azlığı, aşırı ve yanlış beslenme obezite gelişimindeki en önemli etkenlerdir.

2.4.1. Genetik Faktörler

Enerji dengesinin düzenlenmesi ve yağ depolarının oluşmasından biyolojik ortam (genetik/ epigenetik etmenler) ile çevresel faktörler arasındaki etkileşimler sorumludur [43]. Obezitenin ailesel kalıtım göstermesi en önemli destekleyici durumdur. Ayrıca monozigotik ikizlerde obezite görülme oranları dizigotik ikizlere göre daha fazladır. Ebeveynlerinden herhangi biri obez olan çocuklarda ağır obezite görülme riskinin sekiz kat arttığı görülmüştür. Vücut ağırlığı ve bileşimi, kalıtımın etkisiyle birlikte fiziksel aktivite ve diyetle de şekillenmektedir.

Yaşadıkları çevre ve beslenme şekilleri benzer olan kişilerde bile farklı genetik yapıları ve metabolizma hızları nedeniyle vücut ağırlıkları farklılıklar gösterir.

Normal kilolu sınıfında yer alan bir alt gruptaki bireyler sürekli diyet ve egzersiz çabaları ile kilosunu koruyabilen ve dikkat etmediği zaman kolaylıkla kilo olarak fazla kilolu veya obez sınıfa geçiş gösterebilmektedir. Bu bireylerde genetik alt yapıya bağlı olarak metabolik mekanizmalar obezlerdekine benzer biçimde çalışmaktadır ve bu grup için son yıllarda “*metabolik obez*” tanımı kullanılmaktadır. Araştırmacılar kilolu, hatta hafif obez sınıfa giren fakat metabolik açıdan tamamen normal olan “*sağlıklı obez*” diye diğer bir alt grup da tanımlamıştır [4].

Obezite pek çok genetik hastalığın (Prader-Willi Sendromu, Laurence Moon Biedl Sendromu, Down Sendromu, Turner Sendromu, Albright'ın Herditer Osteodistrofisi, Fröhlich Sendromu (Adipozogenital Distrofi), Hiperostosis Frontalis Interna gibi) komponenti olabilir. Obezitenin genetiğinde nadiren tek gen mutasyonu yer almakta olup pekçok genin davranış ve çevre faktörleriyle etkileşimi sonucunda ortaya çıkan obezite ise daha sık görülmektedir [44]. Obezitenin çok sayıda polimorfik genle ilişkisi saptanmıştır ve bu genler Tablo 5’de gösterilmiştir [45].

Tablo 5. Obezite gelişmesinde rol oynayan bazı genler

MC4R (melanokortin 4 reseptörü)
PCSK1 (proprotein konvertaz subtilisin kexin 1)
BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör)
ENPP1 (ekonukleotid pirofosfataz/ fosfodiesteraz 1)
GRB14 (büyüme faktörü reseptör ilişkili protein 14)
POMC/ADCY3 (proopiomelanokortin/adenilatsiklaz 3)
LEP/ LEPR (leptin/ leptin reseptörü)
GAD2(glutamik asit dekarboksilaz)
HOXC13 (Homeobox C13)

Çevresel toksinler, gıda eksikliği ve obezojenik (yüksek yağlı) diyetle maruziyet obezite ile ilişkili genlerde metilasyon/asetilasyon gibi epigenetik değişikliklere neden olarak besin alımını ve yağ dokusunu artırır. Beyaz, bej ve kahverengi olmak üzere üç çeşit yağ dokusu vardır. Beyaz yağ dokusu en çok cilt altında bulunur; iç organlar, kalp, karaciğer, pankreas ve iskelet kaslarında ektopik olarak da birikebilir ve enerji depolanmasını sağlar. Ektopik yağ birikimi sonucunda düşük dereceli inflamasyon, insulin rezistansı ve metabolik komplikasyonlar meydana gelir. İnflamasyonla ilişkili olan ve vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak adipositlerden salınan leptin gibi bazı faktörler, obezite ve enerji homeostazı arasındaki ilişkide önemli bir rol oynar [46]. Obezite patogeneğinde rolü olan ve inflamasyonla ilişkili bazı faktörler Tablo 6’da gösterilmiştir [4]. Kahverengi yağ dokusu ise servikal ve supraklavikuler bölgelerde birikir ve Uncouplin g protein 1 (UCP1)’i eksprese eder. Bu protein enerji harcanmasını (termojenik etki) sağlamaktadır.

Tablo 6. Obezite patogeneğinde rolü olan ve inflamasyonla ilişkili bazı faktörler

<ul style="list-style-type: none">• Adiponektin• Leptin• Rezistin• Retinol• Adipsin• Östrojen• Anjiotensin-II• Anjiotensinojen• Serbest Yağ Asitleri• Prostaglandinler• Glutamin	<ul style="list-style-type: none">• Kolesterol Ester Protein (CETP)• C-Reaktif Protein (CRP)• Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF-A)• Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)• Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)• İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 ve Bağlayıcı Proteini (IGF-1 Ve IGFBP)• Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA)
--	--

2.4.2. Nörojenik ve Endokrinolojik (Hormonal) Faktörler

Beyinde ventromedial hipotalamusta doyma merkezi, ventrolateral hipotalamusta iştah merkezi üzerine inhibitör etkilidir. İnflamasyon, travma veya tümör gibi sebeplerle bu merkezlerin etkilenmesi, beslenme alışkanlığında değişmeye ve sonunda da ‘hipotalamik obeziteye’ yol açmaktadır. Ayrıca hipotalamus lezyonları veya hipotalamusa doğru uzanan hipofiz adenomu olan kişilerin birçoğunda obezite eğilimi gelişebilmektedir [47].

Amigdala ve prefrontal korteks de iştah üzerine etkili olup hipokampusla yakından ilişkilidir. Amigdalanın lezyondan etkilenen bölgesine göre beslenme artar ya da azalabilir, amigdalanın harabiyeti yiyeceklerin çeşit ve kalitesinin ayırt edilmesini engelleyebilir. Beyindeki birçok merkezin, vücuttaki hormon ve nörotransmitterler ile etkileşimi sonucu besin alımının uyarılması veya inhibisyonu gerçekleşmektedir, Tablo 7’de besin alımı üzerinde etkisi olan maddeler verilmiştir [48].

Hızlı kilo verildiğinde, yağ oksidasyonu ve merkezi sinir sistemi aktivitesinde azalma olur. Böylece, mezolimbik ödüllendirme merkezi aktivitesinin artması sonucunda da enerji harcanması azalır ve kortizol salınımı artar. Ayrıca oreksijenik (iştahı artıran) hormonların artışı ve anoreksijenik (iştahı azaltan) hormonların azalması sonucunda enerji alımı artarak tekrar hızla kilo alınır [4]. Obezite, intestinal mikrobiyatadaki değişikliklerle de ilişkili olabilmektedir. İnce bağırsaklardaki mikroorganizmalar gen ekspresyonlarını ve hormon düzenleyici mekanizmaları harekete geçirmektedir. Böylece mitokondri aktivitesini güçlendirebilecek, metabolik endotoksemiye önleyebilecek ve intestinal glukoneogenezi aktive edebilecek bazı yararlı metabolik etkileri başlatabilir. Barsak hormonları gastrointestinal sistemde bilgisini, “barsak-beyin aksı” ile merkezi sinir sistemindeki iştah düzenleyici merkezlere gönderir.

Tablo 7. Besin alımını etkileyen peptidler ve hormonlar

İştahı Artıranlar	İştahı Azaltanlar
<ul style="list-style-type: none">• Ghrelin	<ul style="list-style-type: none">• Leptin
<ul style="list-style-type: none">• Galanin	<ul style="list-style-type: none">• Glukagon Benzeri Peptid- 1 (GLP- 1)
<ul style="list-style-type: none">• Nöropeptit Y (NPY)	<ul style="list-style-type: none">• İnsülin
<ul style="list-style-type: none">• Nitrik Oksit*	<ul style="list-style-type: none">• Kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF)
<ul style="list-style-type: none">• Oreksin A-B	<ul style="list-style-type: none">• Serotonin
<ul style="list-style-type: none">• Kannaboidler*	<ul style="list-style-type: none">• α-melanosit uyarıcı hormon (α-MSH)
	<ul style="list-style-type: none">• Kalsitonin
	<ul style="list-style-type: none">• Kokain-Amfetamin Benzeri Transkript (CART)
	<ul style="list-style-type: none">• Bombesin
*peptid yapıda değil	<ul style="list-style-type: none">• Nesfatin-1

Yağ doku, enerji depolamak dışında endokrin organ olarak da görev yapar ve beyne gönderdiği sinyaller ile iştah mekanizmasını düzenler. Ayrıca buradan salgılanan sitokinler, peptidler ve yağ asitleri; yağ dokusuna ek olarak diğer doku ve organlar üzerine de etki eder[49]. Leptin yağ dokusu fonksiyonlarını düzenlediği gibi, üreme ve bağışıklık sistemi üzerine etkileri olan, en fazla gece yarısı salınan ve açken kan seviyesi düşük olan bir hormondur. Vücut yağ dokusunda artış olduğu zaman leptin miktarı artar ve iştah baskılanması ile besin alımında azalma meydana gelir. Genetik defekte bağlı olarak yağ dokusundan leptin salınmayan kişilerde obezite gelişmektedir [50].

Obezitenin hormonal nedenleri arasında; Cushing Sendromu, insülin direnci, büyüme hormonu (GH) eksikliği, insülinoma, hipotiroidizm, polikistik over sendromu (PKOS), diyabetes mellitus (DM), psödohipoparatiroidizm, erkek hipogonadizmi, kraniofarenjioma ve hipofiz yetmezliği vardır. Hipotiroidizm, çok sık görülür ve metabolizma hızında azalma ve enerji harcanmasında azalmaya yol açar.

Adiponektin yağ dokusunun salgıladığı ve hücrelerin insüline duyarlılığını düzenleyen bir hormondur. Plazma seviyesinin düşüklüğü obezite, DM, kardiyovasküler hastalık ve dislipidemi gelişme riskinde artışa neden olur [50]. Hiperinsülinizm, kişilerde hiperfajinin olası uyarılmasının metabolik etkisi sonucu obeziteye yol açmaktadır. İnsülin serbest testosteron ve overlerden androjen üretiminin artmasına sebep olmaktadır. PKOS, hipotalamik ve endokrin obezitenin etkisi ile oluşan bir hastalıktır ve hiperinsülinizm mevcuttur. PKOS'lu kadınlarda obezite sıklığı %50 civarındadır.

Cushing Sendromunda kronik hiperkortizolemi mevcuttur. Cushing sendromuna dislipidemi, insülin direnci, obezite vb. eşlik ettiği için metabolik

sendrom ile arasında ciddi benzerlik bulunmaktadır [51]. Bu hastalarda karakteristik olarak yüz, boyun, göğüs ve karında ektopik yağ birikimi olur, ilerleyici ve abdominal tipte obezite vardır. Psödo-cushing sebeplerinden olan obezite, kan ve idrar kortizol düzeylerinin normal düzeydedir. GH, IGF-1 ve insülin gibi bazı hormonlar yağ hücresi öncüllerinin yağ hücresine dönüşümünü sağlar. GH eksikliği, abdominal ve visseral yağlanma artışına sebep olur ve bu hastaların insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyleri normaldir. GH replasmanı ile vücut yağ miktarında önemli oranda azalma sağlanabilir.

2.4.3. Demografik (Yaş, Cinsiyet, Etnik Köken) Faktörler

Yaş ve cinsiyet gibi demografik faktörler obezitenin değiştirilemez sebeplerindedir. Yaşlandıkça vücuttaki kas dokusu ve kahverengi yağ dokusu azalır, beyaz yağ dokusu artar. Yaşlılarda fiziksel aktivitenin azalması, bazal metabolizma hızının azalması, besin alım alışkanlıklarının değişmesi, oksidatif stres, hormonal değişiklikler ve düzenleyici mekanizmaların da bozulması sonucu enerji dengesi negatif yönde etkilenmekte ve “sarkopenik obezite” meydana gelmektedir [4]. Kadınlarda daha fazla olmakla birlikte her iki cinsiyette de obezite oranı yaş ile birlikte artmaktadır.

Obezitenin kadın ve erkeklerde farklı oranlarda olması cinsiyet faktörünün önemini ortaya çıkarmaktadır. Kadın cinsiyetin, yaş ve etnik kökenden bağımsız olarak ileri obeziteyle ilişkisi gösterilmiştir [37]. Türk kadınlarında obezite prevalansı dünya ortalamalarından yüksektir [4]. Fiziksel aktivite azlığı, evlilik, sık aralıklarla gebe kalmak, fazla doğum sayısı, uzun laktasyon dönemleri ve doğumlar arası sürenin kısa olması, menopoz dönemi gibi metabolik, hormonal ve fiziksel değişiklikler gibi faktörlerden dolayı kadınlarda kilo alımı daha sık olmaktadır.

Obezitenin etnik köken ile de ilişkisi vardır. 2008 yılında Kanada ve İsveç’te farklı göçmenlerle yapılan çalışmalarda sosyoekonomik faktörlerden bağımsız olarak etnik kökenin obezite gelişiminde belirleyici faktörlerden biri olduğu tespit edilmiştir [52]. Obezite her yaştaki beyaz erkeklerde siyahlara göre daha sık görülmektedir, ancak siyah kadınlarda ise tam tersi olarak beyazlara oranla daha siktir.

2.4.4. Fiziksel Aktivite

Gelişen teknoloji ile birlikte endüstrileşme ve şehirleşme ile yaşam biçiminin kolaylaşması fiziksel aktivitenin ve günlük harcanan enerjinin azalmasında sebep olmuştur. Beslenme alışkanlıklarının hızla değişmesi sonucunda da enerji alımının artması obeziteyi kaçınılmaz hale getirmiştir. Aşırı kalori tüketimi ve hareketsiz yaşam tarzı, obezite ve DM için bilinen risk faktörleridir [53]. Dünyadaki ölümlerin %6' sına fiziksel hareketsizlik yol açmaktadır. Dünyada ölümle ilişkili risk faktörleri arasında dördüncü sırada yer alan hareketsizlik, tüm nedenlere bağlı ölüm riskini %20-%30 artırmaktadır. Her yıl 3,2 milyon kişinin ölümünden sorumlu olmaktadır [54]. Gün içerisinde aynı iş yerinde, ayakta aktif olarak çalışan kişilerde obeziteye daha az rastlanırken, oturarak daha sedanter bir iş ortamında çalışan kişilerde obeziteye eğilim daha fazladır. Besin alım miktarı aynıyken obezite sıklığının farklı olması fiziksel aktivitenin kilo alımı üzerine etkisini gösterir.

Erkek ve kadınlarda yeterli ve orta düzeyde fiziksel aktivite yapan kişilerin oranı yaş arttıkça azalmaktadır. Altmışbeş yaş üzeri erkeklerin yüzde 81'i kadınların yüzde 88'i yeterli fiziksel aktivite yapmamaktadır. Erkeklerin ve kadınların yaklaşık yarısı televizyon veya bilgisayar başında günde dört saatten daha fazla zaman geçirmektedir [55]. Tüm coğrafik bölgelerden seçilen 7 pilot ilde 30 yaş üstü 15.468 bireyle yapılan "Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım" çalışmasında ise toplum genelinde kişilerin yalnızca %3,5'inin düzenli (haftada en az 3 gün ve 30 dakika orta şiddette) fiziksel aktivite yaptıkları tespit edilmiştir [56].

2.4.5. Beslenme Alışkanlıkları

Obezite prevalansındaki artışın başlıca diğer ikinci nedeni; beslenme alışkanlıklarının hızla değişmesi sonucunda enerji alımının artmasıdır. Fiziksel aktivitede azalma ve sağlıksız beslenmenin küresel hastalık yükünde en az %10 kadar paya sahip olduğu düşünülmektedir. Ayaküstü ve hızlı yeme alışkanlığı ve kafeterya diyet olarak adlandırılan sağlıksız, yüksek kalorili ve bol porsiyonlu hazır (fast- food) besinlerle, rafine karbonhidratlardan zengin, bitkisel liflerden fakir, aşırı yağlı, enerji-yoğun beslenme tarzı obeziteye yol açan en önemli faktörlerden birisidir. Şekerli

içecekler gibi belirli yiyecek gruplarının yaygın kullanımı obezite ile birlikteliği dikkat çekmektedir [37].

Anne sütü alımı obezite görülme sıklığını %12 kadar düşürmektedir. Anne sütü ile beslenen her 100 bebek için yaklaşık 3 obez vakanın nlendiğini bildiren çalışmalar vardır [57]. Anne sütü alma süresinin, tamamlayıcı besinlerin türü, miktarı ve ek gıdaya geçiş zamanının da obezite gelişimini etkilediği bildirilmektedir. Sağlıksız ve rafine gıdalardaki artışlar, aile olarak evde yemek yenilmesinin azalması, dış ortamlarda (okul, iş yeri vb.) besin değeri düşük yemeklerin tkutilmesi, diyet bilgisinin yetersiz olması, genetik ve psikolojik nedenler de kötü beslenmeye neden olmaktadır. Obezite bir kötü beslenme belirtisidir [58].

Gıda sanayisindeki gelişmeler sonucu şeker, yağ ve tuz kombinasyonları ile üretilen enerji ve kalori içeriği yüksek gıdaların nörokimyasal yolaklar ile bazı beyin merkezlerinde zevk ve koku uyarıları oluşturmaktadır. Ayrıca bu tür gıdalar zevkle ilişkili olarak dopamin reseptörlerini uyardıka reseptörlerin uyarılma eşiklerini yükseltmekte ve gıdanın tadına varabilmek için daha fazla tüketime yol açmaktadırlar. Spermarketlere ve bu tür gıdalara ulaşımı kolaylaştıran hem kentsel hem de kırsal alanların kentleşmesi, ulaşım gibi temel faktörler obezite prevalansını artırır [59].

Obezlerin büyük kısmında aşırı yeme ve/veya kötü beslenme görülmektedir. Obezite ğn sayısı üçten az ve düzensiz olanlarda daha fazladır. Sık ve az miktarda beslenme sonucu insülin salınımı, büyük miktarda ve geniş aralıklarla beslenenlerden farklıdır. Ayrıca kahvaltı yapılmaması, ana öğünler arasında sık sık atıştırma, kişinin aldığı toplam kalorisinin en az %25'inin akşam yemeği ile ertesini sabah kahvaltısı arası olması obezite riskini artıran diğer beslenme şekilleridir.

Orta ve aşırı düzeyde alkol tüketiminin kilo artışına sebep olabileceği düşünülmektedir, ancak kesinleşmemiştir. Sigarayı bırakma sonucu metabolik hızda azalma, lipoprotein lipaz etkinliğinde artma, sık atıştırma, besin tercihlerinin değişmesi ile enerji alımında artış olur. Genellikle kilo alımı kadınlarda daha fazla ve ortalama 4-5 kg kadar olmaktadır [60].

2.4.6. Psikolojik Faktörler

Psikolojik faktörler ve obezite arasında ilişki bulunmaktadır. Obez bireylerin yeme tutumlarında problemleri olup yaşam kalitesi ve özellikle fiziksel alan (zgven)

zayıflığı mevcuttur [61]. Kilo vermede davranış değişikliklerinin etkili olduğu bilinmektedir. Stres, depresyon, üzüntü ve anksiyete gibi durumların hipotalamik merkezler üzerine olan etkileri nedeniyle de iştahta değişiklikler yapması, ayrıca kötü uyumlu baş etme tepkisi ve gerilimden kurtulma yolu olarak aşırı yeme tutumu görülmektedir.

Bir zamanlar obezitede önemli belirleyiciler olduğu düşünülen psikolojik faktörlerin de büyük ölçüde yeme bozuklukları ile sınırlı olduğu düşünülmektedir. Araştırmacılar, tıkanırmasına yeme bozukluğunun obezite için önemli bir faktör olduğunu iddia etmektedir [62]. Tıkanırmasına yeme bozukluğu; psikolojik nedenli, çoğunlukla akşamları görülen kontrolsüz yeme ataklarının olmasıyla karakterizedir. Bu bozukluğa sahip hastalar, benzer süre ve koşullar atındayken normal kişilere göre daha fazla miktarda gıda tüketirler.

Uyku bozukluklarının da obezite ile ilişkisi mevcuttur. Wisconsin Uyku Kohort Çalışması'nda 1000'in üzerinde gönüllü kullanılmış ve daha kısa uyku sürelerinin (gece başına 8 saat yerine gece başına 5 saat) BKİ'den bağımsız olarak %15,5 daha düşük leptin seviyeleri ve %14,9 daha yüksek ghrelin düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur [63]. Bu durum kronik olarak kısalmış uyku süresinin iştahı artacağını ve aşırı besin tüketimi sonucu obeziteye yol açabileceğini göstermektedir.

2.4.7. Çevresel Faktörler (Sosyokültürel ve Sosyoekonomik Faktörler, İlaç Kullanımı)

Yaşanılan çevre (yerleşim yeri ve bölgesi), sosyal durum, gelir ve eğitim düzeyinin seviyesi, evlilik ve doğum sayısı, ilaç kullanımı, yaşam tarzı gibi etmenlerin obezite gelişimine katkıda bulunduğu ortaya konmuştur.

Sosyoekonomik düzey olarak gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerin hepsinde obezite sıklığında artış görülmektedir. Toplumların refah düzeyindeki yükselmeye birlikte gıdaların ilgi çekecek tarzda olması, çok iyi pazarlanması eskiye göre daha ucuz olması, süper marketlerin varlığı, telefon ve internetten alışveriş yapılması gibi sebeplerle tüketim artmıştır. Yüksek gelirli ülkelerde, artan porsiyon büyüklükleri, evden uzak gıda alımı ve atıştırma, bu değişikliklere eşlik eden yemek kalıpları aşırı beslenmeye sebe olmaktadır [59]. Gelir düzeyi düşük ve kalabalık olan ailelerin bireyleri dengesiz beslenmeye bağlı olarak kilo almaktadırlar. Az gelişmiş ya da

gelişmekte olan ülkelerde obezite, daha çok ekmek gibi karbonhidrattan zengin besinlerin fazla tüketimi ve düzensiz beslenme gibi nedenlerden dolayı ortaya çıkabilmektedir.

Çalışmalara göre obezite; evlilerde bekâr olanlara, ev hanımlarında çalışan kadınlara, eğitim düzeyi düşük olanlarda yüksek olanlara oranla daha fazla görülmektedir. Bireylerin %34,2'sinin evlendikten sonra kilo aldığı ve obez olduğu saptayan çalışmalar vardır. Evlilik sonrası kilo alımı olan kişilerin %50,2'sinde obezite olduğu saptanmıştır [64]. Evlilik süresi uzadıkça da obezite artmaktadır.

İlaçlar serotonerjik ve dopaminerjik aktivitede azalma, yağ asidlerinin beta oksidasyonunun bozulması, sempatik sinir sistemi aktivitesinin azalması, ağız kuruması ve kalorili içeceklerinin tüketiminin artmasına yol açan antikolinerjik yan etkiler, sedasyon ve enerji tüketiminin azalması, hipotalamusta leptin ve nöropeptid Y aktivitesinde değişiklik gibi etkileri sonucunda kilo alımında artışa sebep olabilirler. Obeziteye sebep olan ilaçlar Tablo 8'de gösterilmiştir [4, 65].

Tablo 8. Obeziteye sebep olan ilaçlar

Kardiyovasküler ilaçlar	Nörolojik tedaviler (Antikonvülzanlar ve Antiepileptikler)
<ul style="list-style-type: none">• Propranolol (Nonspesifik), Atenolol, Metoprolol• Nifedipine, Amlodipine, Felodipine	<ul style="list-style-type: none">• Karbamazepin• Gabapentin• Amitriptilin
Hormon preparatları ve Kortikosteroidler	Kemoterapötikler
<ul style="list-style-type: none">• Glukokortikoidler• Östrojenler• Progesteron• Oral kontraseptifler	<ul style="list-style-type: none">• Tamoksifen• Siklofosfamid• Metotreksat• 5-flourourasil• Aromataz inhibitörleri
Diyabet İlaçları	Psikiyatrik ilaçlar
<ul style="list-style-type: none">• İnsülinler• Sülfonilureler• Tiazolidinedionlar• Meglitinidler	<ul style="list-style-type: none">• Bazı trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, doksepin, imipramin)• Bazı atipik antipsikotikler (klozapin, olanzapin)• Bazı selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRIs) (ör. paroksetin)• Bazı monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOIs)• İzokarboksazid

2.5. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar ve Obezitenin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

Obeziteye, görülme sıklığı obezitenin şiddeti ve süresi ile doğru orantılı olarak artan bazı kardiyometabolik hastalıklar ve diğer sistemik ve psikososyal problemler eşlik edebilir. Bu hastalıkların obezite ile birlikteliği hem komplikasyon gelişme riskini artırır, hem de tedavinin düzenlenmesi sürecinde bir takım zorlukların yaşanmasına neden olur [4]. Dolayısıyla obezite sağlık giderlerinde, mortalite ve morbiditede önemli artışa yol açan küresel bir problemdir. Her ne kadar obezitenin kendisini bir hastalık olarak kabul etsek de aynı zamanda diğer kronik hastalıkların anahtar risk faktörlerinden birisidir [66]. Yaşam kalitesi, bir bireyin fiziksel ve zihinsel sağlığı, bağımsızlık derecesi, çevre ile sosyal ilişki ve diğer birçok faktörden etkilenir [67]. Obezlerde kiloya bağlı olarak gelişen tıbbi ve psikolojik komplikasyonlar yaşam kalitesi üzerine olumsuz bir etki yapmaktadır.

2.5.1. Metabolik Sendrom ve Prediyabet

Metabolik sendrom; gelecekte diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskini arttıran, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve visseral obezite gibi eş zamanlı metabolik anormalliklerin birarada bulunduğu bir disfonksiyonu tanımlar [68].

Tanımlamada en sık “ *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel-III (ATP-III)* ” kriterleri kullanılır. Bel çevresi, trigliserit, açlık kan şekeri, HDL kolesterol, kan basıncı değerlerinden oluşan bu kriterlerden en az üç tanesinin varlığı ile tanı konulmaktadır [4, 69]. Temel mekanizmasını oluşturan insülin direnci ile abdominal obezite arasında yakın ilişki vardır. İnsülin direnci ile başlayan metabolik disfonksiyon, metabolik sendrom ve prediyabete ilerler. Takiben tip 2 DM ve KVH gelişebilir. Açlık ve/veya tokluk kan şekerinin yüksekliği diyabetik sınırlar içinde olmayan değerler prediyabet olarak tanımlanır ve gelecekte diyabet gelişimi riskini ciddi oranda arttırır. Prediyabet tanımlamasında HbA1c değerinin %5,7-6,4 olması gerekir.

Bazı çalışmalar obezlerin bir kısmında herhangi bir kardiyometabolik bozukluk (hipertansiyon, dislipidemi, glukoz intoleransı, insülin direnci vb.)

izlenmediğini göstermiştir ve bu olguları “metabolik olarak sağlıklı obez” şeklinde tanımlamıştır. Bunlarda obeziteye bağlı mortalite artışının izlenmediği iddia edilmiştir, ancak henüz net bir sonuç yoktur. Dolayısıyla ile laboratuvar yöntemleri ile metabolik bir anormallik saptanmayan obezlerin de tıpkı metabolik sorunu olanlar kadar ciddi bir şekilde izlenmesi ve tedavisi gerekir.

Metabolik sendromun etiolojisi büyük ölçüde bilinmemektedir, ancak büyük olasılıkla diyet dâhil genetik, metabolik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimi temsil etmektedir [70]. Risk faktörleri arasında vücut ağırlığı, ileri yaş, genetik, menopozal dönem, sigara kullanımı, düşük gelir düzeyine sahip olmak, yüksek karbonhidratlı diyet ve fiziksel inaktivite sayılmaktadır. Metabolik sendrom görülme sıklığı kilo artışı ile doğru orantılı olarak artış gösterir. Obezite devam ettiği sürece kişiler; diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından yıllık aralıklarla mutlaka yapılması gereken değerlendirmeler Tablo 9’da gösterilmiştir [4].

Tablo 9. Fazla kilolu ve obezlerde risk faktörleri açısından yıllık taramada bakılanlar

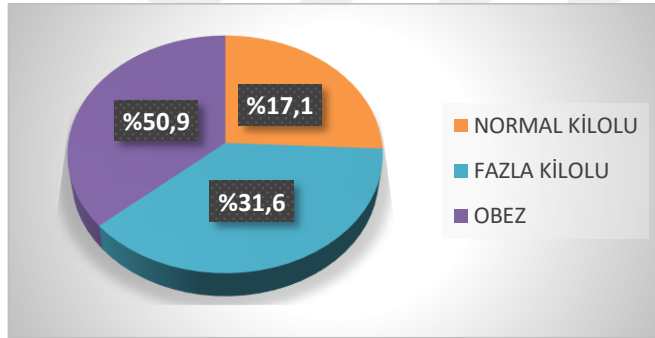
• Bel çevresi ölçümü
• Kan basıncı ölçümü
• Açlık kan şekeri (AKŞ)*
• Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c)*
• Lipid paneli
*Değerlendirmede AKŞ ≥ 200 mg/ dl ya da iki ölçümde ≥ 126 mg/ dl ise tip 2 DM tanısı konulur. AKŞ ve/ veya HbA1c, prediyabet ile uyumlu ise (sırasıyla 100-125 mg/ dl, % 5,7-6,4), diyabet açısından 2 saatlik, 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilir.

İnflamatuar sitokinler hem adipoz doku hem de kas da insülin direncine neden olduğu bilinmektedir [71]. Yaşam tarzı değişikliği ile yaklaşık %10’ luk bir vücut ağırlığı kaybı ile insülin direnci ve oksidatif stres belirteçlerinin olumlu yönde değiştiği ve diyabet riskinin azaldığı görülmüştür. Hareketsiz yaşam tarzı ile sağlık sonuçlarını inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır ve yetişkinlerde bu nedenle bazı kanser tipleri, diyabet, kardiyovasküler hastalıkları dâhil olmak üzere birçok hastalık ile artan risk ilişkisi saptanmıştır [72]. Metabolik Sendrom olgularında öncelikli

olarak altta yatan asıl sebebin (fiziksel inaktivite, düzensiz ve sağlıksız beslenme ve obezite gibi) yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya farmakolojik tedavi ile düzeltilmesi önerilir, buna rağmen kardiyovasküler risk faktörlerinde iyileşme olmazsa, bunların tedavisi eklenir.

2.5.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Obezitenin tip 2 DM ile çok yakın ilişkisi vardır. Obezitenin morbidite, sakatlık ve yaşam kalitesi açısından önemli sonuçları vardır ve diğer birçok sağlık problemleri gibi tip 2 DM geliştirme riski de obezlerde daha yüksektir [73]. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre fazla kiloluluk ve obezite, Avrupa'daki yetişkinlerde tip 2 DM vakalarının %80'inden sorumludur [74]. Tip 2 Diabetes Mellitus olan hastaların kilo dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir [75].



Şekil 2. Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında kilo dağılımı (%)

Obezitede serbest yağ asitlerinin yağ dokusundan salınımı artar ve karaciğer ve çizgili kaslarda lipidler depolanarak hepatik insülin direncine neden olur [76]. Karbonhidrat metabolizması bozulmasından uzun zaman önce insülin direnci ve hiperinsülinemi gelişir. İnsülin direncinin şiddetinin artmasının sonucu olarak pankreasın beta hücrelerinde fonksiyon bozukluğu oluşur. Bunu takiben karbonhidrat metabolizması bozulur ve prediyabet veya diyabet olarak sonuçlanır.

Tip 2 DM riski obezitenin derecesi, süresi ve abdominal obezite varlığı ile artmaktadır [74]. Kadınlarda 18, erkeklerde ise 20 yaşından sonra kilo artışı olması tip 2 DM riskini daha çok artırmaktadır. Obez olgularda kilo kaybının ve yaşam tarzı değişikliklerinin diyabet riskini azalttığı veya geciktirdiği bilinmektedir. Diyabetik

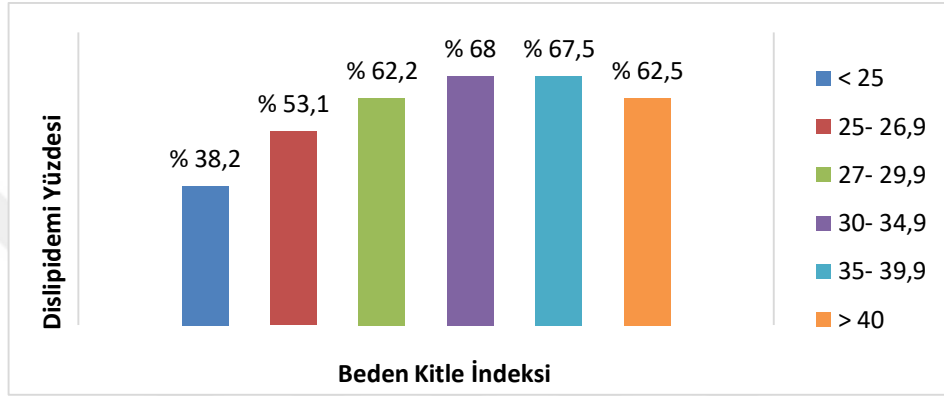
hastalarda kilo kaybı sayesinde, diyabet süresi kısa ise hastalığın remisyonu, süre kısa değilse glisemik iyileşme ve ilaç kullanılıyorsa anti-diyabetik ajan sayısında ve insülin dozunda azalma izlenebilir. Tedavideki en önemli yaklaşım, yaşam tarzı değişikliği ve fiziksel aktivitenin artırılması ile kilo kaybının sağlanmasıdır.

Obeziteye tip 2 DM' nin eşlik ettiği durumlarda diyabetin tedavisinde, anti-diyabetik ajanların vücut ağırlığı artışına neden olmaması ve kilo kaybı da sağlayabilmesi istenir. Kilo kaybı insülin direnci üzerine olumlu etki eder ve glisemik kontrol kolaylaşır. Diyabeti olan obez olgularda %5-15 ağırlık kaybı ile glisemik parametrelerde belirgin iyileşme görülmektedir. Tip 2 diyabeti olan obezlerde %10 kadar kilo kaybının hedeflenmesi önerilir [77]. Bu amaçla yaşam tarzı değişiklikleri açısından ısrarcı olunması hem kilo kontrolü hem de diyabetin tedavisi açısından gereklidir. Prediyabetik hastalarda metformin tedavisi verilmesinin; gestasyonel diyabet için yüksek riskli olan obezlerde veya yaşı 60'ın altında olup daha şiddetli obezitesi (BKİ >35 kg/m²) olan olgularda diyabeti önlemede daha etkin olduğu bildirilmiştir. Çoklu anti-diyabetik ajan kullanan hastalarda kilo kaybı ile ilaç sayısı azaltılabilmektedir ve hatta kısa süreli diyabet öyküsü olan olguların kilo vermesi sonucu diyabetin remisyona girme olasılığı da vardır. Tedavide antiobezite ajanlardan da yararlanılabilir. Vücut ağırlığı üzerine nötr etkisinden dolayı metformin, DPP-4 inhibitörleri ve alfa glukozidazlar ve kilo kaybı etkileri daha belirgin olan ajanlardan GLP-1 reseptör agonist ya da analogları ve SGLT-2 inhibitörleri kontrendikasyon yoksa tercih edilebilir. İnsülin salgılatıcı ajanlar (sülfonilüreler ve glinidler), tiyazolidinedionlar, insülin preparatları ve bu ajanların kombinasyonları obez olguların daha da fazla kilo almasına sebep olabileceği için tercih edilmemelidir. Diyabetik ve BKİ ≥ 35 kg/m² olan olgularda, eğer yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedaviye rağmen kilo ve diyabet kontrolü başarısız ise bariatrik cerrahi (BC) düşünülebilir.

2.5.3. Dislipidemi

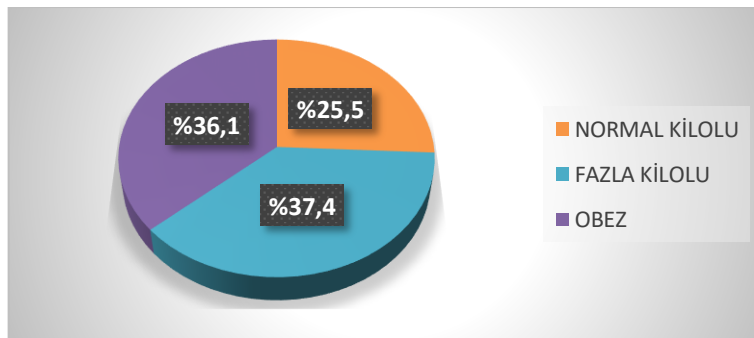
Obezitenin sık görülen komplikasyonlarından birisi de lipid metabolizmasındaki bozukluk olan dislipidemidir [75]. Obezitedeki hipertrigliseridemi sıklığındaki artış, insülin direncine bağlı hepatik TG yapımında ve yüksek karbonhidrat tüketimine bağlı hepatik VLDL yapımında artış olması ve

trigliseritten zengin lipoproteinlerin lipolizinde defekt nedeniyle olmaktadır. Viseral yağ dokuda lipolitik aktivitenin artışıyla portal sistemdeki serbest yağ asitleri artar ve karaciğere insülin girişinde azalma, yağ miktarında ise artışa neden olur. Obezlerdeki plazma lipoprotein profili genellikle TG, total kolesterol ve LDL kolesterol yüksek, HDL kolesterol düşük olarak saptanmaktadır. Dislipidemi obezite ile birlikte sık görülen metabolik bozukluklardan birisidir ve sıklığı BKİ ile doğru orantılı olarak artar [75] (Bkz. Şekil 3).



Şekil 3. Beden kitle indeksi (kg/m²) ile dislipidemi görülme yüzdesi (%) arası ilişki

Dislipidemisi olanların %25,5'i normal kilolu, %37,4'u fazla kilolu, %36,1'i obezdir (Bkz. Şekil 4) [75]. Bu nedenle on altı yaşından büyük, fazla kilolu/obez olan veya progresif kilo artışı görülen tüm bireylerin dislipidemi açısından TG, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol ve nonHDL kolesterol bakılarak taranması ve saptanmasa dahi obeziteleurinin devam ettiği sürece yıllık olarak takip edilmelidir.



Şekil 4. Dislipidemisi olanlarda kilo dağılımı (%)

Aterojenik dislipidemi KVH açısından ilk ortaya çıkan risk faktörüdür [78]. Kilo alan genç hastalarda dislipidemi sık görülmektedir. Obez kişilerde ortaya çıkan serum trigliserid, apolipoprotein B, LDL yüksekliği ve HDL kolesterol düzeyi düşüklüğünden oluşan aterojenik dislipidemi kardiyovasküler hastalıklar için değiştirilebilir risk faktörlerinden birisidir [66]. TG düzeyinin artmasından daha çok HDL düzeyinin düşmesi KVH riskini artırmada daha önemlidir ve erken dönemde etkin önlemler alındığında riskte azalma olur. Framingham çalışmasının sonuçlarına göre her 1 kg kadar kilo kaybının HDL seviyelerini yükseltirken, LDL seviyelerini azalttığı (%8) göstermiştir [79]. Yüksek TG (>150 mg/dL) ve LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol ve total kolesterol/HDL kolesterol oranının 5'ten büyük olması KVH riskinde artışı göstermektedir. Daha aterojenik olan LDL kolesterol mutlaka ölçülmeli ve tüm bireylerde, özellikle de KVH riski yüksek olan obezlerde düşürülmelidir.

Dislipidemisi olan fazla kilolu ve/veya obez hastalarda yaşam tarzı değişikliği ile en az %5-10 kilo kaybı sağlanmalıdır. Kaybedilen her 3 kg ile TG seviyesinde ortalama 15 mg/dL azalma, 5-8 kg ile LDL kolesterol seviyesinde yaklaşık 5 mg/dL azalma ve HDL kolesterolde 2-3 mg/dL artış olduğu tespit edilmiştir. Kilo kaybı <3 kg olduğunda ise düzelme daha az ve geçiktir. Yaşam tarzı değişikliği sonucunda lipid profilinde yeterli düzelmenin olmadığı hastalarda kontrendikasyon yoksa ve gerekliyse kilo kaybı sağlayan ilaçlar (Orlistat, Rimonabant, Lorkaserin, Fentermin/Topiramet (FEN/TPM), Naltrekson SR/Bupropion SR) da eklenmelidir. Bariatrik cerrahinin dislipidemi üzerine etkisine bakıldığında preoperatif prevalansı %40 olarak görülen dislipideminin, cerrahiden en az 2 yıl sonraki remisyon oranı %85 olarak raporlanmıştır.

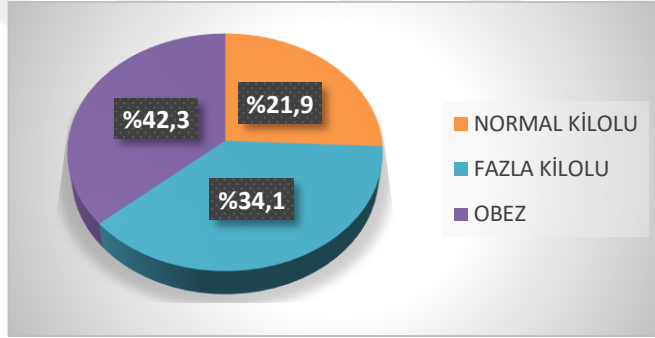
2.5.4. Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) ve Hipertansiyon

Obezitenin ateroskleroz, semptomatik koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon gelişimi üzerinde etkili olduğu ve KVH gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur [80].

Obezite ve aterosklerozis doğuştan ve kazanılmış inflamatuvar birer durum olarak değerlendirilmektedir. Dislipidemi hem ateroskleroz hem de obeziteye eşlik etmektedir ve LDL kolesterol ve serbest yağ asitleri inflamasyonu tetikler. İnflamasyon obezite, insülin direnci ve tip 2 DM ile ilişkili bir durum olup

aterosklerozu başlatır ve hızlandırır. Yağ dokusundan salınan adipositokinler ve inflamatuvar belirteçler insülin direnci, endotelial disfonksiyon, hiperkoagülabite ve sistemik inflamasyon oluşturarak aterosklerozise katkı yapmaktadır. Hs-CRP, IL-6 ve IL-18 gibi biyobelirteçlerin artışı obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar arasındaki ilişkiyi yansıtır ayrıca tedavinin takibini kolaylaştırır.

Dünya çapında yapılan bir meta analizde 302.296 katılımcının takiplerinde gelişen 18.000 KVH olgusu incelenmiş ve BKİ 5 birim arttığında KVH riskinin %29 oranında arttığı görülmüştür. Tansiyon ve lipid değerlerine göre yapılan düzeltmeler sonucunda ise bu artış %16 olarak belirlenmiştir. Bu çalışma obezitenin hem tansiyon ve lipid seviyelerine olumsuz etkisiyle hem de bunlardan bağımsız olarak KVH riskini önemli ölçüde artırdığı görülmüştür [81].

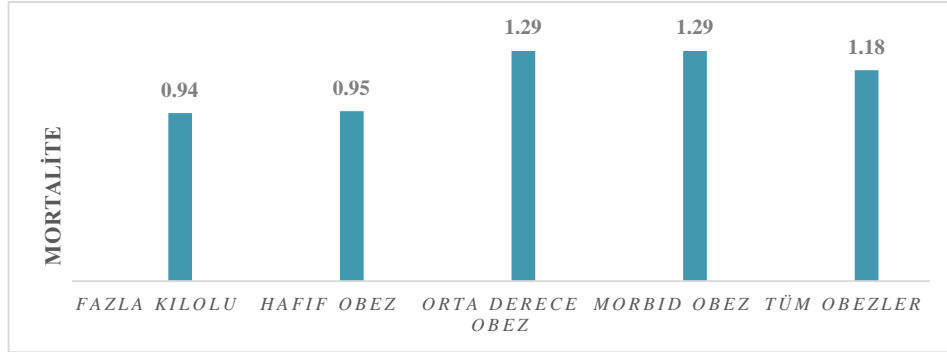


Şekil 5. Hipertansiyon hastalarında kilo dağılımı (%)

BKİ artışına ek olarak vücuttaki yağ dağılımı da önemlidir. “*Trandolapril Cardiac Evaluation*” (TRACE) çalışmasına göre bilinen koroner arter hastalığı olanlarda visceral yağ dokusundaki artışı kardiyovasküler sonuçların daha kötü olmasına sebep olduğu saptanmıştır [82]. Hipertansiyon hastalarında kilo dağılımı Şekil 5’te gösterilmektedir [75].

Framingham Kalp Çalışması sonuçlarına göre; obezitede diğer ek risk faktörlerine göre düzenleme sonrası BKİ’de her bir birim artış ile kalp yetmezliği gelişme riski kadınlarda %7, erkeklerde %5 arttığı görülmüştür [83]. Framingham Kalp Çalışması sonuçlarına göre obezite, atriyal fibrilasyon (AF) görülme olasılığını artmaktadır [84]. AF gelişimini kolaylaştıran en temel neden obezitenin sol atriyum boyutunu artırmasıdır. Bir meta analizde 2,88 milyon kişi incelenmiş ve 97 çalışma dâhil edilmiştir. Bu çalışmada mortalite oranları; fazla kilolularda 0,94 (%95 Güven Aralığı (GA); 0,91-0,96), tüm obezlerde 1,18 (%95 GA;1,12-1,25), hafif obezlerde

0,95 (%95 GA; 0,88-1,01) ve orta derecede ve morbid obez olanlarda ise 1,29 (%95 GA;1,18-1,41) bulunmuştur (Bkz. Şekil 6) [85].



Şekil 6. Obezite derecesi ile mortalite görülme oranları arasındaki ilişki

Obezite pulmoner emboli ve derin venlerde tromboz riskinde artışa sebep olmaktadır. Kilo alımı daha çok 18 yaşından sonra olan bireylerde ve BKİ>27 kg/m² olanlarda iskemik inme geçirme riski artmaktadır. Bir birimlik BKİ artışında iskemik inme oranında %4 ve hemorajik inme oranında ise %6'lık bir artış görülmüştür. Obezite KVH içi mortalite ile ilişkilidir. Obezlerde KVH açısından risk oluşturacak diğer patolojiler (DM, hipertansiyon, dislipidemi, vb.) ve KVH varlığı dikkatli araştırılmalı ve sıkı takip edilmelidir.

Kilo almak kan basıncının yükselmesine neden olur ve hipertansiyon sıklığı ve şiddeti artan BKİ ile ilişkilidir. Obezite kardiyak output, kan volumünde ve vazokonstriksiyon sonucu sistemik vasküler dirençte artışlarla birlikte hipertansiyon gelişimine neden olur. Serbest yağ asitleri artışı nedeniyle nitrik oksit kaynaklı vazodilatasyon azalırken vazokonstriksiyon artar. Bu artışta renin-angiotensin-aldosteron aktivitesindeki artışın, insülin direnci ve hiperinsülineminin, leptin-melanokortin yolağının, uyku-apne sendromunun eşlik etmesinin rolleri olduğu düşünülmektedir. İnsülin normalde vazodilatör etkiye sahiptir, ancak insülin direnci varsa sempatik sistem aktivasyonunda artış, böbreklerden su ve tuz reabsorpsiyonunda artış, endotel disfonksiyonu ve damarlarda musküler hipertrofi meydana gelir ve kan basıncı yükselir. Obez bireylerde HT nedeniyle sıklıkla sol ventrikül hipertrofisi gelişmektedir, ancak HT yokluğunda da obezitenin sol ventrikülün yapı ve fonksiyonunda anormalliklere neden olduğu görülmüştür.

Framingham Kalp Çalışmasında hipertansif erkeklerin %26'sının, kadınların ise %28'inin fazla kilolu veya obez olduğu saptanmıştır [86]. "National Health and

Nutrition Examination Survey” (NHANES-3) çalışmasında BKİ 25 kg/m² üzerinde olan kadınlarda 5-9,9 kg fazlalığın hipertansiyon gelişme riskini 1,7 kat, 25 kg ve üzerindeki fazlalığın ise 5,2 kat arttırdığı gösterilmiştir. On kg’lık bir ağırlık artışının sistolik kan basıncında 3 mm Hg, diyastolik kan basıncında ise 2,3 mm Hg artışa yol açtığı, bu durumun da koroner arter hastalığı (KAH) riskini % 12, inme riskini ise %24 arttırdığı bildirilmiştir. NHANES-3 çalışmasında hipertansiyon sıklığı, BKİ<25 kg/m² olan erkek ve kadınlarda %15’ler civarında iken BKİ>30 kg/m² olan kadınlarda bu sıklığın %38’e erkeklerde ise %42’ye kadar yükseldiği bulunmuştur [87].

Kilo vermenin kan basıncını (KB) ciddi düşürücü etkisi ile HT önlenebilir ya da hastalık kontrol altına alınabilir, ilaç dozları azaltılabilir hatta tamamen kesilebilir. Bir meta analizde diyet uygulamaları sonucunda sistolik KB’nda ortalama 6,3 mm Hg, diyastolik KB’nda ise ortalama 3,4 mm Hg düşüş görülmüştür [88].

Obez hipertansiflerde ilk sırada ACE inhibitörlerinin, ARB’lerin ve kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılmaktadır. Diüretikler ve beta blokerler glukoz intoleransı yapıcı metabolik olumsuz etkilere sahiptir ve ayrıca beta blokerler obeziteye meylettirici etkileri nedeniyle tercih edilmez. Beta bloker kullanmak gerekirse bu grup içinden karvedilol veya nebivolol tercih edilmektedir.

2.5.5. Solunum Sistemi Hastalıkları (Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS), Astım, Reaktif Hava Yolu Hastalıkları)

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, uyku sırasında hipoksi/reoksijenizasyon ile sonuçlanan tekrarlayıcı nitelikte parsiyel ya da tam üst solunum yolu obstrüksiyonları ile karakterize bir durumdur ve obeziteyle ilişkili solunum sistemi sorunlarındaki en önemli ve değiştirilebilir risk faktörüdür. OSAS, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar, insülin direnci ve diyabet gelişim riskinde artış ile ilişkilidir. Uyku apnesinde erkek cinsiyet ve obezite başlıca risk faktörleridir [89].

Obezlerde; diyafram basıncının artması sonucu akciğer rezidüel volüm artışı, ventilasyon- perfüzyon bozuklukları, göğüs duvarı empedansı ve bronkospazmın artışı, akciğer kompliyansının ve solunum kaslarının dayanıklılığının azalması gibi akciğer fonksiyon anormallikleri görülebilir. Ayrıca OSAS, leptin düzeyinin azalıp ghrelinin artmasına ve böylece açlık hissi ve kilo artışına neden olmaktadır. Obezite OSAS’a, OSAS obeziteye neden olarak tehlikeli bir kısır döngü ile birbiriyile

bağlantılıdır. BKİ'nin $>29 \text{ kg/m}^2$ olması OSAS riskini 10 kat artırmaktadır. Obezite ve diyabeti olan hastalarda OSAS prevalansı daha da fazladır. OSAS için riskli kişilerin tespit edilmesi ve oluşabilecek komplikasyonlar açısından takibi gerekir [89]. Kilonun %10 artış olması, apne/hipopne indeksinde (AHI)'de %30' luk bir artışa neden olmakta, kilonun % 10-15 oranında azalması, AHI'yi %50 oranında azaltmadır. Bu yüzden, obez olan tüm uyku apne hastalarında tedaviye kilo verme programlarının eklenmelidir.

Obezite, astımın sıklığında, ciddiyetinde ve tedaviye yanıtızlığında artış ile ilişkilidir. Astım gelişme riski BKİ yüksek olan kişilerde atılmıştır. Değişen beslenme şekli ve artan obezite prevalansı ile birlikte astımın görülme sıklığı da artmaktadır. Obezite ve astım arasındaki ilişkinin sebebi tam anlamıyla açık olmasa da obezitenin akciğerler üzerindeki mekanik etkisi, immün sistem ve inflamatuvar cevap üzerindeki etkisi ve hormonal değişime yol açması olası faktörler olarak düşünülmektedir [90]. Obezite inflamatuvar ve noninflamatuvar yollarla (mekanik, hormonal, Beta 2-adrenerjik reseptör, D vitamini, leptin, protein kinaz C-alfa ve atopik olmayan mekanizmalarla vb.) patofizyolojiyi etkileyerek kronik inflamatuvar bir hastalık olan astım ve reaktif hava yolu hastalıklarını tetikleyebilir. Fazla kilolu veya obez bütün hastalar, astım ve reaktif hava yolu hastalığı yönünden değerlendirilmelidir.

2.5.6. Gastrointestinal Sistem ve Karaciğer Hastalıkları (Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH), Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı, Kolelityazis, Pankreatit)

2.5.6.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)

Gelişiminde genetik ve bazı metabolik bozuklukların yer aldığı NAYKH obezlerde siktir ve kronik karaciğer hastalığının en yaygın formudur. NAYKH'nın patogenezinde viseral yağ dokudan salınan serbest yağ asitlerinin portal sistemle karaciğere gelmesi ve yağ hücrelerinden salınan sitokinler nedeniyle insülin direncinin artması rol oynamaktadır. Trigliseritlerin hepatositlerde birikmesi sonucunda gelişen yağlanma ilerleyerek B lenfositler ve diğer immünolojik hücrelerden salınan inflamatuvar sitokinler ve immünmodülatörler sonucu hepatosit nekrozuna sebep

olabilirler [91]. Zamanla karaciğerde fibrozisi ve siroza, hatta hepatosellüler karsinom ve karaciğer yetmezliğine sebep olabilirler. NAYKH kardiyovasküler hastalığın ve diyabetin gelişimi için, obezite ise NAYKH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Obezite, insülin direnci ve inflamasyonun arttığı bir durumdur ve zaman içinde NAYKH gelişmesine sebep olurlar.

Obezite ve NAYKH arasındaki ilişkiyle ilgili toplam 381.655 hasta içeren 21 çalışmanın (13 prospektif, 8 retrospektif) dahil edildiği bir meta analizde obez kişilerde NAYKH gelişime riskinin 3,5 kat fazla olduğu ve obezite düzeyi arttıkça NAYKH riskinin arttığı saptanmıştır [92]. Kilo verilmesi sonucu ile karaciğer yağlanmasında azalma ve hastalığın seyrinde belirgin düzelme sağlanabilmektedir.

2.5.6.2. Kolelityazis ve pankreatit

Obezitenin sindirim sistemiyle ilgili problemlerde ilk sırada kolelityazis gelmektedir. Artan kolesterol sentezi ve sekresyonu safra kesesinde taş oluşumu riskine neden olmaktadır. Özellikle kadınlarda, morbid obezlerde daha belirgin olmakla birlikte, hızlı kilo kaybı da taş gelişimine neden olmaktadır. Kilo verme hızının azaltılması, diyetteki yağ içeriğinin artırılması ve ursodeoksikolik asit tedavisinin eklenmesi safra kesesi taşı oluşumunu önlemede etkilidir [93]. Bir çalışmada ise BKİ 45 kg/m² ve üstü olan kişilerin kolelityazis riski BKİ 25 kg/m² olanlardan 7 kat yüksek bulunmuştur.

Hipertrigliseridemi ve buna bağlı pankreatit obezlerde daha fazla görülmektedir. Beden kitle indeksi >30 kg/m² olması veya BKİ' den bağımsız olarak abdominal obezitenin var olması sonucu, sitokinler ve adipokinlerin etkileriyle inflamasyona ve artmış intrapancreatik yağ dokusu sonucu olarak pankreatit riskinde artışa neden olmaktadır. Vücut ağırlığı artışı ve abdominal yağlanma gastrointestinal morbidite ile doğrudan ilişkilidir [94]. Diyabet tedavisinde kullanılan gliburid ve inkretin bazlı ilaçlar (glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri veya dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri) ve obezite tedavisinde kullanılan orlistat ile ilgili pankreatit vakaları saptanmıştır. Bu ilaçların kullanımı sırasında obez hastalar, tipik pankreatit belirtileri (karın ağrısı veya gastrointestinal rahatsızlık) açısından yakın takip edilmelidir.

2.5.6.3. Gastroözofajiyal reflü hastalığı (GÖRH)

GÖRH, mide içeriğinin özofagusa geri kaçışının hastayı rahatsız eden semptomlara (retrosternal yanma, regurjitasyon vb.) ve/veya komplikasyonlara yol açtığı durum olarak tanımlanır. Artmış intragastrik basınç, özofagus sfinkter fonksiyonunun bozulması, artmış hiatal herni riski gibi birçok sebep sonucu obezlerde GÖRH daha fazla ortaya çıkmaktadır [95]. Ayrıca obezitenin mekanik ve proinflatuar sitokin salınımı etkileri sonucu; eroziv özofajit, Barret özofagusu, özofagus ve mide adenokarsinomu gibi reflü ile ilişkili komplikasyonlarla ilgisi vardır. Abdominal obezitenin BKİ'ne göre bu komplikasyonlarla daha yakın ilişkili olduğu saptanmıştır. Obezler GÖRH açısından takip edilmelidir ve belirtileri olan hastalarda medikal tedavi ile hastaların şikâyeti kontrol altına alınamazsa endoskopik değerlendirme yapılmalıdır.

2.5.7. Reprodüktif Sistem Hastalıkları (Polikistik Over Sendromu (PKOS), Erkek İnfertilitesi (Hipogonadotropik Hipogonadizm), Kadın İnfertilitesi)

Obezitenin hormonal dengeleri değiştirmesi ilişkili olarak adet düzensizlikleri, PKOS, infertilite, hirsutizm, libido ve potens azalması gibi sorunlar görülmektedir. Obezitede artmış olan yağ dokusundaki depolanmış olan serbest östrojen ve testosteron salgılanmasında artış meydana gelir. Abdominal obezitesi olan kadınlarda ise hiperinsülinemi nedeniyle overlerden androjen üretimi doğrudan artar.

3029 subfertil kadın hastanın bulunduğu bir çalışmada BKİ 29 kg/m² olanlarda BKİ'deki her 1 kg/m²'lik artış sonrasında gebelik ihtimalinin yaklaşık %4 oranında azaldığı görülmüştür [96]. Obez kadınların gebe kalma oranı, gebeliğin devamlılığı ve sağlıklı doğum oranları daha düşüktür. Bir meta analiz BKİ \geq 25 kg/m² kadınlarda düşük yapma riskinde önemli bir artış olduğunu göstermiştir [97].

Kadınlarda androjen fazlalığının en sık nedeni olan PKOS, ovülasyon olmayışı ve overlerde çok sayıda kistlerle karakterizedir. PKOS'lu kadınlardaki obezite sıklığı (%30–75) normal kilolu kadınlardan daha fazladır. Bu kadınların üreme ve metabolik sorunlarla karşılaşma olasılığı daha yüksektir. PKOS'lu hastalarda BKİ'den bağımsız olarak artmış visseral adiposite ve abdominal obezitenin insülin direnci, dislipidemi, oligoamenore, hiperandrojenemi, hirsutizm, anovulasyon, infertilite ve gebelik

komplasyonlarıyla ilgili olduğu gösterilmiştir ve %5-15'lik kilo kaybının bu komplasyonlarda düzelme sağlayacağı grlmştir.

Yaşam tarzı değişiklikleri ve beslenme tedavisi fazla kilolu ya da obez PKOS'lu hastalarda en önemli tedavidir. Fazla kilolu veya obez PKOS'u olan kadınlarda orlistat, metformin ya da GLP-1R agonistlerinin kullanımı, kilo kaybı sağlamada ve PKOS bulgularını düzeltmede ve ovülasyon sağlamada etkindirler [98]. Seçilmiş olgularda ise laparoskopik gastrik bypass cerrahisi ile semptomlarda ve ovulasyonda düzelme sağlanabilir [99].

Hipogonadizm ile obezite arasındaki ilişki iki yönlüdür. Obezite, erkek hipogonadizminin en sık nedeni olarak kabul edilir [100]. Erkeklerde obezite nedeniyle insülin direncine bağlı olarak seks hormonu bağlayıcı globülin azalması ve yağ dokusundan salınan inflamatuvar sitokinler sonucu testesteron düzeyleri düşer. Ayrıca yağ dokusunda artmış aromataz etkisi ile androjenden östrojene dönüşümle östrojen düzeyi artar ve negatif feedback ile LH salınımı baskılanarak testesteron salınımı azalır. Obezitede artan leptin düzeyi de gonadotropinlerin salınımını bozar. Tüm bu değişiklikler sonucunda hipogonadotropik hipogonadizm gelişmektedir. Hipogonadizm hastalarında ise azalan testesteron yağ dokusunun artışını ve kas dokusunun azalmasını kolaylaştırırken testesteron replasmanı sonrasında yağ kitlesi, bel çevresi azalmakta ve kas kitlesi ise artmaktadır. Diyet, egzersiz veya BC ile kilo kaybı sonrasında testesteron düzeyi artmaktadır. Erkek infertilitesinde obezite varlığı incelenmelidir.

2.5.8. Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları (Osteoartrit, Karpal Tünel Sendromu, Osteoporoz)

Obezitenin kemik mineral yoğunluğu, kemik kitlesi ve gücü üzerinde olumlu etkileri olduğu için osteoporoz gelişme riskini azalttığını gösteren ar. Artmış vücut ağırlığı; diz (en sık), kalça, omurga gibi ağırlık taşıyan eklemlerin üzerindeki yükün artmasına bağlı olarak oluşan travmaya sekonder kıkırdak yapının dejenerasyonu osteoartrite sebep olur. Yük taşımayan el eklemi gibi eklemlerde de osteoartrit obezlerde daha sık görülmektedir. Obezitenin osteoartrit üzerine etkisinin biyomekanik strese ek olarak, genetik, metabolik ve inflamatuvar faktörlerin karmaşık etkileşimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Obezite, kadınlarda bel ağrısı ve diz

osteoartritinin (OA) gelişiminde veya ilerlemesinde etkili olmaktadır [101]. Obezlerde karpal tünel sendromu (median sinir nöropatisi) sıklığı da artmıştır [102].

2.5.9. Psikolojik Bozukluklar

Kişilerde obezite gelişimiyle psikolojik bozukluklarda artış olmaktadır ve bu durum kişinin topluma uyumunu ve tedaviye yanıtını olumsuz etkilemektedir. Depresyon, bulimia, uyku bozuklukları, hatalı diyet yan etkileri, artmış kötü alışkanlık eğilimi, gece yeme sendromu ve dış görünüş algısına bağlı ruhsal bozukluklar obezitede sık görülmektedir. Kronik psikososyal stresin etkilerine özellikle dikkat ederek, kronik strese maruz kalmanın obezite gelişiminde rol oynayabilmektedir [103].

Obezite hipotalamus- hipofiz- adrenal aksın düzensizliği ile ilişkilidir [104] ve bu faktörler depresyon patogeneğinde de rol oynamaktadır. Obezlerde görülen bu psikososyal bozukluklar zayıflığın güzellik ölçütü olarak görüldüğü toplumlarda sosyal baskı ve dışlanmaya, vücut memnuniyetsizliğine, benlik saygısı azalmasına sonucunda meydana gelir. Benlik saygısının azalması obez bireylerin disforik ve depresif olmalarına sebep olur [105]. Tüm bu olumsuzluklar ve isteklendirme kaybı sonucunda bir kısır döngü oluşur ve fiziksel aktivitenin de azalmasıyla obezite sorunu büyümektedir. Birçok çalışmada obezite ve depresyon arasında güçlü ve çift yönlü ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak, anksiyete bozuklukları ve diğer psikiyatrik durumlar için net bir ilişki henüz açıklanamamıştır [106]. Depresyondaki erişkinlerin %43'ü obezdir. Obez kadınlarda depresyon ve intihar eğilimi erkeklere göre daha fazla olması cinsiyet farkını göstermektedir

Fazla kilolu ve obez hastalar depresyon açısından, depresyonu olan tüm hastalar da obezite yönünden değerlendirilmeli ve yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir. Depresyonun eşlik ettiği obezitede ne kadar kilo verildiğinde depresyonun iyileştirilebileceği bilinmemektedir. Etkin tedavi için hekimin bilgi, deneyim, ilgi ve özveriyle döngüyü kırması gerekmektedir.

2.5.10. Gebelik

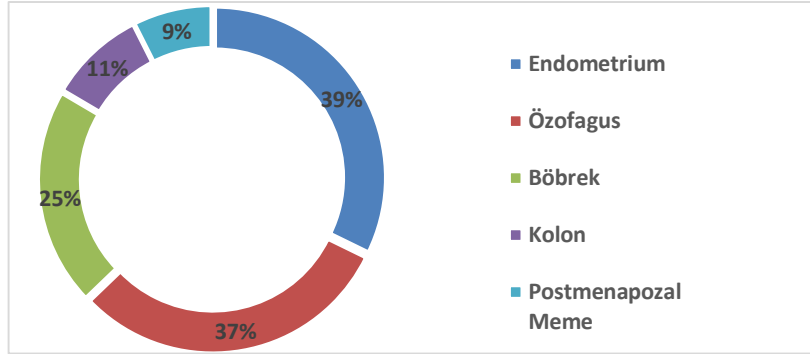
Fazla kilolu ve obez kadınlar, normal gebelik sırasındaki metabolik değişiklikler nedeniyle, özellikle insülin duyarlılığında % 60'lık bir düşüş, gebelikte metabolik disregülasyon; yani gestasyonel diyabet, preeklampsi ve fetal büyüme gibi riskler altındadır [107]. Temel mekanizması insülin direncindeki artış ve insülin salınımdaki bozukluk olan gestasyonel diyabet obezitenin sıklığı normal kilolu gebelerde %2,8 iken obez gebelerde %10,6'dır. Obezite aynı zamanda gebelik komplikasyonları ve komplike neonatal sonuçlar ile de ilişkilidir, bu nedenle aşırı enerji alımı gelişmekte olan fetüs için en uygun değildir [108]. Tedavisinde enerji kısıtlaması ve egzersiz önerilmektedir. Özellikle annede abdominal obezitenin olması, bağımsız bir risk etkenidir. Obezlerde abortus, konjenital malformasyon, fetal makrosomi, sezaryen, omuz distosisi ve buna bağlı müdahaleli doğumlar daha sık gerçekleşmektedir. Doğum sonrasında ise febril morbidite, tromboemboli gelişme riski, yara yerinde geç iyileşme ve enfeksiyon obezlerde daha fazladır bu nedenle erken mobilize olmaları önerilmektedir [109]. Piyelonefrit, üretrit ve sistit gibi üriner sistem enfeksiyonları da obezlerde normal kilolu gebelere göre daha fazla görülmektedir.

2.5.11. Kanser

Kanser ile obezite arasındaki ilişkinin mekanizması multifaktöriyeldir. Obezitede artan insülinin IGF-1 yolağını harekete geçirerek kanser hücrelerini artırması, obeziteye bağlı gelişen hipoksi, genetik yatkınlık, yağ dokusu kaynaklı adipositokinler ve inflamasyon artışının kanser etyopatogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Kolon, prostat ve meme kanseri leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon varken, adiponektin düzeyleri ile endometriyal, meme, kolon ve prostat kanseri arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur.

Avrupa Birliği'nde obezite ve kanser ilişkisini inceleyen Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı (IARC) 2002 yılında yaptığı bir çalışmada obezite ile birçok tip kanser arasında ilişki olduğunu belirtmiştir. Bunlardan kolon, meme (menopoz sonrası kadınlarda), endometriyum, böbrek, özofagus (adenokarsinom) kanserleri için kilo

alımından kaçınmanın kanser önleyici etkisine dair kanıtlar olduğunu belirtmişlerdir [110]. Obeziteyle ilişkili en sık görülen kanser tipleri Şekil 7’de gösterilmiştir [111].



Şekil 7. Obezite ile ilişkili kanser tiplerinin görülme yüzdeleri

Obezite erkeklerde safra kesesi, kolon, rektum ve prostat kanseri; kadınlarda ise safra kesesi, over, serviks, endometrium ve meme kanseri görülme riskini artırmaktadır[111]. Kanser riski, kadınlarda, fazla kilolularda %8, BKİ’i 30-34,9 kg/m² olanlarda %18, 35-39,9 kg/m² olanlarda %32, ≥ 40 kg/m² olanlarda ise %62 arttığı bulunmuştur. Erkeklerde ise kanser riski BKİ’i 30-34,9 kg/m² olanlarda %9, 35-39,9 kg/m² olanlarda %20, ≥ 40 kg/m² olanlarda ise %52 artmıştır [111]. Mortalite riski BKİ 22,5-25 kg/m² olanlarda en düşük bulunurken her 5 kg/m²’lik artış halinde ölümlerde ise %10’luk artış gözlenmiştir [112]. Obez hastalar, kanser riski yönünden takip edilmeli ve kilo vermeleri yönünden desteklenmelidirler.

2.6. Fazla Kilolu ve Obez Bireylerin Değerlendirilmesi ve Takibi

Obezite her yaştaki bireyi etkileyen ve yaşam kalitesini düşüren küresel tehdittir. Obeziteyle mücadeleye bir halk sağlığı girişimi olarak yaklaşmak gerekmektedir. Aslında her obezin geçmişte uzun süre fazla kilolu olduğunu unutmamak gerekir. Obeziteyle mücadele bu evredeyken başlamalıdır. Çoğu popülasyonda fazla kilolu veya obezite değerlendirmesine BKİ ≥ 25 kg/m² olduğunda başlanması önerilmektedir [113]. Kilo kontrolünün gerekli olduğu olgular Tablo 10’da belirtilmiştir [4].

Tablo 10. Kilo kontrolünün gerektiği durumlar

• BKİ \geq 25 kg/m ² olup ilave kardiyovasküler risk faktörleri (prediyabet, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi vb.) veya obezite ilişkili komorbid durumları (obstruktif uyku apnesi, osteoartrit vb.) olmayan kişiler
• BKİ \geq 25 kg/m ² olup ilave kardiyovasküler hastalık riski ya da obezite ilişkili komorbid durumları olan kişiler
• BKİ \geq 30 kg/m ² olan tüm kişiler

2.6.1. Anamnez Alma

Bir obezite hastası değerlendirilirken kişinin alışkanlıkları, yaşadığı sosyal çevre, obezite öyküsü, önceki zayıflama girişimleri, etiyopatogeneizde yer alan faktörler ve eşlik eden komorbid hastalıklar, tedaviden beklentisi ve uyumu vb. olarak ele alınmalıdır.

2.6.2. Fizik Muayene, Laboratuvar Tetkikleri ve Yardımcı Yöntemler, Motivasyon ve Duygu-Durum Değerlendirmesi

Obez hastaların ideal şekilde değerlendirilebilmesi ve fizik muayenelerinin yapılabilmesi için uygun ortam ve koşullar sağlanmalıdır. Hastaların değerlendirilmesi uyku apnesi monitörleri olan, psikolojik olarak değerlendirilebilen, hormonal ve moleküler genetik laboratuvarlarına sahip kliniklerde yapılmalıdır. Hastanın obezitesine ilişkin kapsamlı bir öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirilmesi yapılmalıdır [73]. Her obez hastada obezite ile ilişkili kan tetkikleri (açlık kan glukozu, HbA1c, açlık lipid profili, karaciğer enzimleri, renal fonksiyon testleri (kreatinin, kan üre azotu), ürik asit, TSH) ile genel laboratuvar testlerinin (hemogram, tam idrar analizi) çalışılması önerilir. Gerektiğinde ise hastalara glukoz tolerans testi, batın ultrasonografisi, deksametazon supresyon testi veya 24 saatlik idrar kortizolu veya gece 23:00 tükrük kortizolu, prolaktin, estradiol, FSH, LH, gebelik testleri, androjenler, apolipoprotein B ve/veya lipoprotein partikül sayısı, kranial BT veya MRG, istirahat elektrokardiyogramı (EKG), kardiyak stres testleri, ekokardiyogram

gibi ek tetkik ve değerlendirmeler yapılabilir. Ancak kilo fazlalığı ve obezitesi olan hastalarda insülin direnci ölçümünün tanı, tedavi planı ve takip açısından herhangi bir klinik anlamı ve yararı yoktur. Hasta motivasyonu ve tedaviye uyumu kilo kontrol programlarının en önemli unsuru olduğu için görsel ölçek ya da bazı yönlendirmeli sorular kullanılarak sorgulanmalıdır.

2.6.3. Obezite Tedavisinde Hedefler ve Hastaların Takibi

Kilo fazlalığı ve obezitenin tedavisinde hedefleri doğru tespit etmek gereklidir [113]. Obezite tedavi programına alınan hastalarda kontrolsüz kilo kaybı gelişmesi veya tamamen normal kiloya gelmeleri gibi hedefler belirlemek doğru değildir. Başka bir risk faktörü olmayan sadece fazla kilosu olan kişilerde amaç kilo alımının durdurarak obeziteye dönüşümün engellenmesidir. Ek risk faktörleri olan fazla kilolu ve obez kişilerde ise kilo kaybı sağlanmalıdır. Obezite tedavisinde risk faktörlerinde klinik olarak anlamlı bir azalma sağlayabilmek için en az %3-5 düzeyinde kilo kaybı olmalı ve bu kayıp uzun süre boyunca muhafaza edilmelidir. Tıbbi tedavi ile 3 aylık bir program sonrası elde edilen kilo kaybı <%5 ise yetersiz, %5-10 ise başarılı, %10-15 ise çok başarılı, %15'in üzerindeyse mükemmel yanıt olarak kabul edilir [4]. Günümüzde kullanılan tıbbi tedaviler ile genellikle %10'dan daha az kilo kaybı sağlanabilmektedir.

Kısa sürede hızla verilen ağırlık miktarı ile değil, kaybedilen ağırlığın uzun sürede muhafaza edilmesiyle tedavi başarısı ölçülmektedir. Takip ve tedavi programına alınan hastalar ilk 2 ay 15 günde bir, takip eden 3 ay içinde ayda bir, uzun dönemde ise en çok 3 ay aralarla kontrollere çağırılmalıdır.

2.7. Obezite Tedavisi

Obezite tedavisi, hayat boyu süren multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Bunun için hasta ve hekim iş birliği çok önemlidir. Tedavi iyi klinik bakım ve kanıt dayalı müdahalelere, gerçekçi hedeflere ve yaşam boyu bu multidisipliner yönetime odaklanmalıdır [73]. Tedavide amaç sadece kilo vermek değil, verilen kiloyu korumak, obeziteye ilişkin morbidite ve mortalite risklerini azaltmak, hastaya yeterli

ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini yükseltmek ve yaşam biçimini kalıcı olarak değiştirmek olmalıdır.

2.7.1. Tıbbi Beslenme (Diyet) Tedavisi

Tıbbi beslenme tedavisi kilo vermenin en önemli unsurunu oluşturmaktadır. Yaşa ve cinsiyete göre belirlenen kalori gereksiniminden daha düşük kaloriyi içeren bir diyet programı uygulanmaktadır. Enerji alımındaki azalma; obezitenin diyet tedavisinde ele alınması gereken birincil faktördür [114]. Tıbbi beslenme tedavisinde, kilo verme sırasında kas dokusu gibi yağsız dokuların yerine yağ dokusunun kaybedilmesi temel hedeftir. Kişilerin günlük alması gereken enerjisinden yaklaşık 500-1000 kcal'lık bir azaltma ile haftada 0,5-1,0 kg ağırlık kaybı sağlanmalıdır. Önemli olan, önerilen enerjinin bazal metabolizma hızının altında olmaması gerekliliği ve ağırlık kaybının uzun vadeli olmasıdır [115]. Erkekler için 1200-1600 kcal/ gün, kadınlar için 1000-1200 kcal/ gün enerji içeren diyet programları yeterlidir. Günlük alınan kalorinin %55- 60'ı karbonhidratlardan, %25-30'u yağlardan (doymuş yağ oranı %10'un altında olmalı), %12-15'i (tercihen hayvansal) proteinlerden karşılanmalıdır. Günlük tuz kullanımı 5-6 gramı geçmemelidir. Günlük en az 2 litre sıvı (1-1, 5 litresi su) tüketilmelidir. Günlük 4-6 öğün olarak ve öğünler arasındaki süre 3-4 saati geçmeyen programlar yapılmalıdır.

2.7.2. Fiziksel Aktivite Artışı ve Egzersiz Tedavisi

Fiziksel aktivitenin artırılması ve düzenli hale gelmesi obezitenin tedavisinde ve kilonun korunmasında çok önemli bir yere sahiptir. Gündelik hayatta yetişkinlere, haftada 150 ile 300 dakika orta şiddette veya haftada 75 ile 150 dakika ağır şiddette aerobik fiziksel aktivite önerilmektedir [116]. Egzersizin tipi, süresi, sıklığı ve yoğunluğuna kişinin yaşı, cinsiyeti, kondüsyon seviyesi, tercihleri, yaşam koşulları ve ihtiyaçları göz önüne alınarak bireysel olarak karar verilmelidir.

4558 premenopozal kadının iki yılda ortalama %5 zayıflamasının ardından yapılan bir kilo koruma araştırmasında günlük fiziksel aktivitesini 30 dakika arttıranların arttırmayanlara göre ortalama 3,26 kg daha az kilo geri aldığı görülmüştür

[117]. Bariatrik cerrahi sonrası takiplerde fizik aktivitesini arttıranların, minimal fiziksel aktivitede bulunanlara göre 3,6 kg daha fazla kilo verdikleri gösterilmiştir [118].

2.7.3. Psikolojik Destek ve Davranış Tedavisi

Obezite tedavisinin çok yönlü bir yaklaşım ile bilişsel davranışçı terapi (BDT) yapılması gerekmektedir. BDT, fazla kilolu ve/veya obezitenin yaygın olduğu bir popülasyonda kilo kaybı için uygun bir tedavi yöntemidir [119]. BDT'ye en uygun hastalar erişkin, BKİ 30 ile 50 kg/m² arasında olan, kilo verme isteği olan ve tedaviye uyumu bozacak başka bir psikiyatrik hastalığı olmayan kişilerdir. Terapide amaç hastanın yeme ve egzersiz davranışında değişim (temel amaçlar) , gerçekçi bir vücut ağırlığı hedefi belirleme, kendi kendisini izleme, dürtülerini kontrol etme, gereksiz yeme davranışının başka davranışlarla değiştirme becerisi kazandırmaktır. Bu tedaviden 6 ay sonra bakıldığında kişilerin yaşam kalitesinde artış olduğu görülmüştür [120].

2.7.4. Farmakolojik Tedavi

Obezitenin temel tedavisi yaşam tarzı değişikliği ve diyetdir, ancak hedeflenen kilo kaybı sağlanamazsa hastalara ilaç tedavisi düşünülebilmektedir. BKİ ≥ 30 kg/m² olan ve BKİ 27-29,9 kg/m² olup, komorbiditeleri (tip 2 DM, KVH, dislipidemi vb.) olan hastalarda diğer tedavilere rağmen kilo kontrolü sağlanamadıysa bu tedavi denenebilmektedir [121]. Yaşam tarzı müdahalesiyle birleştirildiğinde, kilo yönetimi için onaylanan tüm ilaçlar, daha fazla kilo kaybı sağlamaktadır ve kilo kaybını, sadece yaşam tarzı müdahalesine kıyasla daha uzun süre olmasını sürdürür [114]. Bu ilaçların ilavesiyle elde edilen kilo kaybı derecesi sürekli olarak daha büyük sağlık yararları ile ilişkilendirilmiştir.

İlk 3 aydan sonra diyabetik olmayanlarda $>5\%$ kilo kaybı ve diyabetli hastalarda $>3\%$ kilo kaybı varsa tedaviye devam edilmelidir. Altı ayın sonunda $5-15\%$ 'lik bir kilo kaybı birçok komorbid hastalıkta iyileşme sağlayan en uygun hedeftir [73]. İlaçların dozla ilişkili kilo kaybı sağlması, ulaşılan hedef kilonun devamlılığını

sağlaması, uzun süreli kullanımında da güvenilir olması, tolerans geliştirmemesi, kötüye kullanılmaması, bağımlık yapmaması, bireysel olması gerekmektedir. Günümüz tedavilerinde en güvenilir olan ve yaygın kullanılan ilaçlar, orlistat içerenlerdir. Tedavide kullanılan ilaçlar ve kontrendike olduğu durumlar Tablo 11’de belirtilmiştir [4, 73].

Tablo 11. Medikal tedavide kullanılan antiobezite ajanlar

İlaç	Kontrendikasyon
Orlistat (Pankreatik lipaz inhibitörü)	Gebelik, emzirme, kronik malabsorbsiyon sendromları, kolestaz, kolelitiazis
Liraglutid (GLP1R agonisti)	Gebelik, emzirme, medüller tiroid kanser öyküsü, MEN2 öyküsü, pankreatit öyküsü, akut safra kesesi hastalıkları, gastroparezi
Lorcaserin (Serotonin 5HT2c reseptör agonisti)	Gebelik, emzirme, MAOIs, SSRIs, SNRIs ile birlikte kullanılması
Fentermin (Norepinefrin salgılatıcı)	Koroner arter hastalığı, inme, aritmi, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, MAOIs ile birlikte kullanımı, hipertiroidizm, glokom, ajitasyon, gebelik ve emzirme
Dietilpropion (Norepinefrin ve dopamin salgılatıcı)	İleri derece ateroskleroz, şiddetli hipertansiyon, hipertiroidizm, glokom, ajite durumlar, ilaç bağımlılığı, MAOIs ve diğer anorektiklerle birlikte kullanımı
Fentermin/Topiramet (Norepinefrin salgılatıcı (fentermin), GABA reseptör modülasyonu (topiramet))	Hipertiroidizm, glokom, MAOIs ile birlikte kullanımı, gebelik, emzirme
Naltrekson/Bupropion (Opiat antagonisti (naltrekson) /Dopamin ve norepinefrin reuptake inhibitörü (bupropion))	Kontrolsüz hipertansiyon, konvülsiyon, anoreksiya, blumia, depresyon, uyuşturucu veya alkolü bırakmış olmak, kronik opioid kullanımı, MAOIs ile birlikte kullanımı

2.7.5. Cerrahi Tedavi

Yaşam tarzı değişiklikleri, diyet ve farmakoterapi ile elde edilen kilo kaybı ortalama % 10-15 oranında olmaktadır. Ancak daha yüksek oranda kilo kaybı hedefleniyorsa veya kalıcı kilo kaybı sağlanamıyorsa BC yöntemleri tercih edilmelidir. Son yıllarda BC giderek artan sıklıkta uygulanmaya başlanmıştır ve mortalitenin %1’in altında olduğu bildirilmektedir.

Cerrahi kararı vermeden önce hastaların en az 6 ay süreyle bir endokrinoloji birimi tarafından takip edilmelidir. BKİ ≥ 40 kg/m² olması (obezite ilişkili bir komorbidite olması şartı yoktur; cerrahi tedavinin risk artışına neden olmaması

gerekir) ve BKİ ≥ 35 kg/m² olması ve obezite ile ilişkili tip 2 DM, hipertansiyon dislipidemi vb. en az 1 komorbiditenin eşlik ediyor olması durumunda BC yapılabilmektedir.

Bariatrik cerrahi yöntemler; mide hacmini küçültüp gıda alımını kısıtlayarak, alınan gıdaların absorbe edileceği bağırsak segmentini kısaltarak ve/veya bypass ederek kilo vermeyi sağlayan cerrahi tekniklerdir. En sık uygulanan yöntemler; gastrik bypass, sleeve gastrektomi, ayarlanabilir gastrik bant ve duodenal switch ile birlikte biliopankreatik diversiyondur.

Bariatrik cerrahi, uzun süreli sağkalımın iyileşmesi ve tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık ve kanser ile ilgili genel ve nedene özgü mortalite azalması ile ilişkilendirilmiştir[122]. Konvansiyonel tedavi ile BC' yi kıyaslayan ilk uzun süreli prospektif kontrollü çalışma olan “ The Swedish Obese Subject” (SOS) çalışması'nda cerrahiden 2, 10,15 ve 20 yıl sonra kilo kaybı sırasıyla %23, %17, %16 ve %18 olarak bildirilmektedir [123]. Bu çalışmada BC diğer yöntemlere kıyasla tüm nedenlere bağlı mortalite ve morbidite gelişiminde azalma ile ilişki bulunmuştur.

2.8. Oksidatif Stres

Aerobik yaşam için mitokondriyal elektron taşıma sisteminde son elektron alıcısı olarak mutlak gerekli olan oksijen, hücre içinde dört elektron gerektiren bir reaksiyon serisi sonunda indirgenir. Böylece hücreler ihtiyaç duyduğu enerjiyi sağlamış olur. Bu süreçte oksijenin tamamı suya dönüşmez. Kullanılmayan %1-3'lük kısımdan gerçekleşen reaksiyonlarda ara ürün olarak ortaya çıkan, aktif olmayan (reaktif) ve kararsız moleküller olan serbest oksijen radikalleri (süperoksit anyonu (O₂-), hidroksil radikali (OH-), hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi) oluşur. Serbest radikaller, çeşitli kimyasal reaksiyonlara girerek hücre sinyalizasyonu, enzimoloji ve çok sayıda biyolojik fonksiyonda reaksiyonları ideal hale getirme potansiyeline sahiptir. Serbest radikaller, canlı sistemlerde meydana gelen nerdeyse tüm anabolik ve katabolik reaksiyonlarda açığa çıkabilen, oldukça dayanıksız ve reaktif moleküllerdir. Bu radikallerin elektronları hücredeki diğer moleküllerle etkileşime girerek oksidatif hasar denilen etkiyi oluştururlar.

Canlı sistemler, oluşan oksidan moleküllere ve serbest radikallere karşı antioksidan savunma sistemleri geliştirmişlerdir. Oksidatif stres, vücuttaki antioksidan

mekanizmalar ile serbest oksijen radikalleri arasındaki dengenin, radikaller lehinde bozulmuş olmasıdır [6]. Hücrenel metabolizma sırasında oluşan hidroksil radikali, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin artışı ile onları detoksifiye eden, antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulması olarak da tanımlanabilmektedir [124]. Bu dengesizlik, aynı zamanda oksidan moleküller olarak da adlandırılan reaktif oksijen türlerinin (ROT) aşırı üretilmesi ya da antioksidan mekanizmalarla bu ROT'un ortadan kaldırılmasında bozulma sonucunda ortaya çıkmaktadır. Oksidan lehine olan bu ciddi dengesizlik, makromolekül (nükleik asit, protein, yağ) hasarı ile birlikte doku hasarı, ateroskleroz, diyabet, kanser gibi için tehlikeli durumlara sebep olabilmektedir [125]. ROT aerobik hücreler tarafından fizyolojik olarak üretilmektedir, ancak hücre hasarı sırasında üretimleri daha çok artar.

Oksidatif stresin endometriyozis, açıklanamayan infertilite, oosit kalitesinde bozulma, yumurtlama düzensizliği, PKOS vb. gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalar, obezite ile ilişkisi bulunan PKOS ve insülin direnci gibi durumlarda meydana gelen komplikasyonların oksidatif ve nonoksidatif stres arasındaki dengede bozukluklarla ilgili olabileceğini belirtmiştir [126].

2.9. Antioksidan Mekanizmalar

Antioksidan mekanizmalar, hedef moleküle verilen oksidatif hasarı geciktiren veya inhibe eden maddelerden oluşmaktadır. Hücre ve dokulardaki serbest radikallerle reaksiyonlara girerek peroksidasyonun ilerlemesini önlemektedirler. Bu mekanizmalar, reaktif maddeleri ve reaksiyonları dengede tutabilmek için sürekli aktivite gösterirler. Antioksidan sistemler hedef molekülü korumaktadır. Bu görevi üretilen serbest radikallerin enzimlerle veya direkt kimyasal reaksiyonlarla temizlenmesi, radikal metabolit üretiminin en aza indirilmesi, O₂ veya H₂O₂ gibi zayıf reaktif türlerinin daha tehlikeli bir tür olan OH⁻ gibi radikallere dönüştürebilecek metal iyonlarının bağlanması, sekonder radikal üreten reaksiyon zincirlerinin durdurulması ile yerine getirmektedir [127]. Ek olarak endojen antioksidan kapasitenin artırılması, oluşan hücre hasarının tamir edilmesi veya ağır hasarlı olan molekülün yıkılması veya yenileriyle değiştirilmesi gibi çeşitli yöntemleri de kullanmaktadırlar.

Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve glutatyon S-transferaz (GST) hücrel antioksidan enzimlerdir [128]. Oksijen, son derece etkin olan ve hücre hasarına yol açan süperoksit grubuna demir, bakır ve kükürt içeren bazı yükseltgenme- indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin etkisiyle indirgenmektedir. Süperoksit anyonu, bakırlı bir enzim olan SOD aracılığı ile H_2O_2 ve oksijene çevrilerek azaltılmaktadır. Hidrojen peroksit ise dokularda bulunan katalaz, peroksidaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimlerle su ve oksijen gibi hücre için tehlikeli olmayan ürünlere dönüştürülür. Glutatyon peroksidaz redüksiyon sırasında glutatyonu kullanmaktadır. Glutatyon S-transferaz ise glutatyon ile ksenobiyotikleri konjuge eder ve bu mekanizma ksenobiyotikler için genel metabolik mekanizmadır. Glutatyon, vitamin A (β -karoten), vitamin C (askorbat), vitamin E (tokoferol) , ubikinol, ürik asit, albumin, hemoglobin, miyoglobin, transferin, melatonin, sistein ve bilirubin, tiyoredoksinler, metallotioninler gibi tiol içeren protein ve moleküller nonenzimatik antioksidan savunma sisteminin bileşenleridir.

2.10. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Reaktif oksijen türleri; süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali (OH^-), nitrik oksit (NO)(145) , peroksil radikali (ROO^-) ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerini oluştururlar [129]. Oksidan moleküller (ROT) , bir veya daha fazla eşlenmemiş elektrona sahip, kararsız, kısa ömürlü moleküller oldukları için hücrelerin yapısal bileşenlerine zarar vermektedirler [130]. Normal şartlarda serbest radikaller antioksidan mekanizmalar tarafından zararsız hale getirilerek detoksifiye edilmektedir. Antioksidan mekanizmalar ile serbest radikallerin olumsuz etkilerinden ve hücre hasarından korunma sağlanmaktadır.

Oksidatif stres; oksijen radikali oluşumunun antioksidan savunma mekanizmalarının kapasitesini aştığı durumdur. Bu radikaller; çeşitli hücre içi ve dışı sinyalizasyonlarla hücrel yapı ve fonksiyon bozukluğuna sebep olabilecek zararlı etkilere sahiptir. Organizmada çeşitli nedenlerle aşırı artan ROT; önemli hücrel makromoleküllerin (nükleik asitler, yağ asitleri, nörotransmitterler, hücrel proteinler, enzimler gibi) oksidatif modifikasyonunu indükler, genetik bilgiyi

değiştirir, proteinleri denatüre ederek fonksiyonlarını inhibe eder, enzimleri inaktive eder ve hücre ölümünü tetikler [131].

Aşırı artan ROT hücrel, protein fonksiyonunu inhibe eder. Yani bu moleküller hayatsal öneme sahip hücrel yapı taşlarına, hücrelere, dokulara, sistemlere dolayısıyla tüm organizmaya zarar verebilmektedirler [127].

Obezite, diyabet ve komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, psöriyazis, romatoid artrit, Behçet hastalığı, kanser gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir [128]. Ancak bu hastalıklarda serbest radikal artışının sebep mi yoksa sonuç mu olduğu tam olarak bilinmemektedir.

Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme derecesi aminoasit içeriklerine bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt ihtiva eden triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler ve sonuç olarak sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur. Bu aminoasitler içindeki sülfhidril gruplarının oksidasyonu, protein oksidasyonun en erken gözlemlenen bulgusudur. Bir sülfhidrilin disülfite dönüşümü hem oksidatif strese neden olmakta hem de oksidatif stresin direkt bir sonucu olarak gerçekleşmektedir. Oksidatif stres, reaktif oksijen ve azot türlerinin birikmesine neden olmakta ve birçok molekülün sülfhidril gruplarına saldırarak disülfid baği oluşturmaktadır. Serbest radikallerin etkileri sonunda, yapılarında çok sayıda disülfid baği bulunan immünoglobülin G ve albümin gibi proteinlerin yapıları ve fonksiyonları bozular. Aşırı düzeyde oluşan ROT, iki elektron arasında oksidasyona veya radikal bazlı sistein kalıntılarının redoks modifikasyonuna neden olur. Bu modifikasyonda sistein yan zincirinde bulunan sülfür atomu okside olur ve disülfite dönüşür. Böylece, dinamik thiol/disülfid dengesi disülfid formuna doğru hareket eder [8].

Reaktif türevlerle protein oksidasyonu sonucu proteinlerde meydana gelen yapısal değişikliğe yol açan moleküler mekanizmalara örnek olarak, gelişen oksidasyon protein ürünlerinin oluşumuna ve bazı aminoasit kalıntılarının karbonil türevlerine dönüşmesi (protein karbonil (PCO) oluşumu ile karakterize edilen metal katalizli protein oksidasyonu), protein thiol (P-SH) gruplarının kaybı sonucunda thiol gruplarının oksidasyonu, aromatik aminoasitlerin nitrasyonu, ditirozin (diTyr) oluşumu gösterilebilir. Oksidatif stres durumunda; protein oksidasyonu Alzheimer, Parkinson, eklem iltihabı, Amyotrophic Lateral Skleroz gibi hastalıklara neden olabilmektedir.

2.11. Thiol/Disülfit Dengesi

İntra ve ekstraselüler antioksidan reaksiyonları sağlayan tioller, hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahiptir. Tioller alkollerin kükürt analoglarıdır ve bir karbon atomuna bağlı bir hidrojen ve bir sülfür atomundan oluşan sülfidril (-SH) grubu içeren fonksiyonel organik bileşiklerdir [132]. Civayı bağladığı için ‘merkaptanlar’ olarak da adlandırılırlar. Sülfidler eterlerin kükürt analoglarıdır ve disülfidler ise bitişik çift kükürt atomu içeren yapılardır. Proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitlerin (sistein, metiyonin vb.) thiol grupları ROT’un asıl hedef noktasıdır. ROT ile aynı ortamda bulunan thiol grupları oksitlenerek reversible disülfit bağlarına dönüşmektedir [8]. Bu dönüşüm radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken belirtisidir [9]. Önemli bir antioksidan olan thiol, enzimatik ve enzimatik olmayan yollarla reaktif oksijen moleküllerinin yok edilmesinde temel olarak rol almaktadır. Thiol grubu içeren bileşikler indirgeyici özellikleri ile oksidatif strese karşı savunmada önemli göreve sahip organik maddelerdir. Plazmadaki tiollerin az bir kısmı düşük molekül ağırlıklı moleküllerden (sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamil sistein) oluşurken daha büyük kısmını ise albümin ve diğer proteinlerin tiolleri oluşturmaktadır [133]. Thiol, hücreye oksidatif stresi önlemede kritik bir role sahip olan sülfhidril grubu içeren organik bir bileşiktir. Bu savunma fonksiyonlarının genellikle düşük molekül ağırlıklı thiol glutatyon ve tioredoksin ve peroksitoksin gibi aktif protein bölgelerinde sistein kalıntıları tarafından gerçekleştirildiği de düşünülmektedir [134].

Hücre içi ve hücre dışı tioller, dolaşımda serbest veya indirgenmiş glutatyon ya da proteinlere, çoğunlukla da albumine bağlı olan toplam tiolleri kapsamaktadır [12]. Toplam thiol terimi indirgenmiş ve oksitlenmiş tiolleri içerirken, doğal (nativ) thiol terimi ise sadece indirgenmiş tiolleri içerir. Dinamik thiol/disülfit dengesi, detoksifikasyonda ve antioksidan korumada, sinyal iletiminde, apoptozda, enzimatik aktivitenin ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde ve hücrel sinyal mekanizmalarında çok önemli rollere sahiptir [12]. Thiol/disülfit dengesi ölçümlerinde kullanılan parametreler Tablo 12’de gösterilmiştir [12].

Tablo 12. Thiol/disülfit dengesi ölçümlerinde kullanılan parametreler

<ul style="list-style-type: none">• Nativ (Doğal) Thiol: (-SH)• Dinamik Disülfit: (-SS-)• Toplam Thiol (Toplam SH): [(-SH)+(-S-S-)]

Herhangi oksidatif stres durumunda ortaya çıkan ve yıkıcı etkiye sahip olan ROT gibi oksidan moleküller tioller tarafından bağlanarak etkisiz hale getirilmektedirler. Reaksiyon sonucunda ise ortaya serbest disülfit bağları (SS-) çıkmaktadır [135]. Yani oksijen olan koşullarda oksidatif ürünler fazla elektronlarını tiol içeren bileşiklere aktararak indirgenir. Thiol grupları oksitlenerek disülfit bağ yapıları oluşturmak üzere tersinir olarak yükseltgenirler [133]. Ancak bu geri dönüşümlü bir reaksiyondur. Yükseltgenme sonrasında oluşan bu serbest disülfit bağları tekrar hidrojen atomuyla bağlanıp redüklenerek tekrar tiol gruplarına indirgenebilir ve doğal thiole dönüşebilirler. Özet olarak tioller (indirgenmiş hal) ve disülfit grupları (yükseltgenmiş hal) arasındaki karşılıklı dönüşümler ile oksidatif denge olan tiol/disülfit dengesi devam etmiş olur [136].

Thiol/disülfit redoks dengesi: " -SH - SS-... + O... H₂O →... - S-S-... + H₂O →...- SH - ..." tepkimesi ile gerçekleşmektedir. Bu çift taraflı denge; sadece tek taraflı ölçülebilmekte ve düşük molekül ağırlıklı tiol bileşiklerinde daha önce sadece tiol ve disülfit miktarları ölçülebilmekteydi. Geliştirilen yeni yöntemlerle dinamik tiol/disülfit dengesi parametrelerini hem ayrı ayrı hem de toplamsal olarak değerlendirmek mümkün hale gelmiştir [137]. Disülfit/toplam tiol ve disülfit/nativ tiol oranlarındaki [-SS-/(-SH+SS-)] ve (-SS-/(-SH)) artış ve nativ tiol/ toplam tiol oranındaki [-SH/(-SH+SS-)] azalma, tiol/disülfit denge sisteminin disülfit bağı oluşumu tarafına kaydığını göstermektedir [138].

Enfeksiyon, obezite, malignite, ateroskleroz gibi inflamasyon görülen durumlar sonucunda artan inflamatuvar hücreler serbest radikalleri sentezlemektedirler. Bu radikaller özellikle de oksidanlar, enfeksiyon sırasında antiinflamatuvar etkilerini göstererek bakteriyel hücre membranlarını zedelerken organizmanın kendi hücrelerine de zarar vermektedirler. Oksidatif stres etkisini engellemek için antioksidan sistemler aktifleşerek serbest oksidanlarla mücadele etmektedir. Antioksidan olan tioller de devreye girerek oksidanları zararsız hale getirmektedirler; yani serbest radikallerin neden olduğu hasara karşı koruyucudurlar [139].

Thiol grupları, vücutta bulunan toplam antioksidanların büyük kısmına katkıda bulunur ve reaktif oksijen türlerine karşı savunma için oldukça önemlidir. Total thiol ve non-protein thiol grupları gibi enzimatik olmayan antioksidanların da etkisi son derece önemlidir; çünkü sülfhidril grupları detoksifikasyon reaksiyonlarında rol aldığı, serbest radikallerin etkilerini azalttığı ve redoks dengesini sürdürdüğü için normal hücre yapısı ve fonksiyonunun korunmasına katkıda bulunurlar. Thiollerin antioksidan korunma dışında, intra ve ekstraselüler detoksifikasyon, hücreler arası sinyal iletiminde, programlanmış hücre ölümü (apoptoz), hücresel enzimatik aktivitenin regülasyonu ve kontrolünde önemli rolleri olduğu bilinmektedir [135, 140].

Thiol/disülfid dengesi yaşamsal bir öneme sahiptir. Bu dengenin ölçülmesi ile normal veya anormal pek çok biyokimyasal sürece ilişkin bilgiler elde edilebilir. Yapılan bazı çalışmalarda bu dengede meydana gelen bozulmanın oksidan radikallerinin birikmesine neden olduğu, bunun da bazı hastalıklara çeşitli akut ve kronik hastalıkların (diyabet, hiperemezis gravidarum vb.) patogenezinde bulunduğu belirtilmiştir [134]. Anormal bir thiol/disülfid dengesi KVH [141], diyabetes mellitus [9], malignite, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, edinilmiş immün yetmezlik sendromları, migren [142], miyeloma [140], Parkinson, Alzheimer, Friedreich Ataksisi, Multiple Skleroz, Amyotrofik Lateral Skleroz ve bazı karaciğer bozukluklarını içeren çeşitli hastalıkların oluşmasında rol oynamaktadır [12].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmamız Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından 31.10.2017 tarihinde onaylanmış olarak 3 ay sürede (15.12.2017-15.03.2018) Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Araştırmamızın çalışma grubu, İç Hastalıkları ve Endokrinoloji (Obezite) polikliniklerine zayıflama amacıyla başvuran 18-55 yaş arası, obez veya fazla kilolu kadın hastalardan seçildi. Çalışma grubu ile benzer yaş aralığında olan, genel kontrol amacıyla hastanemize başvuran, sağlıklı ve normal kilolu kadınlardan oluşan bir kontrol grubu araştırmaya dâhil edildi. Toplam 225 gönüllünün hepsinden aydınlatılmış onam belgesi alındı.

3.2. Araştırmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- 18 yaşından büyük olmak
- 55 yaşından küçük olmak
- Çalışma grubu fazla kilolu veya obez olmak, kontrol grubu BKİ<25 kg/m² olanlar alınacaktır.
- İç Hastalıkları ve obezite polikliniğine zayıflama amacı ile başvuran ve rutin tetkikleri yapılan kişiler
- Belirgin sistemik hastalığı olmayanlar
- Malignitesi olmayanlar
- Gebe olmayanlar
- O an için akut bir patolojisi (üst solunum yolu enfeksiyonu gibi) olmayanlar
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek

3.3. Araştırmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak
- 55 yaşından büyük olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmemek
- İlaç alan hastalar (oral kontraseptif, vitamin takviyesi, antioksidan ilaçlar, trombosit fonksiyonlarını etkileyen ilaç alan kişiler)
- Malignite
- Başka endokrinolojik hastalık öyküsü olan hastalar: Hipotiroidi, hipogonadizm, Polikistik Over Sendromu, Cushing sendromu
- Anemi, trombositopeni ile takipte olan kişiler
- Başka çalışmaya mensup olma
- Obstrüktif uyku apnesi nedeniyle tedavi gören kişiler
- Daha önce miyokart enfarktüsü, serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı geçiren hastalar
- DM nedeniyle tedavi gören kişiler
- Hipertansiyon nedeniyle tedavi gören kişiler
- Dislipidemi nedeniyle tedavi gören kişiler
- Gebeler
- Karaciğer ve böbrek yetmezliğı öyküsü olan kişiler
- Aritmi öyküsü
- Sigara ve alkol kullanımı olanlar
- Akut veya kronik enfeksiyon sebebi ile tedavi gören hastalar

3.4. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız bilimsel klinik bir araştırmadır.

3.5. Araştırmanın Etik Boyutu

31.10.2017 tarihinde Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'ndan etik açıdan onay alınmıştır. Etik Kurul Karar No:20/02.

3.6. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmamıza; normal kilolu (BKİ=18,5-24,9 kg/m²) 45 kişi ve fazla kilolu (BKİ=25-29,9 kg/m²) 45 kişi, evre 1 (hafif obez; BKİ= 30-34,9 kg/m²) 45 kişi, evre 2 (orta derecede obez; BKİ= 35-39,9 kg/m²) 45 kişi, evre 3 (morbid obez; BKİ=40-49,9 kg/m²) 45 kişi olmak üzere 18-55 yaş arası toplam 225 sağlıklı kadın gönüllü dâhil edilmiştir.

3.7. Veri Toplama Yöntemleri

Çalışmamız için hastaların demografik verileri, laboratuvar analiz sonuçları (biyokimyasal ve hormon tetkikleri) , biyoelektrik impedans ölçüm sonuçları ve nativ tiol (-SH), toplam tiol [(-SH+SS-)], disülfid (-SS-), disülfid/nativ tiol [-SS-/(-SH)], disülfid/toplam tiol [-SS-/(-SH+SS-)], nativ tiol/toplam tiol [-SH/(-SH+SS-)] sonuçları kullanılmıştır.

Katılımcıların demografik verileri ve rutin tetkikleri hastane sisteminden alındı. Bilinen ek hastalığı olmayan premenopozal kadınlardan oluşan çalışma grubumuzun demografik verileri ve rutin tetkikleri hastane sisteminden alındı.

Çalışmaya katılan tüm gönüllülerin poliklinikte fizik muayenesi yapıldı. Kan basıncı sfigomanometre ile brakial arterden 5 dakika istirahat sonrası hastalar oturur pozisyondaiken 2 dakika ara ile ölçülerek ortalamaları alınarak kaydedildi. EKG, tansiyon, nabız değerleri patolojik olan, sigara ve/veya alkol kullanan katılımcılar çalışmaya dâhil edilmedi.

3.7.1. Olgu Rapor Formu

Araştırmada verileri toplamak amacıyla araştırmacı tarafından hazırlanan hastalara ilişkin demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı), fizik muayene, bel çevresi, boy(cm), kilo (kg), ideal kilo, BKİ (kg/m²), nabız, tansiyon, EKG bilgileri ve kan tahlillerinden oluşan olgu rapor formu kullanıldı. Formda; TSH, serbest T4 (fT4), insülin, HOMA-IR, açlık kan şekeri, TG, LDL, HDL, total kolesterol, kortizol, total testosteron, E2, LH, FSH, DHEAS, prolaktin, CRP, CBC kan tetkik bilgileri yer almaktaydı. Katılımcılara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutulup imzalatıldı.

Çalışmaya katılan tüm gönüllülerin poliklinikte fizik muayenesi yapıldı. Kan basıncı sfigomanometre ile brakial arterden 5 dakika istirahat sonrası hastalar oturur pozisyondayken 2 dakika ara ile ölçülerek ortalamaları alınarak kaydedildi. EKG, tansiyon, nabız değerleri patolojik olan, sigara ve/veya alkol kullanan katılımcılar çalışmaya dâhil edilmedi.

3.7.2. Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA) ve Bel Çevresi Ölçümü

Biyoelektrik impedans analizi “Tanita-BC 420 MA® cihazı kullanılarak yapıldı. İmpedans, elektrik akımına karşı dokunun göstermiş olduğu dirençtir ve iletkenlikle ters orantılıdır. Cihaz 50-60 KHz frekansında zayıf elektriksel ve 1,5 Amper akım özelliğine sahiptir. Dokuların elektriksel geçirgenlik farkına dayanan bir yöntemdir. Yağsız doku ile yağ dokusu arasında oluşan impedans farkı ölçülmektedir [16].

Boy ölçümü, standart boy cetveli ile ayakkabı çıkarılarak ve şapkasız olarak yapıldı.

Tanita ile ölçümden önce kişinin yaşı, cinsiyeti, boyu gibi parametreler veri olarak girildi. Bireylerden, cihazın metal yüzeyinde çıplak ayak üzerinde durmaları ve kollarını gövdeye paralel olarak serbest bırakmaları istendi. Ölçümler her denek için yaklaşık 1-2 dakika kadar sürdü.

Bel çevresi ölçümü, sabit gerilimli esnemeyen bir mezura kullanılarak kişi ayaktaiken son kosta ile superior iliak kristaların ortasındaki hizadan yapılmıştır.

BİA ile elde edilen; boy(cm), kilo(kg), beden kitle indeksi (kg/m²), yağ doku yüzdesi (%) bilgileri cihazdan çıktı olarak alındı.

3.7.3. Thiol /Disülfit Dengesi Ölçüm Testleri (EREL PANELİ)

Çalışmaya katılanlardan sabah saat 08.00-09.00 arasında, 8-12 saatlik gece açlığını takiben, antekubital venden biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri 1500 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri ependorflara konularak serum thiol/disülfit dengesi çalışılmak üzere -80 °C de hedef sayıya ulaşılan kadar en fazla 3 ay süreyle saklandı. Kanlardan ayrıştırılan serumlar Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına gönderilmiş olup burada Erel ve ark. [12]'nin geliştirdiği thiol/disülfit dengesi ölçüm metodu kullanılarak thiol/disülfit KİT'leri ile çalışılmıştır. Ölçümler otomatik bir klinik kimya analiz cihazı kullanılarak (Cobas 501, Roche) ve sonuçlar µmol/L olarak sunuldu.

Bu yöntemde, dinamik disülfit bağları (-SS-) sodyum borohidriat (NaBH₄) ile fonksiyonel thiol gruplarına (-SH) indirgenmektedir [143]. Kullanılmayan NaBH₄ formaldehid ile tamamen uzaklaştırılır. Toplam thiol miktarı modifiye Ellman reaktifi ile oluşturduğu kromojen bileşiğin 415 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile hesaplanmaktadır. Nativ thiol modifiye bir Ellman reaktifi (Klasik Ellman reaktifi formaldehit solüsyonu ilave edilerek modifiye edilmiştir.) kullanılarak ölçülmektedir. Nativ thiol değeri toplam thiolden çıkarılır ve elde edilen farkın ikiye bölünmesi ile disülfit bağı miktarı bulunmaktadır.

Yeni geliştirilen bu yöntem plazma dinamik thiol/disülfit dengesini belirlemek için, kolay, ucuz, pratik, otomatik ve manuel spektrofotometrik bir testtir [12]. Bu yöntemle nativ thiol (-SH), toplam thiol [(-SH)+(-S-S-)], ve dinamik disülfit (-SS-) değerleri ölçülerek belirlenmiştir. Bu değerlerin oranları ile disülfit/nativ thiol [(-SS-/-SH)], disülfit/toplam thiol [-SS-/(-SH+SS-)], nativ thiol/toplam thiol [-SH/(-SH+SS-)] parametreleri elde edilmektedir [143].

3.8. Verilerin İstatiksel Analizi

Çalışmanın istatistiksel analizleri, “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) versiyon 20.0 paket yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak özetlenmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama \pm standart sapma ile uymayanlar ise ortanca (minimum-maksimum) değerler ile verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir.

Çoklu gruplar arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için Kruskal Wallis, normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi kullanılmıştır. İkili grupların kendi aralarındaki karşılaştırmaları için; normal dağılımlar için Pothoc Tukey testi, dağılmayanlar için Kruskal Wallis Posthoc testi kullanılmıştır.

İki grup arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için Mann Whitney-U testi, normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için iki grup arasında Bağımsız örneklerde t testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkilerin tespitinde, her iki değişkende normal dağıldığında, korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Pearson Testi ile, en az biri normal dağılmayan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman Testi ile hesaplanmıştır. Analizlerde $p < 0,05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi iç hastalıkları ve endokrinoloji (obezite) polikliniklerine başvuran ve dâhil edilme kriterlerine uyan genel popülasyon (225 kişi) için tüm parametreler için değerlendirilmiştir.

Obez olmayan 90 kadın (grup 1 ve grup 2) ve obez 135 kadın (grup3, grup 4, grup 5) kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Ayrıca; normal kilolu (grup 1) 45 kişi ve fazla kilolu (grup 2) 45 kişi, hafif obez (grup 3) 45 kişi, orta derece obez (grup 4) 45 kişi, morbid obez (grup 5) 45 kişi olmak üzere tüm grupların kendi aralarında ilişkilerinin tespiti için alt analizleri yapılmıştır.

Katılımcıların genel yaş ve antropometrik ölçüm parametrelerinin ortalama değerleri Tablo 13' de verilmiştir.

Tablo 13. Tüm katılımcıların antropometrik ölçüm ve yaş değerleri (n =225)

Yaş (yıl)	33,0 (18,0-52,0)	p =0.051*
BKİ (kg/m²)	31,80 (18,50 -49,80)	p =0.08*
Bel Çevresi (cm)	96,0 (62,0 -134,0)	p <0.001*
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	38,70 (11,30 -53,90)	p <0.001*
Boy (cm)	162,0±6,88	p =0.015**
Kilo (kg)	82,13±20,54	p <0.001**
p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir *K.Wallis testine göre gruplar arasındaki anlamlılık düzeyi verilmiştir. **ANOVA testine göre anlamlılık düzeyi verilmiştir.		

Yapılan nonparametrik Kruskal Wallis testinde tüm kişilerin yaş ortanca değeri 33,0 (18,0 -52,0; p = 0.051) bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Antropometrik ölçümlerin ortalama ve ortanca değerleri; bel çevresi (BÇ) 96,0 (cm) (62,0-134,0; p <0.001), vücut yağ yüzdesi (VYY) 38,70 (%) (11,30-53,90; p<0.001), boy 162,0±6,88 (cm) (p =0.015), kilo 82,13±20,54 (kg) (p< 0.001) olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Katılımcıların serum plazma örneklerinde bakılan tiol/disülfid dengesi parametrelerinin ortalama değerleri Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Katılımcıların tiol/disülfit dengesi değişkenlerinin karşılaştırılması (n=225)

Nativ Tiol (SH) (µmol/l)	296,60 (65,0 -480,50)	p <0.001*
Disülfit (SS) (µmol/l)	13,70 (2,0 -55,30)	p =0.011*
SS/SH (%)	4,60 (0,61 -62,62)	p <0.001*
SS/Toplam SH (%)	4,21 (0,60 -27,80)	p <0.001*
SH/Toplam SH (%)	91,57 (44,0 -98,79)	p <0.001*
Toplam Tiol (Toplam SH) (µmol/l)	330,01 ±67,77	p <0.001**
Albumin (g/dl)	4,45 ±0,31	p <0.001**
<p>p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir *K. Wallis testine göre gruplar arasındaki anlamlılık düzeyi verilmiştir. **ANOVA testine göre anlamlılık düzeyi verilmiştir.</p>		

Gruplara göre bakılan yaş, antropometrik ölçümler ve VYY değerleri Tablo 15’de verilmiştir.

Tablo 15. Gruplara göre yaş, antropometrik ölçümler ve VYY değerlerinin ortalama ve ortanca değerleri

Parametre	Normal Kilolu (n=45)	Fazla Kilolu (n=45)	Hafif Obez (n=45)	Orta Derece Obez (n=45)	Morbid Obez (n=45)
Yaş (yıl)	31,90 (19,0-46,0)	32,01 (19,0-50,0)	32,30 (19,0-51,0)	32,49 (18,0-50,0)	33,04 (18,0-52,0)
Boy (cm)	164,0±6,15	163,0±7,71	161,0±6,42	160,0±6,23	160,0±6,24
Kilo (kg)	55,50±7,75	71,70±7,97	82,86±7,97	91,90±9,70	110,90±13,33
BKİ (kg/m²)	21,23 (18,50-24,90)	26,89 (25,0-29,30)	32,08 (30,0-34,9)	37,01 (35,0-39-90)	43,47 (40,0-49,80)
VYY (%)	23,78 (11,30-33,30)	33,24 (18,5-43,7)	38,86 (12,0-46,0)	43,49 (29,60-50,83)	48,99 (32,40-59,50)
BÇ (cm)	73,67 (62,0-86,0)	82,82 (76,0-96,0)	98,78 (86,0-116,0)	109,85 (97,0-125,0)	120,29 (100,0-142,0)

İkili gruplar arasında yaş, antropometrik ölçümler ve VYY değerleri anlamlılık karşılaştırması ise Tablo 16' da verilmiştir.

Tablo 16. İkili gruplar arasında antropometrik ölçümler ve VYY değerlerinin anlamlılık karşılaştırması

Vaka (n:225)		Boy (cm)	BKİ (kg/m ²)	VYY (%)	BÇ (cm)	Kilo (kg)	Yaş (yıl)
Anlamlılık Düzeyleri							
Grup 1	Grup 2	p =0.96	p =0.001	p =0.001	p =0.014	p <0.001	p =0.78
	Grup 3	p =0.601	p <0.001	p <0.001	p <0.001		
	Grup 4	p =0.063	p <0.001	p <0.001	p <0.001		
	Grup 5	p =0.03	p <0.001	p <0.001	p <0.001		
Grup 2	Grup 3	p =0.943	p =0.001	p =0.002	p <0.001		
	Grup 4	p =0.284	p <0.001	p <0.001	p <0.001		
	Grup 5	p =0.17	p <0.001	p <0.001	p <0.001		
Grup 3	Grup 4	p =0.741	p =0.001	p =0.048	p =0.003		
	Grup 5	p =0.57	p <0.001	p <0.001	p <0.001		
Grup 4	Grup 5	p =0.99	p =0.001	p =0.010	p =0.01		

Normal kilolu, fazla kilolu, obez (hafif, orta derece, morbid) olarak derecelendirdiğimiz beş grubun arasında antropometrik ölçümler için alt analizleri yapıldı ve tüm gruplarda kilo, BKİ, BÇ, VYY değerlerinin lineer bir artış gösterdiği saptandı. İkili grup karşılaştırmalarının hepsi istatistiksel olarak anlamlıydı (Bkz. Tablo15, Tablo 16).

Özellikle fazla kilolu aşamasından obezitenin herhangi bir aşamasına geçildiğinde bel çevresinde ciddi bir artış olduğu görülmektedir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (Bkz. Tablo 15 ve Tablo 16).

Tüm gruplarda yaş için aralarında anlamlı fark yoktu (p =0.78) (Bkz. Tablo 16).

Gruplara göre bakılan tiol/disülfid dengesi parametrelerinin düzeyi Tablo 17 'de verilmiştir.

Tablo 17. Gruplara göre tiol/disülfid dengesi değişkenlerinin ortalama ve ortanca değerleri

	Normal Kilolu (n:45)	Fazla Kilolu (n:45)	Hafif Obez (n:45)	Orta Derece Obez (n:45)	Morbid Obez (n:45)
ToplamSH ($\mu\text{mol/l}$)	379,36 \pm 76,34	362,83 \pm 59,66	320,59 \pm 52,80	307,96 \pm 60,33	289,33 \pm 60,48
SH ($\mu\text{mol/l}$)	350,70 (236,50-483,10)	327,50 (227,30-467,10)	280,80 (191,0-194,0)	276,30 (97,20-399,70)	257,0 (65,0-370,9)
SS ($\mu\text{mol/l}$)	16,50 (3,50-32,30)	13,20 (2,0-28,50)	12,60 (3,30-34,60)	15,0 (5,50-55,30)	17,45 (3,70-43,20)
SS/SH (%)	4,83 (0,73-11,21)	4,0 (0,61-10,07)	4,42 (1,02-12,89)	5,82 (1,71-56,89)	6,13 (1,63-62,62)
SH/Toplam SH (%)	4,40 (0,72-9,16)	3,70 (0,60-8,38)	4,06 (1,0-10,25)	5,21 (1,65-26,61)	5,46 (1,58-27,80)
SS/Toplam SH (%)	91,19 (81,68-98,55)	92,60 (83,24-98,79)	91,88 (79,50-98,0)	89,57 (46,78-96,69)	89,07 (44,40-96,83)
Albumin (g/dl)	4,51 \pm 0,4	4,49 \pm 0,26	4,34 \pm 0,27	4,40 \pm 0,23	4,25 \pm 0,26

İkili gruplar arasında albumin ve tiol/disülfid dengesi parametrelerinin anlamlılık karşılaştırması ise Tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18. İkili gruplar arasında tiol/disülfid dengesi parametrelerinin anlamlılık karşılaştırması

Vaka (n:225)		Anlamlılık Düzeyleri						
		Albumin (g/dl)	Toplam SH $\mu\text{mol/l}$)	(SH) ($\mu\text{mol/l}$)	SS ($\mu\text{mol/l}$)	SS/SH (%)	SH/Toplam SH (%)	SS/Toplam SH (%)
Grup 1	Grup 2	p =0.99	p =0.71	p =0.97	p =0.05	p =0.09	p =0.083	p =0.091
	Grup 3	p =0.03	p <0.001	p =0.002	p =0.041	p =0.66	p =0.66	p =0.67
	Grup 4	p =0.56	p <0.001	p <0.001	p =0.76	p =0.034	p =0.04	p =0.034
	Grup 5	p <0.001	p <0.001	p <0.001	p =0.56	p =0.002	p =0.002	p =0.002
Grup 2	Grup 3	p =0.10	p =0.01	p =0.002	p =0.94	p =0.21	p =0.199	p =0.209
	Grup 4	p =0.80	p <0.001	p <0.001	p =0.023	p <0.001	p <0.001	p <0.001
	Grup 5	p =0.002	p <0.001	p <0.001	p =0.011	p <0.001	p <0.001	p <0.001
Grup 3	Grup 4	p =0.67	p =0.87	p =0.30	p =0.019	p =0.011	p =0.011	p =0.011
	Grup 5	p =0.65	p =0.12	p =0.008	p =0.009	p <0.001	p <0.001	p <0.001
Grup 4	Grup 5	p =0.055	p =0.61	p =0.104	p =0.009	p =0.35	p =0.353	p =0.351

p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Normal kilolu, fazla kilolu, obez (hafif, orta derece, morbid) olarak derecelendirdiğimiz beş grubun arasında alt analizleri yapıldı ve sonuçlar birbirlerine kıyasla birçok farklılık gösterdi (Bkz. Tablo 17 ve 18).

Tüm gruplarda (beden kitle indeksi arttıkça), nativ ve toplam tiol düzeyinin azaldığı görüldü. Normal kilolu ve fazla kilolu grubun nativ tiol ve toplam tiol düzeylerinin arasında göreceli olarak daha az bir fark varken; fazla kiloludan obezitenin herhangi bir aşamasına (BKİ >30 kg/m²) geçildiğinde bu değerlerde ciddi bir azalma saptandı. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (Bkz. Tablo 17 ve 18). Ancak; disülfid düzeyi ile gruplar arasında lineer bir ilişki bulunamadı (Tablo 17).

Normal kilolu (grup 1) ve fazla kilolu grup (grup 2) karşılaştırıldığında, tiol/disülfid dengesinin tüm parametreleri ve albumin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Benzer sonuçlar orta derecede obez (grup 4) ve morbid obez (grup 5) karşılaştırması için de geçerliydi (Bkz. Tablo 18).

Grup 1 ile grup 4 ve grup 1 ile grup 5 karşılaştırmasında oksidan (disülfid/nativ tiol, disülfid/toplam tiol) ve antioksidan (toplam tiol, nativ tiol, nativ tiol/toplam tiol) parametreler arasındaki fark anlamlıydı. Ancak disülfid düzeyi ve albumin için yapılan analizlerde değişkenlik söz konusuydu (Bkz. Tablo 18).

Grup 2 ile grup 4 ve grup 2 ile grup 5 karşılaştırmalarında da oksidan-antioksidan parametreler için anlamlı fark saptandı (Bkz. Tablo 18).

Grup 1 ile grup 2, grup 1 ile grup 3 ve grup 2 ile grup 3, grup 4 ile grup 5 karşılaştırıldığında dengenin tüm oranları (disülfid/nativ tiol, disülfid/toplam tiol, nativ tiol/toplam tiol) için anlamlı fark yoktu. Diğer tüm grupların kıyaslamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Bkz. Tablo 18).

Normal kilolu ve fazla kilolular ile oluşturulan 90 premenopozal kadının olduğu obez olmayanlar ile 135 premenopozal kadının bulunduğu obezler (hafif, orta derece, morbid) grupları arasında ikili karşılaştırmalar yapıldı.

Her iki grup yaş faktörü için birbirine benzer olup ve aralarında anlamlı fark yoktu (p=0.09). Ayrıca tüm antropometrik ölçümlerde obezlerde obez olmayanlara göre artış vardı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (Bkz. Tablo 19).

Tablo 19. Obez olan ve obez olmayan grupların yaş, antropometrik ölçümler ve VYY değerleri

	Obez Olmayanlar (n =90)	Obezler (n =135)	p
Yaş (yıl)	32,8 (19,0-50,0)	32,96 (18,0-52,0)	0.09*
Boy (cm)	163,0±6,95	160,0±6,32	0.001**
Kilo (kg)	62,70±10,53	92,0±14,89	<0.001**
BKİ (kg/m²)	24,06 (18,50-29,30)	37,52 (30,0-49,80)	<0.001*
VYY (%)	28,51 (11,30-43,70)	43,78 (12,0-59,50)	<0.001*
BÇ (cm)	78,24 (62,0-96,0)	109,64 (86,0-142,0)	<0.001*
Obez olmayanlar: Normal kilolu ve fazla kilolu (BKİ = 18,5-29,99 kg/m²) gruplardan oluşmaktadır. Obezler: Hafif obez, orta derecede obez ve morbid obez gruplardan (BKİ ≥30 kg/m² olanlar) oluşmaktadır. *Mann Whitney U testi göre gruplar arasındaki anlamlılık düzeyi verilmiştir. **Bağımsız gruplarda t testine göre anlamlılık düzeyi verilmiştir. p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir			

Obez olmayan grupların antioksidan değerler olan (nativ tiol, toplam tiol, nativ tiol/toplam tiol) ve albumin değerleri obez gruplara göre anlamlı derecede yüksekti (p<0.001) (Bkz. Tablo 20).

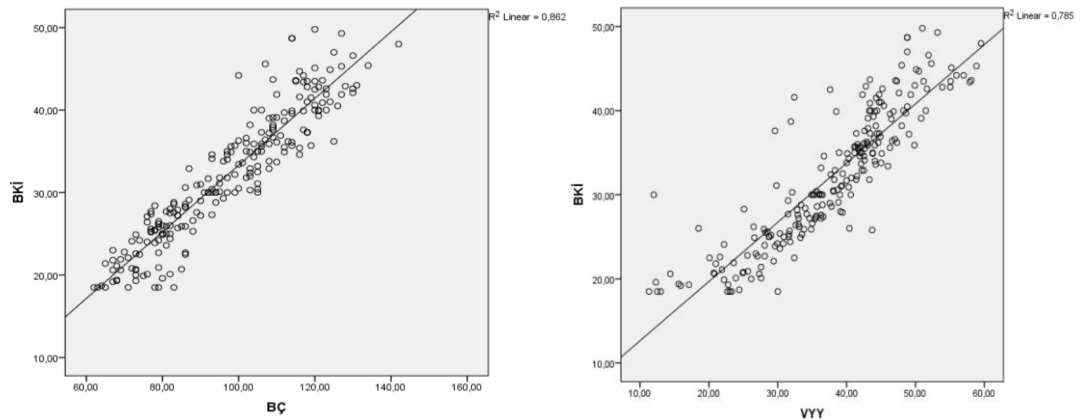
Oksidan değerler (disülfid, disülfid/nativ tiol, disülfid/toplam tiol) ise obez olmayan grupta obezlere göre düşüktü. Ancak disülfid için bu karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.35). (Bkz. Tablo 20).

Tablo 20. Obez olan ve obez olmayan grupların thiol/disülfit parametreleri sonuçları

	Obez Olmayanlar (n =90)	Obezler (n=135)	p
Toplam SH (µmol/l)	370,60±68,63	305,10±58,97	<0.001**
SH (µmol/l)	340,73 (227,3-483,1)	271,89 (65,0-399,7)	<0.001*
SS (µmol/l)	15,19 (2,0-32,30)	17,04 (3,30-55,30)	0.35*
SS/SH (%)	4,57 (1,0-11,0)	7,58 (1,0-63,0)	<0.001*
SH/Toplam SH (%)	91,76 (81,68-98,79)	88,16 (44,40-98,0)	<0.001*
SS/Toplam SH (%)	4,12 (0,60-9,16)	5,92 (1,0-27,80)	<0.001*
Albumin (g/dl)	4,51±0,34	4,30±0,26	<0.001**

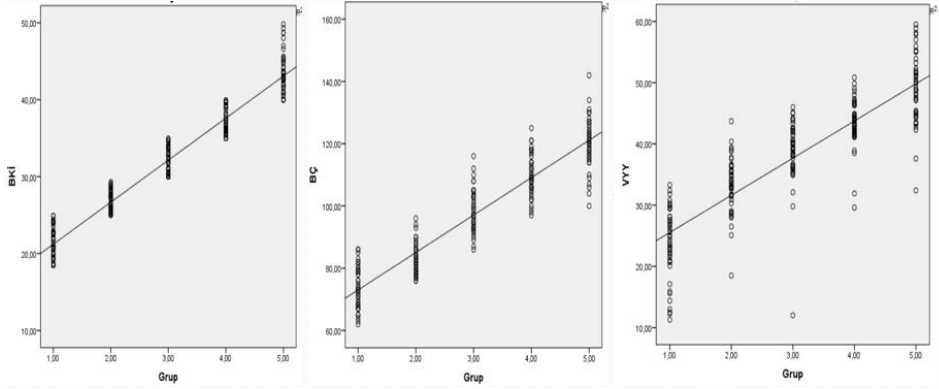
Obez olmayanlar: Normal kilolu ve fazla kilolu (BKİ = 18,5-29,99 kg/m²) gruplardan oluşmaktadır.
Obezler: Hafif obez, orta derecede obez ve morbid obez gruplardan (BKİ ≥30 kg/m² olanlar) oluşmaktadır.
***Mann Whitney U testi göre gruplar arasındaki anlamlılık düzeyi verilmiştir.**
****Bağımsız gruplarda t testine göre anlamlılık düzeyi verilmiştir.**
p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

BKİ, BÇ, VYY parametrelerinin birbirleriyle, tüm gruplarla ve thiol/disülfit dengesi ile arasındaki korelasyon ilişkilerine bakıldı. BKİ ile bel çevresi (BÇ) arasındaki ($r = 0.936$, $p < 0.001$) ve BKİ ile vücut yağ yüzdesi (VYY) arasındaki ($r = 0.857$, $p < 0.001$) pozitif korelasyon ilişkisi anlamlıydı (Bkz. Şekil 8).



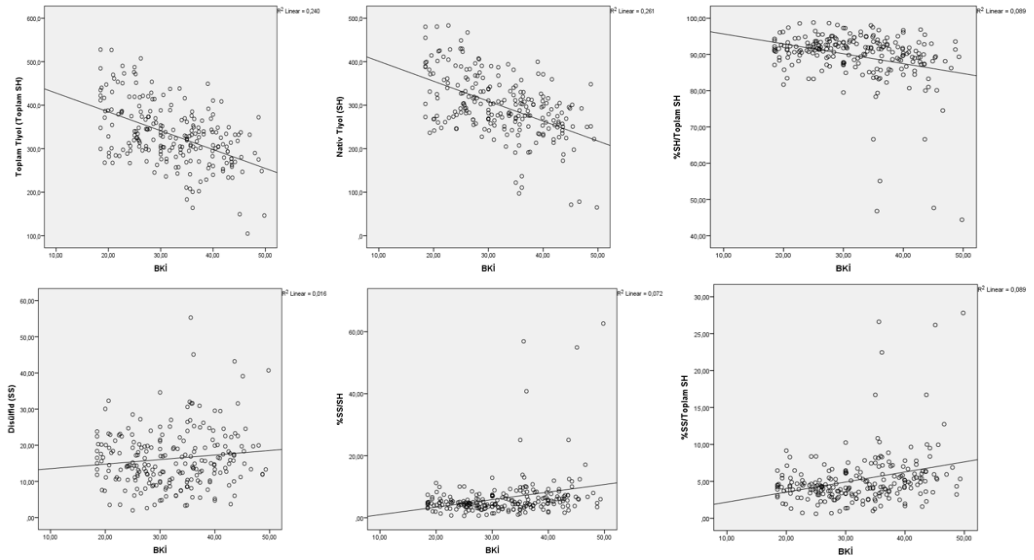
Şekil 8. BKİ ile BÇ, BKİ ile VYY arasındaki ilişki

Tüm gruplar ile BKİ, BÇ ve VYY arasındaki pozitif korelasyon ilişkisi (sırasıyla; $r=0.980$, $p < 0.001$), ($r=0.932$, $p < 0.001$), ($r=0.887$, $p < 0.001$)) anlamlıydı (Bkz. Şekil 9).



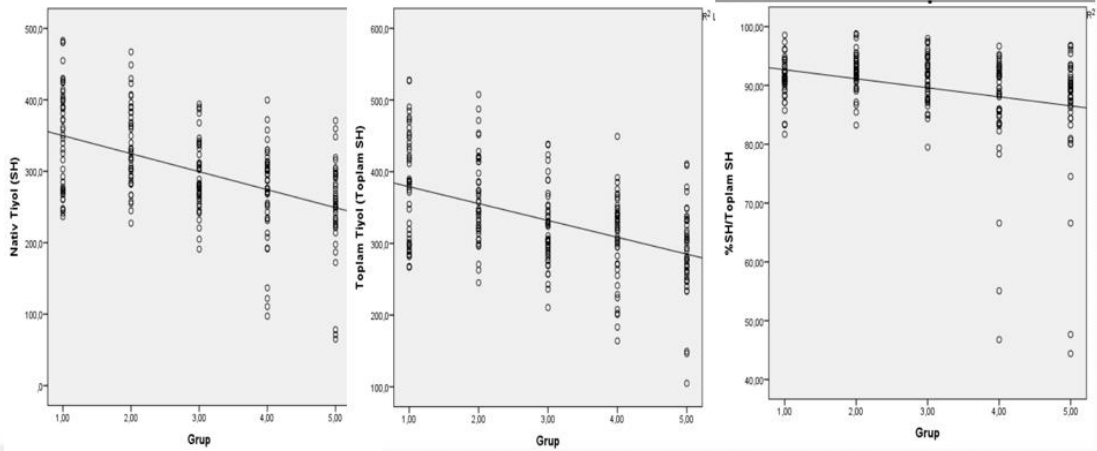
Şekil 9. Tüm gruplar ile BKİ, BÇ ve VYY arasındaki ilişki

BKİ ile nativ tiol ($r = -0.479$, $p < 0.001$), toplam tiol ($r = -0.450$, $p < 0.001$), SH/Toplam SH değerleri ($r = -0.280$, $p < 0.001$) arasında negatif korelasyon saptandı ve analiz anlamlıydı. BKİ ile SS/SH ($r = 0.280$, $p < 0.001$), SS/Toplam SH ($r = 0.280$, $p < 0.001$) arasında pozitif korelasyon saptandı ve analiz anlamlıydı. Disülfid ile BKİ ($r = 0.08$, $p = 0.25$) arasında da pozitif korelasyon saptandı; ancak anlamlı fark bulunmadı (Bkz. Şekil 10).



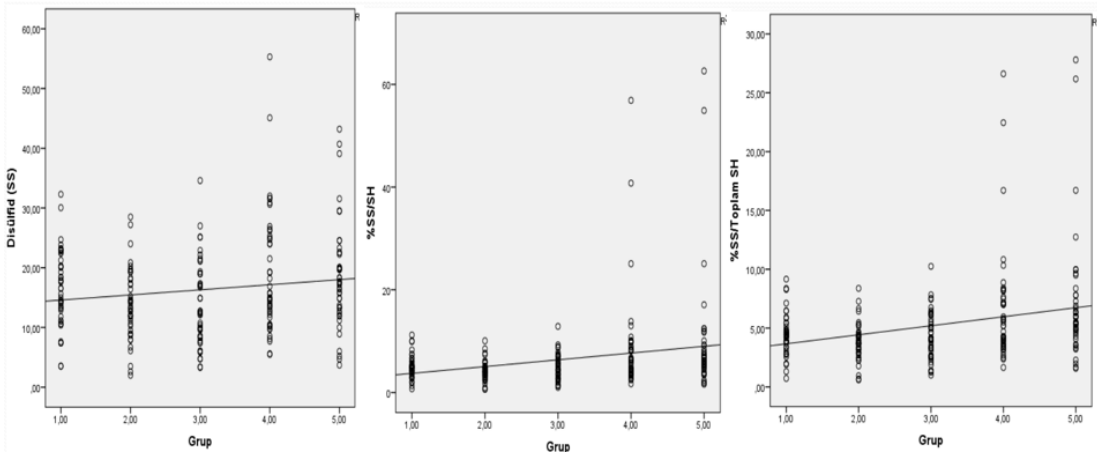
Şekil 10. Beden Kitle İndeksi (BKİ) ile tiol/disülfid dengesi parametrelerinin ilişkisi

Tüm gruplar ile nativ tiol ($r = -0.473$, $p < 0.001$), toplam tiol ($r = -0.472$, $p < 0.001$), SH/Toplam SH değerleri ($r = -0.296$, $p < 0.001$) arasında negatif korelasyon saptandı ve bu ilişki anlamlıydı (Bkz. Şekil 11).



Şekil 11. Tüm gruplarda SH, Toplam SH, SH/Toplam SH parametrelerinin korelasyon ilişkisi

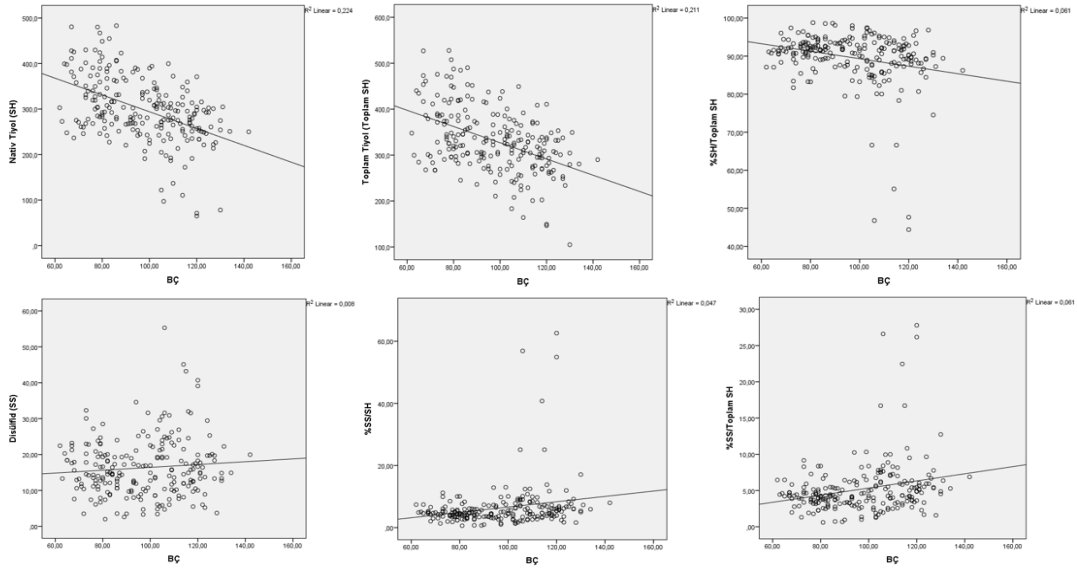
Tüm gruplar ile SS/SH ($r = 0.296$, $p < 0.001$), SS/Toplam SH ($r = 0.296$, $p < 0.001$) arasında pozitif korelasyon saptandı ve bu ilişki anlamlıydı. Disülfid ile tüm gruplar ($r = 0.103$, $p = 0.25$) arasında da pozitif korelasyon saptandı; ancak anlamlı fark bulunmadı (Bkz. Şekil 12).



Şekil 12. Tüm gruplarda SS, SS/SH ve SS/Toplam SH parametrelerinin korelasyon ilişkisi

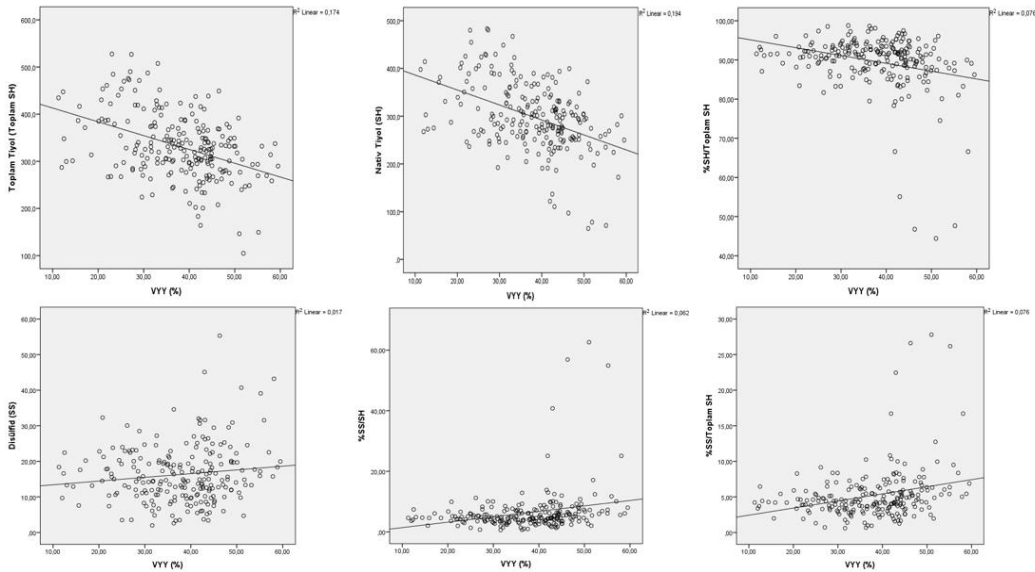
BÇ ile nativ tiol ($r = -0.456$, $p = 0.002$), toplam tiol ($r = -0.429$, $p < 0.001$), SH/Toplam SH değerleri ($r = -0.240$, $p < 0.001$) arasında negatif korelasyon saptandı ve analiz anlamlıydı. BÇ ile SS/SH ($r = 0.241$, $p < 0.001$), SS/Toplam SH ($r = 0.241$, $p < 0.001$) arasında pozitif korelasyon saptandı ve analiz anlamlıydı.

Disülfit ile BÇ ($r = -0.46$, $p = 0.49$) arasında da pozitif korelasyon saptandı; ancak anlamlı fark bulunmadı. (Bkz. Şekil 13)



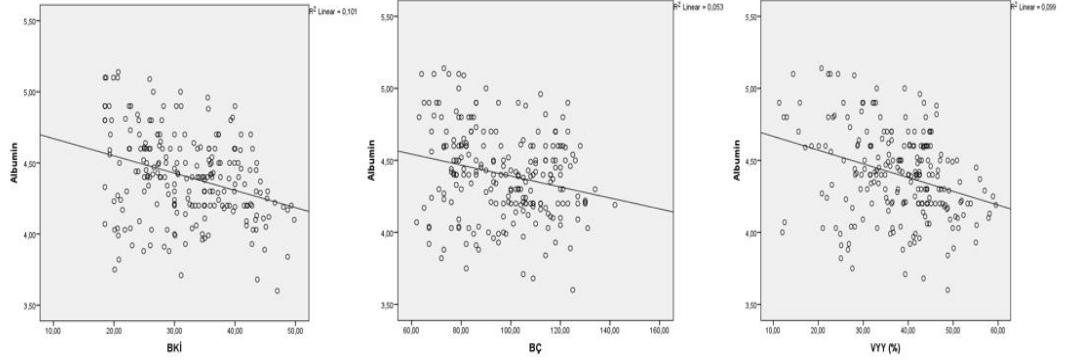
Şekil 13. Bel çevresi (BÇ) ile tiol/disülfit dengesi parametrelerinin ilişkisi

VYY ile nativ tiol ($r = -0.409$, $p < 0.001$), toplam tiol ($r = -0.381$, $p < 0.001$), SH/Toplam SH değerleri ($r = -0.253$, $p < 0.001$) arasında negatif korelasyon saptandı ve analiz anlamlıydı. VYY ile SS/SH ($r = 0.253$, $p < 0.001$), SS/Toplam SH ($r = 0.253$, $p < 0.001$) arasında pozitif korelasyon saptandı ve analiz anlamlıydı. Disülfit ile VYY ($r = 0.083$, $p = 0.215$) arasında da pozitif korelasyon saptandı; ancak anlamlı fark bulunmadı (Bkz. Şekil 14).



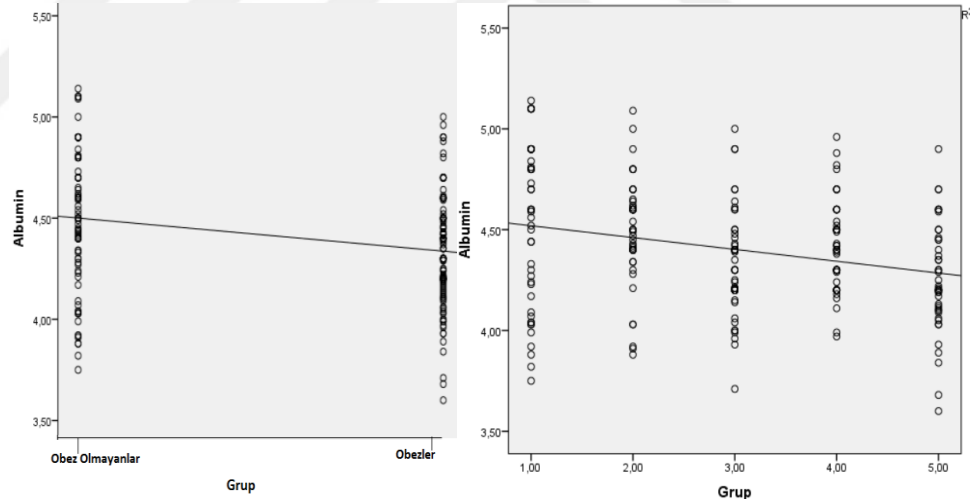
Şekil 14. Vücut yağ yüzdesi ile tiol/disülfit dengesi parametrelerinin ilişkisi

Albumin düzeyi ile karşılaştırmalarda; sırasıyla BKİ ($r = -0.297$, $p < 0.001$), BÇ ($r = -0.208$, $p < 0.001$), VYY ($r = -0.298$, $p < 0.001$), tüm gruplar ($r = -0.269$, $p < 0.001$) arasındaki negatif korelasyon ilişkisi anlamlıydı (Bkz. Şekil 15)..



Şekil 15. Albumin düzeyi ile beden kitle indeksi, bel çevresi, vücut yağ yüzdesi parametrelerinin ilişkisi

Obez olmayan ve obez gruplar ile albumin arasında negatif korelasyon ilişkisi vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($r = -0.273$, $p < 0.001$). Tüm gruplar ile albumin arasındaki negatif korelasyon ilişkisi de anlamlıydı ($r = -0.264$, $p < 0.001$) (Bkz. Şekil 16).



Şekil 16. Gruplar ile albumin arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Obezitede yağ dokusu enflamasyonunun kritik bir rolü olduğu ve obez bireylerde oksidatif strese yol açtığı bilinmektedir. Thiol grubu içeren bileşikler oksidatif strese karşı savunmada önemli göreve sahiptir.

Tüm bu sonuçlar, obezitede thiol/disülfit dengesinin bozulduğunu göstermektedir. Ancak obezite derecesi ile ilgili grupların karşılaştırılmalarının farklı sonuçlar vermesi obezite evrelerinin kendi aralarında doğrusal bir ilişki kurulmasını engellemiştir.

Elmas ve ark. [144], yaş ve cinsiyet açısından benzer, herhangi bir endokrinolojik risk faktörü olmayan 75 obez ve 64 normal kilolu çocuk ile yaptıkları çalışmalarında BKİ arttıkça thiol/disülfit dengesinin bozulduğunu bulmuşlardır.

Benzer yaş aralığındaki premenopozal, sağlıklı kadınlarda yaptığımız çalışmamız bu çalışmaya benzemektedir. Farklı olarak bel çevresi ile vücut yağ yüzdesini de değerlendirmemiz ve grupları obezite dereceleri arasında ayrı ayrı karşılaştırmamız çalışmamızı daha da güçlü kılmaktadır.

Tüm alt analizlerimizde BKİ, BÇ, VYY arttıkça thiol/disülfit dengesinin bozulduğunu saptadık. BKİ, BÇ, VYY ile antioksidan parametreler (nativ thiol, toplam thiol, nativ thiol/toplam thiol) arasında negatif ilişki saptandı ve analiz anlamlıydı.

Obezitede, yağ dokusu enflamasyonu oksidatif stres patogenezinde kritik bir rol oynar. Vücut yağ yüzdesi arttığında yağ hücrelerinden salınan sitokinlerin etkisi ile subklinik bir enflamasyon oluşmaktadır. Çalışmamızın tüm gruplarında (beden kitle indeksi arttıkça), nativ ve toplam thiol düzeyinin azaldığı görüldü. Bu antioksidan moleküllerin obezitede oluşan serbest radikalleri indirgeyip zararsız hale getirdikleri için azaldığını düşünmekteyiz.

Bel çevresi ölçümü, intraabdominal (visseral) yağlanma miktarıyla ilişkilidir [28]. Çalışmamızda BKİ arttıkça, özellikle fazla kilolu aşamasından obezitenin herhangi bir aşamasına geçildiğinde bel çevresinde anlamlı ve ciddi bir artış olduğu görülmektedir.

Obez hasta grubunda ve ayrı ayrı baktığımız tüm obezite derecelerinde, BÇ >90 cm olup bu kişilerde abdominal obezite de mevcuttur [4]. Abdominal obeziteye sahip bireylerde visseral yağ dokusunda makrofajların fazla olması ve adipositlerden

enflamatuvar sitokinlerin salınması nedeniyle; yağ dokusunun kendisinde enflamasyon olduğunu düşünülmektedir [145]. Bel çevresinin artışı enflamasyonla daha fazla ilişkili olduğu için; BKİ'den bağımsız olarak oksidatif stres ve metabolik komplikasyon riskinde önemli ölçüde artışa neden olur.

Normal kilolu ve fazla kilolu gruplarımızın nativ thiol ve toplam thiol düzeyleri arasında göreceli olarak daha düşük bir fark varken; fazla kiloludan obezitenin herhangi bir aşamasına (BKİ >30 kg/m²) geçildiğinde bu değerlerde ciddi bir azalma saptandı. Çalışmamızda BKİ>30 kg/m² olduğunda, BÇ' deki bu belirgin değişiklik ve visseral yağ dokusu artışının thiol/disülfid dengesinin bozulmasındaki güçlü faktörler olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tüm grupların karşılaştırmasında BKİ, BÇ, VYY ile oksidan parametreler olan (disülfid/nativ thiol, disülfid/toplam thiol) arasında pozitif ilişki saptandı ve analiz anlamlıydı.

Diğer bir oksidan parametre olan disülfid düzeyinin de obezlerde daha yüksek olduğunu saptadık. Ancak, bu ilişki anlamlı değildi. Elmas ve ark. [144]'nin çalışmasında da disülfid seviyesinin obez çocuklarda daha yüksek olup ilişkisinin anlamlı olmayışı bizim çalışmamızla benzerdir. Plazma thiollerini albumin, glutatyon gibi birçok molekülden oluştuğu için nativ thiol, toplam thiol, disülfid gibi bileşenlere bakılırken, diğer ölçemediğimiz parametrelerin ve enzimatik/nonenzimatik aktivitelerin varlığı ile bu durum açıklanabilir.

Obez yetişkinlerde thiol/disülfid dengesinin bozulduğunu gösteren çalışmamız; oksidan-antioksidan durum değerlendirmesi için fikir vermektedir. Bunun dışında, diğer plazma thiollerini ve enzim aktivitelerinin de bu dengede önemli yeri vardır.

Örneğin, okside glutatyonun indirgenmesi gibi tepkimeler, thiol/disülfid enzim aktivitesi ile gerçekleşmektedir. Marushchak ve ark. [146], çalışmasında; sodyum glutamat içeren yüksek kalorili diyet uygulamasıyla obez hale getirilen farelerin kanında, yağ dokusunda ve karaciğerinde redükte glutatyon (GSH) azalmış ve okside glutatyon (GSSG) düzeyinin arttığını saptamıştır. Bu durumun obezitede thiol/disülfid enzim aktivitesinin azalmasından kaynaklandığını söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise obezlerde okside hal olan disülfid artmış ve redükte hal olan nativ thiol azalmıştır. Tüm plazma thiollerini (glutatyon gibi) ve enzim aktiviteleri gibi diğer faktörlere çalışmamızda bakamadık.

Enflamatuvar bir durum olan obezite endotel disfonksiyonuna sebep olmaktadır. Mikroalbuminüri, endotel disfonksiyonunun bir belirtecidir ve obeziteyle ilişkilidir [44, 45].

Shaw ve ark. , abdominal obezitenin, sağlıklı ve normotansif erkeklerde bağımsız bir mikroalbuminüri belirleyicisi olduğunu göstermiştir. Du Nan ve ark. [147], çalışmalarında BKİ ve BÇ artmış bireylerde idrar albümin atılım riskinin arttığını göstermişler ve atılımın azalması için kilo kaybının yararlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Tüm bu çalışmalarda obezite ile idrarla albumin atılım düzeyleri bakılmış; ancak serum albumin düzeyleri değerlendirilmemiştir. Yine de obezite ve albumin arasında bir ilişki olduğunu göstermektedirler. Bizim çalışmamızda ise idrar tetkiki yapılmayıp sadece serum albumin düzeyi bakılmıştır.

Sonuçlarımıza göre, BKİ'nin artışıyla albümin düzeyi azalmıştır. Plazma tiolleri en çok albuminden oluştuğu için; obezitede tiol/disülfid dengesindeki bozulmanın sebeplerden biri albumin azalması olabilir. Bu azalmaya bağlı olarak nativ tiol ve toplam tiol düzeyinin de azalmış olabileceğini öngörmekteyiz.

Çalışmamıza benzer şekilde Jankovic ve ark. [148], premenopozal normal kilolu ve obez kadınlarla bir çalışma yapmıştır. Obezlerde insan visseral ve deri altı yağ dokularında hücre içi bir tiol olan glutatyon (GSH) seviyelerinin anlamlı derecede azaldığını saptamıştır. Bunu artan yağ dokusunda NADPH oksidaz enzim üretimi ve ROT artışı mekanizması ile açıklamışlardır. Antioksidan hücre içi tiollerin; reaktif oksijen türevlerini indirgemek için devreye girerek yükselttiğini, böylece GSH düzeyini yağ dokusunda daha az ölçtüklerini belirtmişlerdir.

Kilo alan sağlıklı bireylerde, adiposit fonksiyon bozukluğu ve diğer metabolik bozuklukların gelişmesinden önce artan visseral yağ dokusunun kendinde (doku düzeyinde) oksidatif hasar gelişmektedir [148].

Obezitede tiol/disülfid dengesini etkileyen asıl mekanizma; yağ dokusu artış sonucu oksidatif hasarın artması olabilir ve plazma tiolleriyle bakılan sonuçlarımız bu fikri desteklemektedir.

Premenopozal ve obezite dışında bilinen ek hastalığı olmayan kadınlarla yaptığımız çalışmamızda obezlerde, obez olmayanlara göre serum tiol düzeyleri azalmış ve dengenin bozulduğu görülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda doku düzeyinde tiol bakılmamıştır.

Brown ve ark. [149] , çalışmamıza benzer şekilde normal kilolu, fazla kilolu ve obez yetişkinler olarak sınıflandırdığı gruplarda BKİ, BÇ ve VYY ile antioksidan bazı parametreler (lipid hidroperoksit, total antioksidan durum, süperoksit dismutaz ve indirgenmiş glutatyon) arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Alt analizlerde obezite dereceleri bakımından gruplar arasında farklılıklar olduğunu gösterdiler ve çalışmalarındaki bu farklılıkların obezitenin gelişim derecesi ve süresiyle ilişkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir

Çünkü obezitenin gelişimi sırasında antioksidan enzimler uyarılmaktadır. Ancak, kronik ve uzun sürede gelişen obezitede, antioksidan enzimlerin kaynakları tükenmekte ve düşük bir aktivite seviyesine yol açmaktadır [149].

Çalışmamızda thiol/disülfid parametrelerinin alt analizlerinde gruplar arasındaki farklar, değişken obezite süreleri ile ilişkili olabilir. Araştırmamız kesitsel olup, kişilerin sadece o dönemdeki mevcut değerlerini almamız ve obezite süresi ile ilgili sorgu yapmayışımız çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

Birçok çalışma diyet şeklinin, tüketilen besinlerin, antioksidanların kullanımının obezite gelişimi üzerine etkisini araştırmıştır. Thiol/disülfid dengesi gibi reaktif oksijen türevlerine etkisi olan birçok redoks sistem ile ilgili yapılan araştırmalar da bunlara dâhildir.

Wong ve ark. [150], obez ve orta yaşlı farelerde yaptıkları çalışmada; thiol antioksidan olan β -merkaptotanol (BME) alanların yağ kütlelerinde, almayanlara oranla daha az artış olduğunu bulmuşlardır. β -merkaptotanol kullanımının, insülin direnci ve lipid peroksidasyonu üzerinden enflamasyonu azaltarak bu etkiyi yaptığını ileri sürmüşlerdir.

Benzer şekilde Hildebrandt ve ark. [151], ROT üzerine etkili bir thiol antioksidan olan N-Asetil Sistein (NAC) kullanımının diyabetik olmayan obezlerde yağ kütlesini azalttığını, ancak insülin direncini arttırdığını göstermiştir.

Obezlerde ve fazla kilolularda BME, NAC gibi thiol antioksidan tedaviler ile yağ dokusu ve sistemik düzeyde antienflamatuvar etkinin artırılabilceğini ve oksidatif hasarın azalabileceğini düşünmekteyiz. Obezitenin tüm derecelerinde antioksidan nativ thiol ve toplam thiolün azaldığını ve VYY arttığını gösteren çalışmamız, antioksidan tedavilerin faydalı olabileceği fikrini desteklemektedir.

Şimşek ve ark. [152], ailesel hiperkolesterolemili hastalarda; thiol/disülfid dengesinin yaş, cinsiyet ve BKİ' den bağımsız olarak bozulduğunu göstermişlerdir. Bu durumu okside LDL, endotel disfonksiyonu ve aterosklerozisle açıklamışlardır.

Özler ve ark. [143], PKOS'lu fazla kilolu adolesanlarda, PKOS'lu normal kilolulara göre tiol/disülfid dengesinin bozulduğunu söylemişlerdir. Bu bozulmanın hiperandrojenizm, insülin direnci ile ilişkisi olsa da, daha çok kilo ve BKİ artışının ön planda olduğunu belirtmişlerdir.

Ateş ve ark. [9], prediyabetiklerde BKİ'nin arttığını ve tiol/disülfid dengesinin bozulduğunu göstermişlerdir. Dengedeki bu bozulmayı insülin direnci ile ilişkilendirmişlerdir. Obezitede serbest yağ asitlerinin yağ dokusundan salınımı artar, karaciğer ve kaslarda depolanarak insülin direncine neden olur (87). İnsülin direnci ile başlayan metabolik disfonksiyon prediyabete ilerler ve tüm bu durumlar oksidatif stres ile ilişkilidir.

Obezite; insülin direnci, diyabet, dislipidemi, ateroskleroz gibi oksidatif stres artışıyla ilişkili birçok durumla birliktelik gösterebilir. Çalışmamızda diyabet, dislipidemi gibi bilinen ek hastalıkları olmayan obez bireyleri inceledik. Böylece diğer mekanizmalardan bağımsız olarak obezlerde dengenin bozulduğunu saptadık. Bu durum sadece artmış BKİ ve artmış yağ dokusunun enflamatuvar etkisinin önemini vurgulamaktadır.

Thiol/disülfid dengesi diyet şekli, fiziksel aktivite gibi daha pek çok etmenden etkilenmektedir. Çalışmamız kesitsel ve tanımlayıcı tipte bir araştırmadır. Kişilerin o anki tiol/disülfid değerleri ve antropometrik ölçümleri kullanılmıştır. Her ne kadar çalışmamızda birçok faktör dışlanmaya çalışılsa da tüm sebepler ortadan kaldırılamamıştır. Bu yüzden, neden-sonuç ilişkisi tam olarak kurulamamıştır.

Antioksidan özelliğe sahip olan besinlerin tüketimi tiol/disülfid dengesi gibi antioksidan savunmada olumlu etkiler sağlarken, yüksek kalorili diyetler ise tam ters yönde etki yapmaktadır. Çalışmamızda ise katılımcıların beslenme özellikleri, diyet tipi gibi yaşam tarzı ile ilgili öykü alınmaması önemli eksikliklerimizdendir.

Diğer kısıtlı yönlerimizden bir tanesi, katılımcıların eğitim, fiziksel aktivite, gelir düzeyi, evlilik, doğum sayısı, uyku düzeni, aile öyküsü ile ilgili verilerine çalışmada yer verilmemesidir.

Ek olarak kişilerin yaşamı boyunca (bebeklik, çocukluk, ergenlik vb. dönemlerde) obez ya da fazla kilolu oluşu gibi süreç sorgulaması ile obezitenin meydana geliş süresi sorgulanmadı.

Baktığımız nativ tiol, toplam tiol, disülfid, SH/toplam SH, SS/SH, SS/Toplam SH parametreleri dışındaki faktörlerin ölçülememesi bir diğer kısıtlılıktır.

Thiol/disülfit dengesinin değerlendirildiği alışmamızda; BKİ' ne göre obez olan ve olmayan bireyler; BKİ'ne göre normal kilolu, fazla kilolu, hafif, orta, morbid obez şeklinde derecelendirilip çoklu alt grup analizleri ilk kez yapılmıştır

Premenopozal erişkin kadınlarda thiol/disüfid dengesinin araştırıldığı daha az sayıda kişiyle yapılmış çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda ise daha fazla katılımcı ile büyük bir örneklem oluşturmamız güçlü ynmzdir.

Oksidatif strese sebep olabilecek obezite dışında ek hastalıklar (KVH, DM, dislipidemi, HT, OSAS, akut-kronik enfeksiyonlar vb.), menopoz, ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı gibi faktörler dışlanarak sadece BKİ ile thiol/disülfit dengesi parametreleri karşılaştırılmıştır.



6. SONUÇ

Kilo alımı ile BKİ, BÇ, VYY artışı olmakta ve yağ hücrelerinden salınan sitokinlerin etkisi ile subklinik bir enflamasyonun oluşması thiollerini etkilemektedir. Özellikle obeziteye geçişte (BKİ>30 kg/m² olduğunda), BÇ ölçümündeki belirgin yükseliş ve artan visseral yağ yokluğu dengenin bozulmasındaki güçlü faktörlerden biridir.

Çalışmamızda da görüldüğü gibi, BKİ >30 kg/m² olan bireylerde oksidatif dengede bozulma başlamaktadır. Obezite ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi engellemek için asıl tedavi hedefimizin; fazla kilolu aşamasındaki kişilerde kilo kontrolünü sağlamak ve abdominal obeziteyi engellemek olduğunu düşünmekteyiz.

Obezite yönetiminde ciddi sorunlara yol açabilen oksidatif stresin azaltılması için özellikle erken dönemde önlem alınması planlanmalıdır. Bu yüzden obez yetişkinlerde tiol/disülfid dengesinin oksidan-antioksidan durum için bir yol gösterici olabileceğine inanıyoruz.

Obezlerde ve fazla kilolularda BME, NAC gibi tiol antioksidan tedavileri ile yağ dokusu ve sistemik düzeyde antiinflamatuvar etkinin artırılabilirliğini düşünmekteyiz. Böylece kilo kontrolüne ek olarak uygulanabilecek antioksidan destek tedavileri vb. ile kişileri oksidatif stresten koruyarak obezitenin etkisini en aza indirme yönündeki çalışmaların önü açılabilir.

Çalışmamız obezlerde tiol/disülfid dengesinin bozulduğunu göstermektedir ve dengeli etkileyen asıl mekanizmanın yağ dokusu (özellikle abdominal bölgede) artışı olduğunu öngörmekteyiz. Bunun için serum ve yağ dokusunda tiol düzeylerinin eş zamanlı değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Obezitede idrar albümin atılımı artmaktadır. Sonuçlarımıza göre, BKİ'nin artışıyla serum albumin düzeyi azalmıştır. Albumindeki azalmaya bağlı olarak nativ tiol ve toplam tiol düzeyinin de azalmış olabileceğini de öngörmekteyiz. Ancak bu fikri destekleyecek, serum ve idrar albüminin birlikte değerlendirildiği daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

Bel çevresi, beden kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi ölçümleri ve albumin düzeylerine bakarak da oksidatif stres ile ilişkili olan tiol/disülfid dengesi ile ilgili fikir sahibi olunabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu parametrelerle ilgili daha fazla yorum yapılabilmesi için geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Organization, W.H., *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. 2000: World Health Organization.
2. E, T., *Obezitenin tanımı, değerlendirme yöntemleri ve epidemiyolojisi*. TürkiyeKlinikleri J Int Med Sci 2005. **1(37)**: p. 1-4.
3. Serter, R., *Obezite Atlası*. Ankara, Karakter Color Basımevi, 2004.
4. TEMD Obezite, L.M., Hipertansiyon Çalışma Grubu, *OBEZİTE TANI ve TEDAVİ KILAVUZU*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği •, Mayıs, 2018. **6. Baskı (Güncellenmiş baskı)**: p. (1- 112).
5. Kiliç, T., *Obezite ile ilişkili oksidatif stresin altında yatan mekanizmalar: Leptin ve adiponektinin rolü/Mechanisms underlying obesity associated oxidative stress: the role of leptin and adiponectin*. Anadolu Kardiyoloji Dergisi: AKD, 2010. **10(5)**: p. 397.
6. MERCAN, U., *Toksikolojide serbest radikallerin önemi*. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2004. **15(1)**: p. 91-96.
7. Sezer, K. and M. Keskin, *Serbest Oksijen radikallerinin hastalıkların patogeneziindeki rolü*. FÜ Sağ. Bil. Vet. Dergisi, 2014. **28(1)**: p. 49-56.
8. Cremers, C.M. and U. Jakob, *Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation*. Journal of Biological Chemistry, 2013: p. jbc. R113. 462929.
9. Ates, I., et al., *How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients?* Diabetes research and clinical practice, 2015. **110(2)**: p. 166-171.
10. Jones, D.P. and Y. Liang, *Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo*. Free Radical Biology and Medicine, 2009. **47(10)**: p. 1329-1338.
11. Biswas, S., A.S. Chida, and I. Rahman, *Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling*. Biochemical pharmacology, 2006. **71(5)**: p. 551-564.
12. Erel, O. and S. Neselioglu, *A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis*. Clinical biochemistry, 2014. **47(18)**: p. 326-332.
13. De Koning, L., et al., *Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies*. European heart journal, 2007. **28(7)**: p. 850-856.
14. DOĞAN, D.Ş., *OBEZİTE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARIN ANTROPOMETRİK VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI*. T.C. DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI, TIPTA UZMANLIK TEZİ, 2018: p. (1- 94).
15. Jürimäe, T. and A.P. Hills, *Body composition assessment in children and adolescents*. Vol. 44. 2001: Karger Medical and Scientific Publishers.
16. Salmi, J.A., *Body composition assessment with segmental multifrequency bioimpedance method*. Journal of Sports Science and Medicine, 2003. **2(a00101s1)**: p. 1-29.
17. Houtkooper, L.B., et al., *Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity*. The American journal of clinical nutrition, 1996. **64(3)**: p. 436S-448S.
18. Ellis, K.J., *Selected body composition methods can be used in field studies*. The Journal of nutrition, 2001. **131(5)**: p. 1589S-1595S.

19. Heyward, V., *ASEP methods recommendation: body composition assessment*. Journal of exercise physiology online, 2001. **4**(4).
20. Wang, J., et al., *Anthropometry in body composition: an overview*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2000. **904**(1): p. 317-326.
21. Seidell, J., P. Deurenberg, and J.A. Hautvast, *Obesity and fat distribution in relation to health—current insights and recommendations*, in *Nutritional Disorders and Requirements*. 1987, Karger Publishers. p. 57-91.
22. Després, J.P., *Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?* Annals of medicine, 2006. **38**(1): p. 52-63.
23. Organization, W.H., *Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008*. 2011.
24. Peppas, M., et al., *Bioimpedance analysis vs. DEXA as a screening tool for osteosarcopenia in lean, overweight and obese Caucasian postmenopausal females*. Hormones (Athens), 2017. **16**: p. 181-93.
25. Björntorp, P., *International Textbook of Obesity Türkçe, 1.Baskı, İstanbul: Andyayıncılık*. 2002.
26. Sıtil, A., et al., *Vücut kompozisyonunu değerlendirmede kullanılan yöntemler ve kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki uygulama alanları*. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 2002. **11**(4): p. 189-190.
27. Lauria, M.W., et al., *Ability of body mass index to predict abnormal waist circumference: receiving operating characteristics analysis*. Diabetology & metabolic syndrome, 2013. **5**(1): p. 74.
28. Alberti, K., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity*. Circulation, 2009. **120**(16): p. 1640-1645.
29. Sonmez, A., et al., *waist circumference cut off points to predict obesity, metabolic syndrome and cardiovascular risk in Turkish adults: T3: s15. 14*. Obesity Reviews, 2014. **15**: p. 69.
30. Janssen, I., et al., *Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat*. The American journal of clinical nutrition, 2002. **75**(4): p. 683-688.
31. Hastuti, J., et al., *Determination of new anthropometric cut-off values for obesity screening in Indonesian adults*. Asia Pacific journal of clinical nutrition, 2017. **26**(4): p. 650.
32. Luo, Y., et al., *Neck circumference as an effective measure for identifying cardio-metabolic syndrome: a comparison with waist circumference*. Endocrine, 2017. **55**(3): p. 822-830.
33. Brończyk-Puzoń, A., et al., *Usefulness of a new anthropometric indicator-VAI (Visceral Adiposity Index) in the evaluation of metabolic and hormonal disorders in women with polycystic ovary syndrome*. Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University, 2017. **26**(5): p. 825-828.
34. Collaboration, N.R.F., *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*. The Lancet, 2016. **387**(10026): p. 1377-1396.

35. *The GBD 2015 Obesity Collaborators, Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years.* New England Journal of Medicine, 2017. **377**(1): p. 13-27.
36. *WHO fact sheet on overweight and obesity.* . World Health Organization , <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. , Updated October 2017.
37. Hruby, A. and F.B. Hu, *The epidemiology of obesity: a big picture.* Pharmacoeconomics, 2015. **33**(7): p. 673-689.
38. (TUIK), T.İ.K., *Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi* 2016.
39. Beslenme, H.Ü.S.B.F. and D. Bölümü, *Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010.* Ankara, Sağlık Bakanlığı Yayınları, 2010: p. 445-95.
40. Onat, A., *Türkiye'de obezitenin kardiyovasküler hastalıklara etkisi.* Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 2003. **31**(5): p. 279-289.
41. Enstitüsü, H.Ü.N.E., *Türkiye nüfus ve sağlık araştırması, 2008.* Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye, 2009. **2009**: p. 144-45.
42. SUCAKLI, M.H. and M. ÇELİK, *Obezite Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi.* Turkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics, 2015. **6**(3): p. 1-6.
43. Clement, K., P. Boutin, and P. Froguel, *Genetics of obesity.* American Journal of Pharmacogenomics, 2002. **2**(3): p. 177-187.
44. KEBAPÇI, N., *Obezite genetiği.* Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2005. **1**(37): p. 9-13.
45. Fall, T. and E. Ingelsson, *Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome.* Molecular and cellular endocrinology, 2014. **382**(1): p. 740-757.
46. Schwartz, M.W., et al., *Obesity pathogenesis: an Endocrine Society scientific statement.* Endocrine reviews, 2017. **38**(4): p. 267-296.
47. Altunkaynak, B.Z. and E. Özbek, *Obezite: nedenleri ve tedavi seçenekleri.* Van Tıp Dergisi, 2006. **13**(4): p. 138-142.
48. ÖZBEY, N., *Enerji Metabolizması ve Obezitenin Patogenezi.* Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2005. **1**(37): p. 5-8.
49. Bray, G., *Obesity is a chronic, relapsing neurochemical disease.* International journal of obesity, 2004. **28**(1): p. 34.
50. Semin, İ., *"Obezite fizyolojisi".* Archives of Clinical Toxicology, 2014: p. 1-7. .
51. Morton, N.M. and J.R. Seckl, *11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity,* in *Obesity and Metabolism.* 2008, Karger Publishers. p. 146-164.
52. Berghöfer, A., et al., *Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review.* BMC public health, 2008. **8**(1): p. 200.
53. Gnessi, L., *Obesity and metabolic comorbidities: environmental diseases? Oxidative medicine and cellular longevity,* 2013. **2013**.
54. Bakanlığı, S., *Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı (2014-2017)(2013).* Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları.
55. Ünal, B., et al., *Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması.* Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2013.
56. Erel, C., et al., *Sağlıklı beslenelim kalbimizi koruyalım projesi araştırma raporu.* TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Ankara: Gürler Matbaası, 2004.

57. Rush, E. and M. Yan, *Evolution not revolution: nutrition and obesity*. Nutrients, 2017. **9**(5): p. 519.
58. Prell, C. and B. Koletzko, *Breastfeeding and complementary feeding: recommendations on infant nutrition*. Deutsches Ärzteblatt International, 2016. **113**(25): p. 435.
59. Popkin, B.M., *Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases–*. The American journal of clinical nutrition, 2006. **84**(2): p. 289-298.
60. Rigotti, N.A., S.I. Rennard, and D.M. Daughton, *Benefits and risks of smoking cessation*. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate; Available at: <http://www.uptodate.com/contents/benefits-and-risks-of-smoking-cessation>, 2014: p. 1-150.
61. DEĞİRMENCİ, T., et al., *Psychological symptoms in obesity and related factors*. Nöro Psikiyatri Arşivi, 2015. **52**(1): p. 42.
62. Doğan Aydın, G., *Obez kadınlarda tıknırcasına yeme bozukluğunun psikobiyojik modele göre incelenmesi*. 2012, İstanbul Arel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü.
63. Hargens, T.A., et al., *Association between sleep disorders, obesity, and exercise: a review*. Nature and science of sleep, 2013. **5**: p. 27.
64. ÇAYIR, A., A. Nazlı, and S.K. KÖSE, *Beslenme ve diyet kliniğine başvuranlarda obezite durumu ve etkili faktörlerin belirlenmesi*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2011. **64**(01): p. 013-019.
65. Apovian, C.M., et al., *Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(2): p. 342-362.
66. TOPAL, K. and E. SAATÇI, *Obezite ve Dislipidemi*. Turkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics, 2015. **6**(3): p. 33-38.
67. Akranavičiūtė, D. and J. Ruževičius, *Quality of life and its components' measurement*. Engineering economics, 2007. **52**(2).
68. Kramer, C.K., B. Zinman, and R. Retnakaran, *Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis*. Annals of internal medicine, 2013. **159**(11): p. 758-769.
69. Park, Y.-W., et al., *The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. Archives of internal medicine, 2003. **163**(4): p. 427-436.
70. Esposito, K., et al., *Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial*. Jama, 2004. **292**(12): p. 1440-1446.
71. Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement*. Circulation, 2005. **112**(17): p. 2735-2752.
72. Gennuso, K.P., et al., *Dose-response relationships between sedentary behaviour and the metabolic syndrome and its components*. Diabetologia, 2015. **58**(3): p. 485-492.
73. Yumuk, V., et al., *European guidelines for obesity management in adults*. Obesity facts, 2015. **8**(6): p. 402-424.
74. KARABAYRAKTAR, T. and M. SARGIN, *Obezite ve Diyabet*. Turkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics, 2015. **6**(3): p. 29-32.

75. Bays, H.E., et al., *Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association*. Journal of clinical lipidology, 2013. **7**(4): p. 304-383.
76. Perry, R.J., et al., *The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes*. Nature, 2014. **510**(7503): p. 84.
77. Garber, A.J., et al., *Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2017 executive summary*. Endocrine Practice, 2017. **23**(2): p. 207-238.
78. Jellinger, P.S., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease*. Endocrine Practice, 2017. **23**(s2): p. 1-87.
79. Moore, L.L., et al., *Weight loss in overweight adults and the long-term risk of hypertension: the Framingham study*. Archives of internal medicine, 2005. **165**(11): p. 1298-1303.
80. Mandviwala, T., U. Khalid, and A. Deswal, *Obesity and cardiovascular disease: a risk factor or a risk marker?* Current atherosclerosis reports, 2016. **18**(5): p. 21.
81. Bogers, R.P., et al., *Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons*. Archives of internal medicine, 2007. **167**(16): p. 1720-1728.
82. Group, T.S., *The TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design, and baseline characteristics of the screened population*. The American Journal of Cardiology, 1994. **73**(10): p. C44-C50.
83. Hamzeh, N., et al., *Obesity, heart failure, and obesity paradox*. The Journal of Tehran University Heart Center, 2017. **12**(1): p. 1.
84. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2004. **110**(9): p. 1042-1046.
85. Flegal, K.M., et al., *Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis*. Jama, 2013. **309**(1): p. 71-82.
86. D'agostino, R.B., et al., *General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2008. **117**(6): p. 743-753.
87. Mozumdar, A. and G. Liguori, *Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among US adults: NHANES III to NHANES 1999–2006*. Diabetes care, 2011. **34**(1): p. 216-219.
88. Horvath, K., et al., *Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis*. Archives of Internal Medicine, 2008. **168**(6): p. 571-580.
89. ERTEKİN, Y.H., M.K. ŞAHİN, and F. YARIŞ, *Obezite ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu*. Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics, 2015. **6**(3): p. 60-64.
90. ÖZBEY, Ü. and A. UÇAR, *Astım Süreci ile İlişkili Güncel Faktörler: Obezite ve Beslenme*.
91. Du Plessis, J., et al., *Association of adipose tissue inflammation with histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2015. **149**(3): p. 635-648. e14.

92. Li, L., et al., *Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies*. Obesity Reviews, 2016. **17**(6): p. 510-519.
93. Bonfrate, L., et al., *Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis*. Best practice & research Clinical gastroenterology, 2014. **28**(4): p. 623-635.
94. PEKER, A.G.C., R. DABAK, and M. UNGAN, *Birinci basamakta obezite ve gastrointestinal sistem hastalıkları*. Turkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics, 2015. **6**(3): p. 54-59.
95. De Vries, D.R., et al., *Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure*. The American journal of gastroenterology, 2008. **103**(6): p. 1349.
96. van der Steeg, J.W., et al., *Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women*. Human reproduction, 2007. **23**(2): p. 324-328.
97. Pandey, S., et al., *The impact of female obesity on the outcome of fertility treatment*. Journal of human reproductive sciences, 2010. **3**(2): p. 62.
98. Sever, M.J., et al., *Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin*. European journal of endocrinology, 2014. **170**(3): p. 451-459.
99. Escobar-Morreale, H.F., et al., *The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(12): p. 6364-6369.
100. Molina-Vega, M., et al., *Secondary male hypogonadism: a prevalent but overlooked comorbidity of obesity*. Asian journal of andrology, 2018. **20**(6): p. 531.
101. Kulie, T., et al., *Obesity and women's health: an evidence-based review*. J Am Board Fam Med, 2011. **24**(1): p. 75-85.
102. Stallings, S.P., et al., *A case-control study of obesity as a risk factor for carpal tunnel syndrome in a population of 600 patients presenting for independent medical examination*. Journal of Hand Surgery, 1997. **22**(2): p. 211-215.
103. Scott, K.A., S.J. Melhorn, and R.R. Sakai, *Effects of chronic social stress on obesity*. Current obesity reports, 2012. **1**(1): p. 16-25.
104. Walker, B.R., *Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obesity: cause or consequence?* Growth Hormone & IGF Research, 2001. **11**: p. S91-S95.
105. Balcioğlu, İ. and S.Z. Başer, *Obezitenin psikiyatrik yönü*. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 2008. **62**(1): p. 341-348.
106. Rajan, T. and V. Menon, *Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies*. Journal of postgraduate medicine, 2017. **63**(3): p. 182.
107. Catalano, P.M., *Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome*. Reproduction, 2010. **140**(3): p. 365-371.
108. Moore, V.M. and M.J. Davies, *Diet during pregnancy, neonatal outcomes and later health*. Reproduction, Fertility and Development, 2005. **17**(3): p. 341-348.
109. ŞAHİN, H.G., *Obezite ve gebelik*. Turkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics, 2015. **6**(3): p. 71-73.

110. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(17): p. 1625-1638.
111. Basen-Engquist, K. and M. Chang, *Obesity and cancer risk: recent review and evidence*. Current oncology reports, 2011. **13**(1): p. 71-76.
112. Collaboration, P.S., *Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies*. The Lancet, 2009. **373**(9669): p. 1083-1096.
113. Garvey, W., et al., *Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity*. Endocr Pract, 2016. **22**(Suppl 3): p. 1-203.
114. Raynor, H.A. and C.M. Champagne, *Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: interventions for the treatment of overweight and obesity in adults*. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 2016. **116**(1): p. 129-147.
115. Garvey, W.T., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity*. Endocrine Practice, 2016. **22**(s3): p. 1-203.
116. Piercy, K.L., et al., *The physical activity guidelines for Americans*. Jama, 2018. **320**(19): p. 2020-2028.
117. Mekary, R.A., et al., *Physical activity in relation to Long-term weight maintenance after intentional weight loss in premenopausal women*. Obesity, 2010. **18**(1): p. 167-174.
118. Egberts, K., et al., *Does exercise improve weight loss after bariatric surgery? A systematic review*. Obesity surgery, 2012. **22**(2): p. 335-341.
119. Striegel-Moore, R.H., et al., *Cognitive behavioral guided self-help for the treatment of recurrent binge eating*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 2010. **78**(3): p. 312.
120. Masson, P.C., et al., *A randomized wait-list controlled pilot study of dialectical behaviour therapy guided self-help for binge eating disorder*. Behaviour research and therapy, 2013. **51**(11): p. 723-728.
121. Yumuk, V., et al., *An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults*. Obesity facts, 2014. **7**(2): p. 96-101.
122. Koliaki, C., et al., *The role of bariatric surgery to treat diabetes: current challenges and perspectives*. BMC endocrine disorders, 2017. **17**(1): p. 50.
123. Sjöström, L., *Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—a prospective controlled intervention study of bariatric surgery*. Journal of internal medicine, 2013. **273**(3): p. 219-234.
124. Dhawan, V., et al., *Implication of endothelin-2 and oxidative stress biomarkers in essential hypertension*. J Hypertens, 2014. **3**(170): p. 1095-2167.
125. Droge, W., *Free radicals in the physiological control of cell function*. Physiological reviews, 2002. **82**(1): p. 47-95.
126. Turan, V., et al., *Infertility and the presence of insulin resistance are associated with increased oxidative stress in young, non-obese Turkish women with polycystic ovary syndrome*. Journal of pediatric and adolescent gynecology, 2015. **28**(2): p. 119-123.
127. Young, I. and J. Woodside, *Antioxidants in health and disease*. Journal of clinical pathology, 2001. **54**(3): p. 176-186.

128. HALİFEOĞLU, İ., et al., *Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum*. Fırat Tıp Dergisi, 2005. **10**(3): p. 117-122.
129. Thomas, D.D., et al., *The chemical biology of nitric oxide: implications in cellular signaling*. Free Radical Biology and Medicine, 2008. **45**(1): p. 18-31.
130. Kopáni, M., et al., *Oxidative stress and electron spin resonance*. Clinica chimica acta, 2006. **364**(1-2): p. 61-66.
131. Circu, M.L. and T.Y. Aw, *Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis*. Free Radical Biology and Medicine, 2010. **48**(6): p. 749-762.
132. Sen, C.K. and L. Packer, *Thiol homeostasis and supplements in physical exercise*. The American journal of clinical nutrition, 2000. **72**(2): p. 653S-669S.
133. Turell, L., R. Radi, and B. Alvarez, *The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes*. Free Radical Biology and Medicine, 2013. **65**: p. 244-253.
134. Chianeh, Y. and K. Prabhu, *Protein thiols as an indication of oxidative stress*. Archives Medical Review Journal, 2014. **23**(3): p. 443-456.
135. Dirican, N., et al., *Thiol/disulfide homeostasis: a prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer?* Redox Report, 2016. **21**(5): p. 197-203.
136. Nagy, P., *Kinetics and mechanisms of thiol–disulfide exchange covering direct substitution and thiol oxidation-mediated pathways*. Antioxidants & redox signaling, 2013. **18**(13): p. 1623-1641.
137. Gümüşyayla, Ş., et al., *Evaluation of Dynamic Thiol-Disulphide Homeostasis in Patients with Epilepsy*. Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society, 2016. **22**(3).
138. Babademez, M., et al., *Thiol/disulphide homeostasis in Bell's palsy as a novel pathogenetic marker*. Clinical otolaryngology, 2017. **42**(2): p. 239-244.
139. Kara, S.S., et al., *Alteration of thiol-disulphide homeostasis in acute tonsillopharyngitis*. Redox Report, 2017. **22**(5): p. 205-209.
140. Guney, T., et al., *Assessment of serum thiol/disulfide homeostasis in multiple myeloma patients by a new method*. Redox Report, 2017. **22**(6): p. 246-251.
141. Kızıltunç, E., et al., *Plasma thiols and thiol-disulfide homeostasis in patients with isolated coronary artery ectasia*. Atherosclerosis, 2016. **253**: p. 209-213.
142. Eren, Y., et al., *Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study*. Acta Neurologica Belgica, 2015. **115**(4): p. 643-649.
143. Ozler, S., et al., *Impact of gestational diabetes mellitus and maternal obesity on cord blood dynamic thiol/disulfide homeostasis*. Fetal and pediatric pathology, 2017. **36**(1): p. 8-15.
144. Elmas, B., et al., *Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers*. Anatolian journal of cardiology, 2017. **18**(5): p. 361.
145. Nishida, M., et al., *Abdominal obesity exhibits distinct effect on inflammatory and anti-inflammatory proteins in apparently healthy Japanese men*. Cardiovascular diabetology, 2007. **6**(1): p. 27.
146. Marushchak, M., et al., *The thiol-disulfide homeostasis and its role in the pathogenesis of the experimental alimentary obesity*. Bangladesh Journal of Medical Science, 2016. **15**(3): p. 419-423.

147. Du, N., et al., *Interaction of obesity and central obesity on elevated urinary albumin-to-creatinine ratio*. PLoS one, 2014. **9**(6): p. e98926.
148. Jankovic, A., et al., *Differences in the redox status of human visceral and subcutaneous adipose tissues—relationships to obesity and metabolic risk*. Metabolism, 2014. **63**(5): p. 661-671.
149. Brown, L.A., et al., *Oxidant stress in healthy normal-weight, overweight, and obese individuals*. Obesity, 2009. **17**(3): p. 460-466.
150. Wong, S., et al., *Effects of thiol antioxidant β -mercaptoethanol on diet-induced obese mice*. Life sciences, 2014. **107**(1-2): p. 32-41.
151. Hildebrandt, W., et al., *Effect of thiol antioxidant on body fat and insulin reactivity*. Journal of molecular medicine, 2004. **82**(5): p. 336-344.
152. Şimşek, Ö., et al., *Thiol/Disulfide Balance in Patients with Familial Hypercholesterolemia*. Cardiology research and practice, 2018. **2018**.

