

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**OBEZ HASTALARDA
KLOTHO VE TELOMERAZ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esmâ PEHLİVAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. L. Füsün SAYGILI

İZMİR

-2017-

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimimin başlangıcından itibaren hoşgörüsüyle hep yanımda olduğunu hissettiren, iyi bir çalışma ortamı sunan ve deneyimleri ile eğitim hayatıma birçok katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Sayın Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK'e,

Tez çalışmamın belirlenmesi ve sonuçlanması sürecinde her türlü desteği esirgemeyen tez danışmanım, Sayın Prof. Dr. L.Fusun SAYGILI' ya

Yardımları sayesinde ilerlememi sağlayan her zaman güler yüzlü uzmanım,

Sayın Uzm. Dr. Iğın YILDIRIM ŞİMŞİR' e,

Çalışmanın gerçekleşmesi için Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan

Sayın Prof. Dr. Cumhuriyet GÜNDÜZ' e ve Sayın Araş. Gör. Bakiye GÖKER' e,

Bilgi ve tecrübeleriyle daha doğru bir bakış açısı kazandıran İç Hastalıkları Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimi sürecimde bana doğru yolu gösterip bilgi ve birikimimi geliştiren, gereğinde manevi anlamda da desteğini esirgemeyen

Sayın Prof. Dr. Tansu YAMAZHAN' a,

Tez çalışma sürecimdeki destekleri için Sayın Prof. Dr. Meltem IŞIKGÖZ

TAŞBAKAN ve Sayın Prof. Dr. Hüsnü PULLUKÇU' ya,

Çalışma sürecinde hoşgörülerini esirgemeyen Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Mustafa Hikmet ÖZHAN, Sayın Prof. Dr. Abdullah SAYINER ve çok

sevgili göğüs hastalıkları bölümü asistan arkadaşlarıma,

Hastanede geçirdiğim süre zarfında birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize,

Hayattaki en büyük şansım ve desteğim olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esmâ PEHLİVAN

ÖZET

Pehlivan E. Obez Hastalarda Klotho ve Telomeraz İlişkisinin Değerlendirilmesi.

GİRİŞ: Obezite, tüm dünyada bakıldığında toplumların tüm yaş ve sosyal gruplarında gittikçe artış göstermekte ve beraberinde getirdiği morbiditesi ve mortalitesi yüksek komplikasyonlarla önemli bir halk sağlığı problemi olarak önemini korumaktadır. Multiorgan hasarı gelişmiş farelerde yapılan çalışmalarda 1997 yılında keşfedilen yeni bir gen ve proteini olan klotho, yaşlanma sürecindeki rolü ile dikkatleri üzerine çekmiştir. Klotho proteininin azalmasıyla birlikte yaşlanma fenotipi daha hızlı ortaya çıkmaktadır. Yaşlanmayla ilişkisi bilinen bir başka faktörün telomer uzunluğu ve telomeraz aktivitesi olduğu bilinmekte ve telomeraz aktivitesindeki azalmayla birlikte telomer boyları kısalmakta ve yaşlanma gerçekleşmektedir.

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı yaşlanma için risk oluşturan obezitesi olan bireylerde, yaşlanmayla ilişkisi olduğu bilinen klotho proteini ve telomer stabilitesini sağlamakta çok önemli rolü olan telomeraz enzim aktivitesinin ilişkisini değerlendirmektir.

MATERYAL- METOT: Çalışmaya 39 obez hasta ve 42 normal kilolu hasta alınmıştır. Katılımcıların poliklinik başvuruları sırasında istenmiş olan karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, kan sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum, fosfor değerleri, kan lipid düzeyleri, 25 OH- Vitamin D, açlık kan glukozu, HbA1c, free T4, TSH, anti-TPO ve açlık insülini değerleri kaydedilmiş ve katılımcılardan tek bir girişim ile telomeraz aktivitesi çalışmak için bir adet EDTA' lı tüpe ve klotho düzeyi çalışılması için bir adet kırmızı kapaklı tüpe olacak şekilde iki adet venöz kan örneği alınmıştır. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS versiyon 21 kullanılmıştır.

BULGULAR: Obezite grubu ve kontrol grubu arasında klotho düzeyleri açısından anlamlılık bulunmazken, telomeraz aktivitesinin obez grupta azalmış olduğu görülmüştür. Obez ve kontrol gruplarında klotho ve telomeraz arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, her iki grup içinde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

SONUÇ: Obezitenin beraberinde getirmiş olduğu komorbiditeler yaşlanma için bir risk oluşturmakla birlikte klotho düzeyleri açısından bu durum çalışmamızda gösterilememiştir. Bu konuyla ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELELER: Obezite, klotho, telomeraz aktivitesi

ABSTRACT

Pehlivan E. Assessment of Klotho and Telomerase Association in Obese Patients.

INTRODUCTION: Obesity is an important public health problem with increased morbidity and mortality in all age groups in the World. Klotho, a new gene and protein discovered in 1997 when studies on multiorgan-damaged mice have been noted for their role in the aging process. The aging phenotype develops more rapidly in the event of decreased Klotho protein. Another well known factor associated with aging is telomere length and telomerase activity. Decrease in telomerase activity causes shortened telomere length and subsequently aging progresses.

AIM: Aim of this study is to evaluate the association of telomerase enzyme activity, playing a crucial role in providing clothe protein and telomer stability, known to be associated with aging in subjects with obesity.

METHOD: Thirty nine obese patients and fourty two normal weight patients were included into the study. Liver function tests, renal function tests, blood sodium, potassium, chloride, calcium, phosphorus values, blood lipid levels, 25 OH- Vitamin D, fasting blood glucose, HbA1c, free T4, TSH, anti-TPO and fasting insülin values were recorded and two venous blood samples were obtained from the subjects in a single admission. Samples were drawn in an EDTA tube to study telomerase activity and in a red cap tube to study Klotho levels. SPSS version 21 was used in the statistical analysis of the study.

RESULTS: There were no significant difference between the obese and the control group in terms of Klotho levels. Lower telomerase activity was measured in the obese group. No statistically significant relation was found between the two groups comparing the Klotho and the telomerase activities.

CONCLUSION: The comorbidities associated with obesity increases the risk for aging, but it is not shown to be associated with Klotho levels in our study. Further studies on this topic is needed.

KEY WORDS: Obesity, klotho, telomerase activity

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

BIB: Biyoenterik İntragastrik Balon

BKİ: Beden Kitle İndeksi

CRP: C-reaktif protein

DM: Diyabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

E.Ü.T.F: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

FDA: Food and Drug Administration

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

FGFR: FGF Reseptörleri

GH: Growth Hormon

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid-1

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

hnRNPA1: Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1

IFN γ : İnterferon γ

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IL6: İnterlökin 6

IL8: İnterlökin 8

K: Potasyum

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

P: Fosfat

PCOS: Polikistik Over Sendromu

PTH: Paratiroid Hormon

RIG-I: Retinoik Asit Uyarılabilir Gen I

RNA: Ribonükleik asit

rTP: Replikasyon Telomer Proteini

RYGB: Roux-en-Y gastrik bypass

TERT: Telomeraz revers transkriptaz

TG: Trigliserid

TOHTA: Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması

TRF1: Telomer Repeat Faktör 1

TRF2: Telomer Repeat Faktör 2

TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

WHO: World Health Organization



TABLolar- ŐEKİLLER- GRAFİKLER

Tablo 1: Beden Kitle İndeksine Göre Obezite Sınıflandırması	3
Tablo 2: Obezite etiyoİojisi	5
Tablo 3:Obezitede Farmakolojik Tedavi Endikasyonları	12
Tablo 4: Bariyatrik Cerrahi Endikasyonları	17
Tablo 5:Bariyatrik Cerrahi Kontrendikasyonları	17
Tablo 6:Sosyodemografik zellikler	41
Tablo 7:Kİotho Düzeyi ve HbA1c İlişkisi	42
Şekil 1:Kİotho Geni ve Proteini [74]	19
Şekil 2:Kİotho aracılı kemik- böbrek endokrin aksı [93].....	21
Şekil 3:Kİotho- vitamin D ilişkisi[98]	22
Şekil 4:Kİotho formları[76].....	23
Şekil 5:Membrana bağlı kİotho ve salgılanan Kİotho işlevleri. [117]	25
Şekil 6:Telomer yapısı; [128].....	28
Grafik 1:Olguların Cinsiyetlere Göre Dağılımı	38
Grafik 2:Obez Gruptaki EĞitim Durumu	39
Grafik 3:Kontrol Grubundaki EĞitim Durumu	39

İÇİNDEKİLER:

1. GİRİŞ:	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 OBEZİTE:	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Etiyoloji	4
2.1.4 Obezite ile İlişkili Komorbid Durumlar.....	7
2.1.4.1 Mortalite.....	7
2.1.4.2 Diyabetes Mellitus	7
2.1.4.3 İnsülin Direnci.....	7
2.1.4.4 Hipertansiyon	8
2.1.4.5 Dislipidemi.....	8
2.1.4.6 Kardiyovasküler Hastalıklar	8
2.1.4.7 İnme	9
2.1.4.8 Venöz Tromboz.....	9
2.1.4.9 Obstrüktif Uyku Apnesi	9
2.1.4.10 Kanser	9
2.1.5 Tedavi Yöntemleri	10
2.1.5.1 Yaşam Tarzı Düzenlemeleri.....	10
2.1.5.2 İlaç Tedavisi	11
2.1.5.2.1 Yağ Emilimini Azaltan İlaçlar.....	12
2.1.5.2.2 Selektif Serotonin Reseptör Agonistleri:.....	13
2.1.5.2.3 Sempatomimetik İlaçlar:	14
2.1.5.2.4 Antidepresanlar	14
2.1.5.2.5 Antiepileptikler.....	14
2.1.5.2.6 Antidiyabetikler.....	15
2.1.5.3 Cerrahi Tedavi.....	16
2.2. KLOTHO.....	18
2.3 TELOMERAZ AKTİVİTESİ.....	26
2.3.1 Telomer:.....	26
2.3.1.1 Telomer Yapısı:.....	27

2.3.1.2 Telomerlerin Fonksiyonu:	28
2.3.2 Telomeraz	29
2.3.2.1 Telomerazın Yapısı:	30
2.3.2.2 Telomeraz Klinik Önemi:	30
3. MATERYAL VE METOT	32
Klotho düzeyi çalışılması	33
Telomeraz düzeyinin belirlenmesi	34
İSTATİKSEL ANALİZ	37
4. BULGULAR	38
4.1 SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	38
4.2 KLİNİK BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	44
EK 1	52
6. KAYNAKLAR	53

1. GİRİŞ:

İnsanoğlunun tarih boyunca açlık, kıtlık ve yokluklarla mücadele ettiği düşünüldüğünde, tarihsel süreç içerisinde aşırı kilo ve obezitenin hemen tüm toplumlarda sağlık ve zenginlik belirtisi olarak algılanması doğal görünmektedir. Aşırı kilo süreç içinde çeşitli tanımlamalarla algılanmıştır. Bu kimi zaman güçlülük, kudret, hükümlan, heybetli gibi terimlerle adlandırılırken; kimi zamanda doğurganlık, bereket, bolluk ile beraber anılmıştır. Fakat sanayi devrimi ile birlikte şişman kişilerin toplumdaki konumu değişmiştir. Günün hızlı çalışma temposunda buna uyum gösterecek fiziksel nitelikteki insanların aranması, kilolu kişileri hantal, sorunlu, yavaş ve sağlıksız terimleriyle birlikte anılmasına sebep olmuştur.

Obezite başlangıçta gelişmiş ülkelerin sorunu olarak kabul edilirken, artan teknoloji ile beraber özellikle ulaşım, üretim ve tarım alanlarında kolaylaşan yaşam biçimine bağlı fiziksel aktivitede azalma ve modern yaşamdaki beslenme değişiklikleriyle birlikte gelişmekte olan ülkelerde de kaçınılmaz olmuştur. Açlık ve yokluk bugün de bazı topluluklarda var olsa da artık, beslenme noksanlığı ve infeksiyon hastalıklarına bağlı sağlık sorunları yerini çoğu toplumda aşırı beslenme ve obezitenin beraberinde getirdiği komorbiditelere bağlı sağlık problemlerine bırakmıştır. Günümüzde önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci önemli nedeni obezitedir. [1] Kanser de dahil bir çok morbidite ve mortaliteye yol açmasıyla obezite önemli bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. Yirmibirinci yüzyılda obezite tüm dünyayı etkileyen, kronik pandemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.[2] Türkiye’de de obezite prevalansı gelişmiş batı ülkelerinden geri kalmamaktadır. [1]

Obezite beraberinde kişiye yüklediği ek hastalıklar ve toplumsal sorunlar nedeniyle kronik, ilerleyici, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalık olup, yaygın bir halk sağlığı sorunu olarak dikkat çekmektedir ve önemi giderek artmaktadır. Obezlerde mortalite ve morbiditenin yüksek olması ve kilo vermekle bu risklerin azalması mutlaka tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir.

İlk defa 1997 yılında multiorgan hasarı gelişmiş ve yaşam süresi kısalmış farelerde yapılan çalışmalarda keşfedilen klotho geni; anti-aging bir protein olan klotho

proteinini kodlayan bir gendir. Keşfedilen bu gen, farelerde aşırı eksprese olduğunda yaşam süresini uzatırken, bozulduğunda yaşlanmayı hızlandırmaktadır ve dolayısıyla bu genin yaşlanma fenotiplerinin baskılanmasıyla ilgili olduğu tespit edilmiştir. Klotho proteininin miktarı yaşlanmayla birlikte azalmaktadır ve ayrıca bu azalma; kronik böbrek yetmezliği, ateroskleroz, amfizem, osteoporoz, hiperfosfatemi, cilt atrofisi, kas atrofisi, gelişme geriliği, erken ölüm, infertilite, arteriyel kalsifikasyon, ile ilişkili bulunmuştur. [3]

Telomer, ökaryotik organizmalarda lineer kromozomların uçlarında bulunan, deoksiribonükleik asit' in (DNA) 5' ucundan 3' ucuna doğru ilerleyen, kodlanmayan özelleşmiş DNA tekrar dizilerinden oluşan heterokromatik bölgelerdir. Telomer DNA' sının uzunluğu yaklaşık 10-15 kb kadardır ve bu yapılar kromozomları şapka gibi örtmektedir. [4] Telomerler hücrelerin biyolojik saatleridir ve hücresel yaşamın düzenlenmesinde rol oynar. Telomer kaybının, yaşlanmanın nedenlerinden biri olduğunu düşündüren hipotezler ortaya atılmıştır.

Telomeraz enzimi ise (telomer terminal transferaz), insan kromozomlarında yeni telomer sentezi için gerekli olan bir enzimdir. [5] Telomeraz enzim aktivitesine, insanda ilk kez servikal kanser hücre hattı olan HeLa'da rastlanmıştır.[6] Telomerlerin korunması için telomeraz aktivitesine ihtiyaç vardır. Telomeraz aktivitesi olmazsa, telomer uzunluğu her DNA replikasyonundan sonra biraz daha kısalır. [7, 8] Bu durumun yaşlanmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

ÇALIŞMANIN AMACI: Beraberinde getirdiği risk faktörleriyle birlikte yaşlanma için başlıbaşına bir risk oluşturan obez hastalarda, yaşlanma sürecinde rolü olduğu düşünülen, birbirinden farklı iki mekanizmanın; klotho proteini miktarı ve aktivitesinde azalma sonucunda telomerlerde kısalmaya neden olan telomeraz aktivitesini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 OBEZİTE:

2.1.1 Tanım

Şişmanlık ve obezite, sağlık problemlerine yol açacak şekilde, anormal veya aşırı yağ birikmesidir. [9] Günümüzde obezite tanısı için en sık kullanılan yöntem Beden Kitle İndeksinin (BKİ) hesaplanmasıdır. İlk kez 1835 yılında Quetelet tarafından tarif edildiği belirtilen bu indeksten bir asırdan fazla süredir yararlanılmaktadır.[10] BKİ, şişman kişilerin sınıflandırılmasında ve tedavi yöntemlerinin planlanmasında kullanılan pratik bir yöntemdir. BKİ vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m²) bölünmesi ile bulunur ve sonuç kg/m² olarak ifade edilir. Direkt dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarıyla korelasyonu güçlüdür.[11] Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization: WHO) BKİ göre obeziteyi aşağıdaki gibi sınıflandırmaktadır. (Tablo 1)

Tablo 1: Beden Kitle İndeksine Göre Obezite Sınıflandırması

BKİ (kg/m ²)	Sınıflandırma
<18.5	Düşük kilolu
18.5- 24.9	Normal kilolu
25- 29.9	Fazla kilolu
30- 34.9	Sınıf 1 Obezite
35- 39.9	Sınıf 2 Obezite
>40	Sınıf 3 Obezite

2.1.2 Epidemiyoloji

Tüm dünyada obezite sıklığı giderek artmaktadır. Dünya çapında 1980- 2013 yılları arasında, BKİ \geq 25 kg/m² olan yetişkin oranı, erkeklerde %28.8' den %36.9' a, kadınlarda %29.8' den %38' e yükselmiştir.[12] WHO verilerine göre, dünyada 2014 yılında kadınların %15.2' si erkeklerin % 10.7' si obezdir. [13] Aynı verilere göre Türkiye için kadınların %35.8' si, erkeklerin % 22.9 obezdir. [13]

1997- 1998 yılları arasında, 20 yaş ve üzeri 24.788 kişinin incelendiği ‘ Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP)’ sonuçlarında kadınlarda %32.9, erkeklerde %13.2, genelde ise %22.3 düzeylerinde obezite prevalansı olduğu bildirilmiştir. [14] BKİ göre hastalar değerlendirildiğinde BKİ: <18. 5 olanlar % 2, BKİ: 18.5- 24.9 olanlar % 41, BKİ: 25-29.9 olanlar %35, BKİ: 30-34.9 olanlar % 16, BKİ: 35-39.9 olanlar % 5, BKİ>40 olanlar %1 olarak bulunmuştur. [14] Oniki yıl sonra, aynı merkezlerde 26.500 kişinin katılımı ile yapılan TURDEP II çalışmasında kadınlarda obezite sıklığı %44.2, erkeklerde %27.3 ve genel toplumda %36 bulunmuştur. [15] BKİ göre hastalar değerlendirildiğinde BKİ: <18.5 olanlar % 1, BKİ: 18.5-24.9 olanlar % 26, BKİ: 25-29.9 olanlar % 37, BKİ: 30-34.9 olanlar % 24, BKİ: 35-39.9 olanlar % 8.8, BKİ>40 olanlar % 3.1 saptanmıştır. [15] TURDEP I ve TURDEP II verilerine göre ülkemizde on iki yılda obezite sıklığındaki artış kadınlarda % 34, erkeklerde %107 olmuştur.[16] 25000 kişinin tarandığı Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması (TOHTA) verilerine göre ise obezite prevalansı kadınlarda %36, erkeklerde %21.5 ve genel toplumda ise %25 olarak saptanmıştır. [1]

2.1.3 Etiyoloji

Obezitenin gelişimi vücut enerji dengesindeki bozulma olarak belirtilebilir. Genetik yatkınlık zemininde enerji dengesinin bozulmasını tetikleyen çeşitli çevresel faktörler yanında psikolojik, hormonal ve metabolik bozukluklar ve farmakolojik maddeler obezitenin oluşumunda rol oynamaktadır. Obezite poligenik zeminde ortaya çıkan multifaktöriyel bir bozukluk olarak değerlendirilmektedir. [17]

Obezitenin temelinde yer alan birçok risk etmenini aşağıdaki gibi sınıflamak mümkündür. (Tablo 2)

Tablo 2: Obezite etiyolojisi

İatrojenik Nedenler İlaçlar ve hormon tedavileri Hipotalamik cerrahi
Nutrisyonel Obezite İnfant dönemde yeme bozukluğu Progresif hiperfajik obezite Yeme sıklığı Yüksek yağlı diyetler Aşırı yeme
Nöroendokrin Nedenler Hipotalamik nedenler Mevsimsel duygulanım bozukluğu Cushing's Sendromu Polikistik over sendromu Hipogonadizm Büyüme hormonu eksikliği Psödohipoparatiroidizm
Sosyal ve Davranışsal Etkenler Sosyoekonomik durum Psikolojik faktörler Gece yeme sendromu Binge-eating (Aşırı yeme epizodları)
Sedanter Yaşam Tarzı Postoperatif inaktivite
Genetik (Dismorfik) Obezite Otozomal resesif geçiş Otozomal dominant geçiş X' e bağlı geçiş ve kromozom anormallikleri
Diğer Düşük doğum ağırlığı

Fiziksel inaktivite, obezite gelişiminde en önemli sebeplerden birini oluşturmaktadır. Modern toplumlarda daha az enerji harcanarak işlerin yürütülme imkanı, televizyon karşısında daha çok zaman geçirme vücudun kullanamadığı enerjiyi yağ olarak biriktirmesine sebep olmaktadır. [18, 19] Yapılmış olan bir çalışmada obezitenin başlamasında fiziksel inaktivitenin sorumluluk payının %67.5 gibi çok önemli bir oran olduğu saptanmıştır. [18]

Obez bireyler değerlendirilirken, kullanmakta olduğu ilaçlar da mutlaka sorgulanması gereken bir husustur. Kilo artışı yaygın kullanılan birçok ilacın sık görülen fakat genellikle gözden kaçan bir yan etkisi olabilir. Steroidler (glukokortikoid, östrojen, megestrol asetat), antipsikotikler (fenotiazin ve butirofenonlar), trisiklik antidepresanlar, lityum, anti-epileptikler(valproate, karbamazepin), serotonin antagonistleri (siproheptadin) ve antidiyabetik ilaçlar(insülin, sülfonilüreler) tedavisinde kullanıldıkları birçok hastada kalıcı ve sorun oluşturan belirgin kilo artışına neden olabilirler. [20]

Yaygın inanışın aksine nöroendokrin bozukluklar obeziteye sıklıkla neden olmamaktadırlar. [18] Endokrin hastalıklar içinde obezite ile birlikte sık görülenler; Cushing sendromu, hipotiroidi, polikistik over sendromu (PCOS) ve Growth Hormon (GH) eksikliğidir. Bunlardan Cushing Sendromu en sık görüleni olup, bu hastalardaki yağlanma karakteristiktir ve yağ birikimine daha çok göğüste, supraklaviküler çukurda ve boynun arka kısmında rastlanmaktadır.

Obez kadınlar, genellikle aşırı kiloyu puberte başlangıcından sonra alırlar.[21] Kilo alışı, hamilelik ve menopozu da içeren olaylar sayesinde hızlanabilir. Erkeklerde ise kilo fazlalığına en fazla sedanter hayat yaşayanlarda denk gelmektedir. [22]

Diyet kompozisyonu obezite için başka bir etyolojik faktördür. Artmış yağ miktarının artmış kalori alımı ile doğru orantılı olduğu bilinen bir gerçektir. Özellikle yüksek yağlı besin alanlarda, sukroz ihtiva eden içecekleri kullananlarda ve kafeterya tipi gıda tüketenlerde ihtiyaçtan fazla olarak alınan enerji yağ olarak depolanmaktadır. Özellikle sature(doymuş) yağ tüketimi ile BKİ artışı arasında pozitif korelasyon mevcuttur. [18]

2.1.4 Obezite ile İlişkili Komorbid Durumlar

Obezite dünyadaki en önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir. Fazla kilolu veya obez olmanın da morbidite ve mortalite ile olan ilişkisi de 2000 yılı aşkın süredir bilinen bir gerçektir. [23] Obezite prevalansı arttıkça, obezite ile ilişkili komorbiditelerin görülme sıklığı da artmaktadır.[24] İnsülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus, metabolik sendrom, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, uyku apne sendromu, psikolojik problemler, çeşitli ortopedik hastalıklar ve bazı kanser türleri gelişimi obezite ile ilgili komorbiditeler arasında sayılabilir.[25]

2.1.4.1 Mortalite

Genel olarak yüksek BKİ, tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı artmış ölüm riski ile ilişkilidir. Bu özellikle şiddetli obezitesi olan hastalar için geçerlidir. [26] Amerika Birleşik Devletleri' nde yapılan prospektif bir çalışmada, 10 yıllık takip süresi boyunca, 50-71 yaş arasında 500.000' den fazla kadın ve erkek için BKİ ve ölüm riski arasındaki ilişkiyi değerlendirilmiştir. [27] Tüm nedenlere bağlı mortalite, BKİ ≥ 25 kg/m² olanlarda cinsiyet ve etnik kökenden bağımsız olarak artmış olduğu anlaşılmıştır. [27]

2.1.4.2 Diyabetes Mellitus

Tüm etnik gruplarda tip 2 diyabetes mellitus (DM) ile obezite arasında güçlü ilişki bulunmaktadır. Obez olmak tip 2 DM gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. [28] Diyabete bağlı birçok ölüme sebep olabilen tip 2 DM vakalarının %80' den fazlası obeziteye bağlanabilir. [28] Kadınlarda 18 yaşından sonra ve erkeklerde 20 yaşından sonra orta derecede kilo alımı bile (≥ 5 kg) tip 2 DM gelişme riskini arttırmaktadır. [29] Bununla birlikte kilo kaybı tip 2 DM riskinde azalma ile ilişkilidir. [29, 30]

2.1.4.3 İnsülin Direnci

Viseral obezite, insülin direnci, beta hücre disfonksiyonu ve kardiyometabolik hastalıklara yol açan düşük dereceli inflamasyon ile ilişkilidir.[31] Hiperinsülinemi ile birlikte insülin direnci obezite için karakteristiktir ve hiperglisemi başlangıcından önce de mevcuttur. Obezitenin başlangıcından sonra ilk kanıtlanabilir değişiklikler,

hiperinsülineminin neden olduğu glukoz uzaklaştırılmasında bozulma ve artan insülin direncidir. İnsülin direnci kilo alımıyla artarken, kilo vermeyle beraber azalır.

2.1.4.4 Hipertansiyon

Obezitenin hipertansiyon gelişimi açısından çok önemli bir risk faktörü olduğu bilinen bir gerçektir. Obezite ile birlikte görülen kan basıncında artış başlangıçta kardiyak outputta artış ve nispeten normal sistemik vasküler direnç ile ilişkilidir.[32] Ancak normotansif obez bireylerde benzer kardiyak outputa sahiptir ama sistemik vasküler direnç daha düşüktür. Böylece hipertansif ve normotansif obez bireyler arasındaki hemodinamik farklılık, hipertansiflerde artmış sistemik vasküler dirençtir. [32] Ek olarak, obez bireylerde artmış renin-anjiyotensin aldosteron sistem aktivitesi olabilir.[33] Obezlerde hipertansiyon gelişme mekanizmaları tam anlaşılammış olmakla birlikte; bir teori glukoz intoleransı ve hiperinsülinemiye yol açan insülin direncinin merkezi bir rol oynadığı yönündedir. Hiperinsülinemi, sempatik aktivite, renal sodyum reabsorpsiyonu veya vasküler tonusu arttırarak kan basıncında artışa neden olabilir.

Obezite ve hipertansiyon arasındaki ilişki klinik olarak önemlidir çünkü kilo kaybı sistemik kan basıncında önemli bir düşüşe neden olabilir.[34]

2.1.4.5 Dislipidemi

Obezitenin lipid metabolizması üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bunlar, plazma kolesterolü, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) , çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), trigliserid (TG) düzeylerinde artış ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde azalmayı içermektedir.[35] Düşük serum HDL kolesterol konsantrasyonu, koroner kalp hastalığı için hipertrigliseridemiden daha büyük risk taşımaktadır.

2.1.4.6 Kardiyovasküler Hastalıklar

Obezite ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiştir.

Obezite kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturan hipertansiyon, insülin direnci ve tip 2 DM, dislipidemi, yüksek plazma fibrinojen düzeyleri ve diğer

protrombotik faktörlerle ilişkilidir. [36] Bu nedenle iskemik kalp hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği ve ani ölüm için çok önemli bir risk faktörüdür.

Kilo, sol ventrikül büyüklüğünü ve sol ventrikül duvar kalınlığını belirleyen bir faktördür. Kalp ağırlığı obezlerde normal kiloda olanlara göre belirgin derecede artmıştır. Sol ventriküler dilatasyon ve eksantrik hipertrofi vardır.

Yaşam tarzı değişikliği, medikal tedavi ya da cerrahi tedavi sonucunda kilo kaybı, kardiyovasküler hastalıklarda düzelme ile birlikte dir.[37]

2.1.4.7 İnme

Obezite artmış inme riskiyle ilişkilidir. İskemik inme, BKİ, bel çevresi, bel-kalça oranının artmasıyla birlikte önemli ölçüde artış göstermektedir.[38] Yapılan birçok çalışma bu verileri destekler niteliktedir. İnme riskinin %75 ten fazlasına kan basıncı, serum kolesterol düzeyi ve kan şekeri aracılık etmektedir.

2.1.4.8 Venöz Tromboz

Yapılan bir dizi çalışmada obez bireylerde derin ven trombozu ve pulmoner emboli için anlamlı risk artışı bulunmuştur. [39-41]

2.1.4.9 Obstrüktif Uyku Apnesi

Obstrüktif uyku apnesi obezite ve diyabet ile ilişkili en önemli solunum sistemi problemidir. [42] Birçok çalışma obezitenin, obstrüktif uyku apnesi gelişiminde majör risk faktörü olduğunu göstermiştir. Uyku apnesinin en olası açıklaması üst hava yollarının yumuşak dokusunda artış olması ve bunun, uykuda nefes alma sırasında üst hava yollarının kollapsına neden olmasıdır. Obstrüksiyon, hipoksemi, hiperkarbi ile birlikte apneye yol açar.

2.1.4.10 Kanser

Bazı kanser türleri obez kadın ve erkeklerde artan sıklıkla meydana gelmektedir.[43] Obezite aynı zamanda kanserden ölme olasılığını da arttırmaktadır. Yüz kırk bir çalışmayı içeren bir meta-analizde, 282.137 kanser vakası değerlendirilmiş ve

erkeklerde BKİ' inde %5 kg/m² artışın özofagus adenokarsinomu, tiroid, kolon ve renal kanser ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kadınlar için ise BKİ' de %5 kg/m² artış endometrium, safra kesesi, özofagus adenokarsinomu ve renal kanser ile ilişkili bulunmuştur.[44] Bunlara ek olarak, postmenapozal obez kadınlarda meme kanseri görülme oranında %31 artış mevcuttur.[45, 46] Ayrıca obezitenin, meme kanserinde erken evrede bile kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir.[45] Şişman kadınlar, şişman olmayan kadınlara kıyasla %35 daha fazla östrojen konsantrasyonu ve %130 daha fazla östradiol konsantrasyonuna sahiptirler.[45, 47] Meme kanseri prognozunda obezitenin etkisi östrojen aktivitesi ya da tanı anında ileri hastalık olmasına bağlanmaktadır. [45]

2.1.5 Tedavi Yöntemleri

Obezite prevalansı ve insidansının azaltılmasına yönelik koruma programları şişmanlık tedavisinden daha önemlidir. Obezite oluştuktan sonra tam olarak iyileşme nadirdir ve tedavi ile verilen kilonun, sonrasında hızla geri alınması sıklıkla görülen bir durumdur. Fakat, hafif derecede bir kilo kaybı bile komplikasyonları tersine döndürebilir.[48] Hastaların tedavi konusundaki kararlılıkları, obezite ile mücadele için şarttır ve obez hastaları tedavi etmekten asla vazgeçilmemelidir.

Obezite tedavisinde üç amaç bulunmaktadır. Bunlar; kilo kaybı sağlanması, kilo kaybı sonrası bu kiloyu devam ettirmek, kilo almayı önlemektir. Bu nedenle obezite tedavisinde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Obezite tedavisi her zaman eğitim, diyet, egzersiz ve davranış düzenlemelerini kapsayan yaşam tarzı değişiklikleri ve yönetimi ile başlar ve BKİ risk kategorilerine göre farmakolojik veya cerrahi tedaviyi içerebilir.

Obezite tedavisinde ilk amaç, ideal vücut ağırlığına ulaşılması değil, vücut ağırlığının tedavinin ilk altı ayı içinde %10 oranında azaltılması olmalıdır.[49]

2.1.5.1 Yaşam Tarzı Düzenlemeleri

Obezite etiyolojisinde çevresel faktörlerin rol oynadığı ve bu çevresel faktörler içinde en önemlilerinin fazla yağlı, fazla kalorili besinlerin alınmasına karşı eğilim ve sedanter yaşam olduğu bilinmektedir. Obezite temel olarak enerji dengesizliği ile ilgili bir hastalık olduğundan, hastaların enerji teminini nasıl ve ne zaman yapacaklarını (diyet)

ve enerjinin ne zaman harcanabileceğini (fiziksel aktivite) bilmeleri ve bu bilgileri günlük hayatta nasıl uygulayacaklarını (davranışsal tedavi) öğrenmeleri gerekir. Beslenme tedavisi ve fiziksel aktivitenin artırılması ile beraber davranış değişikliği kesinlikle gereklidir.

2.1.5.1.1 Diyet:

Diyet tedavisinde amaç enerji alımının azaltılması ve esansiyel besin komponentlerini içeren dengeli bir diyet ile beslenmenin sağlanmasıdır.[50] Obezite tedavisinde çeşitli diyet örnekleri kullanılmaktadır. Diyet türü ne olursa olsun, diyete uyma kilo kaybında önemli bir belirleyicidir.[51] Dengeli bir diyetle enerjinin %30 veya daha azı yağlardan sağlanmalı ve geri kalanını sebze ve meyva oluşturmaktadır.

2.1.5.1.2 Egzersiz:

Egzersiz, obezitenin önlenmesinde ve tedavisinde diğer tedavi yaklaşımlarına yardımcı önemli bir yöntemdir. Yapılan birçok epidemiyolojik çalışma fizik aktivitenin derecesi ve BKİ arasında ters orantı olduğunu ortaya koymuştur.[52] Kilo alımını önlemek veya kardiyovasküler durumu iyileştirmek için, haftada beş ile yedi gün, en az 30 dakika fiziksel aktivite yapılmalıdır. İzotonik egzersizler tek başına orta derecede kilo ve yağ kaybı sağlayabilirken, izometrik egzersizin kilo üzerinde belirgin etkisi yoktur. Fakat izometrik egzersiz tipi yağsız vücut kitlesini arttırmaktadır. [52]

2.1.5.1.3 Davranışsal Yöntemler:

Davranışsal tedavinin hedefi hastaların yeme alışkanlıklarında uzun dönemli değişiklik yaparak yardımcı olmaktır. Obezite tedavisinde yer alan davranışsal yöntemler arasında kendi kendine kontrol, amaç belirlemek, yeme uyarılarının kontrolü, yeme sürecini yavaşlatmak, davranış sözleşmeleri, beslenme eğitimi ve sosyal destek sayılabilir.

2.1.5.2 İlaç Tedavisi

Vücut ağırlığının azaltılmasına yönelik diyet, egzersiz ve davranışsal tedavilere rağmen kilo kaybı sağlamanın ve kaybedilen kiloyu korumanın zorluğu farmakoterapiye olan ilgiyi arttırmıştır. Obezite ilaçları kilo kaybı programlarında asla birincil tedavi

olmayıp, tamamlayıcıdır. İlaç tedavisine başlama kararı yararları ve riskleri dikkatlice değerlendirildikten sonra verilmelidir.[53, 54]

Bu ajanların biri ile 6 ay içinde %5 veya daha fazla kilo kaybı elde edilemez ise; ilacın kesilmesi düşünülmelidir. Farmakolojik tedavi ile plaseboyu karşılaştıran randomize çalışmaların meta-analizinde, tüm aktif ilaçlar; plasebo ile karşılaştırıldığında ağırlığı azaltmada etkilidir.

Tablo 3:Obezitede Farmakolojik Tedavi Endikasyonları

1. $BMI \geq 30$ kg/m^2 olup diyet, egzersiz ve davranış değişikliği uygulamaları denendiği halde kilo kontrolü sağlanamayan olgular
2. BKİ 27-29.9 kg/m^2 seviyesinde olup komorbiditeleri (Tip 2 DM, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi) olan hastalar
3. BKİ 25- 29.9 kg/m^2 arasında olup bel çevresi; erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm veya üzerinde olan kişiler

2.1.5.2.1Yağ Emilimini Azaltan İlaçlar

Orlistat:

Farmakolojik tedavi için aday olan obez hastaların başlangıç tedavisinde, kardiyovasküler güvenlilik profili ve serum total kolesterol, LDL kolesterol üzerindeki faydalı etkileri nedeniyle orlistat önerilmektedir. Orlistat, bir streptomycetes toxytricini doğal ürünü olan lipstatinin kimyasal olarak sentez edilmiş hidrojenize derivesidir.[55] Gastrik ve pankreatik lipazın güçlü, spesifik ve irreversible inhibitörüdür. Dolayısıyla gastrik ve pankreatik lipazı inhibe ederek, yağ sindirimini değiştirmektedir. Alınan yağın ince bağırsakta hidrolizini engeller ve emilimini parsiyel olarak engeller. Orlistat, yağ alındığı zaman salınan pankreatik lipazın etkisini önlediği için, yemeğin başlangıcında alınması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda, kilo kaybı ve verilen kiloyu korumada orlistatın tek başına diyet tedavisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir.[55]

Orlistatın yan etkileri arasında aşırı gaz çıkarma, fekal sıkıştırma, fekal inkontinans, yağlı lekelenme ve artmış defekasyon sıklığını içeren gastrointestinal yan etkiler bulunmaktadır. [56] Bu etkiler genellikle çok şiddetli olmayıp, zamanla düzelme eğilimindedir. Orlistat yağda eriyen vitaminlerin emilimini engelleyebildiğinden,

kullanan kişilerde multivitamin preparatlarının kullanılması uygun olabilir.[52] Kronik malabsorpsiyonda ve kolestatik hastalıklarda kullanılması kontrendikedir.

2.1.5.2.2 Selektif Serotonin Reseptör Agonistleri:

Lorcaserin:

Serotonin 2C reseptörünün selektif agonistidir. Hipotalamusta 5-HT_{2C} uyarılması pro-opiomelanokortin üretimini uyarır ve tokluk hissini artırarak kilo kaybına yol açar. Uzun vadeli güvenlik verileri sınırlı olmasına rağmen, orlistattan daha az yan etkiye sahip gibi gözükmektedir.

Düşük kalorili diyet ve egzersiz tedavisine ek olarak, BKİ ≥ 30 kg/m² olan obez hastalar veya hipertansiyon, tip 2 DM, dislipidemi, obstrüktif uyku apnesi gibi en az bir komorbiditesi bulunan ve BKİ ≥ 27 kg/m² olan fazla kilolu hastalar için 2012 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Food and Drug Administration (FDA) tarafından onay almıştır.

Yapılan bir yıllık randomize çalışmada 4008 hasta değerlendirilmiş olup, lorcaserin 10 mg günde iki kez ya da günde bir kez verilen hastaların kayda değer ölçüde daha büyük kısmında, plaseboya göre başlangıç vücut ağırlığında en az %5 kayıp olmuştur.[57]

Lorcaserinin en sık görülen yan etkileri üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, bulantı, yorgunluk hissi ve ishal olup serotoninergik diğer ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Oral antidiyabetik kullanan tip 2 DM tanılı hastalarda lorcaserin kaynaklı kilo kaybı, diyabetik ilaç dozlarında azaltma gerektirecek kadar semptomatik hipoglisemi riskini arttırabilir.

Lorcaserin kreatinin klirensi <30 mL/min olan bireylerde kullanılmamalıdır. Gebelikte kontrendikedir. Lorcaserin CYP2D6 metabolizmasını inhibe eder, bu nedenle dekstrometorfan CYP2D6 substratını kullanan ilaçların düzeyini arttırabilir.

2.1.5.2.3 Sempatomimetik İlaçlar:

Sibutramin:

Merkezi sinir sisteminde sinir uçlarında hem norepinefrin hem de serotonin geri alımını bloke etmektedir. Önceleri antidepresan olarak kullanılmaya başlanmış ancak etkisi yeterli bulunmayınca şişmanlık tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Fakat olumsuz kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle 2010 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafınca Avrupa’ da kullanımdan çıkarılmış ve Amerika Birleşik Devletleri’nde de kullanımı büyük ölçüde sınırlandırılmıştır.

Fentermin:

Adrenerjik veya serotoninerjik transmisyonu ya da her ikisini birden etkileyerek merkezi sinir sistemine etki eden bir ilaçtır. 1959 yılında, Food and Drug Administration (FDA) tarafından obezite tedavisinde kısa süreli kullanım için kabul edildi. Yalnızca 12 haftadan daha kısa süreli kullanım için onay almıştır. Hipertansiyon, uykusuzluk, sinirlilik, çarpıntı, baş ağrısı gibi yan etkiler görülebilir.

2.1.5.2.4 Antidepresanlar

Bupropiyon:

Bupropiyon, depresyon tedavisinde ve sigara bırakan kişilerde kilo alımının önlenmesi için onay almış bir ilaçtır.[58] Zayıf bir serotonin, norepinefrin ve dopamin geri alım inhibitörüdür. Epileptik bireylerde kontrendikedir. Etkinliğini gösteren geniş çaplı çalışmaları bulunmadığından dolayı, obezite tedavisinde kullanılmak için FDA onayı bulunmamaktadır.[59]

2.1.5.2.5 Antiepileptikler

Topiramamat:

Topiramamat migren tedavisinde ve antiepileptik kullanım için onay almış bir ilaçtır. Klinik çalışmalarda kullanımının kilo kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[60, 61] İştah baskılanması üzerindeki etkisi netleştirilememiş olmakla birlikte; kilo kaybında GABA yolağı modülasyonunun potansiyel bir mediyatör rolü olduğu öngörülmektedir. Ek

olarak, topiramatin tikanırcasına yeme gibi yeme bozukluklarında da faydalı olduğu gösterilmiştir.

Zonisamid:

Zonisamid, sodyum ve kalsiyum kanallarını inhibe etmenin yanı sıra serotonerjik ve dopaminerjik aktiviteye sahip antiepileptik bir ilaçtır. Klinik çalışmalarda kilo kaybı ile olan ilişkisi gösterilmiştir. Bir yıllık çalışmada 225 obez bireyde kullanımı araştırılmış ve hipokalorik diyetle birlikte hastalara rastgele zonisamid (günde 200 mg veya 400 mg) ve plasebo verilmiştir. Yüksek doz zonisamid alan grup, plasebo grubuna göre daha fazla kilo kaybetmiştir. Düşük doz zonisamid alan grupta ise kilo kaybı plasebo grubuna benzer bulunmuştur.[62]

2.1.5.2.6 Antidiyabetikler

Metformin:

Metformin, obezite ve kilo alımı ile şiddetlenen bir hastalık olan diyabetes mellitusun tedavisinde kullanılan, biguanid bir ilaçtır. Metformin, sülfanilüre grubu ilaçlar ve plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla kilo kaybı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. [63] Abdominal obezitesi ve insülin direnci olan 324 bireyin değerlendirildiği BIGPRO çalışmasında, metformin ve plasebo alan iki grup karşılaştırılmış ve metformin kullanan grupta plaseboya göre önemli derecede (1-2 kg) kilo kaybettiği gözlenmiştir. [64] Fakat metforminin kilo verdirici etkisi klinik olarak anlamlı değildir ve bu nedenle metformin bir antiobezite ilacı olarak kabul edilmemelidir.

Eksenatid:

Eksenatid, kısa etkili bir Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) reseptör analogudur ve günde iki kez kullanılır. Glukagon salınmasını baskılar. Mide boşalmasını yavaşlatır. Ayrıca iştah merkezini baskılayıp, besin alımını azaltarak kilo kaybına yardımcı olmaktadır. Metformin ve sülfanilüre ile yeterli kontrol sağlanamayan tip 2 DM' li hastalarda eksinatid ile insülin glarjin ve insülin aspartin karşılaştırıldığı iki randomize çalışmada; insülin grubunda kilo alımına karşın eksinatid grubunda kilo kaybı olduğu gösterilmiştir.[65, 66]

Liraglutid:

Günde bir defa uygulanabilen uzun etkili GLP1 analogudur. Tip 2 DM'li aşırı kilolu veya obez hastalar için alternatif bir seçenektir. Liraglutid ile plasebo ve orlistatı karşılaştıran 564 hasta içeren 20 haftalık randomize çalışmada, liraglutidin artan dozları ile kilo kaybının arttığı gösterilmiştir.[67] Ancak bulantı, kusma gibi gastrointestinal yan etkiler ve günlük enjeksiyon ihtiyacı bu ilacın kullanımını sınırlayabilir.

Pramlintid:

Pankreas beta hücrelerinden besin alımına cevap olarak salgılanan, mide boşalmasını yavaşlatan, postprandiyal kan şekeri regülasyonunda insülinin rolünü tamamlayan amilinin sentetik analogudur. Subkutan enjeksiyon olarak uygulanır. Bulantı en sık görülen yan etkisidir.

2.1.5.2.7 Kombinasyon Tedavileri

Topiramet/Fentermin:

Temmuz 2012' de FDA' dan onay almış, obezite tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Hipertansiyon veya koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalığı bulunanlarda kullanılması önerilmemektedir. Topiramet/fentermin, özellikle orlistat ya da lorcazerini tolere edemeyen, kardiyovasküler hastalığı olmayan postmenapozal kadın veya erkeklerde kullanımını önerilmektedir.

Bupropiyon/Naltrekson:

Bupropiyon kilo kaybının başlamasına yardımcı olurken naltrekson, opioid reseptörlerini bloke ederek kilo kaybının devamlılığını sağlamaktadır. Sigara içen obez hastalarda hem sigara bırakma tedavisi hem de obezite tedavisi için bir tercih olabilir.

2.1.5.3 Cerrahi Tedavi

Obezitede cerrahi tedavi diğer bir deyişle bariyatrik cerrahi, günümüzde sıklıkla tercih edilmektedir. Cerrahi tedavide amaç; obezitenin beraberinde getirdiği komorbiditeleri ve mortaliteyi azaltmak, organ fonksiyonlarını daha iyi hale getirmektir. Hastalar için cerrahi tedavi planlanırken, bariyatrik cerrah, endokrinolog, psikiyatrist,

diyetisyen, gastroenterolog ve kardiyologdan oluşan bir ekiple multidisipliner çalışılmalı ve bu hastaların ameliyat sonrası takibi de çok iyi yapılmalıdır.

Tablo 4: Bariyatrik Cerrahi Endikasyonları

1. $BKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$ olması
2. $BKİ > 35 \text{ kg/m}^2$ ve obezite ile ilişkili komorbiditelerin (Tip 2 DM, hipertansiyon, obstrüktif uyku apne sendromu vb.) tıbbi tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol altına alınamaması
3. Cerrahi dışı yöntemlerin daha önce uygulanmış fakat başarısız olmuş olması

Cerrahi tedavide bir çok teknik uygulanabilmektedir. Restriktif prosedürlerde mide volümü azaltılarak erken doyum sağlanırken, malabsorptif yöntemlerde ise barsak anatomisi değiştirilerek emilim yüzeyi azaltılabilmektedir. Kombine prosedür olan Roux-en-Y gastrik bypass operasyonu ise (RYGB) dünyada en sık uygulanan 'altın standart' yöntemidir.[68] Obezite cerrahisi dünya çapında en hızlı büyüyen operatif prosedürlerden biridir ve 2011 yılında >340.000 operasyonun yapıldığı tahmin edilmektedir.[69]

Amacına ulaşmış bir cerrahi işlem bu hastalarda sadece kilo verdirmekle kalmayıp diyabet gibi eşlik eden hastalıkların da gerilemesini sağlamaktadır.

Tablo 5: Bariyatrik Cerrahi Kontrendikasyonları

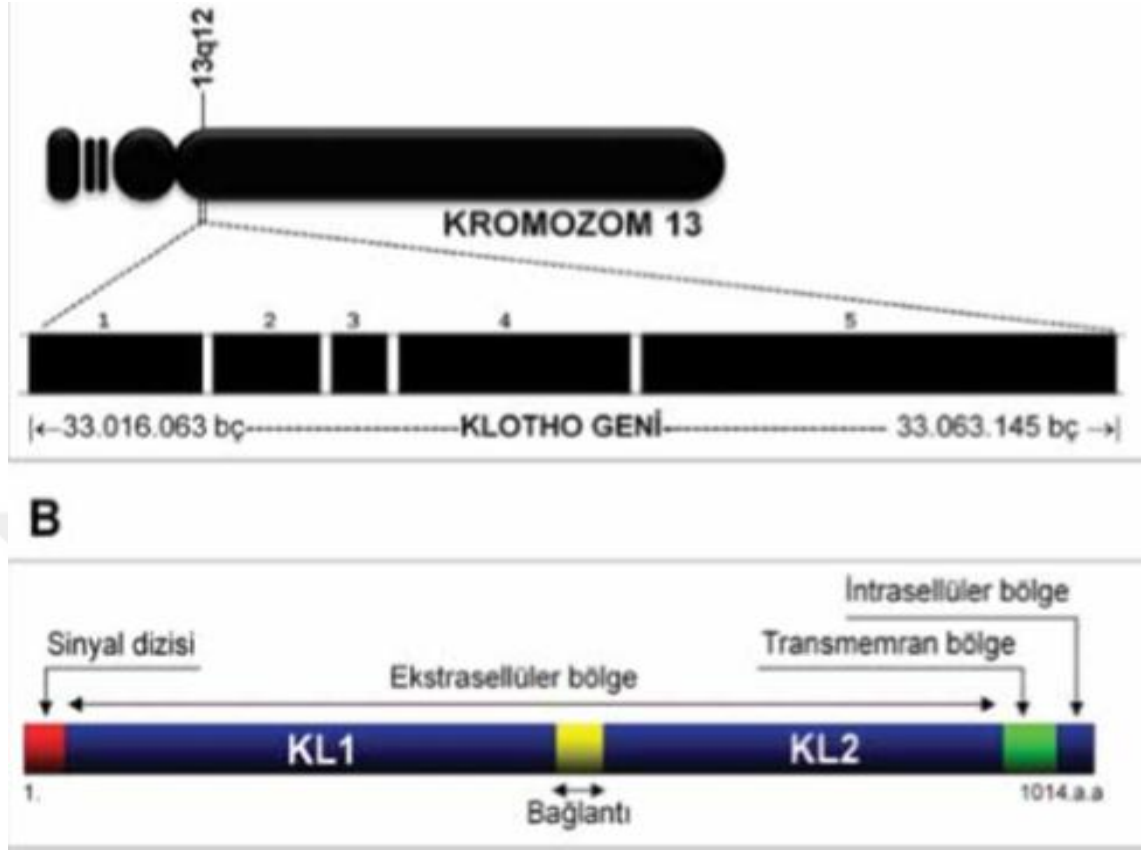
1. Tedavi edilemeyen majör depresyon ve psikoz
2. İlaç ve alkol bağımlılığı
3. Tıkınırcasına yeme hastalığı
4. Ciddi koagülopati
5. İleri kalp hastalığı
6. Postoperatif dönemde önerilenleri yapabilecek düzeyde psişik ve mental yeterliliğin olmaması

2.2. KLOTHO

Klotho geni, klotho adı verilen anti-aging proteini kodlayan genidir. Klothoyu kodlayan gen ilk defa 1997 yılında, multiorgan hasarı gelişmiş ve yaşam süresi kısalmış farelerde yapılan çalışmalarda keşfedilmiştir.[3, 70] Bu yeni keşfedilen genin, farelerde aşırı eksprese olduğunda yaşam süresini uzatırken, bozulduğunda yaşlanmayı hızlandıran ve dolayısıyla yaşlanma fenotiplerinin baskılanmasıyla ilgili olduğu tespit edilmiştir.[3] Bu farelerde, klotho gen ekspresyonundaki bir defekt, yaşamın ilk 3-4 haftasına kadar fenotipte kendini göstermezken, daha sonrasında gelişme geriliği, hipogonadotropik hipogonadizm, deri atrofileri, sarkopeni, vasküler kalsifikasyon, bilişsel bozukluk, osteopeni, işitme kaybı, motor nöron dejenerasyonu ve yaşamın ilk 8 haftasında prematüre ölüm gibi multiple yaşlanma benzeri fenotipin oluşmasına neden olur.[3] Klothonun keşfinden bu yana β -klotho ve γ -klotho, klotho aile üyeleri olarak tanımlanmışlardır.[71, 72] Bu yeni keşiflerden ötürü Klotho bu iki üyeden ayırt edilmek amaçlı α -klotho olarak da adlandırılabilir.[73] Bizim burada bahsettiğimiz tip α -klothodur.

Klotho geni insanda 13. Kromozomun q kolunda kodlanmakta ve beş eksondan oluşmaktadır.[74-76] Yaklaşık 50 kb yer işgal etmektedir.[74] Bu gen tarafınca kodlanan insan klotho proteini fare proteini ile %86 oranında amino asit benzerliği göstermektedir.[74] Plazma membranında ve golgi aparatında bulunan, farelerde 1014 aminoasitli, insanda 1012 aminoasitli tip 1 tek geçişli transmembran glikoproteinini kodlar.[3, 75, 77] İntraselüler parçası çok kısadır (10 aminoasit uzunluğunda) ve fonksiyonel değildir. Hücre dışındaki parçası β -glukozidaz ile homolog dizi taşıyan KL1 ve KL2 adında iki internal tekrardan oluşmaktadır. [76, 78] Bu tekrarlar birbirleriyle %21 benzerliğe sahiptir ve her biri 450 aminoasit uzunluğundadır.[70] Klotho farklı doku ve hücre tipinde eksprese edilmekle birlikte özellikle böbrek distal tübülünde ve beyinde koroid pleksusta eksprese edilir.[3] Böbrek proksimal tübülü[79], paratiroid gland [75, 80], hipofiz, over, testis ve plasenta klothonun eksprese edildiği diğer dokulardır. [3]

Şekil 1:Klotho Geni ve Proteini [74]



Klotho, sınırlı sayıda dokuda sentez edilmesine rağmen klotho geni hasarı bütün doku ve organlarda, birçok yaşlılık benzeri fenotipin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. [3]

Farelerde klotho proteini ile yaşlanma arasında ilişki olduğu bilinen bir gerçektir. Klothonun sentez edilmemesi ya da düşük düzeyde sentez edilmesi durumunda erken yaşlanma belirtilerinin ortaya çıktığı ve yaşam süresinin kısaldığı tespit edilmiştir.[3] Bununla birlikte klotho miktarı yaşlanmayla birlikte azalmaktadır. Klotho miktarında azalma; kronik böbrek yetmezliği, ateroskleroz, amfizem, osteoporoz, hiperfosfatemi, cilt atrofisi, kas atrofisi, gelişme geriliği, erken ölüm, infertilite, arteriyel kalsifikasyon, ile ilişkili bulunmuştur.[3] İnsanlarda klotho protein düzeyi ile yaşlanma arasında ilişkiyi ortaya koyan çalışma bulunmamaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda, insan koroner arter hastalığı[81], osteoporoz [82, 83], inme [84], kronik böbrek yetmezliği[85] gibi yaşlanmaya bağlı hastalıkların ortaya çıkmasında klotho gen polimorfizminin önemli olabileceğini gösteren veriler saptanmıştır. Yani klotho seviyesinin azalması ile yaşlılık

benzeri fenotipler görülmektedir. Klotho'nun fazla miktarda sentez edilmesi ise oksidatif strese karşı direnç kazandırarak yaşam sürecini %20-30 oranında arttırır.[86]

Klothonun farklı işlevleri bulunan üç formu bulunmaktadır. [76]

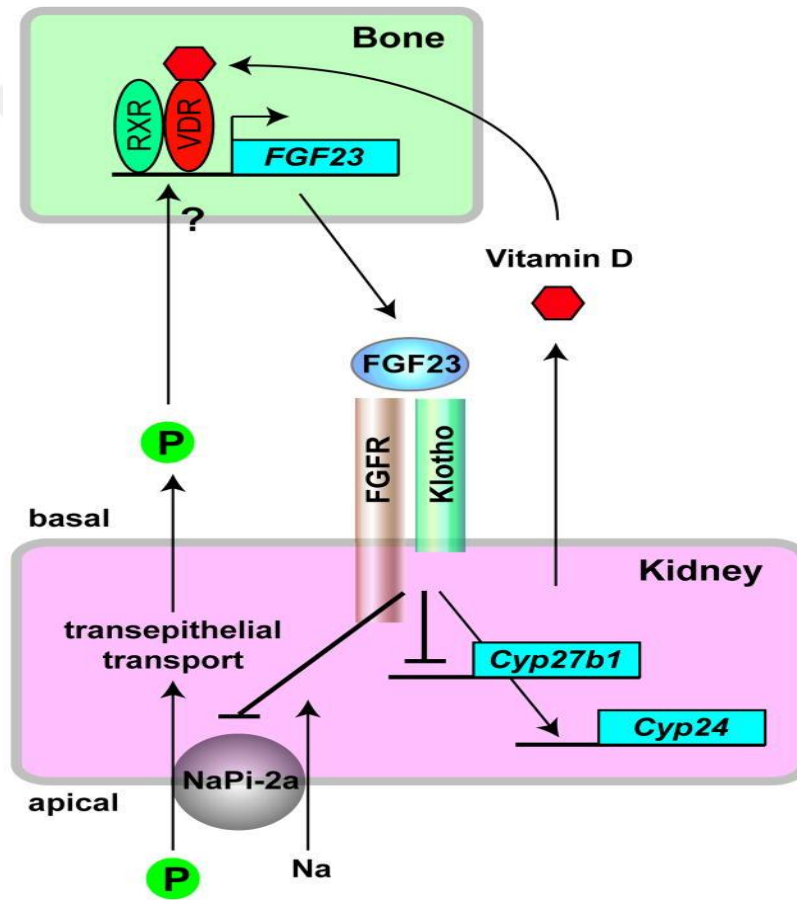
1-Membranöz klotho formu; fibroblast büyüme faktörü (FGF) reseptörleriyle kompleks halde bulunur ve FGF-23 için zorunlu ko-reseptör görevi görür.

FGF-23 sistemik bir hormon gibi görev yapmakta olup, başlıca kemik tarafından sentez edilmekte ve asıl etkisini özgün reseptörler aracılığıyla böbreklerde göstermektedir. FGF-23 önemli bir fosfat (P) düzenleyicisi olup bu görevini FGF Reseptörleri (FGFR) üzerinden gerçekleştirmektedir. Klotho FGFR1c, FGFR3c ve FGFR4 gibi çeşitli FGFR' ler ile kompleks oluşturur ve bu reseptörlerin, özellikle FGFR1c' nin FGF-23' e olan affinitesini seçici olarak arttırır.[76] FGF-23' ün FGFR affinitesi çok düşük olup, fizyolojik konsantrasyonlarda Klotho olmadan aktive edilmemektedir.[87] FGFR/ α -Klotho kompleksi, FGF-23'ü sadece FGFR veya sadece α -klotho'ya göre çok daha yüksek affinite ile bağlamaktadır.[88] Bu sebeple, klotho eksikliğinde FGF-23 ' ün yüksek düzeylerine karşın, reseptör düzeyinde cevapsızlık olmaktadır.

FGF-23, Klotho' ya bağımlı olarak, böbrek proksimal tübül hücrelerinin apikal fırçası kenar membranında fosfat (P) geri emiliminden sorumlu tip II sodyum- fosfat taşıyıcısının (NaPi-2a) ekspresyonunu baskılayarak, P' in geri emilimini azaltmakta ve idrarla atılımını arttırmaktadır. [89] Bu yüksek P düzeylerinin vasküler ve düz kas kalsifikasyonu, koroner ateroskleroz, koroner arter hastalığı ve ani kardiyovasküler mortalite riskini arttırdığı belirlenmiş olmasından ötürü önem taşımaktadır. [90, 91] FGF-23 ayrıca serum vitamin D₃ seviyelerinin düzenlenmesinde de rolü bulunmaktadır. D vitaminin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D₃, Cyp27b1 geni tarafınca kodlanan 1 α -hidroksilaz sayesinde böbrekte inaktif prekürsör olarak bulunan 25-hidroksivitamin D₃' den sentezlenir ve buna ek olarak Cyp24 tarafından kodlanan 24-hidroksilaz tarafınca inaktive edilir. [92] FGF-23, Cyp27b1 gen ekspresyonunu baskılayarak ve Cyp24 gen ekspresyonunu arttırarak, serum 1,25 dihidroksivitamin D₃ seviyelerinde azalmaya yol açarak bağırsaktan fosfat emiliminde azalmaya yol açar.[92] Böylece FGF-23 fosfatürük bir hormon olarak görev almasının yanında vitamin D₃ için karşı regülatuar hormon

olarak fonksiyon gösterir. [93] FGF-23, tüm bunlarla birlikte paratiroid bezlerden paratiroid hormon (PTH) sentezini de inhibe etmektedir. Bu etki sonucu düşen PTH düzeyleri P³ nin kemikten rezorbsiyonunda azalmaya neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada paratiroidektomili sıçanlarda FGF-23 ekspresyonunda azalma olduğu ve bunun sonucunda P düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Bu farelere PTH replasmanı yapılmış ve bunun sonucunda FGF-23 düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir.[94] Bu çalışma bize FGF-23 sekresyonu için PTH uyarısı gerekli olduğunu göstermektedir.

Şekil 2:Klotho aracılı kemik- böbrek endokrin aksı [93]

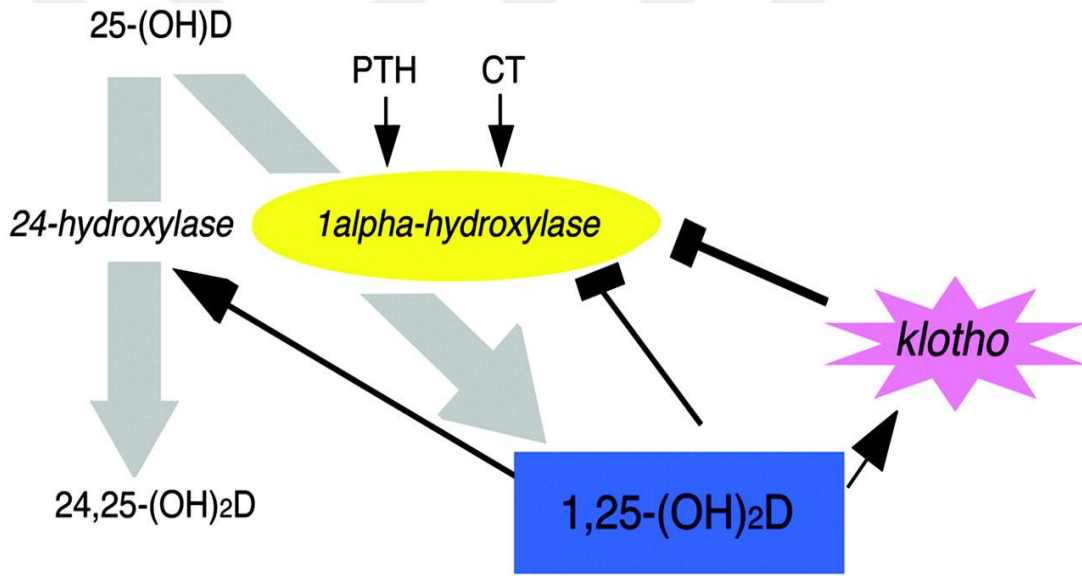


1,25-dihidroksivitamin D₃ düzeyi, FGF-23 gen ekspresyonunu artırır. [93] Bu döngü D vitamini homeostazı için gereklidir. Bu mekanizmanın bozulması sonucu görülen yüksek serum 1,25-dihidroksivitamin D₃ seviyeleri, klotho eksik fareler ve FGF-23 yoksun farelerde görülebilen sonuçlara neden olmaktadır.[95] FGF-23 geninde oluşan missens mutasyonlar yüksek serum FGF-23 seviyelerine neden olarak, hipofosfatemi ve kemik mineralizasyonunda bir takım defektlere yol açmaktadır.[96] Aksine, FGF-23

eksik olması durumunda farelerde yaygın yumuşak doku kalsifikasyonu ve hiperfosfatemi ile karakterize fosfat-retansiyon fenotipleri gelişmekle birlikte gelişme geriliği, hipogonadizm, cilt ve kas atrofisi, prematür timik involüsyon, osteopeni içeren, Klotho eksikliği olan farelerde prematüre yaşlanma sendromunu anımsatan belirtiler görülmektedir. [80, 95]

Vitamin D₃' ün böbrekte Klotho ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır. Vitamin D₃ Klotho üretimini arttırarak Klotho aktivitesini pozitif yönde etkilerken, Klotho vitamin D₃ sentezini 1 α -hidroksilaz gen ekspresyonunu baskılayarak negatif yönde etkilemektedir.[97]

Şekil 3:Klotho- vitamin D ilişkisi[98]

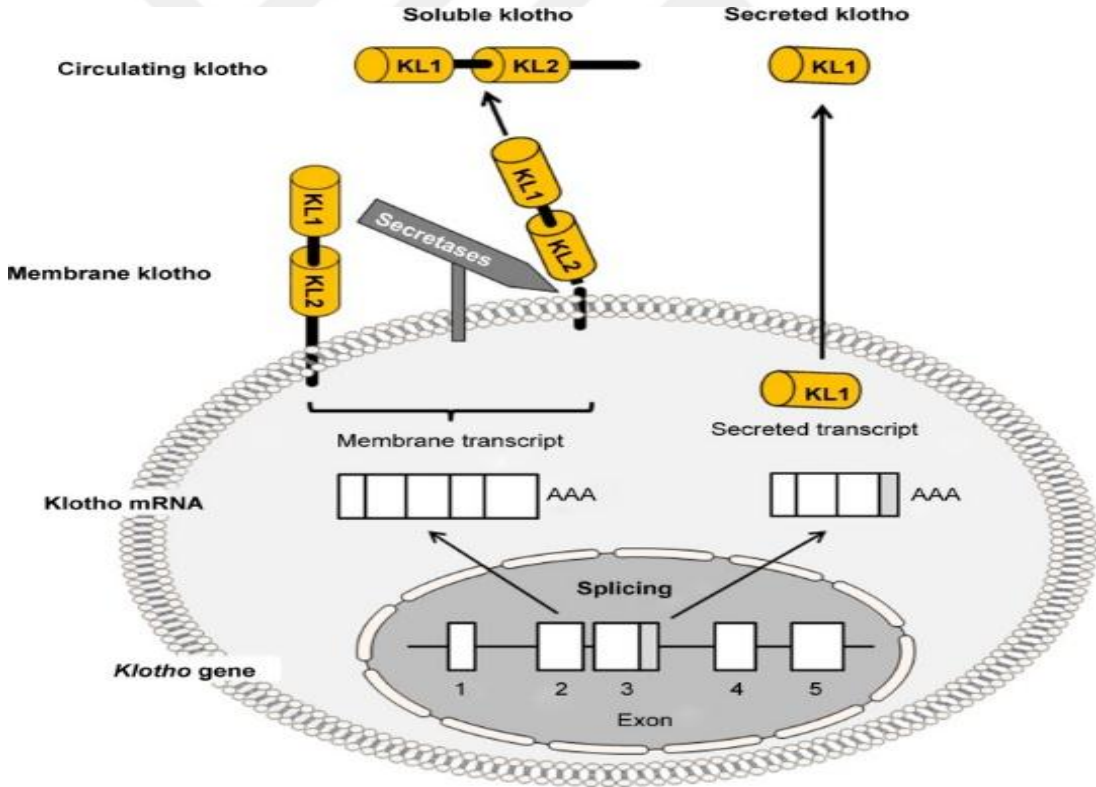


Sonuç olarak FGF-23 ve klotho kompleksi doğrudan ya da D₃ vitamini ve PTH üzerinden dolaylı olarak P dengesinde düzenleyici rol oynamaktadır.[99] Klotho ekspresyonu hemen hemen böbrek distal tübülünde gerçekleşmesine rağmen, FGF-23/Klotho kompleksinin serum P düzeyini, böbrek proksimal tübülündeki ko-taşıyıcı üzerinden düzenlediği ve böbrek P emiliminin başlıca proksimal tübülde gerçekleştiği bilinmektedir. Distal tübülden köken alan bir sinyalin, proksimal tübüldeki etkisi için iki mekanizma öngörülmektedir. İlki proksimal tübülde eksprese olan düşük düzeydeki klothonun FGF-23 ün etkilerine aracılık ederken, distal tübül ekspresyonunun farklı işlevlerinin olması, ikincisi ise distal tübüle etki eden FGF-23' ün bilinmeyen parakrin

bir sinyal ile proksimal tübülü etkiliyor olmasıdır. [100-102] Ayrıca α -Klotho'nun FGF-23'ten bağımsız olarak ta P düzenleyici etkilere sahip olduğu ileri süren çalışmalar da mevcuttur. [103, 104]

2- Salgılanan Klotho formu iki şekilde elde edilebilir. Birincisi; gen üzerinden kodlanan mRNA'nın farklı işlenmesi (alternative splicing) sonucunda 550 aminoasitten oluşan, zar parçası olmayan salgılanan Klotho formunun sentez edilmesidir. [74, 75] İkinci olarak ise, membrana bağlı Klothonun ekstraselüler parçasının ADAM10 ve ADAM17 gibi membran proteazlarıyla bölünmesiyle elde edilir.[105, 106] Salgılanan klotho formuna kan, idrar ve serebrospinal sıvıda rastlanabilir.[105, 106] Salgılanan klotho hedef hücreler üzerinde otokrin, parakrin ve endokrin hormon gibi çalışmaktadır. [3,107] İnsanda salgılanan klotho formu baskındır.[108]

Şekil 4:Klotho formları [76]



Membrana bağlı klotho FGF-23 için ko-reseptör görevi görmesine rağmen, salgılanan Klotho FGF-23 için reseptör görevi göremez çünkü FGF-23'e yüksek affinitesi olan tek başına Klotho proteini veya FGFR değil, Klotho-FGFR kompleksidir. [88] Bu durum salgılanmış Klotho'nun farklı görevleri olduğunu düşündürmektedir.

Salgılanan Klotho, oksidatif stres regülasyonunda, büyüme faktörü sinyali ve iyon dengesinin düzenlenmesinde görev alır. Ayrıca organ koruyucu etkisi de mevcuttur [76]

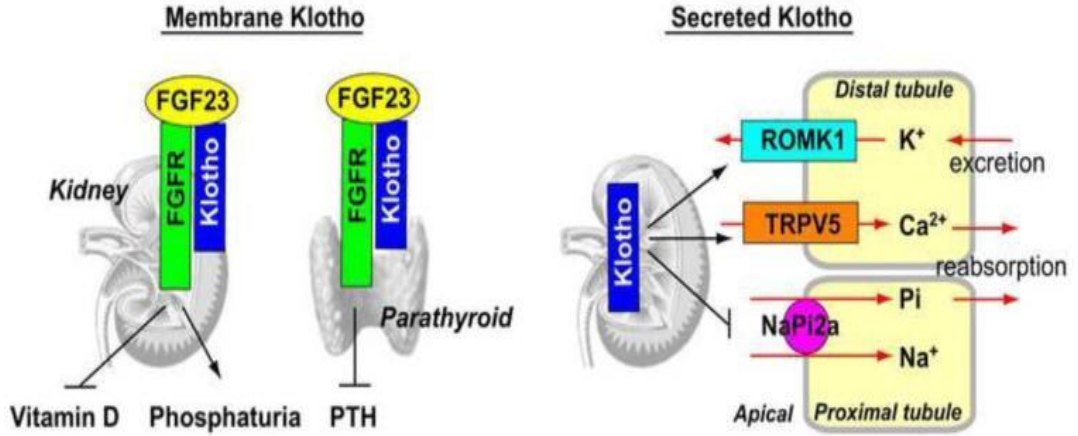
Salgılanan Klotho' nun Büyüme Faktörü Sinyalinin Düzenlenmesine Etkisi

Salgılanan Klotho, insülin, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1), TGF- β ve İnterferon γ (IFN γ) gibi büyüme faktörleri ve sitokinlerin etkisini down regüle eder.[107, 109, 110] Yapılan çalışmalarda, klotho eksik farelerin hipoglisemik, hipoinsülinemik ve insüline aşırı derecede duyarlı olduğu gösterilmiştir. [111, 112] Tersine, Klotho' yu fazla eksprese eden transgenik fareler normal açlık glikoz seviyelerine sahip olmalarına ve diyabetik olmamalarına rağmen insüline ve IGF-1' e karşı dirençli oldukları gösterilmiştir. [107] Bu gözlemler Klotho'nun insülin ve IGF-1 aktivitesinde inhibitör etkisi olduğunu düşündürmektedir. Klothonun aşırı ekspresyonu, insülin ve IGF-1 sinyallerinde inhibitör etki ile reaktif oksijen türlerinin oluşumunu azaltarak, ömrü uzatır.[107, 113] Bu mekanizmaların, Klotho' nun yaşlanma karşıtı etkilerinden sorumlu olduğu savunulmaktadır.

Salgılanan Klotho'nun İyon Kanal Aktivitesinin Düzenlenmesi Üzerine Etkisi

Klothonun dolaşımda bulunan formu mineral metabolizmasında ve iyon kanal aktivitesinin düzenlenmesinde de görev almaktadır. Geçici reseptör potansiyel katyon kanalı, subaile 5, eleman 5 (TRPV5), salgılanmış Klotho tarafınca regüle edilen iyon kanallarından biridir. [114, 115] TRPV5, böbrek tübül hücrelerinin apikal kenarında eksprese edilen iyon kanalı olup, böbrekteki transepitelyal Ca geri emiliminde temel olarak görevlidir. [116] Salgılanan Klotho proteini hücre yüzeyindeki TRPV5' in sayısını, TRPV5' in internalizasyonunu inhibe ederek artırır ve böylelikle TRPV5 aracılı renal Ca geri emilimini artırır. Klotho benzer enzimatik aktivitesini renal dış medullar K kanalı (ROMK)-1 üzerinde de göstermektedir. ROMK-1, böbrek tübül hücrelerinin apikal kenarında eksprese edilmektedir. İdrarla potasyum (K) atılmasından sorumlu bir kanaldır. Salgılanmış Klotho, ROMK-1 sayısını arttırmakta ve böylelikle distal nefronlardan K atılımını arttırmaktadır.

Şekil 5: Membrana bağlı klotho ve salgılanan Klotho işlevleri. [117]



3-Son formu intrasellüler formudur. İntrasellüler klotho inflamasyon aracılı hücrel yaşlanmayı baskılar ve mineral metabolizmasında görev alır. [76]

Klotho hücre yüzeyinde mevcut olmasına rağmen, Klotho immünoreaktivitesi büyük miktarlarda fare böbreğinde ve insan paratiroid bezleri sitoplazmasında saptanmıştır. [77] Bu dokularda, Klotho Na-K ATPaz' a bağlanmakta ve yüzey miktarını arttırmakta ve aktivitesini stimüle etmektedir. Klotho hücre içi organellele Na- K ATP az ile etkileşim halindedir. Hücre içi negativite ve düşük Na düzeyleri, transepitelyal Ca transportu için koroid pleksus ve böbreklerde Na-K ATPaz tarafından oluşturulan, itici bir güç sağlamaktadır. [77]

Retinoik Asit Uyarılabilir Gen I (RIG-I) ' e aracılık eden İnterlökin 6 (IL6) ve interlökin 8 (IL8) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin artan ekspresyonu yaşlanma ile ilişkilidir. Son çalışmalarda intraselüler Klothonun, RIG-I' e bağlandığı ve multimerizasyonunu bloke ettiği gösterilmiştir. [118] Klotho RIG-I aracılı inflamasyonla ilişkili yaşlanmayı suprese eder. Klotho bu yönüyle hücre içi anti-inflamatuar ve anti-aging faktör olarak işlev görür. Tüm bunlarla birlikte henüz intraselüler Klotho'nun fizyolojik rolleri büyük ölçüde bilinmemektedir.

2.3 TELOMERAZ AKTİVİTESİ

Telomeraz enzim aktivitesini açıklamadan önce, hücrede kromozomların ucunda yer alan telomer yapısından bahsetmek doğru olacaktır.

2.3.1 Telomer:

Yaşlanmanın nedenlerinden biri olduğu düşünülen telomer kaybı hipotezi; ökaryotik kromozomlarının uçlarında bulunan telomerlerin, her bölünme sonunda belirli miktarlarda azalarak yaşlanmaya neden olduğu fikri üzerine kurulmuştur. İlk defa 1973 yılında Olovnikov adlı araştırmacı, DNA replikasyonu sonucunda bütün kromozomların fiziksel olarak sonlarında bir kısalma olduğunu ve belli sayıda bölünme yapabildiklerini ve kritik bir eksilmeden sonra somatik hücrelerde çoğalmayı sınırlayıp hücre yaşlanmasına neden olduğunu bildirmiştir. [119] Daha sonraları telomer uzunluğu ile yaşlanma arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek amacı ile farklı yaşlardaki insanlara ait hücrelerde, insan fibroblastlarının ön kültürlerinde ve bazı kanser hücrelerinde çok sayıda çalışmalar yapılmış ve telomer uzunluğunun artan hücre bölünme hızı veya yaşı ile azaldığı saptanmıştır. [120] Genç insanlardan alınan hücrelerde, yaşlılardan alınan hücrelere göre kültür ortamında daha fazla bölünme izlenmektedir. İnsan embriyo hücreleri, yaklaşık 60 - 80 defa bölündükten sonra yaşlanmaya başlarken eğer hücreler orta yaşlı insanlardan alınırsa, yaşlanmadan önce 10-20 defa bölünmektedir.[121] Erken prematüre yaşlanma sendromu olarak bilinen Werner Sendromu' nda da, hastalardaki hücre bölünmesi sayısının, normal insanlarınkinden daha az olduğu da gösterilmiştir. Hücresel yaşlanma organizmanın yaşlanması ile doğrudan ilişki içindedir.

Yapılan pek çok çalışma sonucunda elde edilen veriler göstermektedir ki; insan somatik hücre ya da dokularında yaşla birlikte geri dönüşümsüz telomer kısalması, kanser, diyabetes mellitus ve kognitif rahatsızlıkları içeren telomerde aşınma ve yaşlanmayla ilgili hastalıklar arasında kuvvetli ilişki bulunmaktadır. [122] Obezite de telomer kısalmasına yol açan faktörlerden birisidir ve farelerde yapılan deneylerde obezitenin yağ dokusunda reaktif oksijen türlerinin oluşumunu arttırarak telomerleri kısalttığı saptanmıştır. [123]

2.3.1.1 Telomer Yapısı:

Telomer, ökaryotik organizmalarda lineer kromozomların uçlarında bulunan, DNA' nın 5' ucundan 3' ucuna doğru ilerleyen, kodlanmayan özelleşmiş DNA tekrar dizilerinden oluşan heterokromatik bölgelerdir. Telomer DNA' sının uzunluğu yaklaşık 10-15 kb kadardır ve kromozomları şapka gibi örtmektedir. Telomerik DNA dizileri, diğer DNA dizilerinden yapı ve işlev olarak farklı olup, temel biyolojik işleve sahiptirler. [4] Telomer yapısı incelenebilen organizmalarda, bu yapının aslında aynı olduğu fakat farklı tekrarlar içerdiği saptanmıştır. (insanda dahil pek çok memelide TTAGGG' dir.) [124] İnsanda 46 kromozom olduğuna göre ve her kromozom her iki ucunda telomer taşıdığına göre; bir insan DNA'sında toplam 92 adet telomer bulunmaktadır.[125]

İncelenen organizmalarda telomer çift ve tek zincirine bağlanarak görev yapan değişik proteinler saptanmıştır. Bu proteinlerin bir kısmı telomer tek ve çift zincir ucunu sararak ve t- loop oluşumuna yardımcı olarak telomeri yıkılmaktan korumaktadır. Bir kısmı ise telomeraz enziminin telomere bağlanmasını kontrol ederek telomer boy uzunluğunu kontrol etmektedir. Bütün bu proteinlerin yapı ve görevleri temelde aynı olmakla birlikte değişik türlerde farklılıklar göstermektedir. Bu proteinler tek ve çift zincir proteinleri olarak incelenmektedir.[126, 127]

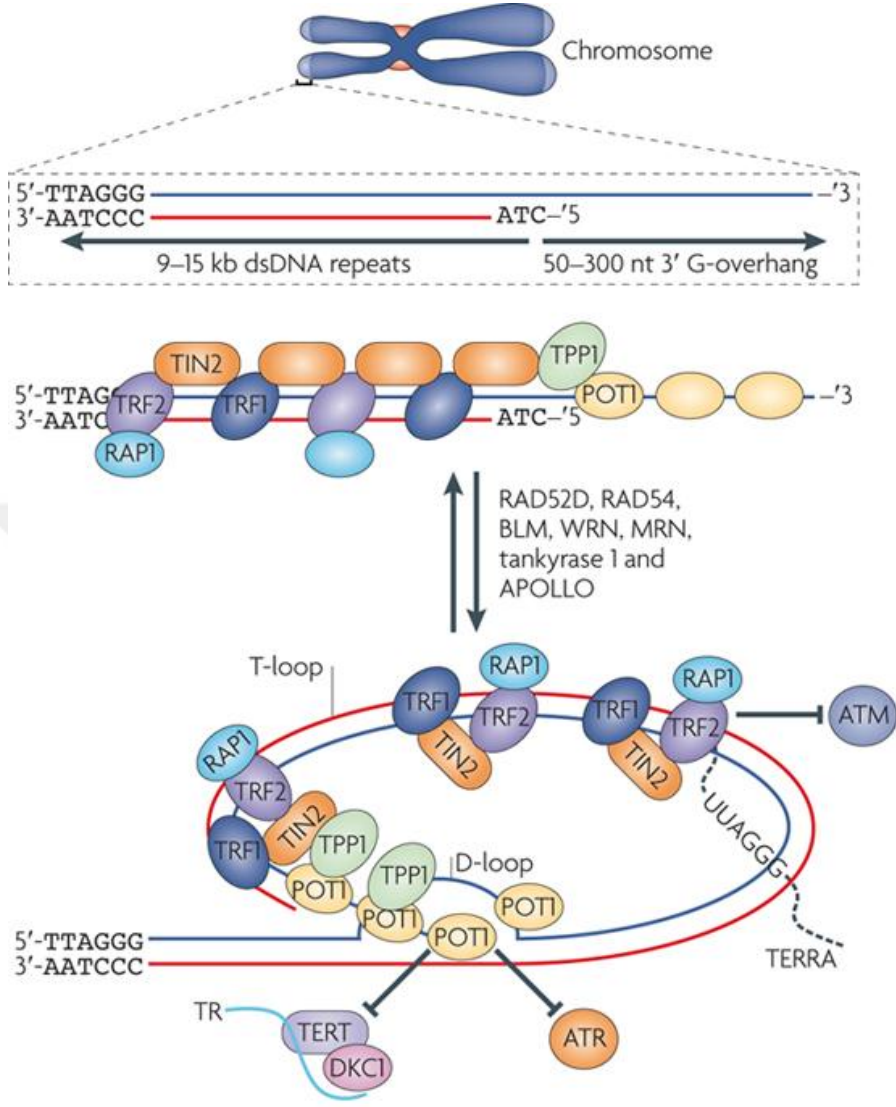
Tek Zincir Proteinleri:

α/β heterodimer proteini, rTP (Replikasyon Telomer Proteini), Cdc 13p, Est1p, Ku heterodimer proteini ve hnRNPA1 (Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1), Pot1 (protection of telomeres 1) den oluşmaktadır.

Çift Zincir Proteinleri:

Rap1p (Reseptör aktivatör protein), Ku heterodimer proteini, Taz1 proteini, TRF1(Telomer Repeat Faktör 1), TRF2 (Telomer Repeat Faktör 2) ve Tankyraz' dan oluşmaktadır.

Şekil 6: Telomer yapısı; [128]



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

2.3.1.2 Telomerlerin Fonksiyonu:

Telomerlerin kromozomların yapı ve fonksiyonlarının korunmasında önemli görevleri mevcuttur. Bunlar şu şekilde sayılabilir.

*Replikasyonda lineer kromozomal DNA molekülünün son kısmının tamamlanmasında rol oynar, genetik bilgiyi korur.

*Kromozomun son kısmını rekombinasyon, yıkım ve füzyona karşı korur.

*Kromozomların bütünlüğünü ve stabilitesini, genetik kararlılığı sağlar.

*Mutasyonları engeller.

*Nükleaz aktivitesinin etkilerini önler.

*Kromozomların nükleus zarına tutunarak belirli bir pozisyonu korumasını sağlarlar. (Mayoz1'de profazın leptoten evresi boyunca, kromozomların telomerik bölgeleri hep birlikte bir küme halini alarak nükleus membranına tutunmayı sağlar). [129]

*Homolog kromozomların ayrılmasına ve crossing-overa yardım eder.

*Hücrelerin biyolojik saatleridir, hücresel yaşamın düzenlenmesinde rol oynar.

*Telomerlerin kendi üzerine kıvrılmasıyla oluşturduğu t- loop yapı telomer stabilitesini sağlar.

2.3.2 Telomeraz

Telomeraz (telomer terminal transferaz) , insan kromozomlarında yeni telomer sentezi için gerekli olan bir enzimdir. [5] Telomerik DNA' nın bir zincirinden sentezlenmekte olup, ökaryotik kromozomların telomerlerine, telomerik tekrarların eklenmesini katalizleyen ribonükleoprotein yapısında bir reverstranskriptazdır. Telomeraz, kendi RNA'sını kalıp olarak kullanarak sentezlediği heksomerik parçaları (TTAGGG) kromozomal uçlara ekleyerek kromozomal uçlardaki kaybı gidermektedir.

İlk defa Tetrahymena'da Greider ve Blackburn tarafından tanımlanan telomeraz enzim aktivitesine, insanda ilk kez servikal kanser hücre hattı olan HeLa'da rastlanmıştır. [6] Bunun dışında fetal, yeni doğmuş ve yetişkin testis ve ovaryumlarında telomeraz aktivitesi saptanmıştır. Ancak yaşlı bireylerin spermatozoa ve testislerinde bulunmamıştır. Telomeraz aktivitesi normal somatik hücrelerde bulunmamaktadır. Genellikle yüksek replikatif kapasitesi olan dokularda ve birçok insan kanser türünde telomeraz aktivitesine rastlanmaktadır. [130]

Telomerlerin korunması için telomeraz aktivitesine ihtiyaç vardır. Telomeraz ökaryotik kromozomların telomerlerini uzatır ve bu şekilde hücrenin replikatif potansiyelini ve yaşam süresini düzenler. [8, 131] Telomeraz aktivitesi olmazsa, telomer uzunluğu her DNA replikasyonundan sonra biraz daha kısalır.[7, 8] Net olmamakla birlikte telomer uzunluğunun telomeraz ile tamiri yaşlanma sürecini yavaşlatabilir.[8]

Telomerazın moleküler ve hücresel fonksiyonları, insan dokusunun, organların ve tüm vücudun genetiği, gelişimi, dejenerasyon ve rejenerasyonunda asıl rolü almaktadır. Telomeraz aktivasyonu gelişim sırasındaki embriyonik hücrelerin proliferasyonu, immun hücrelerin aktivasyonu, kemik iliğindeki kan hücre progenitörlerinin olgunlaşması ve neoplastik hücrelerin immortalizasyonu ile alakalıdır. Telomeraz inhibisyonu ise hücre yaşlanması, apoptozis, premature yaşlanma ve dejeneratif hastalıkları meydana getirmektedir. [132]

2.3.2.1 Telomerazın Yapısı:

Telomeraz, telomeraz RNA' sı ve telomeraz proteinleri olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. İnsan telomeraz enziminin esas kor bileşenleri 451 nükleotit uzunluğundaki RNA kalıbı hTER (hTR veya hTERC) ve 127 kDa'luk revers transkriptaz protein alt birimi olan hTERT ile TEP1 (Telomerase Associated Protein)'dir.[133, 134]

İnsan telomerazı RNA bileşeni (hTER), 5' ucundaki 1-6 adet kadar 5'-CUAACCCUAAC-3' dizisiyle telomerik tekrarların sentezi için kalıp görevi görür. hTER geni, 3q26.3 bölgesinde yer alan tek kopya genidir.

Telomeraz enziminin protein alt birimi olan telomeraz revers transkriptaz (TERT) çeşitli canlı gruplarında tüm revers transkriptaz enzimlerinde bulunan yaygın motifleri içermekle birlikte farklı canlılarda farklı isimler almakta ve Homo Sapiens' de h-TERT olarak adlandırılmaktadır. [135] hTER'nin kalıp kısmı telomere bağlanırken komplementer bazlar kalıba uygun olarak hTERT tarafından eklenip bu şekilde telomerin uzaması sağlanmış olur. [136] İnsanda telomeraz aktivasyonunun kontrolü, sadece katalitik bileşen hTERT seviyesinde olduğu kabul edilir, çünkü diğer bileşenler genellikle sürekli eksprese edilir. Dolayısıyla hTERT düzeyi telomeraz aktivitesiyle koreledir.

2.3.2.2 Telomeraz Klinik Önemi:

Yaşlanma, metabolik ve fizyolojik fonksiyonların ilerleyici kaybı olarak ifade edilebilir. Yaşlanmanın biyolojik özellikleri, bireyler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Bu değişkenlik, genetik ve çevresel faktörlerin (oksidatif stres, inflamasyon), lökosit telomer dinamiklerini etkilemesinden kaynaklanıyor olabilir.

Sedanter yaşam, sigara içme, yüksek beden kitle indeksi ve düşük sosyoekonomik durum, birbirinden bağımsız olarak, telomer uzunluğu, telomeraz aktivitesi üzerinde negatif etkiye sahiptir ve yaşlanma sürecini hızlandırır. [137] Shufeng Chen ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 1871 katılımcının obez olduğu 3256 hasta değerlendirilmiş ve sonuç olarak obez katılımcılarda, obez olmayan bireylere göre anlamlı derecede daha kısa lökosit telomer uzunluğu olduğu gösterilmiştir.[138]



3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamız için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (E.Ü.T.F) İç Hastalıkları Anabilim Dalı (AD) Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine Ocak-Şubat 2017 tarihleri arasında başvurmuş hastalardan klinik gereklilik dahilinde karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, kan sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum, fosfor değerleri, kan lipid düzeyleri, 25 OH- Vitamin D, açlık kan glukozu, HbA1c, free T4, TSH, anti-TPO ve açlık insülini halihazırda istenmiş olan hastalar, kontrol polikliniğine sonuç göstermek için başvurduklarında, çalışma için gönüllü olan bireylerden seçim yapılmıştır. Çalışmamıza 30-50 yaş arası beden kütle indeksine göre gruplara ayrılmış bireylerden hasta grubu olarak; beden kütle indeksi 35-39,9 kg/m² olan obez hastalar dahil edilmiş olup, kontrol grubu olarak da beden kütle indeksi 18,5-24,9 kg/m² olan bireyler alınmıştır. Beden kütle indeksine göre gruplara ayrılmış bireylerden, çalışma için belirlenen dışlama kriterlerini taşımayanlardan “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu” doldurmaları istenmiş ve katılımcıların onamları yazılı olarak alınmıştır. Hasta verileri olgu rapor formuna kaydedilmiştir. (ek 1)

Bu çalışma için Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi desteği alındı. (proje takip no 2.101.2016.0035).

Çalışmaya Alınmama Kriterleri

1. 30 yaşından küçük, 50 yaşından büyük olmak
2. Son 1 haftada ameliyat öyküsü olması
3. Hamilelik, laktasyon döneminde olması

Hasta ve kontrol grubu olgularından tek bir girişim ile bir adet EDTA' lı tüp ve bir adet kırmızı kapaklı tüpe olacak şekilde iki adet venöz kan örneği alınmıştır. Alınan 2 tüp kandan, kırmızı kapaklı tüpteki kan örneği klotho düzeyi çalışılması için endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları laboratuvarına, EDTA'lı tüpteki kan örneği telomeraz düzeyi çalışılması için tıbbi biyoloji laboratuvarına teslim edilmiştir.

3.1 KLOTHO DÜZEYİ ÇALIŞILMASI

Klotho düzeyi 'sandwich enzyme immunoassay' temelinde dayalı ticari olarak elde edilen ELİSA kitleri (İpsogen RT KİT(33) CE) ile çalışılmıştır. Kan örneği kırmızı kapaklı tüplere alınmış ve örnek alındıktan sonra 30 dakika içinde, $1500 \times g$ (or 5000 rpm) ile 20 dakika santrifüj edilmiştir. Supernatantlar dikkatle toplanmıştır ve çalışma yapılana kadar $-80^{\circ}C$ de saklanmıştır.

Tüm örnekler toplandıktan sonra $-80^{\circ}C$ 'den çıkarılan örnekler, oda sıcaklığında serumların çözülmesi beklenip, sonrasında sırasıyla ELİSA kiti aşağıdaki prensiple çalışılmıştır:

1. Standart göz, örnek gözü ve kontrol gözü kuruldu. Standart göze ve örnek gözüne $50\mu l$ örnek koyulup, ayrıca kontrol gözüne $50\mu l$ dilüe örnek koyuldu. Tavsiye edilen üzerine tüm standart göz, örnek göz ve örnek seyreltici plakasına iki tekrar halinde ilave edildi.

2. Her bir göze HRP konjuge reaktif $100 \mu l$ eklendi ve kapatma plakası membran ile kapatıldı ve 60 dakika inkübe edildi.

3. Plaka 4 kez yıkandı.

4. İnkübasyon karışımları, lavoboya ya da uygun atık kabına döküldü. Pipet yardımıyla, her göz yıkama solüsyonu ile dolduruldu ($1x$), yaklaşık 1 dakika bekledikten sonra, ters çevirilecek ve hiç nem kalmayana kadar emici kağıtlar ya da kağıt havlu üzerine plakalar yavaşça vuruldu. Bu işlem dört kez tekrarlandı.

5. Peşpeşe her göze chromogen solüsyonu A $50\mu l$, chromogen solüsyonu B $50\mu l$ eklendi. İyice karıştırıldı ve ışıktan korunarak 15 dakika boyunca $37^{\circ}C$ 'de inkübe edildi.

6. Her göze $50\mu l$ bitirme solüsyonu eklendi. Gözün içindeki rengin maviden sarıya dönmesi izlendi. Eğer ki kuyunun içindeki renk yeşilse ya da renk değişikliği gözlenmiyorsa, iyice karışmasını sağlamak için plaka yavaşça sallandı.

7. Bitirme solüsyonu eklendikten sonra 15 dakika içinde ELİSA ile çalışıldı.

3.2 TELOMERAZ DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ

Telomeraz ters transkriptaz (hTERT) telomeraz enziminin katalitik alt birimidir. hTERT düzeyi telomeraz aktivitesiyle korelidir. Periferik kan lenfositlerinden total RNA izolasyonu gerçekleştirilip, hTERT mRNA kantitasyonu real-time revers transkriptaz kantitatif PCR (RT-qPCR) ile gerçekleştirilmiştir.

Total RNA izolasyonu: Hasta ve kontrol grubu örneklerinden total RNA izolasyonu, QIAamp RNA Blood Mini Kit (Qiagen) kullanılarak gerçekleştirildi. Kit mikrosantrifüj teknolojisini seçici olarak bağlanmayı sağlayan özel tasarımlı silika membranlar ile birleştirerek fenol/guanidin ya da alkol presipitasyonu tabanlı diğer yöntemlerin aksine güvenli ve hızlı çalışma avantajı sağlamaktadır. Yöntem, içerdiği yüksek tuzlu bufferlar aracılığıyla 200 bazdan uzun RNA örneklerinin izolasyonunu bir saatten kısa sürede gerçekleştirmektedir.

1. İki ml kan örneği 10ml EL Buffer ile karıştırıldı.
2. Karışım 15dk buz üzerinde inkübe edildi, inkübasyon sırasında 2 defa vortekslenerek eritrositlerin lizizi gerçekleştirildi.
3. Karışım 4°C sıcaklıkta 400g'de 10dk santrifüjlenerek süpernatant tamamen uzaklaştırıldı.
4. Pelletin üzerine 10ml EL Buffer eklenerek hücreler süspanse edildi.
5. Karışım 4°C sıcaklıkta 400g'de 10dk santrifüjlenerek süpernatant tamamen uzaklaştırıldı.
6. Pelletin üzerine 600µl RLT Buffer eklenerek pipetlenecek ve vortekslendi.
7. Lizat, 2ml tüp içine yerleştirilmiş olan QIAshredder spin kolonu içine pipetle aktarıldı, 2dk maksimum hızda santrifüjlendi. Spin kolon uzaklaştırılarak lizat elde edildi.
8. Lizatın üzerine 600µl %70 etanol eklenerek pipetlendi.
9. Karışım 2ml tüpün içine yerleştirilmiş olan QIAamp spin kolona aktarılarak 15s 8000g' de santrifüjlendi.
10. QIAamp spin kolon yeni bir tüp içine yerleştirilerek 700µl RW1 Buffer eklendi ve 8000g' de 15 sn santrifüjlenerek yıkama işlemi gerçekleştirildi.

11. QIAamp spin kolon yeni bir tüp içine yerleştirilerek 500µl RPE Buffer eklendi ve 8000g' de 15sn santrifüjlendi.

12. QIAamp spin kolon yeni bir tüp içine yerleştirilerek 500µl RPE Buffer eklendi ve 20000g' de 3dk santrifüjlendi.

13. QIAamp spin kolon 1.5ml mikrosantrifüj tüpünün içine yerleştirilerek 50µl RNaz içermeyen su eklenerek 8000g'de 1dk santrifüjlenerek izolasyon işlemi gerçekleştirildi.

RNA miktarının ölçülmesi, saflık ve kalite kontrolünün yapılması: Hasta ve kontrol grubundan izole edilen RNA örneklerinin konsantrasyonlarının ölçülmesi ve saflık değerlerinin belirlenmesi NanoDrop 1000 (Thermo Scientific) cihazı ve yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümler için her RNA örneğinden 1µl kullanılarak 230, 260, 280 nanometre dalga boylarındaki absorbans değerleri belirlendi. Elde edilen RNA örneklerinin analizlerde kullanılabilir olması için A260:A280 nanometre dalga boylarındaki absorbans oranının 1,8-2,0 aralığında, A260:A230 nanometre dalga boylarındaki absorbans oranının ise 1,8' den büyük olması gerekmektedir. RNA örneklerinin miktar ölçümü ise 260 nm' de dalga boyunda ng/µl cinsinden gerçekleştirildi.

Real Time online RT-qPCR: hTERT mRNA kantitasyonu TeloTAGGG hTERT Quantification Kiti (Roche) ile gerçekleştirildi. Kit ilk aşamada total RNA' yı cDNA' ya çevirmekte ve ikinci aşamada hTERT mRNA kantitasyonunu gerçekleştirmektedir. Bunun için kitin bileşiminde revestranskriptaz enzimi bulunmaktadır. Normalizasyon için porphobilinogen deaminaz (PBGD) "housekeeping" gen kullanıldı. hTERT ve PBGD gen ekspresyonları kopya sayıları belli standart ile Ct değerlerine göre kopya sayıları LightCycler kantifikasyon yazılımıyla belirlendi ve normalize kopya sayısı (hTERT mRNA kopya sayısı/ PBGD mRNA kopya sayısı × 100) hesaplandı. Hasta grubunun hTERT normalize kopya sayısı kontrol grubunun hTERT normalize kopya sayısına bölünerek kat değişim belirlendi. RT-qPCR, LightCycler 480 (Roche) cihazında gerçekleştirildi ve reaksiyonun birleşimi aşağıdaki gibidir.

Bileşen	Hacim	Final kons.
hTERT Reaksiyon Mix, 10x kons	2 µl	1x
Revers transkriptaz	0,1 µl	
hTERT Mix, 10x kons veya PBGD Algılama Mix, 10x kons	2 µl	1x
H ₂ O, PCR uygun	13,9 µl	-
RNA 1-5 µg	2 µl	
Toplam hacim	20 µl	

RT-qPCR aşamaları:

Template RNA' nın revers transkripsiyonu

Döngü Program	Veri Değeri
Döngüler	1
Analiz Modu	Yok
Sıcaklık Hedefler	Segment 1
Hedef sıcaklık	60
Kuluçka süresi (s: dk: sn)	00:10:00
(°C/s) Sıcaklık geçiş hızı	20
İkincil hedef sıcaklığı (°C)	0
Adım boyutu (°C)	0
Adım gecikmesi (çevrim)	0
Edinim kipi	Yok

cDNA' nın Denaturasyonu

Döngü Program	Veri Değeri
Döngüler	1
Analiz Modu	Yok
Sıcaklık Hedefler	Segment 1
Hedef sıcaklığı	95
Kuluçka süresi (s: dk: sn)	00:00:30
(°C/s) Sıcaklık geçiş hızı	20
İkincil hedef sıcaklığı (°C)	0
Adım boyutu (°C)	0
Adım gecikmesi (çevrim)	0
Edinim kipi	Yok

cDNA' nın amplifikasyonu

Döngü Program	Veri Değeri		
Döngüler	40		
Analiz Modu	Amplifikasyon		
Sıcaklık Hedefler	Segment 1	Segment 2	Segment 3
Hedef sıcaklığı	95	60	60
Kuluçka süresi (s: dk: sn)	00:00:10	00:00:10	00:00:10
(°C/s) Sıcaklık geçiş hızı	20	20	20
İkincil hedef sıcaklığı (°)	0	0	0
Adım boyutu (°C)	0	0	0
Adım gecikmesi (çevrim)	0	0	0
Edinim kipi	Yok	Tek	Yok

Soğutma

Döngü Program	Veri Değeri
Döngüler	1
Analiz Modu	Yok
Sıcaklık Hedefler	Segment 1
Hedef sıcaklığı	40
Kuluçka süresi (s: dk: sn)	00:00:60
(°C/s) Sıcaklık geçiş hızı	20
İkincil hedef sıcaklığı (°)	0
Adım boyutu (°C)	0
Adım gecikmesi (çevrim)	0
Edinim kipi	Yok

3.3 İSTATİKSEL ANALİZ

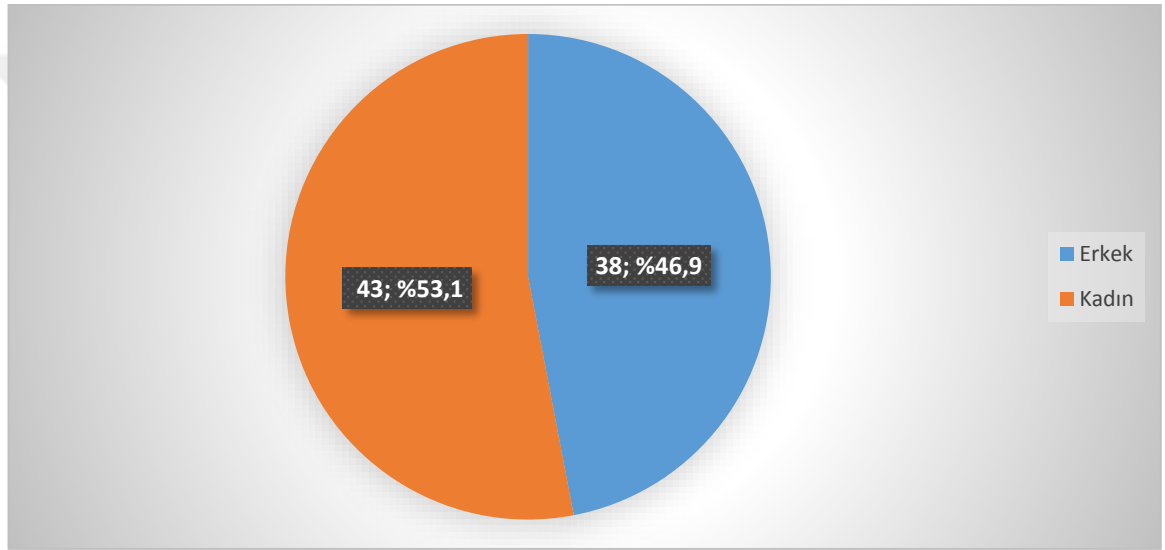
Hastalardan elde edilen veriler Microsoft Office Excel programına kayıt edilerek değerlendirilmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS versiyon 21 kullanılmıştır. Bağımsız grupların, numerik değişkenlerinin ikili karşılaştırılmasında Mann Whitney testi, kategorik değişkenlerinin ikili karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Grup içi numerik değişkenlerin birbirleriyle ilişkilerinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmamıza kontrol grubunda 42 kişi, hasta grubunda ise 39 kişi olmak üzere toplam 81 kişi alınmıştır. Katılımcıların 43' ü kadın, 38' i erkektir. Obezite grubunun % 53,8 i (n=21) ile kontrol grubunun % 52,4 ü (n=22) kadın; yine obezite grubunun % 46,2 si (n=18) ile kontrol grubunun % 47,6 sı (n=20) erkektir. Obezite grubunun yaş ortalaması $40,97 \pm 5,17$ kontrol grubunun yaş ortalaması $38,69 \pm 5,80$ olarak bulunmuştur.

Grafik 1:Olguların Cinsiyetlere Göre Dağılımı

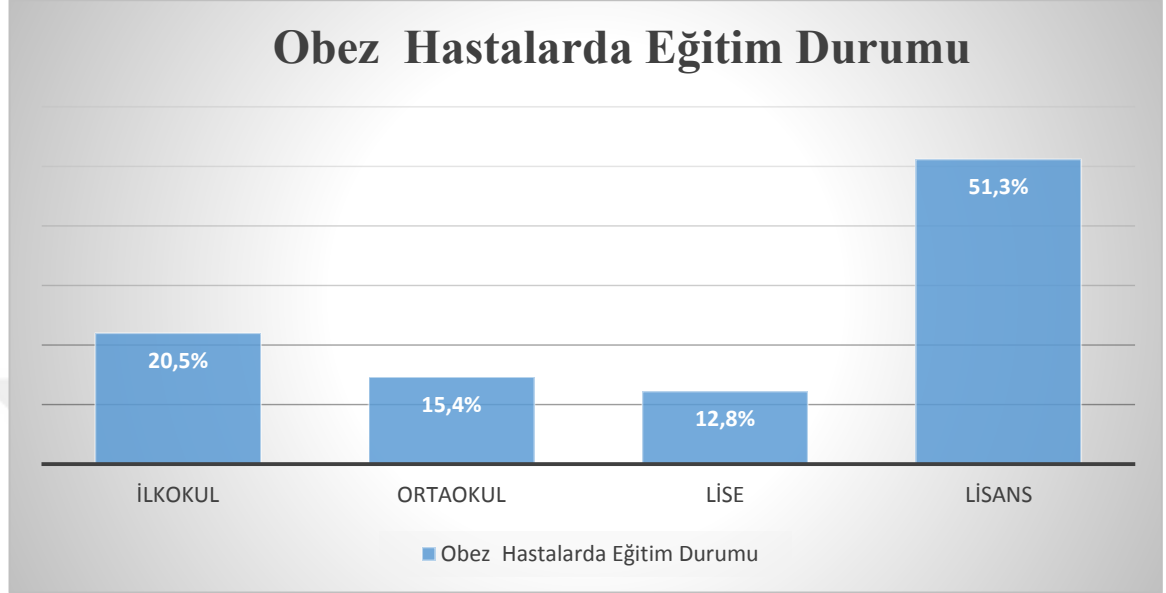


Katılımcıların medeni durumlarına göre dağılımları incelendiğinde 13 kişinin bekar, 68 kişinin evli olduğu saptanmış olup, dağılımlara bakıldığında obezite grubunun % 12,8 si bekar (n= 5), % 87,2 ü evli (n=34) iken, kontrol grubunun %19 u bekar (n=8), %81 evli (n=34) olduğu saptanmıştır.

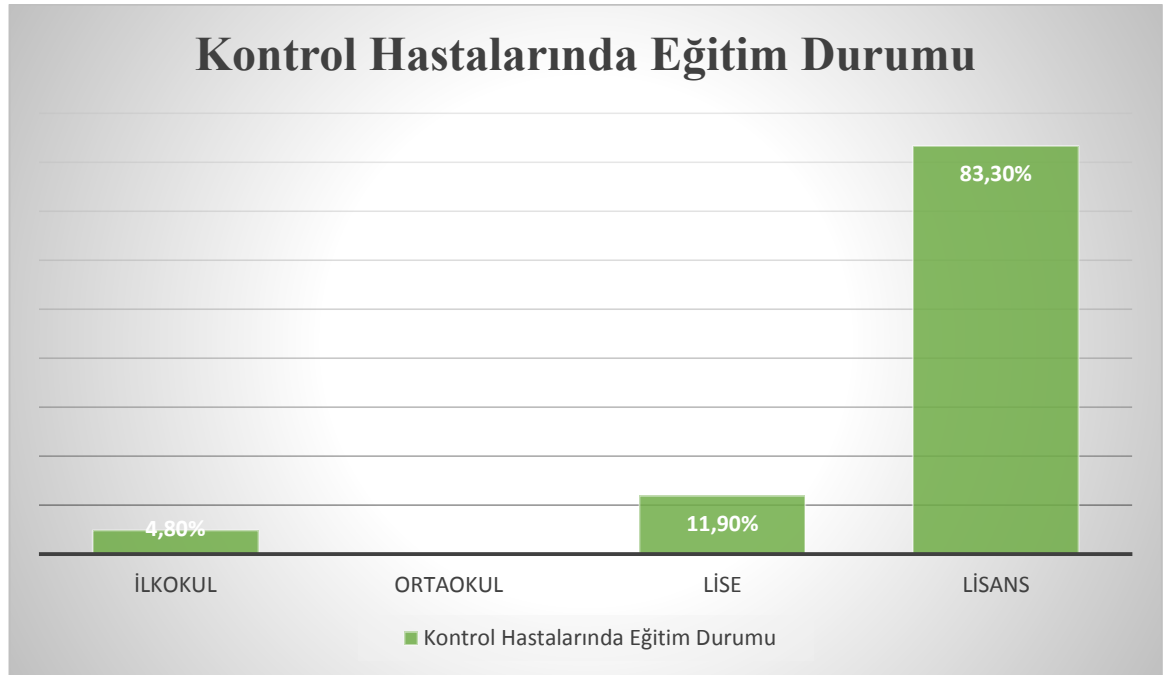
Çalışma grubunun eğitim durumu açısından karşılaştırılmasında 10 kişinin ilkokul, 6 kişinin ortaokul, 10 kişinin lise, 55 kişinin lisans eğitimi almış olduğu saptanmıştır. Gruplara göre incelendiğinde obezite grubunda %20,5 oranında ilkokul (n= 8), %15,4 oranında ortaokul (n= 6), % 12,8 oranında lise (n=5), % 51,3 oranında lisans (n=20) mezunu bulunmakta olup, kontrol grubunda % 4,8 oranında ilkokul (n=2), %11.9

oranında lise (n=5), % 83,3 oranında lisans (n=35) mezunu bulunmakta ve ortaokul mezunu bulunmamaktadır.

Grafik 2:Obez Gruptaki Eğitim Durumu



Grafik 3:Kontrol Grubundaki Eğitim Durumu



Katılımcılar BKİ göre değerlendirildiğinde obezite grubunun ortalaması $36,66 \pm 1,68$ iken, kontrol grubunun ortalaması $22,5 \pm 1,86$ saptanmıştır.

Katılımcılardan 27 kişi sigara kullanmakta iken gruplar arası karşılaştırıldığında obez grupta %25,6 oranında sigara kullanılmakta ($n= 10$) iken, kontrol grubunda %40. 5 oranında sigara kullanıldığı ($n=17$) görülmüştür.

Obez grup ve kontrol gruplar arasında kilo, BKİ, öğrenim durumu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. ($p= 0,000- 0,000- 0,004$; sırasıyla) Yaş, cinsiyet, medeni durum ve sigara açısından karşılaştırma yapıldığında ise her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,066- 0.895- 0,446 - 0,157$; sırasıyla)

Tablo 6:Sosyodemografik Özellikler

		OBEZİTE (n=39)	KONTROL (n=42)	
Cinsiyet	KADIN (n=43) (%53,1)	21 (% 53,8)	22 (%52,4)	p = 0,895
	ERKEK (n=38) (%46,9)	18 (%46,2)	20 (%47,6)	
MEDENİ DURUM	BEKAR (n=13) (% 16)	5 (% 12,8)	8 (%19)	p = 0,446
	EVLİ (n=68) (%84)	34 (%87,2)	34 (%81)	
EĞİTİM DURUMU	İLKOKUL (n=10) (% 12,3)	8 (%20,5)	2 (%4,8)	p = 0,004
	ORTAOKUL (n=6) (%7,4)	6 (%15,4)	0 (%0)	
	LİSE (n=10) (% 12,3)	5 (%12,8)	5 (%11,9)	
	LİSANS (n=55) (%67,9)	20 (%51,3)	35 (%83,3)	
SİGARA	İçmiyor (n=54) (% 66,7)	29 (%74,4)	25 (%59,5)	p = 0,157
	İçiyor (n=27) (% 33,3)	10 (%25,6)	17 (%40,5)	
BKİ (kg/m ²)		36,66 ±1,68	22,50 ± 1,86	p = 0,000

4.2 KLİNİK BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalardan obezite grubunun yaş ortalaması $40,97 \pm 5,17$ kontrol grubunun yaş ortalaması $38,69 \pm 5,80$ olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır. ($p=0,066$) Obezite grubunda, klotho düzeyi ve yaş arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamıştır. ($p=0,461$) Aynı şekilde kontrol grubunda klotho düzeyi ve yaş arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamıştır. ($p=0,453$)

Obezite grubunda klotho ile BKİ arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamış olup ($p=0,509$), kontrol grubunda klotho ile BKİ arasındaki ilişki karşılaştırıldığında da; istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamıştır. ($p=0,920$)

Obez hastaların klotho ile HbA1c düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde ise istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır. ($p=0,042$) HbA1c düzeyi arttıkça klotho seviyesi azalmaktadır. Hastaların HbA1c ortalaması 5.91 ± 1.23 dür. Çalışmamızda 4 hasta yeni tanı tip 2 DM tanısı almış olup bu 4 hastada obezite grubundadır. Obezite grubu 4 DM li hasta dışlandıktan sonra ($n=35$) tekrar klotho ve HbA1c düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmış olup, aradaki ilişki kuvvetlenmiştir. ($p= 0,010$) Düzeltme yapıldıktan sonra hastaların HbA1c ortalaması 5.57 ± 0.30 olduğu görülmüştür Kontrol grubu arasında klotho ile HbA1c düzeyi karşılaştırıldığında; istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamıştır. ($p=0,640$)

Tablo 7:Klotho Düzeyi ve HbA1c İlişkisi

	HbA1c	Obez grupta 4 DM hasta dışlandıktan sonra HbA1c ($n=35$)
OBEZ ($n=39$)	($p =0,042$)	($p = 0,010$)
KONTROL ($n=42$)	($p = 0,640$)	

Obezite ve kontrol gruplarında sigara kullanımı ve klotho arasındaki ilişkiye bakıldığında, her iki grupta da aralarında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($p= 0,974- 0,564$; sırasıyla)

Obezite grubunda telomeraz aktivitesi ve yaş arasındaki ilişki değerlendirilmiştir ancak istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamıştır. ($p=0,251$) Aynı şekilde kontrol grubunda da telomeraz aktivitesi ve yaş arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup, istatistiksel açıdan anlamlılık bu grupta da saptanmamıştır. ($p=0,394$)

BKİ göre gruplara ayrılan katılımcılardan obez grupta telomeraz aktivitesi ve BKİ arasındaki değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır. ($p=0,002$) BKİ arttıkça, telomeraz aktivitesi azalmaktadır. Bu ilişki kontrol grubunda da değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır ($p=0,029$) ve BKİ arttıkça, telomeraz düzeyi azalmaktadır.

Obez ve kontrol gruplarında telomeraz aktivitesi ile HbA1c düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, her iki grupta da istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamıştır. ($p=0,171- 0,808$; sırasıyla)

Obezite grubunda sigara ile telomeraz aktivitesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmuştur. ($p= 0,021$) Sigara kullanımı arttıkça telomeraz aktivitesi artmaktadır. Kontrol grubunda böyle bir ilişki yoktur. ($p=0,808$)

Obez ve kontrol gruplarında klotho ve telomeraz arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, her iki grup içinde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ($p=0,795- 0,224$; sırasıyla)

5.TARTIŞMA

Sağlık problemlerine yol açacak şekilde, anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tarif edilen obezite birçok morbidite ve mortaliteye yol açması sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. WHO verilerine göre, dünyada 2014 yılında kadınların %15.2' si erkeklerin % 10.7' si obezdir. Aynı verilere göre Türkiye için kadınların %35.8' si, erkeklerin % 22.9 obezdir. [13]

Artan vücut ağırlığı ve yağ dokusu birikimiyle birlikte çeşitli yaşa bağlı hastalıkların gelişme riski artmaktadır. [139] İnsülin direnci, tip 2 DM, metabolik sendrom, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, uyku apne sendromu, psikolojik problemler, çeşitli ortopedik hastalıklar ve bazı kanser türleri gelişimi obezite ile ilgili komorbiditeler arasında sayılmaktadır. [140]

Karmaşık ve doğal bir süreç olan yaşlanma, zamanın akışı içinde canlı organizmada görülen anatomik ve fizyolojik değişiklikleri tanımlamaktadır. Fakat bu süreç, organizmanın dış görünümünde gelişen değişimlerden ibaret değildir; organ, hücre, organel, hatta moleküler düzeyde değişim anlamına da gelmektedir. Yaşlanma sürecini belirleyen hem çevresel hem de kalıtsal faktörler mevcuttur. Bu nedenle, yaşlanma olayı ortalama belirli bir süreç içerisinde ilerlese de, söz konusu çevresel ve kalıtsal faktörlere bağlı olarak kimi bireyler daha hızlı, kimisi ise daha geç yaşlanmaktadır. Organizma üzerinde yaşlanmayla ilgili birçok teori bulunmaktadır. Telomer kısalması teorisi bunlardan birisidir.

Obezite yaratmış olduğu oksidatif stres ve inflamasyonla birlikte, beraberinde getirdiği komorbiditeler ile yaşlanma için bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Metabolik dengesizlikleri arttırmasıyla birlikte obezite, yaşam süresinin kısalmasına ve yaşlanmaya benzer hücresel süreçlerin hızlanmasına neden olmaktadır.[139] Yağ dokusunun insan vücudunda büyük oranda yer kapladığı düşünüldüğünde anormal yağ dokusu birikimiyle artan vücut ağırlığının ciddi sağlık sorunlarına yol açıyor olması şaşırtıcı değildir. Burada özellikle vurgulanması gereken bir nokta ise, obez bireylerde kilo vermekle bu risklerin azalması, obezitenin mutlaka tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Yaşlanmaya yönelik araştırmalarda son yıllarda kaydedilen ilerlemelere rağmen, yaşlanmaya ilişkin birincil moleküler mekanizmaları ve yaşlanmanın genel kabul gören moleküler biyolojik belirteçlerini tanımlamak hala zor bir konudur. Ancak yapılan çalışmalarda elde edilen veriler klotho geni ve dolayısıyla klotho proteininin yaşlanmanın biyolojik belirteçlerinden biri olabileceğini düşündürmektedir. Bu düşünceden yola çıkarak bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kapsamında son yıllarda oldukça gündemde olan klotho proteinin, aktivitesindeki azalmayla telomer kısalmasına neden olan telomeraz enziminin olası ilişkisini obez ve kontrol gruplarında karşılaştırılarak veri toplanması amaçlanmıştır.

İnsanlarda klotho protein düzeyi ile yaşlanma arasında olası bir ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar yeni yeni yapılmaktadır ve hala sınırlı sayıdadır. Klotho geninin, memelilerde yaşlılık sürecinde ve yaşlanma ile ilgili hastalıklarda rol oynadığını destekleyen çalışmalar vardır. Yapılan güncel çalışmanın biri serum klotho düzeylerinin yaşla birlikte anlamlı olarak azaldığı gösteren veriler olduğunu belirtmiştir.[141] Klotho seviyesinin azalması ile yaşlılık benzeri fenotipler ortaya çıkmaktadır.[3] Bir başka çalışma ise, klotho geninin fazla ifade edilmesiyle yaşam süreci %20-30 oranında arttığını belirtmektedir. [107] İlginç olan ise klotho geni sınırlı sayıda dokularda sentez edilmesine rağmen klotho geni hasarının bütün doku ve organlarda, birçok yaşlılık benzeri fenotipin ortaya çıkmasına neden olduğu bildirilmiştir.[3] Klotho'nun fazla miktarda sentez edilmesi anlamlı olarak oksidatif strese direnç kazandırarak yaşlanma sürecini yavaşlatmakta ve yaşam süresini uzatmaktadır. Çalışmamız değerlendirildiğinde ise, hem obez hem de kontrol grubunda klotho ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni çalışmamızdaki katılımcı sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Yaşlanma karşıtı bir protein olarak bilinen klotho ile obezite ilişkisi daha önce Marie Amitani ve arkadaşlarının BKİ göre grupladıkları 11 obez, 12 anoreksiya nevroza ve 11 kontrol hastasında, değerlendirilmiş olup obez ve anoreksiya nevroza hastalarında, kontrol grubuna göre plazma klotho seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. [142] Ayrıca Jackson VM ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da obez hastalarda belirtilen diğer sinyal sistemlerinin yanında FGF- klotho aksının da yeme davranışı ve enerji homeostazında rol oynadığı gösterilmiştir.[143] Çalışmamızda ise obez grup ile kontrol grubu arasında klotho miktarları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum

çalışmamıza alınan obez grubun evre 2 obez hastalardan oluşuyor olması olabilir. Daha kilolu hastaların, kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada klotho miktarında farklılık saptanabilir.

Obezite insülin direncine yol açması nedeniyle Tip 2 DM etiyojisinde yer alan en önemli faktörlerden birisi durumundadır. Tip 2 DM tüm etnik gruplarda obeziteyle güçlü şekilde ilişkisi olduğu bilinmektedir. Tip 2 DM' nin %80' den fazlası obeziteyle birliktelik göstermektedir. [1] Obezite ve tip 2 DM ilişkisi için yapılmış birçok çalışma literatürde bulunmaktadır. Knowler WC ve arkadaşlarının 3234 hastayı değerlendirerek yaptıkları çalışmada kilo vermenin, tip 2 DM riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[30]

Klotho proteininin glukoz metabolizmasında rolü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Klotho eksikliği olan farelerde, azaltılmış insülin mRNA'sı, protein seviyeleri ve serum insülin konsantrasyonları ile birlikte pankreatik adacık atrofisi sergiledikleri gösterilmiştir. [112] Nie F ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada yaşları 45 ile 84 arasında değişen, diyabete ait komplikasyonları olan veya olmayan 261 tip 2 DM hastası ile 106 sağlıklı kontrol grubu arasında serum α klotho ve β klotho düzeylerini değerlendirmişler ve tip 2 DM olan hasta grubunda serum α klotho ve β klotho düzeylerini daha düşük bulmuştur.[144] Yapılan bir başka çalışmada, azalmış plazma α -klotho düzeyinin tip 2 diyabetik hastalarda böbrek yetmezliğini öngörmede erken biyolojik belirteç olabileceğini düşündürmektedir.[145] Çalışmamızda kontrol grubunda hiç DM tanılı hasta bulunmamaktadır. Fakat obezite grubunda 4 tane insülin direnci olduğunu söyleyerek metformin kullanmakta olan hastanın bir tanesi tip 2 DM tanısı almıştır ve insülin tedavisi başlanmıştır. Ayrıca daha önce hiçbir kronik hastalığı olmadığını belirten 3 obez hastada tip 2 DM tanısı almıştır. Kontrol grubunda HbA1c düzeyleri ile klotho seviyesi arasında istatistiksel açıdan anlamlılık tespit edilmemişken obez grupta HbA1c ile klotho seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır. HbA1c düzeyi arttıkça klotho seviyesi azalmaktadır. Obez grubumuzdaki 4 DM tanısı alan hastalar çıkarılıp HbA1c ile klotho seviyesi arasındaki ilişki tekrar değerlendirildiğinde aradaki ilişki kuvvetlenmiş olup, istatistiksel açıdan anlamlılık saptanması çalışmamızın bu konuda literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Obezitenin kardiyovasküler hastalık ve mortalite artışına neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.[36] Obezite kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturan

hipertansiyon, insülin direnci ve tip 2 DM, dislipidemi, yüksek plazma fibrinojen düzeyleri ve diğer protrombotik faktörlerle ilişkilidir. [36] Bu nedenle iskemik kalp hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği ve ani ölüm için çok önemli bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalık klotho ilişkisi de araştırılan konulardan biridir. Yapılan bir çalışmada aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan hastalardan yapılan kardiyak atriyum biyopsi örneklerinde klotho ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. [146] Yapılan yeni çalışmalar da, klotho proteininin endotel homeostazı ve vasküler işlevselliğin korunmasına olan katkılarıyla vasküler sistem üzerindeki koruyucu etkilerini teyit etmiştir, yokluğunda ise endotel disfonksiyonu ve vasküler kalsifikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir. [147, 148] Klotho eksikliğinin, vasküler fenotipi yaşlı insan arterlerine benzer özelliklerde medial kalsifikasyon, intima hiperplazisi, endotel disfonksiyonu, arteriyel sertleşme, hipertansiyon ve bozulmuş anjiyogenez ve vaskülogenezi içerir. [149]

Katılımcılarımızın verileri incelendiğinde 3 olgu obez grupta, 3 olgu kontrol grubunda olmak üzere tüm örnekleme toplam 6 hasta hipertansiyon nedeniyle antihipertansif ilaç kullanmaktaydı. Ayrıca 1 olgu obez grupta ve 1 olgu kontrol grubunda olmak üzere toplam 2 hasta hiperlipidemi nedeniyle tedavi almaktaydı. Yine biri obez grupta, biri kontrol grubunda olmak üzere iki hastaya en az 1 hafta arayla yapılan iki değerlendirmede LDL-K düzeyleri >190 olduğu için tedavi başlanmıştır. Bizim çalışma popülasyonumuzda hipertansiyonu ve hiperlipidemisi bulunan hasta sayısı az olduğu için klotho düzeyleri ile olan ilişkileri değerlendirilememiştir.

Literatürde sigara içimi ile klotho düzeyi arasındaki ilişkiyi direkt olarak değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak sigaranın, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) için en önemli risk faktörü olduğu bilinmektedir. [150] KOA, çoğunlukla sigara dumanı ile indüklenen solunum yollarının ve akciğer parankiminin oksidatif hasar ve kronik inflamasyonundan kaynaklanır. Bu güçlü ilişki göz önüne alındığında KOA hastalarında klotho ilişkisi değerlendiren bir çalışmada Gao W ve arkadaşları, klotho ekspresyonunun KOA'lı hastaların hava yolu epitel hücrelerinde azalmış olduğu göstermiştir. [151] Çalışmamız değerlendirildiğinde obez grupta %10, kontrol grubunda %17 olmak üzere sigara içilme oranları söz konusuydu ve yapılan değerlendirmede obez grup ve kontrol grubunda sigara ve klotho düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Telomer uzunluğu ile telomeraz aktivitesi arasındaki ilişki bilinmektedir. Telomeraz aktivitesinin azalması ile birlikte telomerler kısalmakta ve bu da yaşlanmaya neden olan teorilerden biri olarak savunulmaktadır. Telomer uzunluğunun yaşa bağlı olarak kıaldığı bilinmektedir. [152] Başka bir çalışmada ise yaşlanmayla beraber, beyin ve miyokard dokusu dışındaki insan dokularının her zaman telomer kısalmasını gösterdiğini tespit etmiştir.[153] çalışmamızda hem obezite hem kontrol grubunda yaş ile telomeraz aktivitesi arasında istatiksels anlamlılık gösterilememiştir fakat her iki grupta da yaş arttıka telomeraz aktivitesinin azaldığı görülmektedir. Bu durumun çalışmamızda yaş aralığının dar tutulmasıyla ileri yaşta hasta bulunmadığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Literatüre bakıldığında obezite ile birlikte telomeraz aktivitesini direk olarak değerlendiren çalışma sayısının kısıtlı olduğu görülmektedir. Bu konuda yapılan çalışmaların çoğu obezite ile kısa telomer uzunluğu ilişkisini direk olarak değerlendirmekte ya da kardiyovasküler hastalık ile telomeraz aktivitesi ve kısa telomer uzunluğu değerlendirilirken risk faktörü olan obezitenin de dolaylı olarak değerlendirilmesine dayanmaktadır. Telomer ve telomeraz etkisinin üzerine yapılan değişik çalışmalarda çeşitli çevresel faktörler ve yaşam tarzının (düzenli olarak tüketilen alkol ve sigara miktarı, beslenme şekli, egzersiz), mevcut serbest radikaller ve bazı antioksidanlardan dolayı telomer uzunluklarının etkilendiği ve yaşlanma sürecini hızlandırdıkları bildirilmiştir. [154]

Yapılan çalışmalarda kısa telomer uzunluğu erişkinlerde ve adolesanlarda obezite ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, telomerin fonksiyonları ile obezite arasındaki ilişki hala net değildir. Bu yönde çalışmalar devam etmektedir. Carulli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 42 obez erişkinde, beslenme uzmanları ve psikolog tarafından desteklenen bir yaşam tarzı eğitim programı ile birlikte biyoenterik intragastrik balon (BIB) yerleştirilmiştir. Verileri tam bulunan 37 hasta değerlendirilmiş, kilo kaybı öncesi ve 6 ay boyunca takip edilerek kilo kaybı sonrasında telomer uzunluğu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada kilo kaybı ile telomer uzunluğu arasında, kilo kaybı arttıka telomeraz uzunluğunun arttığı yönünde bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu durum kilo vermenin ne kadar önemli olduğunu bir kez daha göstermektedir.[155] Diyet ve egzersizin düzenli olarak yapılması, telomer kısalma oranını düşürmek veya en azından telomerin aşırı

derecede tükenmesini önlemek için önemli konuma sahiptir ki bu da yaşa bağlı hastalıkların başlamasının gecikmesine ve yaşam süresinin uzamasına neden olur. [156] Çalışmamızın devamı olarak ileride obez katılımcılarımıza kilo verdirilmesiyle, BKİ'deki azalma ve telomeraz aktivitesindeki ilişkisinin değerlendirilmesinin, bu konudaki literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Daha uzun lökosit telomer düzeyinin, antioksidanların (multivitamin, vitamin C, E, D) daha fazla alınması da dahil olmak üzere daha sağlıklı bir diyetle ilişkili olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.[157, 158] Bir başka çalışmada da BKİ, abdominal yağlanma artışı ve artan glukoz düzeyleri dahil olmak üzere metabolik faktörler, daha kısa telomeraz uzunluğu ve daha düşük telomeraz aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir.[159]

Kardiyovasküler hastalıklar, sigara kullanımıyla birlikte amfizem ve astım gibi oksidatif stres, inflamasyon ve yaşam tarzı değişkenleri tarafından modüle edilen farklı sağlık koşulları telomeraz uzunluğu üzerinde negatif etkiye sahiptir. Aynı şekilde obeziteye sahip bireylerde de artmış oksidatif stres ve inflamasyona maruz kalma söz konusudur ki obezitenin de telomer kısalmasına bu şekilde neden olduğu öne sürülmüştür. [160-162] Bu bağlamda yapılan bir çalışmada C-reaktif proteininin (CRP) attıkça düşük dereceli inflamasyonun artmış BKİ ile azalmış telomer arasında bir yol oluşturduğunu hipotezinden yola çıkarak Danimarka kökenli 45069 katılımcı değerlendirilmiş ve yüksek BKİ düşük telomer uzunluğu ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada, CRP düşük dereceli inflamasyon üzerinden, artmış BKİ'den kısa telomer uzunluğuna kadar biyolojik yolağın bir parçası olabileceği savunulmuştur. [163, 164] Bu konuyla ilgili başka bir çalışmada ise BKİ ve özellikle insülin direncindeki artış, 10-13 yıllık bir periyotta telomer uzunluğundaki kısalmaya neden olabileceğini göstermektedir.[165] Çalışmamızda hem obez grupta hem de kontrol grubunda telomeraz aktivitesi ve BKİ arasındaki değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır. BKİ arttıkça, telomeraz aktivitesi azalmaktadır. Bu sonuç bize obezitenin telomeraz aktivitesini azaltarak yaşlanmaya neden olabileceğini düşündürmekle birlikte bu konuda daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Batılı yaşam tarzının benimsenmesiyle birlikte günümüzde ciddi bir halk sağlığı problemi olan obezitenin tip 2 DM ile birlikteliği bilinen bir gerçektir. Diyabeti olan bireylerde, diyabeti olmayan bireylere göre artmış mortalite söz konusuysen, diyabet

süresi daha uzun bireylerde, diyabet süresi daha kısa olan bireylere göre artmış mortalite oranları olduğu, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. [166] Tip 2 DM ile telomer uzunluğu arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada tip 2 DM varlığıyla birlikte lökositlerdeki telomer uzunluğunun azaldığı saptanmıştır ve kısa telomer uzunluğunun, klinik parametreler ile kombine edildiğinde, Tip 2 DM hastalarında mortalite riski üzerine ilave prognostik bilgi sağlayabileceği görüşü ortaya atılmıştır. [167] Bizim çalışmamızdaki değerlendirmede ise obez grupta 4 tip 2 DM li hasta bulunmakta olup, obez grup ve kontrol grubunda telomeraz aktivitesi ile HbA1c arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Obezitenin sempatik sinir sistemi aktivasyonunda artış ve endotel fonksiyonunda bozukluk, arteriyel sertlik oluşturarak kardiyovasküler hastalıkları arttırdığı gösterilmiştir. Obezitenin sebep olduğu hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi, insülin direnci, kronik inflamasyon ve ateroskleroz bu mekanizmaları uyararak kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü oluşturmaktadır.

Bir çalışmada lökosit telomer uzunluğunun diyastolik kan basıncı ile pozitif yönde ilişkili olduğu ama sistolik kan basıncı ve nabız basıncı ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. [168] Yapılan bir başka çalışmada hipertansiyonlu erişkin hastalarda sistolik kan basıncıyla telomer uzunluğu arasında anlamlı ters ilişki olduğunu göstermiştir.[169] Bir diğer araştırma hipertansiyonlu hastaların periferik kan lökositlerinde telomer kısalması olduğunu göstermiş ama telomeraz aktivitesinin yüksek olduğunu tespit etmiştir. Bu durumun hipertansif hastaların lökositlerinde telomeraz aktivitesinin indüksiyonu ve telomer uzunluğundaki kayıp telafi etmek için bir mekanizma olabileceği yorumu yapılmıştır. [170] Buna itafen bir başka çalışmada antihipertansif tedavi sonrası hipertansif hastalardan periferik kan lökositlerinde telomeraz aktivitesi azaldığını göstermiştir. [171] Yapmış olduğumuz çalışmada toplamda 6 hastanın hipertansiyon tanısı mevcuttu ve antihipertansif ilaç kullanmaktaydı. Hipertansiyon tanılı hasta sayısının az olmasından ve telomer uzunluğunun değerlendirilemeyecek olmasından dolayı çalışmamızda telomeraz aktivitesi ve hipertansiyon arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Sigaranın oksidatif stres ve inflamasyonu arttırarak yaşla ilişkili birçok hastalığa neden olduğu çalışmalarla ispat edilmiştir.[172] Yapılan bir çalışmada 18-72 yaşları arasında 1122 sağlıklı beyaz kadında lökositlerde telomer uzunluğunun hem sigara hem

de obezite ile olan ilişkisi incelenmiş ve yaşla birlikte telomer uzunluğunun istikrarlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir. Yaş faktörü ekarte edildikten sonra da BKİ ve doza bağımlı olarak sigara kullanımının telomer uzunluğu ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Her paket/yıl sigara kullanımı ile telomer uzunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir. Daha önce hiç sigara içmemiş olan bireylerin, önceden sigara içip bırakanlara göre yaşlarıyla orantılı telomer uzunlukları olduğu saptanmış olup, bu iki grubun da hala sigara içmekte olan bireylere göre daha uzun telomerlerinin olduğu gösterilmiştir. Sigara bırakmanın risk faktörünü azalttığını düşündürmektedir.[173] Çalışmamızda ise obez hasta grubunda, sigara kullanan hastalarda, telomeraz aktivitesinin daha yüksek olduğu tespit edilmiş olup kontrol grubunda bu ilişki saptanamamıştır.

Bu araştırmada modern yaşam biçiminin giderek benimsenmesiyle daha az enerji harcaması ve daha çok enerji alınması dolayısıyla görülme sıklığı giderek artan ve çağımızın en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelen obezitenin yaşlanma için bir risk faktörü olduğunun gösterilmesi amaçlanmıştır. Literatürde obez hastalarda klotho düzeyi ve telomeraz aktivitesini birlikte değerlendiren veri bulunmamaktadır, bu nedenle çalışmanın özgün olduğunu düşünmekteyiz. Ancak çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur ve şu şekildedir;

- Yaş aralığının yakın olması
- Hasta sayısının az olması

EK 1: OLGU RAPOR FORMU**Tarih:**

Olgu no						
Yaşadığı şehir						
Yaş						
Cinsiyet	Kadın			Erkek		
Medeni durum	Evli		Bekar		Dul	
Öğrenim düzeyi	İlkokul	Ortaokul		Lise	Üniversite	
Meslek						
Boy						
Kilo						
BKİ	1	2	3	4	5	6
Sigara kullanımı	Var		Yok			
Ek kronik hastalık						
Kullandığı ilaçlar						
AKŞ						
HbA1c						
Total Kolesterol						
Trigliserid						
HDL- Kolesterol						
LDL- Kolesterol						
25- OH Vitamin D						
Free T4						
TSH						
Anti-TPO						
Açlık İnsülini						
SGOT (AST)						
SGPT (ALT)						
Üre						
Kreatinin						
Sodyum						
Potasyum						
Klorür						
Kalsiyum						
Fosfor						
24 saatlik idrar kalsiyum						
24 saatlik idrar fosfor						
Klotho Düzeyi						
Telomeraz Düzeyi						

6.KAYNAKLAR

1. Obezite, T., L. Metabolizması, and H.Ç. Grubu, *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2017: p. 11-19.
2. Tavares, A., et al., *Bariatric surgery: epidemic of the XXI century*. Acta medica portuguesa, 2011. **24**(1): p. 111-166.
3. Kuro, O., *Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing*.--p. 45-51. En: Nature, London (United Kingdom).--Vol. 390, no 6659 (1997).
4. Achi, M.a.V., N. Ravindranath, and M. Dym, *Telomere length in male germ cells is inversely correlated with telomerase activity*. Biology of reproduction, 2000. **63**(2): p. 591-598.
5. Dhaene, K., E. Van Marck, and R. Parwaresch, *Telomeres, telomerase and cancer: an up-date*. Virchows Archiv, 2000. **437**(1): p. 1-16.
6. Morin, G.B., *The human telomere terminal transferase enzyme is a ribonucleoprotein that synthesizes TTAGGG repeats*. Cell, 1989. **59**(3): p. 521-529.
7. Hosseini-Asl, S., et al. *The expression of hTR and hTERT in human breast cancer: correlation with clinico-pathological parameters*. in *International Seminars in Surgical Oncology*. 2006. BioMed Central.
8. Sealey, D.C., et al., *The N-terminus of hTERT contains a DNA-binding domain and is required for telomerase activity and cellular immortalization*. Nucleic acids research, 2009. **38**(6): p. 2019-2035.
9. *What are overweight and obesity?* 2016.
10. JP, D.s., *Dyslipidemia and obesity*. Bailliere's Clin Endocrinol Metabolism, 1994: p. 629-660.
11. GM., B.D.J.W.B., *Obesity: a report of the Royal College of Physicians*. J R Coll Physicians Lond, 1983.
12. Ng, M., et al., *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. The lancet, 2014. **384**(9945): p. 766-781.
13. Organization, W.H., *World health statistics 2015*. 2015: World Health Organization.
14. Satman, I., et al., *Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey*. Diabetes care, 2002. **25**(9): p. 1551-1556.
15. SATMAN, İ. and T.-I.Ç. Grubu, *Türkiye Diyabet Prevalans Çalışmaları: TURDEP-I ve TURDEP-II*. 2011.
16. Satman, I., et al., *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults*. European journal of epidemiology, 2013. **28**(2): p. 169-180.
17. Yücel, B., et al., *Yeme Bozuklukları ve Obezite-Tanı ve Tedavi Kitabı*. Ankara: TPD Yayınları, 2013.
18. Bray, G.A., *Classification and evaluation of the obesities*. Medical Clinics of North America, 1989. **73**(1): p. 161-184.
19. Buchowski, M.S. and M. Sun, *Energy expenditure, television viewing and obesity*. International journal of obesity, 1996. **20**: p. 236-244.
20. Özata, M., *Obezite*, in *Endokrinoloji*. 2016. p. 478.

21. Deshmukh-Taskar, P., et al., *Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study*. European journal of clinical nutrition, 2006. **60**(1): p. 48.
22. Wilson DJ, F.D., Kronenberg MH, Larsen PR. , *Williams Textbook of Endocrinology 9th Edition*. 1998.
23. Bray, G.A., *The battle of the bulge: a history of obesity research*. 2007: Dorrance Publishing Company.
24. Dietz, W.H. and T.N. Robinson, *Overweight children and adolescents*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(20): p. 2100-2109.
25. Torres, D., et al., *Risk Factors for the Development of Uterine Cancer in Breast Cancer Survivors: An Army of Women Study*. Annals of surgical oncology, 2015. **22**(6): p. 1974-1979.
26. McTigue, K., et al., *Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women*. Jama, 2006. **296**(1): p. 79-86.
27. Adams, K.F., et al., *Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(8): p. 763-778.
28. Organization, W.H., *International association for the study of obesity, international obesity task force*. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment, 2000: p. 15-21.
29. Colditz, G.A., et al., *Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women*. Annals of internal medicine, 1995. **122**(7): p. 481-486.
30. Group, D.P.P.R., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl j Med, 2002. **2002**(346): p. 393-403.
31. Genser, L., et al., *Obesity, Type 2 Diabetes, and the Metabolic Syndrome*. Surgical Clinics, 2016. **96**(4): p. 681-701.
32. Schmieder, R.E. and F.H. Messerli, *Does obesity influence early target organ damage in hypertensive patients?* Circulation, 1993. **87**(5): p. 1482-1488.
33. Ahmed, S.B., et al., *Body mass index and angiotensin-dependent control of the renal circulation in healthy humans*. Hypertension, 2005. **46**(6): p. 1316-1320.
34. Aucott, L., et al., *Long-term weight loss from lifestyle intervention benefits blood pressure?* Hypertension, 2009. **54**(4): p. 756-762.
35. Grundy, S.M., *Metabolic and health complications of obesity*. 1990.
36. Rosito, G.A., et al., *Association between obesity and a prothrombotic state: the Framingham Offspring Study*. THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART-, 2004. **91**(4): p. 683-689.
37. Klein, S., et al., *Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease*. Circulation, 2004. **110**(18): p. 2952-2967.
38. Collaboration, E.R.F., *Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies*. The Lancet, 2011. **377**(9771): p. 1085-1095.
39. Severinsen, M.T., et al., *Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism*. Circulation, 2009. **120**(19): p. 1850-1857.
40. Wattanakit, K., et al., *Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism: a time-dependent analysis*. Thrombosis and haemostasis, 2012. **108**(3): p. 508.

41. Pomp, E.R., et al., *Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations*. British journal of haematology, 2007. **139**(2): p. 289-296.
42. Foster, G.D., et al., *Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes*. Diabetes care, 2009. **32**(6): p. 1017-1019.
43. Pan, S.Y., et al., *Association of obesity and cancer risk in Canada*. American journal of epidemiology, 2004. **159**(3): p. 259-268.
44. Renehan, A.G., et al., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. The Lancet, 2008. **371**(9612): p. 569-578.
45. Carmichael, A., *Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2006. **113**(10): p. 1160-1166.
46. Gillman, J., et al., *The relationship of obesity, mammographic breast density, and magnetic resonance imaging in patients with breast cancer*. Clinical imaging, 2016. **40**(6): p. 1167-1172.
47. McTiernan, A., et al., *Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors*. Journal of Clinical Oncology, 2003. **21**(10): p. 1961-1966.
48. Astrup, A., *Dietary approaches to reducing body weight*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. **13**(1): p. 109-120.
49. LF, V.G., *Dietary treatment of obesity*. *Handbook of Obesity*, , ed. B.C. Bray GA, James WPT, Marcel Dekker.
50. Bray, G., *Nutrition, diet, and treatment of overweight*. Contemporary Diagnosis and Management of Obesity. Newton, Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co, 1998: p. 192-224.
51. Dansinger, M.L., et al., *Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial*. Jama, 2005. **293**(1): p. 43-53.
52. Alp Bozbora, Y.O., *Obezite*.
53. Yanovski, S.Z. and J.A. Yanovski, *Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review*. Jama, 2014. **311**(1): p. 74-86.
54. Bray, G.A. and D.H. Ryan, *Medical therapy for the patient with obesity*. Circulation, 2012. **125**(13): p. 1695-1703.
55. Heck, A.M., J.A. Yanovski, and K.A. Calis, *Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity*. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 2000. **20**(3): p. 270-279.
56. Hollander, P.A., et al., *Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized double-blind study*. Diabetes care, 1998. **21**(8): p. 1288-1294.
57. Fidler, M.C., et al., *A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(10): p. 3067-3077.
58. Gadde, K.M., et al., *Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women*. Obesity, 2001. **9**(9): p. 544-551.
59. Dermeği, T.E.v.M., *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 2017.
60. Bray, G.A., et al., *A 6- month randomized, placebo- controlled, dose- ranging trial of topiramate for weight loss in obesity*. Obesity, 2003. **11**(6): p. 722-733.

61. Wilding, J., et al., *A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects*. International journal of obesity, 2004. **28**(11): p. 1399.
62. Gadde, K.M., et al., *Zonisamide for weight reduction in obese adults: a 1-year randomized controlled trial*. Archives of internal medicine, 2012. **172**(20): p. 1557-1564.
63. Bray, G.A. and F.L. Greenway, *Current and potential drugs for treatment of obesity*. Endocrine reviews, 1999. **20**(6): p. 805-875.
64. Fontbonne, A., et al., *The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group*. Diabetes Care, 1996. **19**(9): p. 920-926.
65. Heine, R.J., et al., *Exenatide versus Insulin Glargine in Patients with Suboptimally Controlled Type 2 Diabetes A Randomized Trial*. Annals of internal medicine, 2005. **143**(8): p. 559-569.
66. Nauck, M., et al., *A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study*. Diabetologia, 2007. **50**(2): p. 259-267.
67. Astrup, A., et al., *Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study*. The Lancet, 2009. **374**(9701): p. 1606-1616.
68. Fobi, M.A., et al., *Choosing an operation for weight control, and the transected banded gastric bypass*. Obesity surgery, 2005. **15**(1): p. 114-121.
69. Buchwald, H. and D.M. Oien, *Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011*. Obesity surgery, 2013. **23**(4): p. 427-436.
70. Bian, A., et al., *Klotho, stem cells, and aging*. Clinical interventions in aging, 2015. **10**: p. 1233.
71. Ito, S., et al., *Identification of a novel mouse membrane-bound family 1 glycosidase-like protein, which carries an atypical active site structure*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression, 2002. **1576**(3): p. 341-345.
72. Ito, S., et al., *Molecular cloning and expression analyses of mouse β klotho, which encodes a novel Klotho family protein*. Mechanisms of development, 2000. **98**(1): p. 115-119.
73. Kuro-o, M., *Klotho in health and disease*. Current opinion in nephrology and hypertension, 2012. **21**(4): p. 362-368.
74. Matsumura, Y., et al., *Identification of the Human Klotho Gene and Its Two Transcripts Encoding Membrane and Secreted Klotho Protein*. Biochemical and biophysical research communications, 1998. **242**(3): p. 626-630.
75. Shiraki-Iida, T., et al., *Structure of the mouse klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted protein*. FEBS letters, 1998. **424**(1-2): p. 6-10.
76. Kim, J.-H., et al., *Biological role of anti-aging protein Klotho*. Journal of lifestyle medicine, 2015. **5**(1): p. 1.
77. Imura, A., et al., *α -Klotho as a regulator of calcium homeostasis*. Science, 2007. **316**(5831): p. 1615-1618.
78. Mian, I., *Sequence, structural, functional, and phylogenetic analyses of three glycosidase families*. Blood Cells, Molecules, and Diseases, 1998. **24**(2): p. 83-100.

79. Hu, M.C., et al., *Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule*. The FASEB Journal, 2010. **24**(9): p. 3438-3450.
80. Urakawa, I., et al., *Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23*. Nature, 2006. **444**(7120): p. 770.
81. Arking, D.E., et al., *KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease*. The American Journal of Human Genetics, 2003. **72**(5): p. 1154-1161.
82. Yamada, Y., et al., *Association of polymorphisms of the androgen receptor and klotho genes with bone mineral density in Japanese women*. Journal of molecular medicine, 2005. **83**(1): p. 50-57.
83. Ogata, N., et al., *Association of klotho gene polymorphism with bone density and spondylosis of the lumbar spine in postmenopausal women*. Bone, 2002. **31**(1): p. 37-42.
84. Majumdar, V., D. Nagaraja, and R. Christopher, *Association of the functional KL-VS variant of Klotho gene with early-onset ischemic stroke*. Biochemical and biophysical research communications, 2010. **403**(3): p. 412-416.
85. Kabat-Koperska, J. and K. Ciechanowski, *The Role of Klotho Protein in Chronic Kidney Disease: Studies in Animals and Humans*. Current Protein and Peptide Science, 2016. **17**(8): p. 821-826.
86. Kuro-o, M., *Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence*. Biological chemistry, 2008. **389**(3): p. 233-241.
87. Yu, X., et al., *Analysis of the biochemical mechanisms for the endocrine actions of fibroblast growth factor-23*. Endocrinology, 2005. **146**(11): p. 4647-4656.
88. Kurosu, H., et al., *Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho*. Journal of Biological Chemistry, 2006. **281**(10): p. 6120-6123.
89. S Liu, L.Q., *How fibroblast growth factor 23 works*. Journal of the American Society of Nephrology, 2007.
90. Ganesh, S.K., et al., *Association of elevated serum PO₄, Ca × PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients*. Journal of the American Society of Nephrology, 2001. **12**(10): p. 2131-2138.
91. Block, G.A., et al., *Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study*. American Journal of Kidney Diseases, 1998. **31**(4): p. 607-617.
92. Liu, S., et al., *Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D*. Journal of the American Society of Nephrology, 2006. **17**(5): p. 1305-1315.
93. Shimada, T., et al., *FGF- 23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis*. Journal of Bone and Mineral Research, 2004. **19**(3): p. 429-435.
94. López, I., et al., *Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo*. Kidney international, 2011. **80**(5): p. 475-482.
95. Shimada, T., et al., *Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism*. Journal of Clinical Investigation, 2004. **113**(4): p. 561.

96. Shimada, T., et al., *Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo*. *Endocrinology*, 2002. **143**(8): p. 3179-3179.
97. Razzaque, M.S., *Klotho and Na⁺, K⁺-ATPase activity: solving the calcium metabolism dilemma?* 2007, Oxford University Press.
98. Tsujikawa, H., et al., *Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system*. *Molecular Endocrinology*, 2003. **17**(12): p. 2393-2403.
99. Kuro-o, M., *Klotho in chronic kidney disease—what's new?* 2009, Oxford University Press.
100. Kuro-o, M., *Overview of the FGF23-Klotho axis*. *Pediatric nephrology*, 2010. **25**(4): p. 583-590.
101. Farrow, E.G., et al., *Initial FGF23-mediated signaling occurs in the distal convoluted tubule*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2009. **20**(5): p. 955-960.
102. Donate-Correa, J., et al., *FGF23/Klotho axis: phosphorus, mineral metabolism and beyond*. *Cytokine & growth factor reviews*, 2012. **23**(1): p. 37-46.
103. Brito Galvao, J.F., et al., *Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor- 23 interactions in chronic kidney disease*. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 2013. **23**(2): p. 134-162.
104. Nakatani, T., et al., *In vivo genetic evidence for klotho-dependent, fibroblast growth factor 23 (Fgf23)-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis*. *The FASEB Journal*, 2009. **23**(2): p. 433-441.
105. Chen, C.-D., et al., *Insulin stimulates the cleavage and release of the extracellular domain of Klotho by ADAM10 and ADAM17*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007. **104**(50): p. 19796-19801.
106. Bloch, L., et al., *Klotho is a substrate for α -, β -and γ -secretase*. *FEBS letters*, 2009. **583**(19): p. 3221-3224.
107. Kurosu, H., et al., *Suppression of aging in mice by the hormone Klotho*. *Science*, 2005. **309**(5742): p. 1829-1833.
108. Li, S.-A., et al., *Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice*. *Cell structure and function*, 2004. **29**(4): p. 91-99.
109. Thurston, R.D., et al., *Tumor necrosis factor and interferon- γ down-regulate Klotho in mice with colitis*. *Gastroenterology*, 2010. **138**(4): p. 1384-1394. e2.
110. Doi, S., et al., *Klotho inhibits transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice*. *Journal of Biological Chemistry*, 2011. **286**(10): p. 8655-8665.
111. Hesse, M., et al., *Ablation of vitamin D signaling rescues bone, mineral, and glucose homeostasis in Fgf-23 deficient mice*. *Matrix biology*, 2007. **26**(2): p. 75-84.
112. Utsugi, T., et al., *Decreased insulin production and increased insulin sensitivity in the klotho mutant mouse, a novel animal model for human aging*. *Metabolism*, 2000. **49**(9): p. 1118-1123.
113. Yamamoto, M., et al., *Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho*. *Journal of Biological Chemistry*, 2005. **280**(45): p. 38029-38034.

114. Cha, S.-K., et al., *Removal of sialic acid involving Klotho causes cell-surface retention of TRPV5 channel via binding to galectin-1*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2008. **105**(28): p. 9805-9810.
115. Chang, Q., et al., *The β -glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel*. Science, 2005. **310**(5747): p. 490-493.
116. Hoenderop, J.G., B. Nilius, and R.J. Bindels, *Calcium absorption across epithelia*. Physiological reviews, 2005. **85**(1): p. 373-422.
117. John, G.B., C.-Y. Cheng, and M. Kuro-o, *Role of Klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD*. American Journal of Kidney Diseases, 2011. **58**(1): p. 127-134.
118. Liu, F., et al., *Klotho suppresses RIG-I-mediated senescence-associated inflammation*. Nature cell biology, 2011. **13**(3): p. 254.
119. Olovnikov, A.M., *A theory of marginotomy: the incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon*. Journal of theoretical biology, 1973. **41**(1): p. 181-190.
120. YILDIZ, M.G., S. ARAS, and D.C. DUMAN, *TELOMERLERİN YAŞLANMA VE KANSER İLİŞKİSİNDEKİ ROLÜ*. TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ: p. 187.
121. Kurtuluş, A. and A.N. BOZCUK, *Telomer ve Hücreysel Yaşlanma*.
122. Ishikawa, N., et al., *Changes of telomere status with aging: An update*. Geriatrics & gerontology international, 2016. **16**(S1): p. 30-42.
123. Ahima, R.S., *Connecting obesity, aging and diabetes*. Nature medicine, 2009. **15**(9): p. 996-997.
124. Atlı, K. and B. AN, *Telomer ve hücreysel yaşlanma*. Geriatri, 2002. **5**: p. 111-4.
125. Colgin, L.M. and R.R. Reddel, *Telomere maintenance mechanisms and cellular immortalization*. Current opinion in genetics & development, 1999. **9**(1): p. 97-103.
126. Öner, C., et al., *Genetik Kavramlar*. Palme Yayıncılık, Ankara.(Klug, S., Cummings, MR 2000. Concepts of Genetic), 2002.
127. Kyo, S., et al., *Telomerase activity in gynecological tumors*. Clinical cancer research, 1996. **2**(12): p. 2023-2028.
128. O'Sullivan, R.J. and J. Karlseder, *Telomeres: protecting chromosomes against genome instability*. Nature reviews. Molecular cell biology, 2010. **11**(3): p. 171.
129. Güneş, H.V., *Moleküler Hücre Biyolojisi*. İstanbul Tıp Kitabevi.
130. Keith, W.N., et al., *Telomerase-directed molecular therapeutics*. Expert reviews in molecular medicine, 2002. **4**(10): p. 1-25.
131. Lingner, J. and T.R. Cech, *Telomerase and chromosome end maintenance*. Current opinion in genetics & development, 1998. **8**(2): p. 226-232.
132. Cao, Y., et al., *TERT regulates cell survival independent of telomerase enzymatic activity*. Oncogene, 2002. **21**(20): p. 3130.
133. Cong, Y.-S., W.E. Wright, and J.W. Shay, *Human telomerase and its regulation*. Microbiology and molecular biology reviews, 2002. **66**(3): p. 407-425.
134. Dong, C.K., K. Masutomi, and W.C. Hahn, *Telomerase: regulation, function and transformation*. Critical reviews in oncology/hematology, 2005. **54**(2): p. 85-93.
135. Griffith, J.D., et al., *Mammalian telomeres end in a large duplex loop*. Cell, 1999. **97**(4): p. 503-514.

136. Cong, Y.-S., J. Wen, and S. Bacchetti, *The human telomerase catalytic subunit hTERT: organization of the gene and characterization of the promoter*. Human molecular genetics, 1999. **8**(1): p. 137-142.
137. LaRocca, T.J., D.R. Seals, and G.L. Pierce, *Leukocyte telomere length is preserved with aging in endurance exercise-trained adults and related to maximal aerobic capacity*. Mechanisms of ageing and development, 2010. **131**(2): p. 165-167.
138. Chen, S., et al., *Short leukocyte telomere length is associated with obesity in American Indians: the Strong Heart Family study*. Aging (Albany NY), 2014. **6**(5): p. 380.
139. Tzanetakou, I.P., et al., *"Is obesity linked to aging?": adipose tissue and the role of telomeres*. Ageing research reviews, 2012. **11**(2): p. 220-229.
140. Gnacinska, M., et al., *Role of adipokines in complications related to obesity. A review*. Advances in medical sciences, 2009. **54**(2): p. 150.
141. Koyama, D., et al., *Soluble α Klotho as a candidate for the biomarker of aging*. Biochemical and biophysical research communications, 2015. **467**(4): p. 1019-1025.
142. Amitani, M., et al., *Plasma klotho levels decrease in both anorexia nervosa and obesity*. Nutrition, 2013. **29**(9): p. 1106-1109.
143. Jackson, V.M., et al., *Latest approaches for the treatment of obesity. Expert opinion on drug discovery*, 2015. **10**(8): p. 825-839.
144. Nie, F., et al., *Serum klotho protein levels and their correlations with the progression of type 2 diabetes mellitus*. Journal of diabetes and its complications, 2017. **31**(3): p. 594-598.
145. Kim, S.S., et al., *Decreased plasma α -Klotho predict progression of nephropathy with type 2 diabetic patients*. Journal of Diabetes and its Complications, 2016. **30**(5): p. 887-892.
146. Corsetti, G., et al., *Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsy samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease*. Journal of geriatric cardiology: JGC, 2016. **13**(8): p. 701.
147. Saito, Y., et al., *Klotho protein protects against endothelial dysfunction*. Biochemical and biophysical research communications, 1998. **248**(2): p. 324-329.
148. Nagai, R., et al., *Endothelial dysfunction in the klotho mouse and downregulation of klotho gene expression in various animal models of vascular and metabolic diseases*. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS, 2000. **57**(5): p. 738-746.
149. Mencke, R., J.-L. Hillebrands, and N. consortium, *The role of the anti-ageing protein Klotho in vascular physiology and pathophysiology*. Ageing research reviews, 2017. **35**: p. 124-146.
150. Kocabaş, A., et al., *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu 2014*. Official journal of the Turkish Thoracic Society, 2014. **15**.
151. Gao, W., et al., *Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury*. Clinical Science, 2015. **129**(12): p. 1011-1023.
152. Hewakapuge, S., et al., *Investigation of telomere lengths measurement by quantitative real-time PCR to predict age*. Legal medicine, 2008. **10**(5): p. 236-242.

153. Takubo, K., et al., *Changes of telomere length with aging*. Geriatrics & gerontology international, 2010. **10**(s1).
154. Radak, Z., H.Y. Chung, and S. Goto, *Exercise and hormesis: oxidative stress-related adaptation for successful aging*. Biogerontology, 2005. **6**(1): p. 71-75.
155. Carulli, L., et al., *Telomere length elongation after weight loss intervention in obese adults*. Molecular genetics and metabolism, 2016. **118**(2): p. 138-142.
156. Shammas, M.A., *Telomeres, lifestyle, cancer, and aging*. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care, 2011. **14**(1): p. 28.
157. Richards, J.B., et al., *Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women*. The American journal of clinical nutrition, 2007. **86**(5): p. 1420-1425.
158. Xu, Q., et al., *Multivitamin use and telomere length in women*. The American journal of clinical nutrition, 2009: p. ajcn. 26986.
159. Epel, E.S., et al., *Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors*. Psychoneuroendocrinology, 2006. **31**(3): p. 277-287.
160. Mundstock, E., et al., *Effect of obesity on telomere length: Systematic review and meta-analysis*. Obesity, 2015. **23**(11): p. 2165-2174.
161. Razavi, A., et al., *Obese subjects have significantly higher serum prooxidant/antioxidant balance values compared to normal-weight subjects*. Clin Lab, 2013. **59**(3-4): p. 257-261.
162. DeLoach, S., et al., *Obesity associated inflammation in African American adolescents and adults*. The American journal of the medical sciences, 2014. **347**(5): p. 357.
163. O'Donovan, A., et al., *Cumulative inflammatory load is associated with short leukocyte telomere length in the Health, Aging and Body Composition Study*. PloS one, 2011. **6**(5): p. e19687.
164. Rode, L., et al., *Increased body mass index, elevated C-reactive protein, and short telomere length*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(9): p. E1671-E1675.
165. Gardner, J.P., et al., *Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition*. Circulation, 2005. **111**(17): p. 2171-2177.
166. Tancredi, M., et al., *Excess mortality among persons with type 2 diabetes*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(18): p. 1720-1732.
167. Bonfigli, A.R., et al., *Leukocyte telomere length and mortality risk in patients with type 2 diabetes*. Oncotarget, 2016. **7**(32): p. 50835.
168. Jeanclos, E., et al., *Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial*. Hypertension, 2000. **36**(2): p. 195-200.
169. Edo, M.D. and V. Andrés, *Aging, telomeres, and atherosclerosis*. Cardiovascular Research, 2005. **66**(2): p. 213-221.
170. Tristano, A., et al., *Telomerase activity in peripheral blood leukocytes from patients with essential hypertension*. Medicina clinica, 2003. **120**(10): p. 365-369.
171. Tan, H., D. Li, and M. Huang, *Effect of antihypertensive therapy on telomerase activity of lymphocytes in patients with essential hypertension*. Pract. Prev. Med., 2004: p. 667-669.
172. Burke, A. and G.A. FitzGerald, *Oxidative stress and smoking-induced vascular injury*. Progress in cardiovascular diseases, 2003. **46**(1): p. 79-90.
173. Valdes, A.M., et al., *Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women*. The lancet, 2005. **366**(9486): p. 662-664.

