

**MAYIS 2018**

**Doktora – Biyoloji Bölümü**

**DENİZ MIHÇIOĞLU**

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MORBİD OBEZ BİREYLERİN MİDE DOKULARINDA  
NIS GEN EKSPRESYON DÜZEYİNİN İNCELENMESİ**

**BİYOLOJİ BÖLÜMÜ  
DOKTORA TEZİ**

**DENİZ MIHÇIOĞLU  
MAYIS 2018**

**Morbid Obez Bireylerin Mide Dokularında Nis Gen  
Ekspresyon Düzeyinin İncelenmesi**

**Gaziantep Üniversitesi**

**Biyoloji Bölümü**

**Doktora Tezi**

**Danışman**

**Prof. Dr. Filiz ÖZBAŞ GERÇEKER**

**Deniz MIHÇIOĞLU**

**Mayıs 2018**



© 2018 [Deniz MIHÇIOĞLU]

T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tezin Adı: Morbid Obez Bireylerin Mide Dokularında NİS Gen Ekspresyon  
Düzeyinin İncelenmesi


Öğrencinin, Adı Soyadı: Deniz MIHÇIOĞLU

Tez Savunma Tarihi:14.05.2018

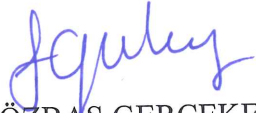
Fen Bilimleri Enstitüsü onayı

  
Prof. Dr. Ahmet Necmeddin YAZICI  
FBE Müdürü

Bu tezin Doktora tezi olarak gerekli şartları sağladığımı onaylarım.

  
Prof. Dr. Filiz ÖZBAŞ GERÇEKER  
Enstitü ABD Başkanı

Bu tez tarafımca tarafımızca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

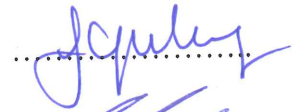
  
Prof. Dr. Filiz ÖZBAŞ GERÇEKER  
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından bir Doktora tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmzası

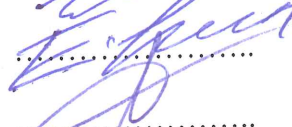
Prof. Dr. Filiz ÖZBAŞ GERÇEKER



Prof. Dr. Canan CAN



Doç. Dr. Erdihan TUNÇ



Doç. Dr. Ayşegül ÇÖRT



Dr. Öğr. Üyesi Elif PALA



**İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.**

**Deniz MIHÇIOĞLU**

## ÖZET

### MORBİD OBEZ BİREYLERİN MİDE DOKULARINDA NİS GEN EKSPRESYON DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

MIHÇIOĞLU, Deniz

Doktora Tezi, Biyoloji Bölümü

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Filiz ÖZBAŞ GERÇEKER

Mayıs 2018

72 sayfa

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en tehlikeli 10 hastalıktan biri olarak tanımlanmaktadır. Obezite küresel boyutlarda her yaştan insanı etkileyebilen bir sorundur. DSÖ' nün verilerine göre obezite, diyabet, kalp hastalıkları ve hipertansiyon gibi rahatsızlıkların görülmesine neden olan etmenlerden biri olmakla birlikte özellikle çocuklarda ve yetişkinlerde alarm verici düzeydedir. Obezitenin gelişmesindeki bir diğer önemli neden ise genetik yapıdır. Beden Kitle İndeksi (BKİ)  $40 >$  olan bireyler “morbit obez” olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, morbit obez bireylerde NİS geninin ekspresyon seviyesinin belirlenmesidir. NİS geni tirod bezleri, mide, tükrük bezleri, süt bezleri ve ince bağırsakta iyot geçişini sağlayan bir plazma glikoproteinidir. NİS, kandan aldığı iyotu gastrik epitel hücrelerine taşır. Dolayısıyla, NİS geninin midedeki ekspresyon seviyesinin iyot alış verişinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. NİS geninin morbit obez bireylerde, gastrointestinal sistemdeki ekspresyonu ve fonksiyonunu düzenleyen faktörlerle ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, morbid obez tanısı almış 33 bireyin laparoskopik sleeve gastrektomi ile elde edilmiş mide dokuları kullanılmıştır. Kontrol grubunu normal BKİ değerine sahip 21 bireyin endoskopi ile elde edilen mide dokuları oluşturmuştur. Örneklem sonrasında, RNA izolasyonu, cDNA sentezi ve qRT-PCR analizleri gerçekleştirilmiştir. NİS gen ekspresyonu hasta ve kontrol grupta karşılaştırıldığında morbid obez bireylerde, kontrol grubuna göre NİS gen ekspresyon seviyesinde artış gözlenmesine rağmen, ekspresyon düzeyindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

**Anahtar kelimeler:** Obezite, NİS, Gen Ekspresyonu

## **ABSTRACT**

### **DETERMINING OF NIS GENE EXPRESSION IN GASTRIC TISSUE OF MORBID OBESE INDIVIDUALS**

**MIHÇIOĞLU, Deniz**

**Ph.D. Thesis in Biology Department**

**Supervisor: Prof. Dr. Filiz ÖZBAŞ GERÇEKER**

**May 2018**

**72 pages**

Obesity is defined as one of the most dangerous ten disease by the World Health Organization (WHO). Obesity is a global problem that can affect people of all ages. According to the WHO's records; obesity is one of the most important factors which leads diabetes, heart disease and hypertension and especially alarming in children and adults. One of the other important causes for development of obesity is the genetic background. Individuals having Body Mass Index (BMI) of  $40 >$  are defined as "morbid obese". The aim of this study is to determine the expression level of NIS gene in morbid obese individuals. NIS gene is a plasma membrane glycoprotein that mediates iodide uptake in thyroid glands, stomach, salivary glands, lactating mammary glands and intestine. NIS transports iodide from blood to gastric epithelial cells. Therefore, it is thought that the level of the NIS gene expression in stomach has a crucial role in transportation of iodide. There has been no study related with the expression of NIS gene in gastrointestinal tract and regulatory factors in morbid obese individuals. In this study, stomach tissues of 33 individuals diagnosed as morbid obese were obtained by laparoscopic sleeve gastrectomy. Control group consisted of gastric tissue of 21 subjects with normal BMI obtained by endoscopy. After sampling, RNA isolation, cDNA synthesis and qRT-PCR analyses were performed. When NIS gene expression was compared between patient and control group, although an increase was observed in morbid obese patients this difference was not found to be statistically important ( $p > 0.05$ ).

**Key words:** Obesity, NIS, Gene Expression



**Çok kıymetli eşime ve oğullarıma...**



## TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Filiz ÖZBAŞ GERÇEKER' e,

Tez İzleme Komite'mde yer alan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan sayın hocalarım Prof. Dr. Canan CAN' a ve Dr. Öğr. Üyesi Elif PALA' ya,

Akademik eğitimim sırasında bana emeği geçen Prof. Dr. S. Nezh HEKİM' e ve Doç. Dr. Ayşegül ÇÖRT' e,

Deneylerim süresince birlikte çalıştığım, Emine TUFİOĞLU, Tuğçe YILMAZ'a, Hatice POLATBİLEK KOCALAR' a ve Sevim Eda ÖĞÜT' e,

Tez yazım sürecinde yardımını benden esirgemeyen Arş. Gör. Fatih YAYLA'ya,

Doktora çalışmamı gerçekleştirmeme destek veren Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi' ne,

Bana her zaman destek olan eşim Ertuğrul MIHÇIOĞLU' na, oğullarıma ve aileme,

En içten teşekkürlerimi sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>ÖZET</b> .....	<b>V</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VI</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>VIII</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>IX</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>XI</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>XIII</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	<b>XIV</b>
<b>BÖLÜM 1</b> .....	<b>1</b>
<b>GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1 Obezitenin Tanısı .....	2
1.2 Obezitenin Prevalansı.....	3
1.3 Obezitenin Etiyolojisi.....	5
1.4 Obezite ve Mikrobiyota.....	8
1.5 Obezite ve Genetik .....	9
1.6 Obezitede Tedavi Yöntemleri .....	11
1.7 NİS Geni .....	16
1.8 Real-Time PCR .....	21
1.9 Amaç .....	24
<b>BÖLÜM 2</b> .....	<b>25</b>
<b>KAYNAK ÖZETLERİ</b> .....	<b>25</b>
<b>BÖLÜM 3</b> .....	<b>31</b>
<b>MATERYAL ve METOTLAR</b> .....	<b>31</b>

3.1 Materyal .....	31
3.2 RNA İzolasyonu.....	31
3.3 c-DNA Sentezi.....	33
3.4 Kantitatif Eş Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PCR).....	34
3.5 İstatistiksel Analizler.....	34
<b>BÖLÜM 4.....</b>	<b>35</b>
<b>BULGULAR .....</b>	<b>35</b>
4.1 Hastalara Ait Bulgular.....	35
4.2 Hastalara ve Kontrol Grubuna ait RNA Konsantrasyonları.....	40
4.3 NİS Geninin Ekspresyon Analizi .....	41
<b>BÖLÜM 5.....</b>	<b>45</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>45</b>
<b>BÖLÜM 6.....</b>	<b>48</b>
<b>SONUÇ.....</b>	<b>48</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>50</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>68</b>

## TABLULAR LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.1</b> Yetişkinlerde BKİ değerlerine göre sınıflandırma.....	2
<b>Tablo 1.2</b> Yetişkinlerde bel çevresi ölçüsünün hastalık oluşma riskine etkisi.....	3
<b>Tablo 1.3</b> Bireylerin vücut kitle indeksinin cinsiyete göre yüzdelik dağılımı.....	4
<b>Tablo 1.4</b> Metabolik sendrom tanı kriterleri.....	6
<b>Tablo 1.5</b> Monogenik obeziteden sorumlu genler.....	9
<b>Tablo 1.6</b> Sendromik obezitede yer alan hastalıklar.....	10
<b>Tablo 1.7</b> Dengeli diyet içeriği.....	13
<b>Tablo 1.8</b> Kilo vermek için tavsiye edilen fiziksel aktivite miktarları.....	13
<b>Tablo 1.9</b> Obezitede tedavi stratejileri.....	16
<b>Tablo 3.1</b> RNA izolasyonu RNeasy® Mini Kit içeriği.....	31
<b>Tablo 3.2</b> cDNA sentezi için kit içeriği.....	33
<b>Tablo 3.3</b> cDNA sentezi reaksiyon bileşenleri.....	33
<b>Tablo 3.4</b> Reaksiyon koşulları.....	33
<b>Tablo 3.5</b> Reaksiyon bileşenleri.....	34
<b>Tablo 4.1</b> Obez bireylere ait yaş, cinsiyet ve BKİ bilgileri.....	36
<b>Tablo 4.2</b> Kontrol grubuna ait yaş, cinsiyet ve BKİ bilgileri.....	37
<b>Tablo 4.3</b> Obez bireylere ait operasyon öncesi ve operasyon sonrası TSH seviyeleri .....	38

<b>Tablo 4.4</b> Kontrol grubuna ait TSH seviyeleri.....	39
<b>Tablo 4.5</b> Obez bireylere ait RNA Konsantrasyonları.....	40
<b>Tablo 4.6</b> Kontrol grubuna ait RNA konsantrasyonları.....	41
<b>Tablo 4.7</b> Hasta ve kontrol grubunda NİS gen ekspresyon sonuçları (Ct değerleri) .....	41
<b>Tablo 4.8</b> Gen ekspresyonu bakımından grupların karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo 4.9</b> Genel demografik özelliklerin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.....	43
<b>Tablo 4.10</b> TSH ölçümlerinin karşılaştırılması.....	43
<b>Tablo 4.11</b> Lojistik regresyon analizi.....	44

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1 Obezite etki mekanizması .....	7
Şekil 1.2 İnsanda obezite oluşumuna etkisi olan genlerin kromozomal yerleşimi ....	11
Şekil 1.3 SSS ailesini gösteren filogenetik ağaç .....	17
Şekil 1.4 NİS geninin kromozomal yerleşimi.....	18
Şekil 1.5 NİS geninin sekonder (A) ve tersiyer (B) yapısı .....	18
Şekil 1.6 Tiroid folikülü hücresi .....	19
Şekil 1.7 SYBR Green I' in kimyasal yapısı .....	22
Şekil 1.8 SYBR Green I yöntemi .....	23
Şekil 1.9 Taqman yöntemi .....	24
Şekil 1.10 Gen ekspresyon düzeylerinin gruplarda karşılaştırılması.....	42

## SİMGELER ve KISALTMALAR

BKİ	Beden Kitle İndeksi
ClO <sub>4</sub>	Perklorat
CRP	C reaktif protein
dk	Dakika
DM	Diabet Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GWAS	Genome Wide Association Study
HMP	Human Microbiome Project
HT	Hipertansiyon
KBH	Kronik Böbrek Hastalıkları
ml	Mililitre
ng	Nanogram
NİS	Sodyum İyodür Taşıyıcı, Natrium Iodide Symporter
nm	Nanometre
PKOS	Polikistik Over Sendromunu
RT	Reverse transkriptaz
SG	Sleeve gastrektomi
SGLT1	Sodyum Gaktoz Taşıyıcı
SLC	Solute Carrier Gen
SLC5	Solute Carrier Family Series 5
SLC5A5	Sodium Iodide Symporter, NIS
SMVT	Sodium Multivitamin Simport Taşıyıcı
sn	Saniye
SSS	Solut Sodyum Simport Taşıyıcı
TOHTA	Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması
TURDEP	Turkish Diabetes Epidemiology Study

## BÖLÜM 1

### GİRİŞ

Obezite, hormonal ve metabolik farklılıklar ile tanımlanan, genetik, çevresel ve metabolik olarak birden fazla faktör ile ilişkilendirilmiş bir hastalıktır. Obezite oluşumuna sebep birçok etken vardır. Bu etkenlerden en belirgin olan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün de bildirmiş olduğu yüksek oranda yağın vücutta birikimidir. Obezite en basit anlamda, alınan enerji ile verilen enerjinin arasındaki dengesizlikten kaynaklanan ve vücudun yağlı kitlesinin, yağsız kitlesine göre oranca fazla olması ile kendini gösteren kronik bir rahatsızlıktır. DSÖ, obeziteyi dünya genelinde görülen en riskli 10 hastalıktan biri olarak tanımlamıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda obezitenin, kanser, kalp-damar hastalıkları, diyabet, hipertansiyon gibi birçok riskli hastalığın gelişmesine katkı sağladığı gösterilmiştir. Obezite, tüm dünya genelinde görülen en yaygın hastalıkların başında gelmektedir. Gerek beslenme alışkanlıkları, gerekse yaşam tarzı bu hastalığın dünya geneline yayılmasındaki nedenlerin başında gelmektedir (Tam ve Çakır, 2012). Kadın ve erkek vücutlarında bulunan yağ dağılımları incelendiğinde, iki grup arasında farklılıklar gözlenmiştir. Android tip (erkek tipi) obezitede, yağ birikimi bedenin üst kısmında (elma tip), bel, üst karın ve göğüs ve cilt altında toplanmaktadır. Jinoid tip (kadın tipi) obezitede ise yağ vücudun alt bölümünde (armut tip) kalça, uyluk, bacaklar ve cilt altında toplanmaktadır (<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/obezite-nasil-saptanir.html>) (Erişim tarihi 15.05.2017). DSÖ verilerine göre vücut ağırlığının yağ dokusu miktarı kadın ve erkeklerde sırasıyla %20-25 ile %15-18'dir. Bu oran kadınlarda %30'un erkeklerde ise %25' in üzerine çıkarsa, obezite gelişmektedir (<http://www.who.int/topics/obesity/en/>) (Erişim tarihi 15.05.2017).

Obezitenin gelişmesine sebep olan birçok faktör vardır. Bu faktörlerden en önemli olanları; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, sosyo-kültürel etmenler, gelir durumu, yanlış beslenme alışkanlıkları, yetersiz fiziksel aktivite, hormonal ve metabolik etmenler, psikolojik etmenler, ilaçlar ve genetik etmenlerdir (Kanter ve Caballero, 2012). Bayanlarda görülen hormonal etkiler, gebelik sırasında alınmış olan fazla kilolar, buna



bağlı olarak gün içinde gerçekleşen yetersiz fiziksel aktivitenin de obeziteye sebep olduğu görülmektedir (Cordero vd., 2009; Lash ve Armstrong, 2009).

Bu duruma ek olarak, ilerleyen yaşla birlikte yavaşlamış bazal metabolizma hızına bağlı olarak alınan enerji ile harcanan enerji dengelenememekte ve sonuç itibariyle artan vücut ağırlığına neden olmaktadır (Westerterp, 2010).

Obezite, hem sebep olduğu sorunlar hem de beraberinde eşlik eden kronik hastalıklar nedeniyle sağlık harcamalarında önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle obezitenin tedavisinin yapılabilmesi için, etkenlerin ve tedavi alternatiflerinin belirlenmesi önem kazanmaktadır.

### 1.1 Obezitenin Tanısı

Klinik uygulamalarda, obezite DSÖ tarafından Beden Kitle İndeksi (BKİ) değeri kullanılarak belirlenmektedir. BKİ bireyin kilosunun, boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde edilmektedir. Buna göre; yapılan sınıflandırma Tablo 1.1' de gösterilmiştir.

**Tablo 1.1** Yetişkinlerde BKİ değerlerine göre sınıflandırma.

Sınıflandırma	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	
	Temel kesişim noktaları	Geliştirilmiş kesişim noktaları
Zayıf (düşük ağırlıklı)	<18.50	<18.50
Aşırı düzeyde zayıflık	<16.00	<16.00
Orta düzeyde zayıflık	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Hafif düzeyde zayıflık	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Toplu, hafif şişman, fazla kilolu	> 25.00	> 25.00
Şişmanlık öncesi (Pre-obez)	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Şişman (Obez)	> 30.00	> 30.00
Şişman I. Derece	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Şişman II. Derece	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Şişman III. Derece	> 40.00	> 40.00

BKİ vücut ağırlığı ile ilgili yardımcı olmasına rağmen yağın vücuttaki dağılımının tespitinde yetersiz kalmaktadır. BKİ ölçümünün yanında, bel/kalça oranı, bel çevresi ölçümü, karın bölgesindeki yağ dağılımı da obezite tanısının konulmasına yardımcı olan belirteçlerdendir. Erkek ve kadınlarda bel çevresi ölçümlerinin sırasıyla 94 cm ve 80 cm' den fazla olması hastalık gelişme riskini arttırmaktadır. Yetişkinlerde bel çevresi ölçümüne göre hastalık riski Tablo 1.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.2** Yetişkinlerde bel çevresi ölçüsünün hastalık oluşma riskine etkisi

Cinsiyet	Risk (Uyarı sınırı) (=BKİ>25)	Yüksek risk (Eylem sınırı) (=BKİ>30)
Erkek	≥ 94	≥ 102
Kadın	≥ 80	≥ 88

## 1.2 Obezitenin Prevalansı

Obezite dünyanın birçok ülkesinde yaygın gözlenen bir hastalıktır ve her geçen gün büyüyen bir sorun teşkil etmektedir (<http://www.who.int/topics/obesity/en/>)(Erişim tarihi 15.05.2017). DSÖ' nün 2014 yılında 18 yaşın üzerindeki yetişkinler üzerinde yaptığı çalışmada, dünya genelinde yaklaşık iki milyon insanın fazla kilolu olduğu görülmüş olup bunların %39' unun erkek, %40' ının kadın (BKİ ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>) olduğu saptanmıştır. Ayrıca, bir buçuk milyon insanın obez olduğu, bunların %11'ini erkeklerin, %15' ni de kadınların oluşturduğu belirtilmiştir (BKİ ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>). Türkiye İstatistik Kurumu' nun 2014 yılındaki verilerine göre; 2008 yılında %15,2 olan obezite oranı, 2014 yılında artış göstererek %19,9' a ulaşmıştır. Artış oranı kadınlarda %32,3, erkeklerde ise %24' dür. Tablo 1.3' de kişilerin BKİ miktarlarının cinsiyete göre dağılımı 2008,2010,2012,2014 yıllarına göre verilmiştir (<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24573>) (Erişim tarihi 31.05.2017).

**Tablo 1.3** Bireylerin vücut kitle indeksinin cinsiyete göre yüzdelerle dağılımı

Yıl	Cinsiyet	Düşük Kilolu	Normal Kilolu	Fazla Kilolu	Obez
2008	Toplam	4,2	48,2	32,4	15,2
	Erkek	2,7	48,1	36,9	12,3
	Kadın	5,9	48,2	27,4	18,5
2010	Toplam	4,7	45,5	33	16,9
	Erkek	3,5	46,1	37,3	13,2
	Kadın	5,9	44,7	28,4	21
2012	Toplam	3,9	44,2	34,8	17,2
	Erkek	2,7	44,7	39	13,7
	Kadın	5,1	43,6	30,4	20,9
2014	Toplam	4,2	42,2	33,7	19,9
	Erkek	2,8	43,7	38,2	15,3
	Kadın	5,5	40,7	29,3	24,5

Çocukluk çağında görülen obezite prevalansının da son yıllarda arttığı belirtilmiştir (Livingstone, 2000). Amerika Birleşik Devleti’nde 2003-2006 yıllarını kapsayan bir araştırmada; yaşları 2-12 arasında olan çocukların %16,3’ü obez, %31,9’u fazla kilolu bulunmuştur. Adölesanlarda obezite oranı %17,6 iken, fazla kilolu oranı %34,1 olarak bildirilmiştir (Kanekar ve Sharma, 2010).

2003 yılında Avrupa’ın 9 ülkesinde yapılan, 11 yaşındaki çocukların dahil edildiği “The Pro Children” araştırmasına göre; fazla kiloluluk prevalansı erkeklerde (%17) kızlardan (%14) daha fazladır.

Bir diğer çalışma ise; 2001 ve 2002 yıllarında 41 ülkenin katıldığı 11, 13 ve 15 yaşındaki bireyleri kapsayan “Health Behaviour in School-Aged Children Survey (HBSC)” dir. Bu çalışmanın sonucunda; 13 yaş grubunda kızların %24’ünün, erkeklerin %34’ünün fazla kilolu; 15 yaş grubunda ise kızların %31’inin, erkeklerin %28’inin fazla kilolu olduğu belirtilmiştir. Kızlarda (13 ve 15 yaş) tespit edilen obezite değeri %5, erkeklerde ise obezite değeri %9 olarak saptanmıştır.

“Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010” ön çalışma raporuna göre; Türkiye’de 0-5 yaşta obezite sıklığı % 8,5 (erkek %10,1, kız %6,8) 6-18 yaşta obezite sıklığı % 8,2 (erkek %9,1, kız %7,3) olarak tespit edilmiştir. 0-5 yaşta fazla kilolu olanlar %17,9, fazla kilolu ve şişman olanlar %26,4 olarak bulunmuştur. 6-18 yaşta fazla kilolu olanlar %14,3, fazla kilolu ve şişman olanlar %22,5 olarak bulunmuştur (<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/obezite-nasil-saptanir.html>)(Erişim tarihi 15.05.2017).

1997-1998 yılları arasında Türkiye’ de yapılan “Turkish Diabetes Epidemiology Study” (TURDEP) çalışmasına göre yaşları 20 ve üzerinde olan 24.788 kişi obezite prevalansı açısından değerlendirilmiştir. Elde edilen verilere göre; obezite prevalansı kadınlarda %29,9, erkeklerde %12,9, toplamda ise %22,3 olarak rapor edilmiştir. Araştırmada obezite prevalans değerleri yerleşim yerine göre ve bölgesel olarak da değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda kentsel ve kırsal alan için değerler sırasıyla %23,8 ve %19,6 olarak belirlenmiştir. Bölgesel değerlendirme sonucunda ise; obezite görülme sıklığının doğu bölgelerde daha düşük olduğu görülmüştür (Satman vd., 2002; Serter, 2003).

“Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması (TOHTA)” kapsamında 20 yaş ve üzerinde olan 23.888 kişi incelenmiştir. Çalışma sonucunda, kadın ve erkeklerde obezite oranı sırası ile % 36,17 ve % 21,56, toplamda ise %25,20 olarak tespit edilmiştir (Hatemi vd., 2002).

### **1.3 Obezitenin Etiyolojisi**

Obezite, multifaktöryel ve kompleks bir hastalıktır. Gerek beslenme alışkanlıkları, gerekse de yaşam tarzı bu hastalığın dünya geneline yayılmasındaki nedenlerin başında gelmektedir. Obezitenin neden olduğu sağlık sorunlarının başında Tip-2 diyabet, kalp hastalıkları, yüksek kan basıncı, karaciğer yağlanması, osteoartrit, felç ve bazı kanser türleri (meme kanseri, kolon kanseri, böbrek kanseri, endometrium kanseri) gelmektedir (<https://www.niddk.nih.gov/>)(Erişim tarihi 15.05.2017).

Lu vd. (2014); normal kilolu, fazla kilolu ve obez bireylerde koroner kalp hastalıkları ve felç durumunu inceleyen bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; fazla kilolu ve obez bireyler normal kilolu olanlara göre koroner kalp hastalıkları ve felç olma durumu açısından daha fazla risk taşımaktadır.

Total kolesterol seviyesi abdominal obezitesi olan kişilerde çoğunlukla yüksek olmaktadır. Yapılan çalışmalarda da BKİ ve trigliserit ölçümlerinin kadınlarda ve erkeklerde tüm yaş gruplarında kuvvetli şekilde beraberlik gösterdiği bildirilmiştir (Denke vd., 1994). 20. yüzyılın sonlarında ortaya çıkan ve “Sendrom X” olarak tanımlanan kavram bir kaç kardiyovasküler risk faktörünün (dislipidemi, hipertansiyon, abdominal obezite gibi) birleşiminden oluşmaktadır (Moloney vd., 2004). Metabolik sendrom ve kardiyovasküler bozuklukların önemli sebeplerinden

biri de insülin direnci ve beraberinde gelişen hiperinsülinemidir (Solymoss vd., 2003; Hanley vd., 2005). Ayrıca, metabolik sendrom ve C reaktif protein (CRP) arasındaki ilişkinin sebebi yağ dokusundan sitokinlerin salınımıdır. Yüksek oranda CRP salınmasının sebebi yine yüksek orandaki insülin direnci olabilmektedir. Metabolik sendrom ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin de insülin direnci, dislipidemi ve inflamatuvar süreçten kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Solymoss vd., 2003; Davidson, 2005; Hanley vd., 2005). Abdominal tip obezite, düzensiz glukoz toleransı ya da diyabet ve yüksek tansiyon metabolik sendromlu kişilerde yüksek oranda gözlenen durumlardandır (Mykkänen vd., 1998).

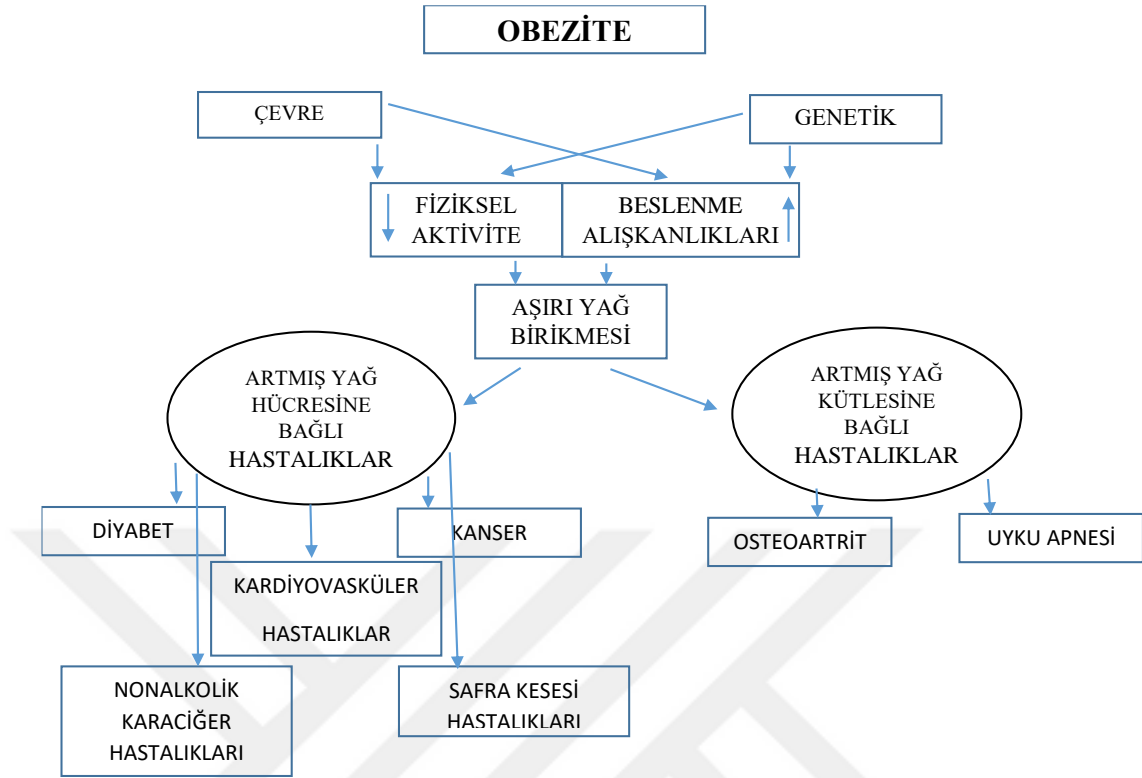
**Tablo 1.4** Metabolik sendrom tanı kriterleri (Bray, 2004)

<b>Risk Faktörleri</b>	<b>Tamamlayıcı Değer</b>
<b>Abdominal obezite (bel çevresi)</b>	
Kadın	>88 cm
Erkek	>102 cm
<b>Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) kolesterol</b>	
Kadın	<50 mg/dl
Erkek	<40 mg/dl
Trigliserid	≥150 mg/dl
Açlık Kan Şekeri	≥110 mg/dl
Kan Basıncı	≥130/85 mmHg

Metabolik sendromu oluşturan en önemli bileşenler; abdominal yağ dokusunda artış ve insülin direncidir. Metabolik sendrom ile ilgili tanımlanmış 5 kriterden 3 tanesinin bulunması durumunda, metabolik sendrom teşhisi konulmaktadır. Metabolik sendromu olan ve obez olan bireylerde kalp damar hastalığı riski artmaktadır (Bray, 2004).

Polikistik over sendromunun (PKOS) tanısında; androjen fazlalığı, tüylenme artışı, ovulatuvar bozukluk (düzensiz menstrüel siklus, menstrüel siklusun olmaması ve anovulatuvar siklus) ve overlerde polikist varlığına bakılmaktadır. PKOS tanısı konulan kadınların %30-70'inde obezite görüldüğü bildirilmiştir (Vrbikova ve Hainer, 2009).

Yapılan çalışmalarda, osteoartritin erken yaşta gelişimi, obezite ile ilişkili bulunmuştur (Felson vd., 1988). Bir başka çalışmada ise, obezitenin depresyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (Luppino vd., 2010).



**Şekil 1.1** Obezite etki mekanizması (Bray, 2004)

Şekil 1.1’ de görüldüğü üzere obezitenin gelişimine etki eden birçok faktör bulunmaktadır. Obezitenin en önemli patolojik sebeplerinden birisi beslenme düzensizliğidir. Sağlıklı bir insanın metabolizmasında beslenme hızı vücutta depolanmış karbonhidrat ve yağ depoları ile orantılı olarak düzenlenir. Eğer kişinin karbonhidrat ve yağ depoları olması gereken seviyeyi aşarsa vücut beslenme hızını düşürmektedir. Fakat obez kişilerde vücudun kontrol mekanizması bu şekilde çalışmaz. Kontrol mekanizmasındaki anomaliler ise psikolojik ya da fizyolojik sebeplerden kaynaklanmaktadır (Muhvić, 1999).

Obezitenin gelişmesine sebep olan faktörlerden bir diğeri de nörojenik faktörlerdir; beslenmenin ana mekanizması beyin sapında bulunan kontrol noktaları tarafından düzenlenmektedir (Fox ve Byerly, 2004). İştah mekanizması amigdala ve prefrontal kortekstan kontrol edilir (Killgore vd., 2003). Yapılan araştırmalarda; Amigdalanın bazı alanlarında tespit edilen lezyonların, beslenme miktarında değişikliğe sebep olduğu gösterilmiştir (Berthoud, 2004).

Yağ dokunun aşırı biçimde birikimi ile birlikte obezite ile beraber gelişen Diabetes Mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve metabolik sendromun yol açtığı etkilerle böbrek hasarı da oluşmaktadır. Obeziteye eşlik eden bu hastalıklar zamanla kişilerde özellikle Kronik Böbrek Hastalıkları (KBH) gelişimine neden olmaktadır (Kovesdy vd., 2017). Yapılan çalışmalarda; diyaliz ihtiyacı olan obez bireylerin sayılarında sürekli bir artış olduğu bildirilmiştir (Kankaya ve Karadakovan, 2017). 2017 yılında Dünya Böbrek Günü için yayınlanan rapordaki verilere göre obez hastaların %83'ü KBH için risk altındadır. KBH teşhisi konmuş bayanların %24.9'u, erkeklerin %13.8'i fazla kilolu veya obezdir. Obez adölesanların %4.5'i, ilerleyen dönemlerinde KBH gelişme riski ile karşı karşıyadır ([http://www.worldkidneyday.org/wp-content/uploads/2017/02/WKD-WOF\\_Joint-](http://www.worldkidneyday.org/wp-content/uploads/2017/02/WKD-WOF_Joint-))(Erişim tarihi 02.06.2017).

#### **1.4 Obezite ve Mikrobiyota**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda gastrointestinal sistem florasında yerleşik olan bakterilerin bir takım hastalıklarının gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir. İnsanların vücudunda bulunan mikroorganizmalara mikrobiyota adı verilmektedir. Bu mikroorganizmaların genomuna da mikrobiyom adı verilir. 2008 yılında başlatılan ve birçok ülkenin de katıldığı İnsan Mikrobiyom Projesi (Human Microbiome Project, HMP) ile insan mikrobiyomunu ve mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaları belirlemek, mikrobiyom farklılıklarını saptamak, bu farklılıklarla hastalıklar arasında ilişki kurmak amaçlanmıştır. Mikrobiyotayı oluşturan bakteriler hem faydalı hem de zararlı bakteriler olabilmektedir. Bakteriler florada belirli oranlarda bulunmaktadır ve faydalı/zararlı bakteri oranı azaldığında “mikrobiyal disbiyozis” adı verilen bir süreç başlamaktadır (Yüksel Altuntaş ve Batman, 2017).

Yapılan çalışmalarda diyetin mikrobiyota çeşitliliği ve fonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gram negatif bakteriler patojen grubu bakterileridir; patojenlik hücre duvarında bulunan endotoksin özellikteki lipopolisakarit (LPS) den kaynaklanmaktadır. Sağlıklı insanların kanında LPS seviyesi normaldir (Goto vd., 1994). Yağdan zengin bir diyetle beslenen obez ve tip 2 diyabet teşhisi konmuş bireylerin plazmalarında yüksek oranda ölçülen LPS sublinik enflamasyona sebep olmaktadır. Çünkü LPS insülin sinyal yolağını indükleyerek, insülin salgılanmasını inhibe etmekte ve insülin direnci oluşmasına sebep olmaktadır (Rodes vd., 2013).

## 1.5 Obezite ve Genetik

Obezite, son yıllarda dünya genelinde görülen çevrenin ve genetik etkenlerin oluşturduğu multifaktöriyel bir hastalıktır (Bell vd., 2005). Genetik açıdan incelendiğinde obezite, 3 grupta ele alınabilmektedir: monogenik obezite, sendromik obezite ve yaygın obezite. Monogenik obezitede; hastalığın oluşumuna sebep olabilecek tek bir gende mutasyon vardır. Mutasyon saptanan obezite ilişkili bazı genler Tablo 1.5’ de verilmiştir.

Sendromik olmayan monogenik obezite vakaları erken dönemde başlayan ve ağır bir seyir gösteren obezite vakalarının %10’unu oluşturmaktadır. Buradaki genlerin hipotalamustaki leptin-melanokortin sinyal yolağında fonksiyonları olduğu için besin alımı ve enerji harcanması düzenlenmesinde bozukluklar olduğu gösterilmiştir. Mutasyonlar büyük oranda otozomal dominant şekilde kalıtım göstermektedir.

**Tablo 1.5** Monogenik obeziteden sorumlu genler (Dundar, 2016).

Gen	Sembol	Kromozomal yerleşimi	Fenotip
Leptin	LEP	7q32.1	Ağır erken başlangıç, hiperfaji
Leptin reseptör	LEPR	1p31.3	Ağır erken başlangıç, hiperfaji
Pro-opiomelanokortin	POMC	2p23.3	Erken başlangıç
Prokonvertaz 1	PCSK1	5q15	Çocukluk çağı başlangıçlı, artmış proinsülin, hiperkortizolemi, reaktif hipoglisemi
Melanokortin-4 reseptör	MC4R	18q21.32	Erken başlangıç, hiperfaji, artmış yağ dokusu
Beyin kaynaklı nörotrofik faktör	BDNF	11p13	Ciddi obezite, hiperfaji
Nörotrofik tirozin kinaz reseptör tip 2	NTRK2	9q22.1	Ciddi erken başlangıçlı obezite, hiperfaji
Single minded homolog 1	SIM1	6q16.3	Erken başlangıç, hipotoni, gelişme geriliği

Sendromik obezite grubunda; obezite ile ilgili yaklaşık 20-30 arasında sendrom bulunur. Bu sendromlardan en çok rastlanılan Prader-Willi Sendromu’dur.

Görülme sıklığı 1/25.000 canlı doğumdur. Sendromik obezite grubunda yer alan hastalıklar Tablo 1.6’ da gösterilmiştir.



Yaygın obezite grubu ise obezitenin en çok görülen grubudur. Hastalığın gelişmesine birden fazla lokusta bulunan polimorfizmlerin neden olduğu düşünülmektedir. Genomun tamamını kapsayan ilişkilendirme çalışmaları sonucunda çok sayıda lokusun yaygın obezite gelişimine etkisi olduğu ortaya konmuştur (Dundar, 2016).

**Tablo 1.6** Sendromik obezitede yer alan hastalıklar (Dundar, 2016)

Sendrom	Gen	Kromozomal yerleşim	Fenotip
Prader-Willi	Ardışık gen delesyonu	15q11-13	Neonatal hipotoni, zayıf beslenme, hiperfaji, santral obezite
Alstrom Sendromu	ALMS1	2p13.1	Hafif trunkal obezite
WAGR Sendromu	BDNF	11p14.1	Çocukluk çağı obezitesi
16p11.2 delesyonu		16p11.2	İlerleyici obezite
Cohen Sendromu	COH	8q22	Geç çocukluk obezitesi, mikrosefali, oftalmopati

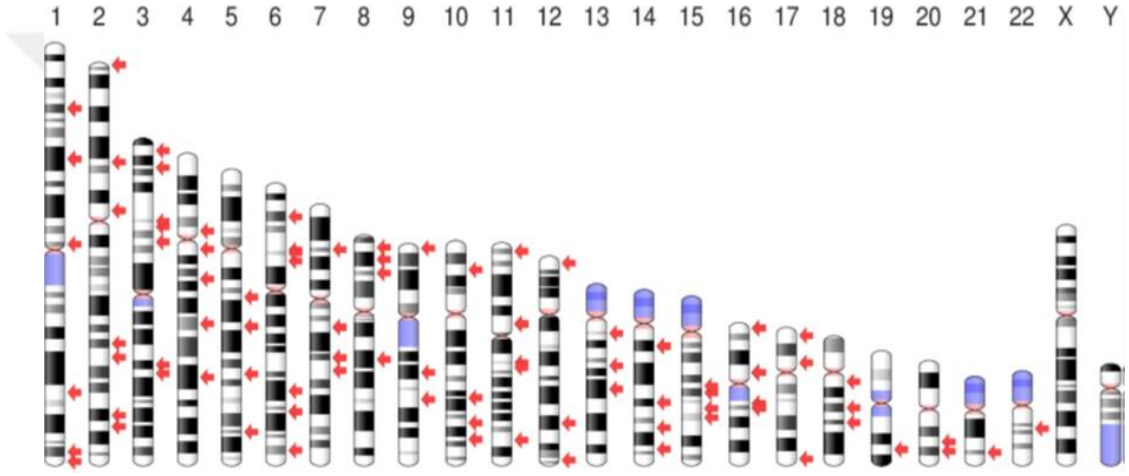
Birinci derece akrabalarda, ailedeki bireylerin obez olma riski "lambda coefficient" olarak tanımlanan istatistik metotla hesaplanabilmektedir. Bu metotla, obez olan akrabaların obezlik riski, popülasyondaki diğer bireylerin obezlik riski ile karşılaştırılmaktadır (Bouchard, 2001).

Yapılan bazı çalışmalar BKİ' nin %40-70 oranında kalıtıldığını göstermiştir (Phan-Hug vd., 2012). İkizlerle yapılan çalışmalarda, monozigotik ikizlerde BKİ konkordans oranının %66, dizigotik ikizlerde ise %28 olduğu gösterilmiştir (Stunkard vd., 1990). Monozigotik ikizlerde BKİ uyumunun dizigotik ikizlerdekinden yüksek olması obezite üzerinde kalıtımın etkisini göstermektedir.

Kanada'da 15.245 kişide yapılan bir çalışma, akrabalarda gözlemlenen obezite riskinin genel Kanada toplumuna göre 5 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (Katzmarzyk vd., 1999).

Amerika Birleşik Devletleri başta olmak üzere bazı gelişmiş ülkeler tarafından, obezitenin moleküler temelini anlamak ve gelişiminde etken olan gen varyantlarını

belirlemek amacı ile Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS) yapılmıştır (Meyre vd., 2009; Scherag vd., 2010; Speliotes vd., 2010; Kilpeläinen vd., 2011; Consortium, 2012; Berndt vd., 2013; Bian vd., 2013). Dünya çapında farklı popülasyonlarda yapılan GWAS ve takibindeki çalışmalar sonucunda genel olarak obezite ile ilişkili bazı gen varyantları belirlenmiştir (Hester vd., 2012; Ahmad vd., 2015; Hägg vd., 2015; Locke vd., 2015; Abadi vd., 2016). Şimdiye kadar obeziteye duyarlı, adipozite (BKİ, vücut yağ yüzdesi ve/veya bel çevresi ölçümü) ve ilerleyen süreçte obezitenin patafiziolojisi ile ilişkili yaklaşık 140 gen tespit edilmiştir (Pigeyre vd., 2016). Şekil 1.2’ de obezite gelişiminde etkili olduğu düşünülen gen bölgeleri idiyogram olarak gösterilmiştir.



**Şekil 1.2** İnsanda obezite oluşumuna etkisi olan genlerin kromozomal yerleşimi (Pigeyre vd., 2016)

### 1.6 Obezitede Tedavi Yöntemleri

Obezite tedavisinde öncelikli hedef beslenme düzenini sağlayıp, vücut ağırlığının azaltılması ve devamında verilen kiloların geri alınmasının engellenmesidir. Böylece obezite ile birlikte ortaya çıkması muhtemel hastalık etkenleri ortadan kaldırılmış olur.

Obezite ile mücadelede en yaygın kullanılan tedavi yöntemleri şunlardır:

- I. Tıbbi beslenme (diyet) tedavisi
- II. Egzersiz tedavisi
- III. Davranış değişikliği tedavisi
- IV. Farmakolojik tedavi
- V. Cerrahi tedavi

**Tıbbi beslenme (diyet) tedavisinde** ilk basamak obez hastanın alması gereken kalori miktarını belirlemektir. Bunun için hastanın toplam enerji tüketimi hesaplanır. Hesaplama için hastanın “Bazal Metabolizma Hızı” (Resting Energy Expenditure, REE, Resting Metabolic Rate, RMR) değeri ile günlük fiziksel aktiviteler ile harcanan enerjiyi yani aktivite faktörünü (AF) ya da fiziksel aktivite (PA) değerini bilmek gerekir. Besinlerin termik etkisi (TEF) yani besinlerin sindirimi için harcanan enerji RMR hesaplamalarında kullanılan ölçütlerden biridir. Toplam enerji harcanmasına katkısı %10’ dur (Ayse Baysal vd., 2011).

Kilo vermenin ilk basamağı beslenme düzeni ile alınan enerjinin azaltılmasıdır. Düşük kalorili diyetler kadınlar için 1000-1200 kcal/gün, erkekler için 1200-1600 kcal/gün şeklindedir. Obezite tedavisinde bireylere daha az kalorili diyetler uygulanır (National Heart ve Institute, 2000). Diyetle alınan enerjinin 500-1000 kcal/gün azaltılması düzenli ve devamlı kilo kaybını sağlamaktadır. Diyetle alınan enerjinin büyük kısmını (%85) karbonhidratlar ve yağlar oluşturmaktadır. Diyet uygulanırken karbonhidratlar ve yağların miktarları, depolanmaları ve kullanılmaları önemlidir (Jéquier ve Bray, 2002). Beslenme düzeni oluşturulurken, hastanın nütrisyonel durumu ile diyete bağlı kronik hastalıkları önem arz etmektedir. Diyet programı yapılırken vitamin ve minerallerin yeterli olması dikkate alınmalıdır; diyetle yağ, sature yağ, kolesterol ve sodyum içeriği düşük ancak lif oranı yüksek olmalıdır (Pi-Sunyer, 1998).

Meyve, sebze, tam tahıl ürünleri, yağ oranı düşük protein kaynakları ve su alımı dengeli olmalıdır. Ayrıca bir tane besin grubunun çok az ya da çok fazla yer verildiği diyetler uygulanmamalıdır. Kilo vermek için uygun diyet içeriği Tablo 1.7’ de gösterilmiştir.

**Tablo 1.7** Dengeli diyet içeriği (Gülçelik vd., 2007)

Karbonhidrat	$\geq 100$ g/gün
Protein	1.0 g/kg vücut ağırlığı
Yağ	$\leq$ %30 yağdan alınan enerji
	$\leq$ %10 doymuş yağ
	$\leq$ %10 çoklu doymamış yağ
	$\leq$ %15 tekli doymamış yağ
Kolesterol	$\leq 300$ mg/gün
Lif	20-30 g/gün
Su	$\sim 2$ L
Vitamin ve mineraller	Kalorisi $< 1200$ kcal/gün'ün altındaki diyetlerde eklenmelidir.
Tuz	$\sim 6$ g/gün

**Egzersiz tedavisinde,** hastanın belirli bir program dahilinde egzersiz yapması söz konusudur. Egzersiz sağlıklı olmak ve fiziksel durumun iyileştirilmesi için bir düzen içerisinde uygulanan fiziksel aktivitelerdir. Uygulanan bu aktiviteler kilo verilmesinin yanı sıra vücudun birçok fonksiyonuna (metabolik, solunum fonksiyonları ve kardiyovasküler fonksiyonlar vb.) olumlu yönde katkı sağlamaktadır (Pate, 1995). Sadece diyet uygulayan kişilerde bir süre sonra yağ oranı azalmasının yanında kas oranının da azaldığı gözlenmiştir. “Uluslararası Obezite Çalışmaları Birliği” kilo dengesini sağlamak için kişiye göre belirlenen sıklıkta Tablo 1.8’ de gösterilen 60-90 dk orta seviyede fiziksel aktivite önermektedir (Saris vd., 2003).

**Tablo 1.8** Kilo vermek için tavsiye edilen fiziksel aktivite miktarları

	<b>BKİ</b>	<b>Önerilen fiziksel aktivite</b>
<b>Normal</b>	20-24.9	$\geq 30$ dk orta düzeyde aktivite
<b>Fazla Kilolu</b>	25-29.9	45-60 dk orta düzeyde aktivite
<b>Obez</b>	$>30$	60-90 dk orta düzeyde aktivite veya 35 dakika ağır egzersiz

**Davranış değişikliği tedavisi;** iki varsayıma dayandırılır: bunlardan ilki beslenme düzeni ve fiziksel aktivitenin vücut ağırlığına bağlı olması, diğeri ise bu davranışın sürmesine yol açan çevresel faktörler ve alışkanlıkların olumlu şekilde değiştirilebilmesidir. Beslenme ve egzersiz tedavilerine ek olarak uygulanan bu tedavi; sürecin daha verimli olması açısından önemlidir. Davranış tedavisinde izlenen 3 ana yol vardır. İlk önce obezite oluşumuna sebep olan davranışlar belirlenir, daha sonra olumsuz davranışları belirleyen uyarılar değiştirilir ve son olarak eski davranışların yerini yeni davranışların alması sağlanır (Gülçelik vd., 2007).

**Farmakolojik tedavi;** beslenme, fiziksel aktivite ve davranış değişikliği tedavilerine ek olarak yararlanılan tedavi türlerinden biridir. Bu tedavi şeklinde zaman zaman kısıtlayıcı noktalar bulunmaktadır. Bunlar, tedavi sırasında yaşanan kilo kaybının zamanla yavaşlayıp plato yapması ya da ilaç kullanımı bırakıldığında kilo kazanımının söz konusu olmasıdır (Adaş ve Mert, 2014). Obezitenin farmakolojik tedavisinde hastaya uygulanan ilaçların etkinliklerinin ve yan etkilerinin iyi bilinmesi gerekir.

İlaç ile tedavide birinci hedef, ilaç verildikten sonraki altı aylık süreçte, ilaca başlandığındaki ağırlığın %5'inden fazlasının kaybedilmiş olmasıdır (Bray ve Bouchard, 2014). Tedavide kullanılan ilaçlar, yapılan çalışmalar göz önünde bulundurularak hastaya uygulanır. Farmakolojik tedavide beklenti; alınan gıda miktarının azaltılmasıdır. Enerji alımını etkileyen ilaçlar santral ve periferik etkili olarak ayrılır. Santral etkili olanlar sibutramin, rimonobant ve fentermindir. Orlistat ise periferik etkili bir ilaçtır.

Sibutramin; sinir ucunda norepinefrin, serotonin ve dopamin geri alım baskılayıcısı olarak etki gösterir, sinaps boşluğunda bu nörotransmitterlerin miktarında artma sağlar ve besin alımını düşürür (Buckett vd., 1988).

Rimonobant; endocannabinoid sistemin cannaboid reseptör 1 seviyesinde engellenmesini sağlar. Cannaboid 1 reseptörü iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynar (Kunos ve Btakai, 2001).

Orlistat; streptomyces'den üretilen lipstatinden elde edilmiştir. Lipaz baskılayıcısıdır. Gastrik ve pankreatik lipazları baskılayarak diyetle alınan yağların emilimini değiştirir. Lipazlarla geri dönüşümsüz bir kompleks yapar. Trigliseridlerin parçalanmasını azaltır (Sjostrom vd., 1998).

**Cerrahi tedavi;** “bariyatrik cerrahi” olarak da adlandırılır. Bu tedavi yöntemi ile sağlanan kilo kaybı hem uzun süreli hem de kalıcı olmaktadır. Böylece obeziteye eşlik eden diğer hastalıklar da bertaraf edilmektedir. En sık uygulanan bariyatrik cerrahi işlemleri aşağıdaki gibidir (Sağlam ve Güven, 2014):

- Kısıtlayıcı (restriktif)
  - Laparoskopik ayarlanabilir gastrik band (LAGB)
  - Sleeve gastrektomi (SG)
  - Vertikal band gastroplastisi (VBG)
- Emilim bozucu
  - Biliopankreatik diversiyon (BPD)
  - Jejunoleal bypass (JIB)
- Kombine kısıtlayıcı ve emilim bozucu
  - Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB)
  - BPD ile beraber duodenal switch (DS)

Obezite tedavisinde ana unsurlar; dengeli beslenme, fiziksel aktivite ve davranış tedavisini de kapsayan yaşam tarzı değişikliğidir. Bu unsurlar kilo kaybı sağlamada yeterince etkili olmazsa ya da beraberinde komorbidite bulunuyorsa ilaç tedavisi de eklenebilir. Morbid obez teşhisi konulmuşsa ve gerekiyorsa cerrahi yoldan müdahale düşünülebilir (Tablo 1.9).

Morbid obez teşhisi konmuş bireylerin tedavisinde son yıllarda yaygın olarak kullanılan cerrahi yöntemlerin başında “Laparoskopik Sleeve Gastrektomi” yöntemi gelmektedir. Bu operasyon “Tüp mide” olarak da adlandırılmaktadır. Antrumdan başlanarak laterjet sinir boyunca proksimalde his açısına kadar olan büyük kurvaturun rezeksiyonunu içerir. İlk olarak mide büyük kurvatur tarafındaki vasküler yapılar kesilir. Bu amaçla gastrokolik ve gastrosplenik ligamanlar kesilerek mide diseksiyonu yapılır. Mide fundusunun tamamıyla rezeksiyonu için diseksiyon diyafragma sol krusa kadar uzatılır. İkinci aşama rezeksiyon aşamasıdır ve mide nasogastrik tüp ile kalibre edilmelidir. Sleeve gastrektomide esas olarak mide hacmini azaltır ve alınan besin miktarını azaltır.

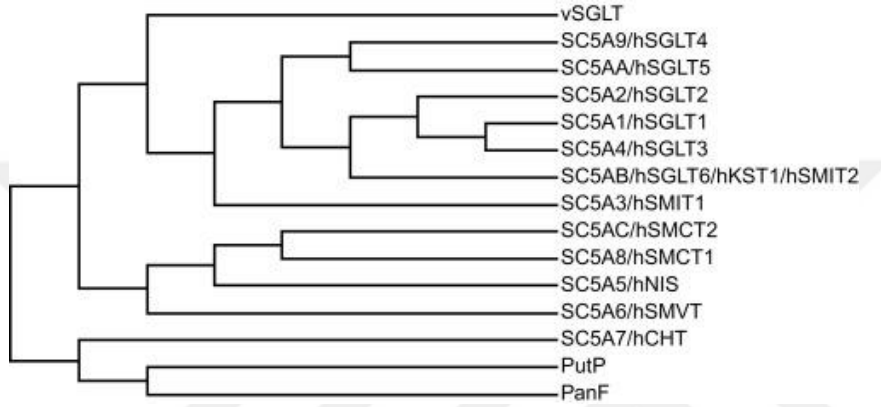
**Tablo 1.9** Obezitede tedavi stratejileri (Gülçelik vd., 2007)

Tedavi	Beden Kitle İndeksi				
	25-26.9	27-29.9	30-34.9	35-39.9	≥40
Diyet	Komorbitide varsa	Komorbitide varsa	+	+	+
Egzersiz	Komorbitide varsa	Komorbitide varsa	+	+	+
Davranış Tedavisi	Komorbitide varsa	Komorbitide varsa	+	+	+
İlaç Tedavisi	-	Komorbitide varsa	+	+	+
Cerrahi Tedavi	-	-	Komorbitide varsa	Komorbitide varsa	Komorbitide varsa

### 1.7 NİS Geni

Organizmadaki genlerin dörtte birini oluşturan membran proteinlerinin en önemli sınıfı; elektrokimyasal gradiyente göre substratları hücre içine taşıyan ikincil aktif taşıyıcılardır (Abramson ve Wright, 2009). Simport taşıyıcılar da membran proteinleridir. Simportlar elektrokimyasal gradiyente göre molekül veya iyon çiftini hücrelere taşırlar. Membran proteinleri genel olarak buldukları gen ailelerinin homoloji ve fonksiyonel özelliklerine göre sınıflandırılırlar. İnsanlarda simport taşıyıcılar ve nörotransmitter taşıyıcılardaki mutasyonlar beyin, bağırsak, böbrek ve tiroidlerde doğuştan hastalıkların oluşmasında önemli rol oynarlar. Na<sup>+</sup> bağımlı simport taşıyıcılar şeker, amino asit, iyonlar ve moleküllerin hücre içinde birikiminden sorumlu bir alt gruptur (Wright vd., 2007; Abramson ve Wright, 2009). Sodyum /multivitamin taşıyıcı (SMVT), solut sodyum simport taşıyıcı (SSS) ailesinin bir üyesidir. İnsanda bulunan SMVT' nin 12 üyesinden biri de solut taşıyıcı gen ailesi 5 (SLC5A)' dir (Abramson ve Wright, 2009). Bu grup; Na<sup>+</sup> ile birlikte şeker, myo-inositol, iyot, kısa zincirli yağ asitleri ve kolin taşır (Wright vd., 2007). Çözünen maddelerin biyolojik membranlardan aktif transport ile geçişi elektrokimyasal gradiyentlerle olur. Bu da besin alımı, toksik maddelerin atılımı ve sinyal iletimi gibi hücrenel süreçlerde önemli rol oynar (DeFelice, 2004). Aktif olarak taşınma hayvan hücrelerinin membranlarında bulunan Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz ile olur. Na<sup>+</sup>, sekonder aktif taşımada; taşınan molekül çiftlerinin içinde baskın olan bir katyondur (Jung, 2002).

İnsandaki SMVT ailesinin amino asit dizisi ratlardaki SMVT ailesi ile %89, farelerdeki ile %92 oranında benzerlik gösterir. Homoloji çalışmaları neticesinde SSS ailesinin SMVT proteinlerini kapsadığı anlaşılmıştır (Saier, 1999). SSS ailesinin diğer üyeleri ile birlikte hSMVT taşıyıcılar solut taşıyıcı aile 5 (SLC5) serisi içerisinde gruplandırılır (Hediger vd., 2004). Şekil 1.3’ de gösterildiği gibi, hSMVT (SLC5A6) en çok Na<sup>+</sup>/iyot simport taşıyıcı (NIS; SLC5A5) ile benzerlik gösterir (Dai vd., 1996).

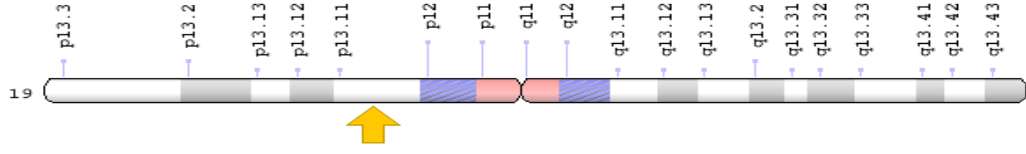


Şekil 1.3 SSS ailesini gösteren filogenetik ağaç (Quick ve Shi, 2015)

**NİS (sodyum iyodür taşıyıcı, natrium iodide symporter);** Solut Taşıyıcı Gen (SLC, Solute Carrier Gen) süper ailesine ait bir proteindir ve bu süper ailenin SLC5A alt ailesinde yer almaktadır. Aynı zamanda Sodyum Galaktoz Taşıyıcı (SGLT1) ile de %62 oranında homoloji gösterir (Faham vd., 2008). NİS; 2 Na<sup>+</sup> iyonu ile birlikte, 1 I<sup>-</sup> iyonunun hücre içine alınmasından sorumludur. İtici gücü Na<sup>+</sup> iyon gradiyenti sağlar. NİS yüksüz olduğunda I<sup>-</sup> iyonuna çok düşük afinite gösterirken, 2 tane Na<sup>+</sup> iyonu taşıdığı anda afinitesi 10 kat artar ve I<sup>-</sup> iyonuna bağlanır. NİS farklı substrat ve farklı ortamlarda afinite değişikliği göstermektedir (Nicola vd., 2014). NİS tiroide özgü bir proteinmiş gibi görünse de yapılan araştırmalarda, NİS’ in tiroid dışı dokularda da ifade edildiği bildirilmiştir (Bruno vd., 2004).

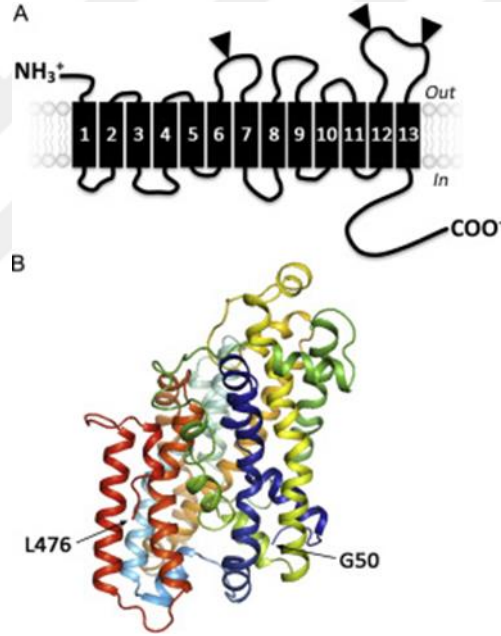
NİS tiroid dokusu dışında; tükürük bezi, mide, süt bezleri, böbrek, plasenta ve ovaryumda da ifade edilmektedir (Spitzweg vd., 1999; Vayre vd., 1999; Tazebay vd., 2000; Wapnir vd., 2003; Altorjay vd., 2007; La Perle vd., 2013; Riesco-Eizaguirre vd., 2014). Şekil 1.4’ de görüldüğü gibi NİS geni 19. kromozomun p13.11 bölgesinde yer almakta olup toplam 15 ekzon içermektedir (Smanik vd., 1997).





**Şekil 1.4** NİS geninin kromozomal yerleşimi (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) (Erişim tarihi 15.05.2017)

Sekonder yapı incelendiğinde, bir tane ekstraselüler amino, bir tane de intraselüler karboksi terminal içeren 13 adet hidrofobik transmembran proteini olduğu görülmektedir (Levy vd., 1997). Şekil 1.5’ de de görüldüğü gibi NİS, yüksek oranda N- glikozillenmiş bir proteindir (Levy vd., 1998).



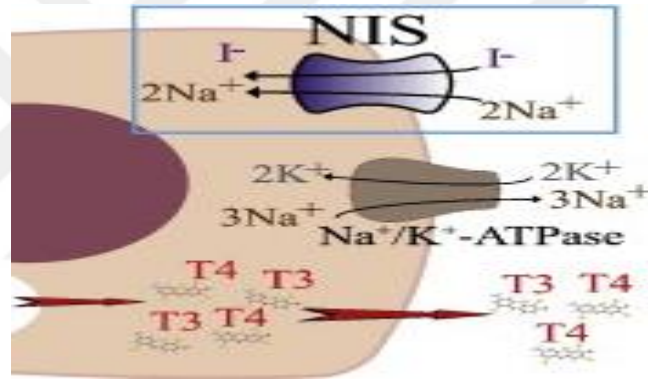
**Şekil 1.5** NİS geninin sekonder (A) ve tersiyer (B) yapısı (Levy vd., 1998)

Diyetle alınan iyot, vücutta bulunan iyotun ana kaynağını oluşturur. Günlük alınması gereken iyot miktarları yaşa göre değişmekle birlikte; bebeklerde 90 µg, 6-12 yaş çocuklarda 120 µg, yetişkinlerde 150 µg, gebelik ve süt verme durumunda ise 250 µg’ dır. Bir diğer iyot kaynağı ise tiroit bezi ya da periferel dokularda tiroit hormonlarının deiyodinasyonu ile açığa çıkan iyottur (Okuyucu ve Alacam, 2012).

İyot emilimi iki şekilde gerçekleşmektedir; bunlardan birincisi kolaylaştırılmış difüzyondur. Eğer iyot molekülleri molekül (I<sub>2</sub>) formda ise kolaylaştırılmış difüzyonla

emilir. Bir diğerk yol ise taşıyıcı protein yardımıyla emilimidir. Eğer iyot iyodür formunda ise (I<sup>-</sup>) emilimi gastrik mukozada bulunan sodyum-iyodür simport taşıyıcı proteini tarafından gerçekleştirilir (Spitzweg vd., 2001).

Tiroit içindeki iyot toplam vücut iyodunun % 90' ını oluşturmakta olup ağırlığı 6-12 mg civarındadır (Newsome ve Hickmen, 2010). İnorganik iyot, folikül hücrelerinin kapillere yakın bazolateral membranına yerleşmiş olan ve elektrokimyasal gradiyente karşı iki Na<sup>+</sup> iyonu ve bir I<sup>-</sup> iyonunun hücre içine geçişini sağlayan NİS (sodyum-iyot taşıyıcı) ile hücre içine alınır (Chambard vd., 1983). Bu pompa sayesinde, hücre içi I<sup>-</sup> konsantrasyonu plazma konsantrasyonundan 20-40 kat daha fazla olur (Barrett, 2010). Pompanın Na<sup>+</sup> gradiyenti Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz ile gerçekleştirilir. Bu pompa tiroit hormonlarının sentezi için önemli bir elemandır ve aktivitesi TSH ile arttırılır (Whitley, 2001).



**Şekil 1.6** Tiroid folikülü hücresi (Darrouzet vd., 2014)

Tükürük bezi, mide mukozası, plasenta, koroid pleksus, meme bezlerinden köken alan bir takım tümörlerde NİS ifadesi gözlenmiştir (Barrett, 2010). Bir plazma membran glikoproteini olan NİS, iyotun tiroit bezleri, mide, tükürük bezleri, süt bezleri ve ince bağırsakta geçişini sağlamaktadır.

Tiroit bezinde, NİS geni tiroit hormonu biyosentezinin ilk adımı için anahtar rol oynamaktadır. Bu hormonlar, merkezi sinir sisteminin, fetus akciğelerinin ve metabolizmanın gelişimi için çok önemlidir. Hem fetal yaşam hem de çocukluk döneminde yetersiz iyot alımı neticesinde sinirsel kretenizm oluşmaktadır. NİS geni fonksiyonunun iyi bilinmesi tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisi açısından oldukça önemlidir (Riesco-Eizaguirre ve Santisteban, 2006).

Tiroid dışı tümörlerde, radyoterapiye izin veren NIS tabanlı bir gen tedavisi yöntemi geliştirmek için çalışmalar yapılmaktadır (Hingorani vd., 2010).

Bu sebeple gen aktarımı ve protein ifadesi için hedeflenmiş konak hücreler gerekmektedir (Riesco-Eizaguirre vd., 2011). NIS geni bazı kinazlar için ortak kısımlar içerir; bu enzimler glikojen sentaz kinaz 3, siklin bağımlı kinaz 1 ve 2, protein kinaz A (PKA) ve protein kinaz C' dir. NIS geninin in vivo olarak fosforlandığı ve TSH varlığından bağımsız olarak serin amino asitlerinin NIS' deki fosforilasyonda ana amino asit rezidüleri olduğu gösterilmiştir (Dohan vd., 2003).

Tiroid dışı dokularda da NIS gen ifadesi mevcuttur. Meme bezlerinde I<sup>-</sup> transportu fizyolojik olarak hamileliğin son dönemleri ile emzirme döneminde görülür. Tiroid hormon üretimi için yeterli miktarda I<sup>-</sup> temini yeni doğanın sinir sistemi, iskelet sistemi ve akciğer gelişimi için çok önemlidir (Dohan vd., 2003). Memedeki NIS' in elektroforetik hareketliliği tiroiddeki NIS' den genel olarak daha yüksektir; bunun sebebi glikolizasyondaki farklılıklardır (Tazebay vd., 2000). Memedeki NIS' in düzenlenmesi TSH tarafından yapılmaz (Portulano vd., 2013).

Fetal dönemde tiroid bezi kendi tiroid hormonu sentezi için I<sup>-</sup> u plasentadan maternal sirkülasyon ile alır. NIS geni ve pendrin geninin plasentadaki ifadeleri araştırılmış ve plasentadaki NIS ekspresyonunun hamilelik süresi boyunca değişmeden kaldığı ancak pendrin gen ifadesinin hamileliğin sonunda daha yüksek olduğu görülmüştür. İmmunohistokimyasal lokalizasyona göre NIS ve pendrinin, I<sup>-</sup> u annenin kanı ile fetüs arasında nasıl sirküle ettiği belli değildir (Portulano vd., 2013).

I<sup>-</sup> böbrekler aracılığı ile vücuttan atılır. Üriner iyotun vücuttan atılma mekanizması ile ilgili bir takım uyumsuzluklar vardır.

İnsanda böbrek dokusunda NIS gen ifadesini incelemek üzere Southern Blot analizleri yapılmıştır (Spitzweg vd., 2001).

Bu araştırmalara göre; NIS'in immunoreaktifliği glomerulus dışında tüm nefron boyunca devam etmektedir. Yapılan bazı immunohistokimyasal çalışmalarda ise böbrekte NIS ekspresyonu gösterilememiştir (Lacroix vd., 2001). Bu nedenle, böbrekte NIS' in lokalizasyonu, ekspresyonu ve düzenlenmesi hala bir soru işaretidir.

NİS incebağırsakta enterositlerde bulunmaktadır. Diyetle alınan I burada emilir. İnce bağırsakta NİS, Na bağımlı ve ClO<sub>4</sub> (perklorat) duyarlıdır (Nicola vd., 2009). Diğer NİS eksprese eden dokuların aksine, incebağırsakta NİS apikal bölgeyi hedef almıştır. İncebağırsaktaki NİS; tükrük ve gastrik sıvıdan salgılanan I<sup>-</sup> u tekrar alır ve diyetle alınan I<sup>-</sup> havuzuna geri dönüşümünü sağlar. Eğer diyet ile alınan I<sup>-</sup> yüksek ise tıpkı tiroide olduğu gibi intestinal NİS ifadesi de azalır (Portulano vd., 2013).

Tükrük bezlerinin I<sup>-</sup> u bir noktada toplama özelliği yeni doğanlarda tiroid bozuklukların tanısının konulmasında önemli bir durumdur. Epitel hücre kanallarının bazolateral yüzeyinde NİS protein ekspresyonu açık bir şekilde gösterilmiştir (Venturi ve Venturi, 2009). I<sup>-</sup>un antioksidan özelliği tükrük ve gastrik özsuda bir antimikrobiyal gibi etki etmesini sağlayabilir. I<sup>-</sup> un mukosal iyileşme ve intestinal büyümeye katkı sağlayan epidermal büyüme faktörünü arttırdığı belirtilmiştir (Gupta vd., 2008). NİS geninin ifade edildiği önemli yerlerden birisi de midedir.

NİS kandan aldığı iyodu gastrik özsuynun salgılandığı gastrik epitelyal hücrelerine taşımaktadır (Portulano vd., 2013).

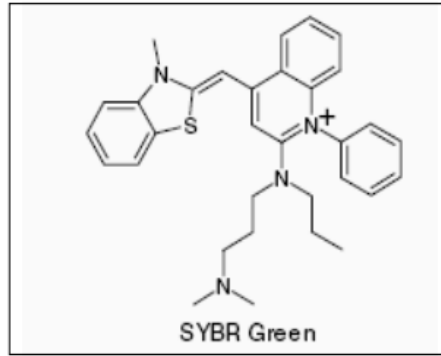
NİS geni midede mümkün salgılayan hücrelerin bazolateral yüzeyinde ve parietal hücrelerde eksprese olur. Gastrik mukozal hücrelerin bazolateral yüzeyinde de ifade edilir. NİS, I<sup>-</sup> un kandan gastrik epitelyal hücrelere taşınmasını sağlar (Portulano vd., 2013). Mide; 30 cm uzunluğunda J şeklinde bir organdır. Mide 1-1,5 litrelik hacime sahiptir. Mide 4 bölümde incelenir. Kardias, midenin en proksimali olan 2-3 cm genişliğindeki bölümüdür. Özefagusa yakındır. Fundus, kardiyak bölgenin üzerinde, kubbe şeklindeki yapıdır. Yiyeceklerin geçici olarak depolandığı kısımdır. Gövde-korpus, midenin orta kısmında fundus ile antrum arasında bulunan en geniş bölgedir. Antrum ve Pilorik bölge ise ince bağırsaklara yakın olan bölümdür. Pilor kanalının sonunda bulunan pilorik sfinkter, mide içeriğinin duodenuma geçişini kontrol eder.

## 1.8 Real-Time PCR

Gen ifade düzeyini belirlemek amacıyla geliştirilmiş olan bir çeşit Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemidir.

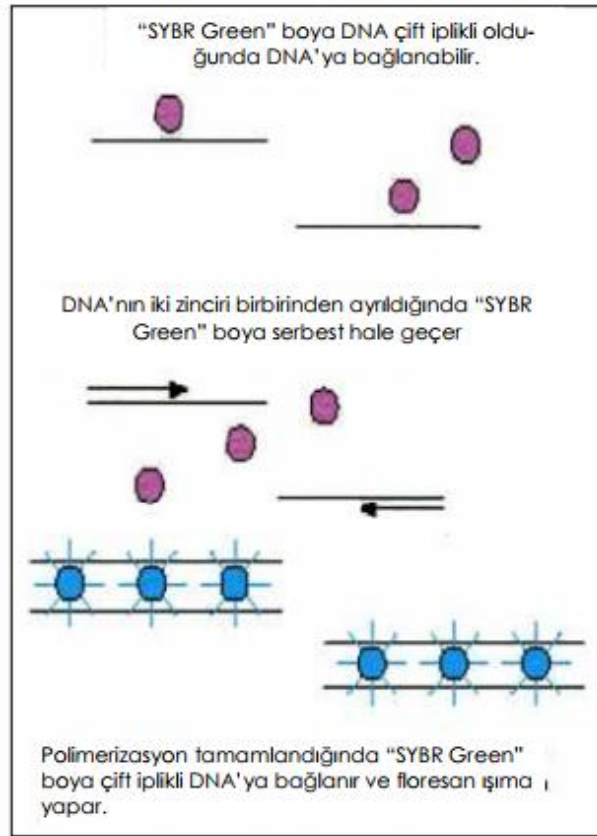
Bu yöntemde problemler floresan ile işaretlenerek ve monitorize edilerek izlenebilmektedir. DNA miktarı ile floresanın eş zamanlı olarak artış gösterdiği bir yöntemdir. mRNA düzeyini belirlemenin yanı sıra; nokta mutasyonu, DNA hasarı, genotipleme, metilasyon profili ve kromozom bozukluklarını belirleme gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Guenel, 2007).

Uygulamada tercihe göre hibridizasyon problemleri, TaqMan® problemleri, Molecular Beacon® problemleri ve SYBR® Green I boyası kullanılabilir. Spesifik olmayan çift zincirli DNA'nın çoğaltımında "SYBR Green I" yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Sadece çift zincirli DNA'ya bağlandıklarında ışığa veren boyalar (Syber green 1) kullanılarak, çoğalmaya bağlı DNA artışı, ortaya çıkan floresanın miktarıyla ölçülmektedir. Primerin bağlanmasını takiben gerçekleştirilen uzama aşamasında, hedef DNA'nın çift sarmal hale gelmesiyle DNA'ya bağlanan Syber green 1 miktarı artmakta ve buna bağlı olarak yayılan floresan miktarında artış gözlenmektedir (Shiple, 2006). "SYBR Green I" en fazla kullanılan boya çeşididir; 497 nm dalga boyunda yükseltgenir ve 520 nm dalga boyunda indirgenir.



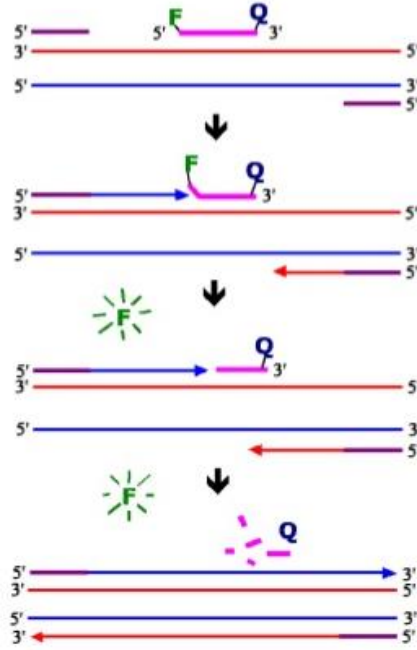
**Şekil 1.7** SYBR Green I'in kimyasal yapısı (Guenel, 2007)

Bu metotta, floresan artışı her zaman özgül çoğalmayı yansıtmayabilir; çünkü Syber Green 1 ortamda hedef molekül olmadığında primer dimerlere (primerlerin kendi aralarında eşleşerek oluşturdukları yapı) bağlanarak floresan oluşumuna neden olabilmektedir. Bu problemin çözümü için amplifikasyon ürünlerinin erime eğrisi (melting curve) analizi yapılmaktadır (Ponchel, 2006).



**Şekil 1.8** SYBR Green I yöntemi (Guenel, 2007)

TaqMan® probe metodu DNA'ya komplementer ve floresan boya işaretlenmiş tek zincirli probun kullanıldığı metottur. Bu metotta, 2 ucunda da (5' ve 3') floresan ışımaya yapan işaretlenmiş proplar kullanılmaktadır. Kullanılan propların bir ucu raportör (F), diğer ucu ise baskılayıcı (Q) olarak çalışır. Proplar hedef DNA dizisine bağlanır. Her döngüde, ampikon miktarına göre sinyal artışı olmaktadır (Lara vd.,2012). Moleküler boncuk yönteminde saç tokası şeklindeki yapının yuvarlak uç kısmı çoğaltılacak DNA ile komplementer tek zincirli DNA dizisini içerir. Bu yapının düz olan uç kısımlarında 2 adet florokrom boya içermektedir. Bunlardan baskılayıcı florofor diğer boyanın floresansını engeller. Moleküler boncuk probu solüsyon içerisinde serbest halde iken ışımaya yapmaz. Moleküler boncuk hedef nükleik asit dizisi ile hibridize olur olmaz boncuk molekülünün yapısı değiştiğinden ve boyalarda birbirlerinden uzaklaştığından floresan miktarı artar. Bu teknikte oluşan floresanın ölçümüne dayanmaktadır (Guenel, 2007).



**Şekil 1.9** Taqman yöntemi

### 1.9 Amaç

Obezite, sadece beslenme düzensizliği, iştah kontrol bozukluğu ile ilgili bir problem değil aynı zamanda metabolizma anomalileri ve poligenik etkilerle de bağdaşan en kompleks multifaktöriyel hastalıklardan birisidir. Literatür tarandığında obezite ile ilgili günümüze kadar çok sayıda çalışma görülmekte ancak ekspresyon seviyesine dair herhangi bir çalışmaya henüz rastlanmamaktadır. Morbid obez bireylerde ve sağlıklı bireylerde NIS geninin ekspresyon seviyesindeki farklılığın, iyot geçişlerindeki düzensizliklere sebep olup bireylerde obezitenin gelişmesine neden olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın temel amacı; morbid obez ve sağlıklı bireylerde NIS geninin ifade düzeyini belirleyerek gen-obezite ilişkisini irdelemektir.

Ayrıca, hasta ve kontrol gruplarının TSH seviyeleri karşılaştırılması ve obezite ile ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

## BÖLÜM 2

### KAYNAK ÖZETLERİ

Obezite ile ilgili çok sayıda aday gen belirlenmiş ve bunlarla ilgili çok sayıda polimorfizm çalışması yapılmıştır. Ayrıca NİS geni ile ilgili de çok sayıda moleküler çalışma literatürde yer almaktadır. Ancak obezite ve NİS ilişkisini inceleyen bir çalışma daha önce yapılmamıştır.

Dohán vd. (2006) tarafından MCF-7 hücrelerinde yapılan çalışma sonucunda, tiroide yüksek konsantrasyonlarda bulunan NİS' in baskılanmasında iyodürün ve cAMP (Siklik adenzin monofosfat)' ın belirgin bir etkiye sahip olmadığı bildirilmiştir.

Ridderstråle vd. (2006) tarafından İsveç Vara' da, yaşları 30 ile 75 arasında değişen 899 kadın ve 902 erkek bireyden oluşan bir popülasyonda genotip, yaş ve fiziksel aktivitenin obezite oluşumuna etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, erkeklerin %56' sının, kadınların ise %57' sinin PPARGC1A geninin varyant allelini taşıdığı gösterilmiştir. Ayrıca yaşı 50 ya da >50 olan erkek bireylerde, 482Ser varyantının obezite oluşumunu arttıran bir faktör olduğu belirtilmiştir.

İsviçre' de yaşları 6 ile 14 arası olan normal kilolu, fazla kilolu ve obez çocuklarda yapılan bir çalışmada, kanda aP2 (yağ asidi bağlama proteini) dolaşımının artmasının toplam yağlanmayı da arttırdığı görülmüştür (Aeberli vd., 2008).

Vimaleswaran vd. (2008) tarafından Hint popülasyonunda yapılan çalışma sonucunda adiponektin geninin birinci intronundaki +10211T-->G polimorfizminin Tip 2 Diyabet, obezite ve hipoadiponektinemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Alshahid vd. (2013) tarafından yapılan çalışmada, MRAS (muscle Ras) genindeki rs6782181\_GG polimorfizminin obezite için bir risk faktörü olabileceği rapor edilmiştir. Ayrıca çalışmaya göre, MRAS genindeki diğer polimorfizmler koroner arter hastalığı ve dislipidemi için de risk oluşturmaktadır.



Gaillard vd. (2013), Hollanda, Rotterdam’ da 2001-2005 arasında 6959 anne ve çocuğunun dahil edildiği prospektif kohort çalışması yapmışlardır. Bu çalışma ile hamilelik sürecindeki yaşam tarzı, sosyo-demografik ve genetik faktörlerin maternal obeziteye ve aşırı kilo alımına etki ettiği gösterilmiştir.

Yapılan bir başka çalışmada, kanserli karaciğer hücrelerinde NİS geninin p53 gen ailesi için direkt hedef olduğu gösterilmiştir. NİS’ in, DNA hasarına sebep olan ajanlar tarafından modüle edilmesi sonucunda aktivitesinin arttığı rapor edilmiştir (Guerrieri vd., 2013).

Radyoaktif iyot tedavisi almış 50 tiroid kanseri hastasının katıldığı bir çalışmada, inflamasyonlu ve tümörlü tükrük bezlerinde NİS ifade seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (La Perle vd., 2013).

İsveç popülasyonunda yapılan bir çalışmada, ADRA2A ( $\alpha$ 2A adrenerjik reseptör) reseptörünün obezite ve Tip2 diyabet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Långberg vd., 2013).

Sardunya Adaları’nda yaşayan, fazla kilolu ve obez çocuklarda COBLL1 (Cordon-Blue Protein-Like 1) rs7607980 C allelinin düşük insülin direnci ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Mancina vd., 2013).

Bir çalışmada, tiroid bezleri alınmış hastalardan primer kültürle elde edilen hücreler histon deasetilaz inhibitörü ile muamele edilmiş ve bu inhibitörün NİS ifadesine öncülük ettiği bildirilmiştir (Pugliese vd., 2013).

Yapılan bir meta analiz sonucunda, UCP2 (uncoupling protein) -866G/A polimorfizminin Avrupa kökenli bireylerde obezite oluşumu için bir risk faktörü olduğu, ancak Asya kökenli bireyler için risk faktörü olmadığı rapor edilmiştir (Qian vd., 2013).

Qian vd. (2013) tarafından yapılan bir başka çalışmaya Japon popülasyonundan obez kadınlar dahil edilmiş olup NUDT3 (Nudix hidrolaz 3) rs206936 G alleli ile obezite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Bir başka çalışmada, meme kanserinin onkojenik dönüşümünde yer alan önemli sinyal yollarından MAPK (mitojen aktive protein kinaz) ve MEK’ in NİS regülasyonuna

olan etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, MEK inhibisyonunun NİS protein seviyesini düşürdüğü belirtilmiştir. MEK inhibisyonunun, lizozom inhibitörleri tarafından engellenmesinin NİS protein degradasyonuna sebebiyet verdiği rapor edilmiştir (Zhang vd., 2013).

Yapılan bir başka çalışmada, NİS' in B-RafV600E ile inhibisyonu sonucunda promotor bölgede metilasyon gerçekleştiği ve papiller tip tiroid kanserinde de yer alan NİS' in ekspresyonunda azalmaya sebep olduğu rapor edilmiştir (Choi vd., 2014).

Çin popülasyonunda doğuştan hipotiroid hastası olan 105 bireyin katıldığı çalışmada, NİS geninde mutasyon taraması yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda, 2 sessiz mutasyon (T221T ve T557T), 1 yanlış anlamlı mutasyon (M435L), 2 tane de polimorfizm (rs200587561 ve rs117626343) tespit edilmiştir (Fu vd., 2014).

Jun vd. (2014) tarafından gastrik kanser hücrelerine VACV (vaksinya virüs) ile rekombinant hNİS geni transforme edilmiştir. Gastrik kanserli ksenograf fare modelinde yeni onkolitik VACV' ün etkili bir şekilde enfekte olduğu, ayrıca kendini eşlediği ve kanserin gelişimini geriletlediği belirtilmiştir. (Jun vd., 2014)

Li vd. (2014) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, Avrupa kökenli olan 1982 Amerikalı bireyde obezite ile ilgili 7 moleküler yolakta yer alan 30 aday gende 355 genetik varyant incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda, AGRP (agouti-ilişkili peptit), CPE (karboksipeptidaz E), GHRL (ghrelin), GLP1R (glukagon benzeri peptit 1 reseptör), HTR2A (5-Hidroksitriptamin reseptör 2A), NPY1R (nöropeptit Y reseptör Y1), NPY5R (nöropeptit Y reseptör Y5), SOCS3 (sitokin sinyal 3 supressörü, and STAT3 (sinyal iletimi ve transkripsiyon aktivatör 3) gen varyantları BKİ ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur.

Haşimoto hastalarında yapılan bir çalışmada, NİS, troglobulin, tümör nekroz faktör-  $\alpha$  ve interlökin- $1\beta$  genlerinin ifade seviyeleri belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda, Haşimoto hastalarında, tiroid hücrelerinde troglobulin ve NİS ifade düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir. Düşük ekspresyon seviyesinin iyot taşınımında ve tiroid hacminde azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir (Popławska-Kita vd., 2014).

Çin Han popülasyonunda, 249 fazla kilolu/obez birey ile 169 sağlıklı bireyin katıldığı bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya katılan kişilerin total serum kolesterol ve trigliserit seviyeleri ölçülmüş ve PCR-RFLP yöntemi ile  $\beta$ 3-AR (beta 3 adrenerejik reseptör ve UCP1 (uncoupling protein 1) genlerindeki polimorfizmler incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda, fazla kilolu/obez bireylerde,  $\beta$ 3-AR Trp64Arg ve UCP1 -3826 A > G polimorfizmleri ile trigliserit seviyelerinin ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Chen vd., 2015).

Lakshmanan vd. (2015) tarafından yapılan çalışma sonucunda, foliküler tiroid tümörlerinde, hNIS aracılı radyoyodin alımının azalmasında miR-339-5p'nin rol oynayabileceği gösterilmiştir.

Farklılaşmış tiroid kanseri ile ilgili yapılan meta analiz çalışması sonucunda, NIS ekspresyon seviyesinin bu vakalarda anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Ayrıca tiroid kanserindeki azalmış iyot alımının sebebinin, düşük NIS ekspresyonundan değil NIS protein fonksiyonunun ya da posttranslasyonel translokasyonlardan kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Zhang vd., 2015).

Bir başka meta-analiz çalışmasında, papiller hücreli tiroid kanseri hastalarında NIS promotorunun metillenmiş bölgelerinin, metillenmemiş bölgelere göre anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir (Zhao vd., 2015).

Abu-Farha vd. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, ANGPTL (anjiyopoetin benzeri protein) 3, 4 ve 8 genleri incelenmiştir. Çalışmaya 144 diyabet olmayan ve 91 tanesi de tip 2 diyabet (T2D) hastası, obez olan ve olmayan 235 birey katılmıştır. Hastaların kan örneği ve subkütanöz yağ dokularından biyopsi örnekleri toplanmıştır. Araştırmanın sonucunda, ANGPTL3, 4 ve 8' in obezite ve tip 2 diyabette arttığı gözlenmiştir. Diyabet olmayan bireylerde ANGPTL 8' in ANGPTL 3 ile ilişkili olduğu, obez ve T2D hastalarında ise ANGPTL4 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Meksika popülasyonunda; fazla kilolu bireylerle yapılan bir çalışmada, PNPLA3 (patatin benzeri fosfolipaz içeren protein 3), LYPLAL1 (lizofosfolipaz benzeri 1), PPP1R3B (protein fosfotaz 1 düzenleyici protein 3B) ve GCKR (glukokinaz düzenleyici protein) polimorfizmlerinin kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Flores vd., 2016).

Bir başka polimorfizm çalışmasında, Avrupa'lı bireylerde, morbid obezite ile pıhtılaşma ilişkili ABO, F5 (koagülasyon faktör 5), MTHFR (metilentetrahidrafolat redüktaz) ve FGG (fibrinojen gamma zincir proteini) genleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Kupcinskiene vd., 2016).

Samoa popülasyonunda yapılan bir çalışmada, BKİ' nin CREBRF (CREB3 düzenleyici faktör) rs373863828 (p.Arg457Gln) varyantı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Minster vd., 2016).

Oliveira vd. (2016) çalışmalarında UCP1 and UCP3 gen ekspresyonlarının obez hastalarda lipid ve karbonhidrat oksidasyonuna katkı sağladığını göstermişlerdir.

Pan vd. (2016) yaptıkları çalışmada T2D olan Çinli obez hastalarda ACE (anjyotensin dönüştüren enzim) genini incelemişler, ancak hastalıkla ACE gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir.

Morbid obezlerle yapılan bir başka çalışmada, serumda artmış CRP (C-reaktif protein) seviyeleri ile NFKB1 (nükleer faktör kappa B) polimorfizmlerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (Soydas vd., 2016).

Yaşları 3 ile 18 arası olan toplam 82 çocuğun katıldığı bir çalışmada, IGF2 (insülin benzeri büyüme faktörü 2) genindeki hipometilasyon ve CYP27B1 (sitokrom P45027B1) genindeki hipermetilasyonunun obez çocuklarda BKİ oranını pozitif yönde etkileyecek şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ács vd., 2017).

Antúnez-Ortiz vd. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, Meksika' da abdominal obezite görülen çocuklarda LEPR (leptin reseptör) ve NEGR1 (sinirsel büyüme düzenleyici protein) genlerinde artmış kopya sayısının, azalmış BKİ ve bel çevresi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, ARHGEF4 (rho guanin nükleotit değiştirici faktör 4) ve CPXCR1 (CPX kromozom bölgesi aday 1) genlerinde kopya sayısındaki artışın abdominal obezite için risk teşkil ettiği bildirilmiştir.

İtalya' da yaşları 7-18 arasında değişen genç popülasyonda yapılan çalışmada, fazla kilonun MC4R (melanokortin 4 reseptör) ve PPARG (peroksizom proliferatör-aktive gama reseptör proteini) genlerindeki polimorfizmler ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bordoni vd., 2017).

Day vd. (2017), obezite ve insülin direnci ile DNA metilasyonu arasındaki ilişkiyi anlamak amacıyla bir çalışma gerçekleştirmişler ve çalışma sonucunda SLC19A1 (solut taşıyıcı 19) geninin epigenetik bir biyomarkır olabileceğini bildirmişlerdir.

Bir başka çalışmada, Cr (krom) atılımı ile obez bireylerin lökositlerindeki miRNA ekspresyon seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarda, miR-451 ve miR-486-3p ile Cr seviyeleri arasında anlamlı bir ilişkili olduğu gösterilmiştir (Dioni vd., 2017).

Yaş ortalamaları 13 olan, %93' ü Kafkas olmak üzere 210 erkek ve 221 kız çocuğun katıldığı bir çalışmada LEP (leptin), ICAM-1(hücrelerarası adhezyon molekülü), CRH (kortikotropin salgılatıcı hormon) ve LINE-1 (uzun serpiştirilmiş elemanlar) genlerinin metilasyon profilleri araştırılmıştır. Sonuçta, LEP geninin metilasyonunun sadece fazla kilolu ve obez erkeklerde artmış olduğu rapor edilmiş olup diğer genlerde anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Dunstan vd., 2017).

İnsan timüs bezinde yapılan bir çalışmada, NİS ekspresyon seviyesi, tiroid uyarıcı reseptör hormon, tiroidperoksidaz ve troglobulin seviyeleri araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, normal timüs dokularında çoğunlukla NİS ve tiroid uyarıcı reseptör hormon varlığı belirlenirken, tiroidperoksidazın daha az yoğunlukta olduğu tespit edilmiştir (Kim vd., 2017).

Çinli çocuklarda yapılan bir başka çalışmada, PACS1 genindeki rs564343 polimorfizminin obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Song vd., 2017).

Bir başka çalışmada, tümör davranışları, tedavisi ve prognozuna katkı sağlamak amacıyla primer tiroid tümörlerinde NİS ekspresyon seviyesi araştırılmıştır. NİS ekspresyon seviyesi mutasyona uğramış primer tiroid tümörlerinde anlamlı derecede düşük bulunmuştur ve düşük NİS ekspresyonunun tümör saldırganlığı ve kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Tavares vd., 2018).

## BÖLÜM 3

### MATERYAL ve METOTLAR

#### 3.1 Materyal

Çalışmanın hasta grubu; SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na sleeve gastrektomi yaptırmak üzere başvuran 33 morbid obez bireyden oluşmaktadır. Obez olmayan, Gastroenteroloji bölümünde endoskopi yapılmasına karar verilmiş ancak klinik ve morfolojik olarak normal olduğu sonucuna varılmış 21 birey de çalışmanın kontrol grubunu oluşturmuştur. Hasta ve kontrol bireylerin cinsiyet, yaş, beden kitle indeksi ve tiroid fonksiyon testi bilgileri kayıt altına alınmıştır. Hasta ve kontrol bireylerden elde edilen mide biyopsi örnekleri 1 ml RNA koruyucu solüsyon içerisine alınarak + 4 °C' de yaklaşık bir gün bekletilmiş ve daha sonra örnekler RNA izolasyon aşamasına kadar -20 °C de saklanmıştır.

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Karar no: 22.02.2016/60) ve Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: FEF.DT.16.01).

#### 3.2 RNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol bireylere ait dokulardan RNA izolasyonu için RNeasy® Mini Kit, PureLink® marka ticari kit kullanılmıştır.

**Tablo 3.1** RNA izolasyonu RNeasy® Mini Kit içeriği

Spin kolonlar	50 adet
Toplama tüpleri (1,5 ml)	50 adet
Toplama tüpleri (2 ml)	50 adet
Lizis Çözeltisi	125 ml
Yıkama Tamponu I	50 ml
Yıkama Tamponu II	15 ml
Rnaz arındırılmış su	15,5 ml

RNA izolasyonu için uygulanan basamaklar aşağıdaki gibidir:

- Dokular pipet yardımı ile 1,5 ml' lik tüplere yerleştirilmiş, üzerine 1 ml lizis çözeltisi, 10 µl Beta-merkaptöetanol eklenerek 1-2 dk boyunca homojenize edilmiştir.
- Homojenat 12.000 g' de 2 dk boyunca santrifüj edilmiştir.
- Lizat 1,5 ml' lik temiz tüpe alınmış ve 45 sn homojenize edilmiştir.
- Homojenat 20.000 g' de 5 dk santrifüj edildikten sonra süpernatant 1,5 ml' lik RNaz arındırılmış tüpe alınmıştır.
- Üzerine eşit hacimde %70' lik etil alkol eklenerek vorteks ile karıştırılmıştır.
- 700 µl örnek pipet yardımıyla spin kolona alınmış ve 12.000 g' de 15 sn oda sıcaklığında santrifüj edilmiştir.
- Tüpün altında toplanan sıvı uzaklaştırıldıktan sonra örneğin tamamı spin kolondan geçene kadar, son üç adım tekrar edilmiştir.
- Spin kolona 700 µl yıkama tamponu I eklenmiş ve 12.000 g' de 15 sn oda sıcaklığında santrifüj edilmiştir.
- Spin kolon temiz toplama tüpüne alındıktan sonra 500 µl yıkama tamponu II eklenmiştir.
- 12.000 g' de 15 sn oda sıcaklığında santrifüj edildikten sonra tüpün altında toplanan sıvı uzaklaştırılmıştır.
- 500 µl yıkama tamponu II eklenmiş ve 12.000 g' de 15 sn oda sıcaklığında santrifüj edilmiştir.
- Tüpün altında toplanan sıvı uzaklaştırıldıktan sonra 12.000 g' de 1-2 dk santrifüj edilmiştir.
- Spin kolon yeni toplama tüpüne alınmış ve üzerine 100 µl RNaz arındırılmış su eklenerek 1 dk oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır.
- 12.000 g' de 2 dk santrifüj edildikten sonra RNA temiz tüpe alınarak -80 °C' de muhafaza edilmiştir.

Elde edilen RNA örneklerinin miktar tayini Nanodrop cihazı kullanılarak yapılmıştır. Stok RNA örneklerinden 1'er µl alınarak ölçümler yapılmış, her örneğin 260 nm ve 280 nm dalga boylarındaki absorpsiyon değerlerine bağlı olarak RNA konsantrasyonları ve A260nm/A280nm oranları belirlenmiştir.

### 3.3 c-DNA Sentezi

RT-PCR; doku veya hücrelerden izole edilen RNA' ların ters transkriptaz enzimi ile komplementer DNA (cDNA)'ya dönüştürülmesine dayanan ve gen ekspresyon seviyelerinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan hızlı ve hassas bir yöntemdir. Bu yöntem sayesinde, çok az miktarda RNA örneği ile çalışılabilmekte ve dokudaki gen ekspresyon miktarı tespit edilebilmektedir.

**Tablo 3.2** cDNA sentezi için kit içeriği

10XRT Çözeltisi
25XdNTP karışımı
10X RT rastgele primer
Ters Transkriptaz
Nükleazdan arındırılmış su

**Tablo 3.3** cDNA sentezi reaksiyon bileşenleri

10XRT Çözeltisi	2 µl
25XdNTP karışımı	0,8 µl
10X RT rastgele primer	2 µl
Ters Transkriptaz	1 µl
Nükleaz arındırılmış su	4,2 µl
Kalıp RNA	10 µl
Toplam Hacim	20 µl

**Tablo 3.4** Reaksiyon koşulları

1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak
25°C	37 °C	85 °C	4 °C
10 dk	120 dk	5 dk	∞



### 3.4 Kantitatif Eş Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PCR)

Taqman® Gene Ekspresyon Karışımı diziye özgül problar kullanılarak, cDNA'dan spesifik ve hassas gerçek zamanlı ölçüm için optimize edilmiş, hazır kullanımlı bir ana karışımı içermektedir.

**Tablo 3.5** Reaksiyon bileşenleri

Real-Time reaksiyon karışımı	10 µl
Gene özgül prob	1 µl
cDNA	2 µl
dH2O	7 µl

qRT- PCR için aşağıdaki işlemler uygulanmıştır:

- Hazırlanan PCR karışımından 18 µl reaksiyon tüplerine pipetlenmiştir.
- Üzerine hazırlanmış olan cDNA'dan 2µl eklenerek toplam hacim 20 µl'ye tamamlanmıştır.
- Daha sonra örnekler ekspresyon analizi yapılmak üzere cihaza konulmuştur.

### 3.5 İstatistiksel Analizler

Verilerin normal dağılıma uygunluğunun test edilmesinde Shaphiro Wilk testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin 2 bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney u testi, 2 bağımlı grup karşılaştırılmasında ise Willcoxon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Ayrıca çok değişkenli Binary Lojistik Regresyon analizi kullanılarak düzeltilmiş p değerleri hesaplanmış ve 0,05 den küçük olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## **BÖLÜM 4**

### **BULGULAR**

#### **4.1 Hastalara Ait Bulgular**

Çalışmaya katılan obez bireylerin ve kontrol grubundaki bireylerin yaş, cinsiyet ve BKİ bilgileri Tablo 4.1 ve Tablo 4.2' de verilmiştir.

Bu çalışmada, 33 obez hastaya ait mide dokusu örnekleri kullanılmıştır. Hastalar 24-58 yaş aralığında olup, yaş ortalaması  $33,45 \pm 9,18$  olarak hesaplanmıştır. Obez bireylerin 26' sı kadın, 7 tanesi erkektir (26/7). Obez bireylerin boy ortalamaları  $166,3 \pm 9,4$ , vücut ağırlık ortalamaları  $127,76 \pm 20,96$  ve BKİ ortalamaları  $46,07 \pm 5,47$  şeklindedir.(Tablo 4.1)

**Tablo 4.1** Obez bireylere ait yaş, cinsiyet ve BKİ bilgileri

<b>NO</b>	<b>YAŞ</b>	<b>CİNSİYET</b>	<b>KG</b>	<b>BOY</b>	<b>BKİ</b>
H1	31	K	120	165	44,08
H2	42	K	92	150	40,89
H3	31	K	140	166	50,81
H4	25	K	120	162	45,72
H5	36	K	113	156	46,43
H6	38	K	188	173	62,82
H7	35	E	106	154	44,70
H8	25	K	106	158	42,46
H9	31	K	119	172	40,22
H10	30	K	132	164	49,08
H11	46	K	132	166	47,90
H12	26	K	120	154	50,60
H13	58	K	110	162	41,91
H14	25	K	144	168	51,02
H15	32	K	130	178	41,03
H16	29	E	118	166	42,82
H17	31	E	127	153	54,25
H18	54	K	165	173	55,13
H19	20	K	102	155	42,46
H20	38	K	125	172	42,25
H21	24	K	160	186	46,25
H22	33	K	120	170	41,52
H23	26	E	159	184	46,96
H24	32	E	117	164	43,50
H25	41	K	144	188	40,74
H26	49	K	116	165	42,61
H27	35	K	165	172	55,77
H28	26	K	125	172	42,25
H29	23	E	135	170	46,71
H30	34	K	120	168	42,52
H31	45	E	114	167	40,88
H32	22	K	105	160	41,02
H33	31	K	127	155	52,86

Çalışmada, kontrol grubunu oluşturmak üzere 21 tane endoskopi örneği kullanılmıştır. Kontrol grubu bireyleri 23-75 yaş aralığında olup yaş ortalaması  $46,62 \pm 14,12$  olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunu oluşturan bireylerin 16' sı kadın, 5'i erkektir (16/5). Kontrol grubundaki bireylerin boy ortalamaları  $167,14 \pm 7,19$ , vücut ağırlık ortalamaları  $64,24 \pm 6,04$  ve BKİ' leri  $23 \pm 1,66$  dir.(Tablo 4.2)

**Tablo 4.2** Kontrol grubuna ait yaş, cinsiyet ve BKİ bilgileri

<b>NO</b>	<b>YAŞ</b>	<b>CİNSİYET</b>	<b>KG</b>	<b>BOY</b>	<b>BKİ</b>
<b>K1</b>	66	K	64	163	24,09
<b>K2</b>	43	K	58	168	20,55
<b>K3</b>	46	K	62	170	21,45
<b>K4</b>	74	K	64	166	23,23
<b>K5</b>	59	E	70	178	22,09
<b>K6</b>	23	E	72	175	23,51
<b>K7</b>	56	K	64	163	24,09
<b>K8</b>	50	K	55	168	19,49
<b>K9</b>	36	K	60	175	19,59
<b>K10</b>	27	K	56	162	21,34
<b>K11</b>	51	K	60	155	24,97
<b>K12</b>	47	K	55	155	22,89
<b>K13</b>	60	K	67	170	23,18
<b>K14</b>	55	E	68	172	22,99
<b>K15</b>	35	E	75	180	23,15
<b>K16</b>	65	K	61	160	23,83
<b>K17</b>	26	K	70	170	24,22
<b>K18</b>	43	E	75	175	24,49
<b>K19</b>	43	K	62	160	24,22
<b>K20</b>	28	K	63	160	24,61
<b>K21</b>	46	K	68	165	24,98

Obez bireylere ait operasyon öncesi ve operasyon sonrası TSH seviyeleri Tablo 4.3' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3** Obez bireylere ait operasyon öncesi ve operasyon sonrası TSH seviyeleri

TSH SEVİYELERİ (µIU/ml)		
NO	Operasyon Öncesi	Operasyon Sonrası
H1	2,028	2,35
H2	1,346	1,56
H3	1,05	4,127
H4	0,917	1,443
H5	1,897	1,426
H6	0,827	1,443
H7	1,18	3,733
H8	1,233	2,493
H9	0,808	1,067
H10	2,519	3,563
H11	3,41	2,342
H12	2,275	2,493
H13	1,978	3,133
H14	0,828	1,065
H15	1,682	3,661
H16	0,528	1,325
H17	0,741	1,45
H18	3,031	2,559
H19	1,42	2,028
H20	0,406	0,919
H21	1,682	1,97
H22	3,154	2,654
H23	0,659	0,957
H24	1,741	1,922
H25	1,145	1,375
H26	2,744	2,014
H27	0,908	1,244
H28	1,245	1,675
H29	0,926	1,409
H30	1,02	1,449
H31	0,589	0,89
H32	0,657	1,754
H33	2,4	3,08

Obez hastalara ait operasyon öncesi TSH değerleri 0,528-3,41 arasında değişmekte olup, ortalama değer  $1,48 \pm 0,82$  olarak hesaplanmıştır. Operasyon sonrası TSH değerleri 0,89-3,661 arasında değişmektedir ve ortalaması  $2,02 \pm 0,89$  olarak belirlenmiştir.

Kontrol Grubuna ait TSH seviyeleri Tablo 4.4' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.4** Kontrol grubuna ait TSH seviyeleri

<b>Örnek no</b>	<b>TSH (<math>\mu</math>U/ml)</b>
<b>K1</b>	2,494
<b>K2</b>	2,015
<b>K3</b>	1,258
<b>K4</b>	0,951
<b>K5</b>	2,456
<b>K6</b>	2,884
<b>K7</b>	0,877
<b>K8</b>	2,456
<b>K9</b>	0,478
<b>K10</b>	2,654
<b>K11</b>	2,896
<b>K12</b>	1,456
<b>K13</b>	2,785
<b>K14</b>	2,741
<b>K15</b>	1,589
<b>K16</b>	1,458
<b>K17</b>	2,541
<b>K18</b>	2,445
<b>K19</b>	1,354
<b>K20</b>	1,767
<b>K21</b>	2,32

Kontrol grubuna ait TSH değerleri 0,478-2,896 arasında değişmekte olup ortalama değer  $1,99 \pm 0,74$  olarak hesaplanmıştır.

## 4.2 Hastalara ve Kontrol Grubuna ait RNA Konsantrasyonları

Obez bireylere ait RNA konsantrasyonları Tablo 4.5’ de gösterilmiştir. Obez hastalara ait RNA konsantrasyonları 2,62-685,97 ng/μl aralığında değişmektedir.

**Tablo 4.5** Obez bireylere ait RNA Konsantrasyonları

Örnek no	ng/μl	Örnek no	ng/μl
H1	214,99	H18	279,5
H2	259,74	H19	39
H3	179,14	H20	274,35
H4	107,87	H21	314,08
H5	43,7	H22	335,16
H6	572,96	H23	318,31
H7	2,62	H24	217,94
H8	284,57	H25	130,41
H9	99	H26	133,37
H10	427,52	H27	72,96
H11	286,43	H28	685,97
H12	124,03	H29	7,59
H13	219,72	H30	168
H14	13,62	H31	179
H15	54,22	H32	70
H16	50	H33	27
H17	318,16		

Kontrol grubuna ait RNA konsantrasyonları Tablo 4.6’ da verilmiştir. Kontrol grubuna ait RNA konsantrasyonları 3,31- 802 ng/μl aralığında bulunmuştur.

**Tablo 4.6** Kontrol grubuna ait RNA konsantrasyonları

Örnek no	ng/µl	Örnek no	ng/µl
<b>K1</b>	3,31	<b>K12</b>	453
<b>K2</b>	50,11	<b>K13</b>	660
<b>K3</b>	214,77	<b>K14</b>	802
<b>K4</b>	253,63	<b>K15</b>	490
<b>K5</b>	68,67	<b>K16</b>	316
<b>K6</b>	76,9	<b>K17</b>	340
<b>K7</b>	304	<b>K18</b>	406
<b>K8</b>	308	<b>K19</b>	239
<b>K9</b>	451	<b>K20</b>	185
<b>K10</b>	137	<b>K21</b>	179
<b>K11</b>	414		

### 4.3 NİS Geninin Ekspresyon Analizi

NİS gen ekspresyon seviyesi hasta ve kontrol gruplarında tespit edilerek karşılaştırılmıştır (Tablo 4.7). Hasta ve kontrol grubuna ait cDNA' ların konsantrasyonları eşitlendikten sonra qRT- PCR uygulaması yapılmıştır.

**Tablo 4.7** Hasta ve kontrol grubunda NİS gen ekspresyon sonuçları(Ct değerleri)

<b>H1</b>	<b>H2</b>	<b>H3</b>	<b>H4</b>	<b>H5</b>	<b>H6</b>	<b>H7</b>	<b>H8</b>
31,80	29,99	31,83	29,44	29,02	37,44	31,27	29,18
<b>H9</b>	<b>H10</b>	<b>H11</b>	<b>H12</b>	<b>H13</b>	<b>H14</b>	<b>H15</b>	<b>H16</b>
28,33	31,52	30,41	28,11	31,07	36,68	33,40	35,92
<b>H17</b>	<b>H18</b>	<b>H19</b>	<b>H20</b>	<b>H21</b>	<b>H22</b>	<b>H23</b>	<b>H24</b>
36,65	36,68	34,47	31,55	35,17	35,09	31,60	29,05
<b>H25</b>	<b>H26</b>	<b>H27</b>	<b>H28</b>	<b>H29</b>	<b>H30</b>	<b>H31</b>	<b>H32</b>
30,18	32,41	33,84	33,13	29,73	34,01	35,35	25,55
<b>H33</b>							
29,64							
<b>K1</b>	<b>K2</b>	<b>K3</b>	<b>K4</b>	<b>K5</b>	<b>K6</b>	<b>K7</b>	<b>K8</b>
	29,24	26,32	26,85	27,07	24,69	21,64	20,77
<b>K9</b>	<b>K10</b>	<b>K11</b>	<b>K12</b>	<b>K13</b>	<b>K14</b>	<b>K15</b>	<b>K16</b>
21,02	21,02	19,56	21,53	19,95	23,01	21,27	21,80
<b>K17</b>	<b>K18</b>	<b>K19</b>	<b>K20</b>	<b>K21</b>			
21,69	26,59	21,88	21,65	18,07			



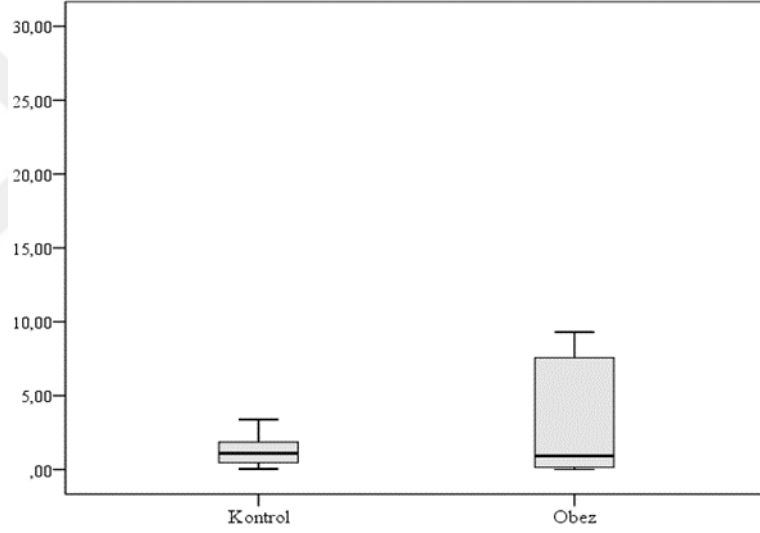
Hasta ve kontrol gruplarına ait Ct değerleri Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır (Tablo 4.8)

**Tablo 4.8** Gen ekspresyonu bakımından grupların karşılaştırılması

Gen	Tanımlayıcı İstatistik	Hasta ( n=33 )	Kontrol ( n=21 )	P†
2 <sup>-</sup> (- $\Delta\Delta$ CT)	Ortalama $\pm$ Std.sapma	3,54 $\pm$ 8,61	11,04 $\pm$ 25,58	0,965
	Medyan [%25-%75]	1,10[0,46-1,85]	0,92[0,15-7,57]	

† Mann Whitney U testi

Hasta ve kontrol grubu arasında NIS gen ekspresyonu düzeyinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0.05).



**Şekil 1.10** Gen ekspresyon düzeylerinin gruplarda karşılaştırılması.

Hasta ve kontrol gruplarına ait genel demografik özellikler Tablo 4.9’ da karşılaştırılmıştır.

**Tablo 4.9** Genel demografik özelliklerin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta ( n=33 )	Kontrol ( n=21 )	p
Yaş†	33,45 ± 9,18	46,62 ± 14,12	0,001*
Cinsiyet‡ (Kadın/Erkek)	26/7	16/5	0,823
Boy†	166,3 ± 9,4	167,14 ± 7,19	0,606
Kg†	127,76 ± 20,96	64,24 ± 6,04	0,001*
BMI†	46,07 ± 5,47	23 ± 1,66	0,001*

†Ortalama±Std.sapma; Mann Whitney u testi

‡ Sayı; Ki-kare testi

\*0,05 düzeyinde anlamlı

Tablo 4.9’ da görüldüğü gibi hasta grubu ile kontrol grubunun yaşları arasında anlamlı bir fark bulunmaktadır (p=0,001). Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, hasta ve kontrol grubu arasında kadın/erkek oranı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05).

Hasta ve kontrol grubuna ait boy ölçümleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Hasta ve kontrol grubuna ait vücut ağırlık verilerine göre iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmaktadır (p=0,001). Yine iki grup arasındaki BKİ verileri açısından da anlamlı bir fark gözlenmiştir (p=0,001).

Hasta ve kontrol grubuna ait TSH ölçümleri Tablo 4.10’ da karşılaştırılmıştır.

**Tablo 4.10** TSH ölçümlerinin karşılaştırılması

Değişkenler†	Hasta ( n=33 )	Kontrol ( n=21 )	P‡ gruplar arası
Preop TSH	1,48 ± 0,82	1,99 ± 0,74	0,015*
Postop TSH	2,02 ± 0,89	1,99 ± 0,74	0,663
P§ grup içi	0,001*		

P§grup içi 0,001\*

†Ortalama±Std.sapma ‡ Mann Whitney U testi § Willcoxon testi

\*0,05 düzeyinde anlamlı

Tablo 4.10’ da yer alan operasyon öncesi ve operasyon sonrasına ait veriler incelendiğinde; hasta grubunun operasyon öncesi TSH verileri ile kontrol grubuna ait TSH verileri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,015).

Hasta grubuna ait operasyon öncesi ve operasyon sonrası TSH verileri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,001$ ).

**Tablo 4.11** Lojistik regresyon analizi

Değişkenler	B	S.E.	OR[%95 GA]	p
Gen ekspresyon düzeyi	0,025	0,034	1,03 [0,96-1,09]	0,464
Cinsiyet	-0,575	0,824	0,56 [0,11-2,83]	0,485
Yaş	-0,085	0,030	0,92 [0,87-0,97]	0,004*
Preop TSH	-0,602	0,423	0,55 [0,24-1,26]	0,155

\*0,05 düzeyinde anlamlı; OR: Odds Ratio; GA: Güven aralığı

Demografik özelliklerden doğabilecek farklılıkların etkisini gidermek için lojistik regresyon analizi yapılırken gen ekspresyon düzeylerine ek olarak cinsiyet, yaş ve preop TSH değerleri de dikkate alınmıştır (Tablo 4.11).

Bu değişkenlere göre düzeltilmiş modelde de gen ekspresyon düzeyleri bakımından sadece yaş ile anlamlı bir ilişki bulunmuş ( $p=0,004$ ), ancak cinsiyet ve operasyon öncesi TSH değerleri ile anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ( $p>0,05$ ).

Hasta grubuna ait patoloji raporları incelendiğinde, tüm hastaların gastrit tanısı aldığı gözlenmiştir.

## BÖLÜM 5

### TARTIŞMA

NİS, fonksiyonu geleneksel olarak tiroid ile ilişkilendirilmiştir ancak aktif I<sup>-</sup> taşınımı tükürük bezi, mide, bağırsak gibi diğer organlar ile de gösterilmiştir (Portulano vd., 2013). Yapılan son çalışmalarda NİS' in vücuttaki dağılımı 18F-tetrafloroborat pozitron emisyon tomografisi ile primatlarda gösterilmiştir (Marti-Climent vd., 2015). Placentada NİS sitotrofoblastların apikal membranında eksprese edilmektedir. Normal fetal tiroid fonksiyonu için I<sup>-</sup> un anneden bebeğe sirkülasyonunu sağlamaktadır (Akturk vd., 2013). Tükürük bezinde ise NİS, I<sup>-</sup>'un konsantre edilmesinde kullanılmaktadır (La Perle vd., 2013). I<sup>-</sup> un tükürüğe salgılanması yeni doğanlarda I<sup>-</sup> taşınımı defektlerinin tanısında kullanılmaktadır (Portulano vd., 2013). Midede ise NİS gastrik mukoza hücrelerinin bazolateral yüzeyinde eksprese olmakta ve gastrik sıvıya I<sup>-</sup> salınımı yapmaktadır (Altorjay vd., 2007). Tükürük bezi ve midede I<sup>-</sup> sekresyonu, antimikrobiyal fonksiyonun sürdürülmesinde önemlidir (Geiszt vd., 2003).

NİS ekspresyonunun gastrik kanserlerde ve intestinal metaplazilerde azaldığı gösterilmiştir (Altorjay vd., 2007). Bu bulgular, NİS in mide malignitesine sahip hastalarda prognozun belirlenmesinde yeni bir marker olarak kullanılabileceğini göz önüne sermiştir. Tüm organizmaların hemostazlarını optimum şartlarda sürdürebilmeleri için I<sup>-</sup> elementini kullanmaları gerekmektedir. NİS; mide lümenine salgılanan I<sup>-</sup> un bağırsaklarda tekrar geri emilerek geri dönüşümüne katkıda bulunmaktadır (Ravera vd., 2017).

Nicola vd. (2015), intestinal NİS' in tiroidal NİS' e benzer özellikler sergileyerek ( $K_m=10-30 \mu M$ ) incebağırsak boyunca enterositlerin apikal membranında eksprese edildiğini göstermişlerdir (Paroder vd., 2009). Bu enterositlerde I<sup>-</sup> transportu sodyum bağımlıdır ve ClO<sub>4</sub> tarafından inhibe edilir. Bu da intestinal NİS' in diyetle alınan I<sup>-</sup> un emilimindeki önemini vurgulamaktadır.

Tiroid ve tiroid dışı dokulardaki iyot taşınım sistemi, TSH regülasyonu ve I<sup>-</sup> un birikimi yönü ile birbirinden farklıdır. Tiroid ve tiroid dışı dokuların iyot transfer sistemi arasındaki genetik bağ, tiroid, tükürük bezi ve gastrik mukozalarında iyot transport defekti olan hastalarda yapılan çalışmalarla rapor edilmiştir (Carrasco, 1993). Bu klinik gözlemlere dayanarak NIS gen ürününün iyot alımını kontrol edebileceği sonucuna varılmıştır (Spitzweg vd., 1998). Nonspesifik iyot birikimi tiroid dışı dokularda iyot alımı ile sonuçlanabilir. Spitzweg vd. (1998) yaptıkları çalışmada NIS' in tiroid bezi, tükürük bezi, timüs, hipofiz, pankreas, testis, meme bezi ve gastrik mukozada önemli ölçüde arttığını, prostat, over, adrenal bez ve kalpte ise düşük düzeyde eksprese edildiğini göstermişlerdir.

NIS proteinin değişmiş primer yapısı, azalmış iyot alımı aktivitesinin sebebi olabilir. İyot transport defekti olan hastalarda birçok NIS gen mutasyonu tanımlanmıştır (Pohlenz vd., 2000).

İmmun sistem aktivasyonu insülin direnci ve beraberinde de obeziteye sebep olmaktadır (Gregor ve Hotamisligil, 2011). Yapılan hayvan modeli çalışmalarında T ve B lenfositlerinin inhibisyonunun insülin direncine bağlı obezitenin gelişimini azalttığı bildirilmiştir (Winer vd., 2014). Bu nedenle NIS geni obezite gibi otoimmün hastalıklar için hedef gen olabilir (Velloso vd., 2013).

NIS aracılı iyot transportu Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz tarafından meydana getirilen elektrokimyasal sodyum gradiyenti tarafından sürdürülür (Bizhanova ve Kopp, 2009). Bu gradiyentin sağlanması enerji gerektirir (Royaux vd., 2000). Azalmış Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz seviyelerinin obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Iannello vd., 2007; Obradovic vd., 2013). Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz aktivitesinin BKİ, oral glukoz tolerans testi ve kan basıncı ile negatif ilişkili olduğu belirtilmiştir (Iannello vd., 2007). Diyabetik hastalarda Metformin kullanımında ise Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (Chakraborty vd., 2011). Yağ dokusu artışına bağlı olarak, bu dokudan salınan Leptinin artışı obez bireylerde gösterilmiştir. Leptinin NIS inhibisyonuna sebep olduğu yapılan hücre kültürü çalışmalarında gösterilmiştir (Isozaki vd., 2004). Gastrik NIS ekspresyonunun gastrin, glukagon ve sekretin ile modülasyonu halen tam olarak tanımlanmamıştır (Shen vd., 2001).

Çalışmamız sonucunda, obez ve sağlıklı hastaların mide dokularında NİS gen ekspresyon seviyesi belirlenmiştir. Kontrol grubu ile obez hastaların mide dokularında NİS gen ekspresyonu seviyeleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. NIS geninin, immün sistem hücreleri için hedef olması, bu pompanın çalışmasına Na<sup>+</sup> kaynağı sağlayacak olan Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz' ın obezitede azalmış seviyeleri, obezitenin getirdiği metabolik sendrom ve Tip 2 diyabette sıklıkla kullanılan antidiyabetik ilaçların da bu iyon pompalarının aktivitesini değiştirmesi NİS gen ekspresyon seviyelerini etkileyebilmektedir.

Sleeve gastrektomi operasyonu öncesinde hastalardan alınan kan örneklerinde TSH seviyeleri belirlenmiştir. Yapılan ölçümlerde normal vücut kitle indeksine sahip bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında morbit obez hastaların TSH seviyelerinin anlamlı düzeyde ( $p<0,005$ ) düşük olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda operasyon sonrasında morbit obez bireylerin TSH düzeylerinin operasyon öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde arttığı gözlenmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, erişkin obez bireylerin TSH konsantrasyonlarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında normal, artmış ya da düşük olarak bulunduğu gösterilmiştir (Longhi ve Radetti, 2013).

Morbid obezite ile NİS gen ekspresyonu arasındaki ilişki ilk kez bu tez çalışmasında incelenmiştir. Ayrıca, NİS geninin midede belirlenebilecek seviyelerde ifade edildiği de bu çalışma ile gösterilmiştir. Çalışmamız NİS geninin ilaçlar, hormonlar, immün hücreler ve diğer iyon pompaları ile olan ilişkisinin belirlenmesi için yapılacak yeni çalışmalara ışık tutacak niteliktedir.

## BÖLÜM 6

### SONUÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, obezite 21. yüzyılın en büyük halk sağlığı sorunlarından biridir. Obezite hemen hemen tüm toplumlarda ve çocuklarda yetişkinlere tüm yaş gruplarında yaygın olarak görülen bir sağlık sorunu olmakla birlikte giderek küresel bir epidemi halini almaktadır. Obeziteye moleküler düzeyde bakıldığında çok sayıda aday gen ve bu genlerde çok sayıda polimorfizm belirlenmiştir. Obezite, multifaktöriyel bir hastalık olmasının yanı sıra “metabolik sendrom” tanısının konulmasında önemli bileşenlerden biridir.

NİS geni tiroit ve tiroit dışı dokularda eksprese olan bir gen dir. NİS geninin eksprese olduğu önemli yerlerden biride de midedir. Çalışmamızda, obez ve normal kilolu bireylerden mide dokuları toplanmıştır. Toplanan dokularda NİS gen ekspresyon seviyesi ve hasta ve kontrol grubuna ait bireylerin TSH seviyeleri analiz edilmiştir.

Çalışmaya 33 adet obez, 21 adet normal kilolu birey dahil edilmiştir. Çalışmanın sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

- Genel demografik özellikler hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında; hasta grubu ile kontrol grubunun yaşları arasında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ( $p=0,001$ ). Hasta ve kontrol grubu arasında kadın/erkek oranı olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Hasta ve kontrol grubuna ait boy ölçümleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Hasta ve kontrol grubuna ait vücut ağırlık verilerine göre iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmaktadır ( $p=0,001$ ). Yine iki grup arasındaki BKİ verileri açısından da anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p=0,001$ ).
- Obez hastalara ait operasyon öncesi TSH değerleri 0,528-3,41 arasında değişmekte olup ortalama değer  $1,48 \pm 0,82$  olarak hesaplanmıştır. Operasyon sonrası TSH değerleri 0,89-3,661 arasında değişmektedir ve ortalaması  $2,02 \pm 0,89$  olarak belirlenmiştir.

- Operasyon öncesi ve operasyon sonrasına ait veriler incelendiğinde; hasta grubunun operasyon öncesi TSH verileri ile kontrol grubuna ait TSH verileri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,015$ ). Hasta grubuna ait operasyon öncesi ve operasyon sonrası TSH verileri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,001$ ).
- Kontrol grubuna ait TSH değerleri 0,478-2,896 arasında değişmekte olup ortalama değer  $1,99 \pm 0,74$  olarak hesaplanmıştır.
- NİS geninin ekspresyon düzeyinin hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği gözlenmiştir ( $p>0,05$ ).
- Demografik özelliklerden doğabilecek farklılıkların etkisini gidermek için yapılan lojistik regresyon analizine gen ekspresyon düzeylerine ek olarak cinsiyet, yaş ve preop TSH değerleri de eklenmiştir. Bu değişkenlere göre düzeltilmiş modelde de gen ekspresyon düzeyleri bakımından sadece yaş ile anlamlı farklılık bulunmuş ( $p=0,004$ ), ancak cinsiyet ve operasyon öncesi değerler ile anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Bundan sonra yapılacak çalışmalarda, TSH verilerinin yanında T3 ve T4 değerlerinin analizlere eklenmesi tiroid fonksiyonlarının anlaşılması açısından anlamlı olacaktır. NİS' in diğer iyon pompaları ile etkileşim içerisinde olmasından dolayı, ileride yapılacak çalışmalara bu iyon pompalarının da dahil edilmesi sonuçlara büyük oranda katkı sağlayacaktır. Ayrıca obezitenin genetik faktörlerden etkilenmesi sebebiyle, obez bireylerden örnek toplanırken ailesel geçiş ile ilgili soruların yöneltmesi de araştırmalara katkı sağlayacaktır.



## KAYNAKLAR

Abadi, A., Peralta-Romero, J., Suarez, F., Gomez-Zamudio, J., Burguete-Garcia, A.I., Cruz, M. and Meyre, D. (2016). Assessing the effects of 35 European-derived BMI-associated SNPs in Mexican children. *Obesity*, **24**:1989-1995.

Abramson, J. and Wright, E.M. (2009). Structure and function of Na<sup>+</sup>-symporters with inverted repeats. *Current Opinion in Structural Biology*, **19**:425-432.

Abu-Farha, M., Al-Khairi, I., Cherian, P., Chandy, B., Sriraman, D., Alhubail, A., Al-Refaei, F., (2016). Increased ANGPTL3, 4 and ANGPTL8/betatrophin expression levels in obesity and T2D. *Lipids in Health And Disease*, **15**:181.

Ács, O., Péterfia, B., Hollósi, P., Luczay, A., Török, D. and Szabó, A. (2017). Methylation Status of CYP27B1 and IGF2 Correlate to BMI SDS in Children with Obesity. *Obesity Facts*, **10**:353-362.

Adaş, M. and Mert, M. (2014). *Okmeydanı Tıp Dergisi*, **30**:50-55.

Aeberli, I., Beljean, N., Lehmann, R., l'Allemand, D., Spinass, G.A. and Zimmermann, M.B. (2008). The increase of fatty acid-binding protein aP2 in overweight and obese children: interactions with dietary fat and impact on measures of subclinical inflammation. *International Journal of Obesity*, **32**:1513.

Ahmad, S., Zhao, W., Renström, F., Rasheed, A., Samuel, M., Zaidi, M., Shah, N., (2015). Physical activity, smoking, and genetic predisposition to obesity in people from Pakistan: the PROMIS study. *BMC Medical Genetics*, **16**:114.

Akturk, M., Oruc, A.S., Danisman, N., Erkek, S., Buyukkagnici, U., Unlu, E. and Tazebay, U.H. (2013). Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter and type 3 iodothyronine deiodinase gene expression in amniotic membrane and placenta and its relationship to maternal thyroid hormones. *Biological Trace Element Research*, **154**:338-344.

Alshahid, M., Wakil, S.M., Al-Najai, M., Muiya, N.P., Elhawari, S., Gueco, D., Andres, E., (2013). New susceptibility locus for obesity and dyslipidaemia on chromosome 3q22. 3. *Human Genomics*, **7**:15.

Altorjay, Á., Dohán, O., Szilágyi, A., Paroder, M., Wapnir, I.L. and Carrasco, N. (2007). Expression of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>-symporter (NIS) is markedly decreased or absent in gastric cancer and intestinal metaplastic mucosa of Barrett esophagus. *BMC Cancer*, **7**:5.

Antúnez-Ortiz, D.L., Flores-Alfaro, E., Burguete-García, A.I., Bonnefond, A., Peralta-Romero, J., Froguel, P., Espinoza-Rojo, M., (2017). Copy Number Variations in Candidate Genes and Intergenic Regions Affect Body Mass Index and Abdominal Obesity in Mexican Children. *Biomed Research International*, **2017**.

Ayşe Baysal, Ufuk Güneşli and Bozkurt, N. 2011. *Diyet El Kitabı*. Ankara

Barrett, K.E. (2010). *Ganong's Review of Medical Physiology*, McGraw-Hill Medical New York, NY.

Bell, C.G., Walley, A.J. and Froguel, P. (2005). The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet*, **6**:221-234.

Berndt, S.I., Gustafsson, S., Mägi, R., Ganna, A., Wheeler, E., Feitosa, M.F., Justice, A.E., (2013). Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. *Nature Genetics*, **45**:501-512.

Berthoud, H.-R. (2004). Mind versus metabolism in the control of food intake and energy balance. *Physiology & Behavior*, **81**:781-793.

Bian, L., Traurig, M., Hanson, R.L., Marinelarena, A., Kobes, S., Muller, Y.L., Malhotra, A., (2013). MAP2K3 is associated with body mass index in American Indians and Caucasians and may mediate hypothalamic inflammation. *Human Molecular Genetics*, **22**:4438-4449.

Bizhanova, A. and Kopp, P. (2009). The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid. *Endocrinology*, **150**:1084-1090.

Bordoni, L., Marchegiani, F., Piangerelli, M., Napolioni, V. and Gabbianelli, R. (2017). Obesity-related genetic polymorphisms and adiposity indices in a young Italian population. *IUBMB life*, **69**:98-105.

Bouchard, C. (2001). The genetics of human obesity: recent progress. *Bulletin Et Mémoires De l'Académie Royale De Médecine De Belgique*, **156**:455-462; discussion 463-454.

Bray, G.A. (2004). Medical consequences of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**:2583-2589.

Bray, G.A. and Bouchard, C. 2014. Handbook of Obesity—Volume 2: Clinical Applications, CRC Press. **2**

Bruno, R., Giannasio, P., Ronga, G., Baudin, E., Travagli, J., Russo, D., Filetti, S., (2004). Sodium iodide symporter expression and radioiodine distribution in extrathyroidal tissues. *Journal of Endocrinological Investigation*, **27**:1010-1014.

Buckett, W.R., Thomas, P.C. and Luscombe, G.P. (1988). The pharmacology of sibutramine hydrochloride (BTS 54 524), a new antidepressant which induces rapid noradrenergic down-regulation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **12**:575-584.

Carrasco, N. (1993). Iodide transport in the thyroid gland. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Biomembranes*, **1154**:65-82.

Chakraborty, A., Chowdhury, S. and Bhattacharyya, M. (2011). Effect of metformin on oxidative stress, nitrosative stress and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **93**:56-62.

Chambard, M., Verrier, B., Gabrion, J. and Mauchamp, J. (1983). Polarization of thyroid cells in culture: evidence for the basolateral localization of the iodide" pump" and of the thyroid-stimulating hormone receptor-adenyl cyclase complex. *The Journal of Cell Biology*, **96**:1172-1177.

Chen, Y., Wang, X., Shen, Z., Fan, P., Liu, R., Liu, Y., Ren, R., (2015). Effect of the beta-3 adrenergic receptor Trp64Arg and uncoupling protein 1–3826 A> G genotypes

on lipid and apolipoprotein levels in overweight/obese and non-obese Chinese subjects. *Lipids in Health and Disease*, **14**:34.

Choi, Y.W., Kim, H.-J., Kim, Y.H., Park, S.H., Chwae, Y.J., Lee, J., Soh, E.Y., (2014). B-RafV600E inhibits sodium iodide symporter expression via regulation of DNA methyltransferase 1. *Experimental & Molecular Medicine*, **46**:e120.

Consortium, E.G.G. (2012). A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nature Genetics*, **44**:526-531.

Cordero, A., León, M., Andrés, E., Ordoñez, B., Laclaustra, M., Grima, A., Pascual, I., (2009). Gender differences in obesity related cardiovascular risk factors in Spain. *Preventive Medicine*, **48**:134-139.

Dai, G., Levy, O. and Carrasco, N. (1996). Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature*, **379**:458.

Davidson, M.H. (2005). Management of dyslipidemia in patients with complicated metabolic syndrome. *The American Journal of Cardiology*, **96**:22-25.

Day, S.E., Coletta, R.L., Kim, J.Y., Garcia, L.A., Campbell, L.E., Benjamin, T.R., Roust, L.R., (2017). Potential epigenetic biomarkers of obesity-related insulin resistance in human whole-blood. *Epigenetics*, **12**:254-263.

DeFelice, L.J. (2004). Transporter structure and mechanism. *TRENDS in Neurosciences*, **27**:352-359.

Denke, M.A., Sempos, C.T. and Grundy, S.M. (1994). Excess body weight: an under-recognized contributor to dyslipidemia in white American women. *Archives of Internal Medicine*, **154**:401-410.

Dioni, L., Sucato, S., Motta, V., Iodice, S., Angelici, L., Favero, C., Cavalleri, T., (2017). Urinary chromium is associated with changes in leukocyte miRNA expression in obese subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*, **71**:142.

Dohan, O., De la Vieja, A., Paroder, V., Riedel, C., Artani, M., Reed, M., Ginter, C.S., (2003). The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocrine Reviews*, **24**:48-77.

Dundar, M. 2016. Tibbi Genetik ve Klinik Uygulamalari, Nobel Kitabevi

Dunstan, J., Bressler, J.P., Moran, T.H., Pollak, J.S., Hirsch, A.G., Bailey-Davis, L., Glass, T.A., (2017). Associations of LEP, CRH, ICAM-1, and LINE-1 methylation, measured in saliva, with waist circumference, body mass index, and percent body fat in mid-childhood. *Clinical Epigenetics*, **9**:29.

Faham, S., Watanabe, A., Besserer, G.M., Cascio, D., Specht, A., Hirayama, B.A., Wright, E.M., (2008). The crystal structure of a sodium galactose transporter reveals mechanistic insights into Na<sup>+</sup>/sugar symport. *Science*, **321**:810-814.

Felson, D.T., Anderson, J.J., Naimark, A., Walker, A.M. and Meenan, R.F. (1988). Obesity and Knee Osteoarthritis The Framingham Study. *Annals of Internal Medicine*, **109**:18-24.

Flores, Y.N., Velázquez-Cruz, R., Ramírez, P., Bañuelos, M., Zhang, Z.-F., Yee, H.F., Chang, S.-C., (2016). Association between PNPLA3 (rs738409), LYPLAL1 (rs12137855), PPP1R3B (rs4240624), GCKR (rs780094), and elevated transaminase levels in overweight/obese Mexican adults. *Molecular Biology Reports*, **43**:1359-1369.

Fox, E.A. and Byerly, M.S. (2004). A mechanism underlying mature-onset obesity: evidence from the hyperphagic phenotype of brain-derived neurotrophic factor mutants. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **286**:R994-R1004.

Fu, C., Chen, S., Chen, R., Fan, X., Luo, J., Li, C. and Qian, J. (2014). Mutation screening of the sodium iodide symporter gene in a cohort of 105 China patients with congenital hypothyroidism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, **58**:828-832.

Gaillard, R., Durmuş, B., Hofman, A., Mackenbach, J.P., Steegers, E.A. and Jaddoe, V.W. (2013). Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity*, **21**:1046-1055.

Geiszt, M., Witta, J., Baffi, J., Lekstrom, K. and Leto, T.L. (2003). Dual oxidases represent novel hydrogen peroxide sources supporting mucosal surface host defense. *The FASEB Journal*, **17**:1502-1504.

Goto, T., Eden, S., Nordenstam, G., Sundh, V., Svanborg-Eden, C. and Mattsby-Baltzer, I. (1994). Endotoxin levels in sera of elderly individuals. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, **1**:684-688.

Gregor, M.F. and Hotamisligil, G.S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review of Immunology*, **29**:415-445.

Gunel, T. (2007). Quantitative Analysis of Gene Expression Real-Time PCR. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, **27**:763.

Guerrieri, F., Piconese, S., Lacoste, C., Schinzari, V., Testoni, B., Valogne, Y., Gerbal-Chaloin, S., (2013). The sodium/iodide symporter NIS is a transcriptional target of the p53-family members in liver cancer cells. *Cell Death & Disease*, **4**:e807.

Gupta, A., Lakhoo, K., Pritchard, N. and Herbert, M. (2008). Epidermal growth factor in neonatal saliva. *European Journal of Pediatric Surgery*, **18**:245-248.

Gülçelik, N.E., Gürlek, A. and Usman, A. (2007). Obezitenin medikal tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, **38**:212-217.

Hägg, S., Ganna, A., Van Der Laan, S.W., Esko, T., Pers, T.H., Locke, A.E., Berndt, S.I., (2015). Gene-based meta-analysis of genome-wide association studies implicates new loci involved in obesity. *Human Molecular Genetics*, **24**:6849-6860.

Hanley, A.J., Williams, K., Festa, A., Wagenknecht, L.E., D'Agostino, R.B. and Haffner, S.M. (2005). Liver markers and development of the metabolic syndrome. *Diabetes*, **54**:3140-3147.

Hatemi, H., Turan, N., Arık, N. and Yumuk, V. (2002). Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi*, **11**:1-16.

Hediger, M.A., Romero, M.F., Peng, J.-B., Rolfs, A., Takanaga, H. and Bruford, E.A. (2004). The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. *Pflügers Archiv*, **447**:465-468.

Hester, J.M., Wing, M., Li, J., Palmer, N., Xu, J., Hicks, P., Roh, B., (2012). Implication of European-derived adiposity loci in African Americans. *International Journal of Obesity*, **36**:465-473.

Hingorani, M., Spitzweg, C., Vassaux, G., Newbold, K., Melcher, A., Pandha, H., Vile, R., (2010). The biology of the sodium iodide symporter and its potential for targeted gene delivery. *Current Cancer Drug Targets*, **10**:242-267.

<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24573>. (31.05.2017).

<http://www.who.int/topics/obesity/en/>. (15.05.2017).

[http://www.worldkidneyday.org/wp-content/uploads/2017/02/WKD-WOF\\_Joint-\\_\(02.06.2017\).](http://www.worldkidneyday.org/wp-content/uploads/2017/02/WKD-WOF_Joint-_(02.06.2017).)

<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/obezite-nasil-saptanir.html>. (15.05.2017).  
"Obezite Nasıl Saptanır?"

<https://www.niddk.nih.gov/>. (15.05.2017).

Iannello, S., Milazzo, P. and Belfiore, F. (2007). Animal and human tissue Na, K-ATPase in obesity and diabetes: a new proposed enzyme regulation. *The American Journal of The Medical Sciences*, **333**:1-9.

Isozaki, O., Tsushima, T., Nozoe, Y., Miyakawa, M. and Takano, K. (2004). Leptin regulation of the thyroids: negative regulation on thyroid hormone levels in euthyroid subjects and inhibitory effects on iodide uptake and Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>-symporter mRNA expression in rat FRTL-5 cells. *Endocrine Journal*, **51**:415-423.

Jéquier, E. and Bray, G.A. (2002). Low-fat diets are preferred. *The American Journal of Medicine*, **113**:41-46.

Jun, K.-H., Gholami, S., Song, T.-J., Au, J., Haddad, D., Carson, J., Chen, C.-H., (2014). A novel oncolytic viral therapy and imaging technique for gastric cancer using

a genetically engineered vaccinia virus carrying the human sodium iodide symporter. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **33**:2.

Jung, H. (2002). The sodium/substrate symporter family: structural and functional features. *FEBS Letters*, **529**:73-77.

Kanekar, A. and Sharma, M. (2010). Pharmacological approaches for management of child and adolescent obesity. *Journal of Clinical Medicine Research*, **2**:105.

Kankaya, H. and Karadakovan, A. (2017). Obezite ve Böbrek Hastalıkları. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*:91.

Kanter, R. and Caballero, B. (2012). Global gender disparities in obesity: a review. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, **3**:491-498.

Katzmarzyk, P.T., Pérusse, L., Rao, D. and Bouchard, C. (1999). Familial risk of obesity and central adipose tissue distribution in the general Canadian population. *American Journal of Epidemiology*, **149**:933-942.

Killgore, W.D., Young, A.D., Femia, L.A., Bogorodzki, P., Rogowska, J. and Yurgelun-Todd, D.A. (2003). Cortical and limbic activation during viewing of high-versus low-calorie foods. *Neuroimage*, **19**:1381-1394.

Kilpeläinen, T.O., Zillikens, M.C., Stančáková, A., Finucane, F.M., Ried, J.S., Langenberg, C., Zhang, W., (2011). Genetic variation near IRS1 associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile. *Nature Genetics*, **43**:753-760.

Kim, M.J., Oh, S.W., Youn, H., Na, J., Kang, K.W., Park, D.J., Park, Y.J., (2017). Thyroid-Related Protein Expression in the Human Thymus. *International Journal of Endocrinology*, **2017**.

Kovesdy, C.P., Furth, S., Zoccali, C. and Committee, W.K.D.S. (2017). Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*, **22**:5-11.

Kunos, G. and Btáka, S. (2001). Novel physiologic functions of endocannabinoids as revealed through the use of mutant mice. *Neurochemical Research*, **26**:1015-1021.



Kupcinskiene, K., Murnikovaite, M., Varkalaite, G., Juzenas, S., Trepenaitis, D., Petereit, R., Maleckas, A., (2016). Thrombosis related ABO, F5, MTHFR, and FGG gene polymorphisms in morbidly obese patients. *Disease Markers*, **2016**.

La Perle, K.M., Kim, D.C., Hall, N.C., Bobbey, A., Shen, D.H., Nagy, R.S., Wakely Jr, P.E., (2013). Modulation of sodium/iodide symporter expression in the salivary gland. *Thyroid*, **23**:1029-1036.

Lacroix, L., Mian, C., Caillou, B., Talbot, M., Filetti, S., Schlumberger, M. and Bidart, J.-M. (2001). Na (+)/I (-) symporter and Pendred syndrome gene and protein expressions in human extra-thyroidal tissues. *European Journal of Endocrinology*, **144**:297-302.

Lakshmanan, A., Wojcicka, A., Kotlarek, M., Zhang, X., Jazdzewski, K. and Jhiang, S.M. (2015). microRNA-339-5p modulates Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter-mediated radioiodide uptake. *Endocrine-Related Cancer*, **22**:11-21.

Långberg, E.C., Seed Ahmed, M., Efendic, S., Gu, H.F. and Östenson, C.G. (2013). Genetic association of adrenergic receptor alpha 2A with obesity and type 2 diabetes. *Obesity*, **21**:1720-1725.

Lara, P., Morantes, J., Gutierrez, A. (2012). Development and validation of a TaqMan multiplex PCR assay for the Gene Dosage Quantification in cancer. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm*, **41**: 81-98.

Lash, M.M. and Armstrong, A. (2009). Impact of obesity on women's health. *Fertility and Sterility*, **91**:1712-1716.

Levy, O., Dai, G., Riedel, C., Ginter, C.S., Paul, E.M., Lebowitz, A.N. and Carrasco, N. (1997). Characterization of the thyroid Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter with an anti-COOH terminus antibody. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **94**:5568-5573.

Levy, O., De la Vieja, A., Ginter, C.S., Riedel, C., Dai, G. and Carrasco, N. (1998). N-linked Glycosylation of the Thyroid Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> Symporter (NIS) IMPLICATIONS FOR ITS SECONDARY STRUCTURE MODEL. *Journal of Biological Chemistry*, **273**:22657-22663.

- Li, P., Tiwari, H.K., Lin, W.-Y., Allison, D.B., Chung, W.K., Leibel, R.L., Yi, N., (2014). Genetic association analysis of 30 genes related to obesity in a European American population. *International Journal of Obesity*, **38**:724.
- Livingstone, B. (2000). Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur J Pediatr*, **159** Suppl 1:S14-34.
- Locke, A.E., Kahali, B., Berndt, S.I., Justice, A.E., Pers, T.H., Day, F.R., Powell, C., (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, **518**:197-206.
- Longhi, S. and Radetti, G. (2013). Thyroid function and obesity. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, **5**:40.
- Lu, Y., Hajifathalian, K., Ezzati, M., Woodward, M., Rimm, E.B. and Danaei, G. (2014). Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants, Elsevier.
- Luppino, F.S., de Wit, L.M., Bouvy, P.F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B.W. and Zitman, F.G. (2010). Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of General Psychiatry*, **67**:220-229.
- Mancina, R.M., Burza, M.A., Maglio, C., Pirazzi, C., Sentinelli, F., Incani, M., Montalcini, T., (2013). The COBLL1 C allele is associated with lower serum insulin levels and lower insulin resistance in overweight and obese children. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **29**:413-416.
- Marti-Climent, J., Collantes, M., Jauregui-Osoro, M., Quincoces, G., Prieto, E., Bilbao, I., Eca, M., (2015). Radiation dosimetry and biodistribution in non-human primates of the sodium/iodide PET ligand [18 F]-tetrafluoroborate. *EJNMMI Research*, **5**:70.
- Meyre, D., Delplanque, J., Chèvre, J.-C., Lecoœur, C., Lobbens, S., Gallina, S., Durand, E., (2009). Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nature Genetics*, **41**:157-159.

Minster, R.L., Hawley, N.L., Su, C.-T., Sun, G., Kershaw, E.E., Cheng, H., Buhule, O.D., (2016). A thrifty variant in CREBRF strongly influences body mass index in Samoans. *Nature Genetics*.

Moloney, F., Yeow, T.-P., Mullen, A., Nolan, J.J. and Roche, H.M. (2004). Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **80**:887-895.

Muhvić, D. (1999). Guyton AC; Hall JE; Textbook of Medical Physiology, Part IV. Chapter 16; Part V. Chapter 31; Part XIV. Chapter 80.

Mykkänen, L., Zaccaro, D.J., Wagenknecht, L.E., Robbins, D.C., Gabriel, M. and Haffner, S.M. (1998). Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*, **47**:793-800.

National Heart, L. and Institute, B. (2000). Obesity Education Initiative: " The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults.

Newsome, S. and Hickmen, P. (2010). Chapter 49: Thyroid. *Clinical Chemistry. Kaplan, AL, Pesce, JA Fifth eds. Elsevier*:948-960.

Nicola, J.P., Basquin, C., Portulano, C., Reyna-Neyra, A., Paroder, M. and Carrasco, N. (2009). The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter mediates active iodide uptake in the intestine. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **296**:C654-C662.

Nicola, J.P., Carrasco, N. and Amzel, L.M. (2014). Physiological sodium concentrations enhance the iodide affinity of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter. *Nature Communications*, **5**.

Obradovic, M., Bjelogrić, P., Rizzo, M., Katsiki, N., Haidara, M., Stewart, A.J., Jovanovic, A., (2013). Effects of obesity and estradiol on Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase and their relevance to cardiovascular diseases. *Journal of Endocrinology*, **218**:R13-R23.

Okuyucu, A. and Alacam, H. (2012). İyot Metabolizması. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, **29**:277-279.

Oliveira, B.A., Pinhel, M.A., Nicoletti, C.F., Oliveira, C.C., Quinhoneiro, D.C., Noronha, N.Y., Marchini, J.S., (2016). UCP1 and UCP3 expression is associated with lipid and carbohydrate oxidation and body composition. *PloS One*, **11**:e0150811.

Pan, Y.-H., Wang, M., Huang, Y.-M., Wang, Y.-H., Chen, Y.-L., Geng, L.-J., Zhang, X.-X., (2016). ACE gene I/D polymorphism and obesity in 1,574 patients with type 2 diabetes mellitus. *Disease Markers*, **2016**.

Paroder, M., Carrasco, N., Nicola, J.P., Basquin, C., Portulano, C. and Reyna-Neyra, A. (2009). The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>symporter mediates active iodide uptake in. *Am J Physiol Cell Physiol*, **296**:C654-C662.

Pate, R.R. (1995). Physical activity and health: dose-response issues. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, **66**:313-317.

Phan-Hug, F., Beckmann, J.S. and Jacquemont, S. (2012). Genetic testing in patients with obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **26**:133-143.

Pi-Sunyer, F.X. 1998. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, National Institutes of Health NIH Publ. **98-4083**:

Pigeyre, M., Yazdi, F.T., Kaur, Y. and Meyre, D. (2016). Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clinical Science*, **130**:943-986.

Pohlenz, J., Duprez, L., Weiss, R.E., Vassart, G., Refetoff, S. and Costagliola, S. (2000). Failure of membrane targeting causes the functional defect of two mutant sodium iodide symporters. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **85**:2366-2369.

Ponchel, F. (2006). Real-time PCR using SYBR® Green. Real-time PCR. *Taylor & Francis Group*.:139-153.

Popławska-Kita, A., Telejko, B., Siewko, K., Kościuszko-Zdrodowska, M., Wawrusewicz-Kurylonek, N., Krętowski, A., Hryniewicka, J., (2014). Decreased

expression of thyroglobulin and sodium iodide symporter genes in hashimoto's thyroiditis. *International Journal of Endocrinology*, **2014**.

Portulano, C., Paroder-Belenitsky, M. and Carrasco, N. (2013). The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocrine Reviews*, **35**:106-149.

Pugliese, M., Fortunati, N., Germano, A., Asioli, S., Marano, F., Palestini, N., Frairia, R., (2013). Histone deacetylase inhibition affects sodium iodide symporter expression and induces 131I cytotoxicity in anaplastic thyroid cancer cells. *Thyroid*, **23**:838-846.

Qian, L., Xu, K., Xu, X., Gu, R., Liu, X., Shan, S. and Yang, T. (2013). UCP2-866G/A, Ala55Val and UCP3-55C/T polymorphisms in association with obesity susceptibility—a meta-analysis study. *PLoS One*, **8**:e58939.

Ravera, S., Reyna-Neyra, A., Ferrandino, G., Amzel, L.M. and Carrasco, N. (2017). The sodium/iodide symporter (NIS): Molecular physiology and preclinical and clinical applications. *Annual Review of Physiology*, **79**:261-289.

Ridderstråle, M., Johansson, L., Rastam, L. and Lindblad, U. (2006). Increased risk of obesity associated with the variant allele of the PPARGC1A Gly482Ser polymorphism in physically inactive elderly men. *Diabetologia*, **49**:496-500.

Riesco-Eizaguirre, G., De la Vieja, A., Rodríguez, I., Miranda, S., Martín-Duque, P., Vassaux, G. and Santisteban, P. (2011). Telomerase-driven expression of the sodium iodide symporter (NIS) for in vivo radioiodide treatment of cancer: a new broad-spectrum NIS-mediated antitumor approach. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**:E1435-E1443.

Riesco-Eizaguirre, G., Leoni, S.G., Mendiola, M., Estevez-Cebrero, M.A., Gallego, M.I., Redondo, A., Hardisson, D., (2014). NIS mediates iodide uptake in the female reproductive tract and is a poor prognostic factor in ovarian cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **99**:E1199-E1208.

Riesco-Eizaguirre, G. and Santisteban, P. (2006). A perspective view of sodium iodide symporter research and its clinical implications. *European Journal of Endocrinology*, **155**:495-512.

- Rodes, L., Khan, A., Paul, A., Coussa-Charley, M., Marinescu, D., Tomaro-Duchesneau, C., Shao, W., (2013). Effect of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model. *J Microbiol Biotechnol*, **23**:518-526.
- Royaux, I.E., Suzuki, K., Mori, A., Katoh, R., Everett, L.A., Kohn, L.D. and Green, E.D. (2000). Pendrin, the protein encoded by the Pendred syndrome gene (PDS), is an apical porter of iodide in the thyroid and is regulated by thyroglobulin in FRTL-5 cells. *Endocrinology*, **141**:839-845.
- Sağlam, F. and Güven, H. (2014). Obezitenin Cerrahi Tedavisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* **30**:60-65.
- Saier, M.H. (1999). A functional-phylogenetic system for the classification of transport proteins. *Journal of Cellular Biochemistry*, **75**:84-94.
- Saris, W., Blair, S., Van Baak, M., Eaton, S., Davies, P., Di Pietro, L., Fogelholm, M., (2003). How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obesity Reviews*, **4**:101-114.
- Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., Bastar, I., (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*, **25**:1551-1556.
- Scherag, A., Dina, C., Hinney, A., Vatin, V., Scherag, S., Vogel, C.I., Müller, T.D., (2010). Two new Loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and german study groups. *PLoS genetics*, **6**:e1000916.
- Serter, R. 2003. Obezitet Atlası
- Shen, D.H., Kloos, R.T., Mazzaferri, E.L. and Jhiang, S.M. (2001). Sodium iodide symporter in health and disease. *Thyroid*, **11**:415-425.
- Shipley, G.L. (2006). An introduction to real-time PCR. *Real-time PCR*. **1:1-37**.

Sjostrom, L., Rissanen, A., Andersen, T. and Boldrin, M. (1998). Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *The Lancet*, **352**:167.

Smanik, P.A., Ryu, K.-Y., Theil, K.S., Mazzaferri, E.L. and Jhiang, S.M. (1997). Expression, exon-intron organization, and chromosome mapping of the human sodium iodide symporter. *Endocrinology*, **138**:3555-3558.

Solymoss, B.C., Bourassa, M.G., Lespérance, J., Levesque, S., Marcil, M., Varga, S. and Campeau, L. (2003). Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Coronary Artery Disease*, **14**:207-212.

Song, Q.-Y., Song, J.-Y., Wang, Y., Wang, S., Yang, Y.-D., Meng, X.-R., Ma, J., (2017). Association Study of Three Gene Polymorphisms Recently Identified by a Genome-Wide Association Study with Obesity-Related Phenotypes in Chinese Children. *Obesity Facts*, **10**:179-190.

Soydas, T., Karaman, O., Arkan, H., Yenmis, G., Ilhan, M., Tombulturk, K., Tasan, E., (2016). The Correlation of Increased CRP Levels with NFKB1 and TLR2 Polymorphisms in the Case of Morbid Obesity. *Scandinavian Journal of Immunology*, **84**:278-283.

Speliotes, E.K., Willer, C.J., Berndt, S.I., Monda, K.L., Thorleifsson, G., Jackson, A.U., Allen, H.L., (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature Genetics*, **42**:937-948.

Spitzweg, C., Dutton, C.M., Castro, M.R., Bergert, E.R., Goellner, J.R., Heufelder, A.E. and Morris, J.C. (2001). Expression of the sodium iodide symporter in human kidney. *Kidney International*, **59**:1013-1023.

Spitzweg, C., Harrington, K.J., Pinke, L.A., Vile, R.G. and Morris, J.C. (2001). The sodium iodide symporter and its potential role in cancer therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **86**:3327-3335.

Spitzweg, C., Joba, W., Eisenmenger, W. and Heufelder, A. (1998). Analysis of human sodium iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissues and cloning of its

complementary deoxyribonucleic acids from salivary gland, mammary gland, and gastric mucosa. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **83**:1746-1751.

Spitzweg, C., Joba, W., Schriever, K., Goellner, J., Morris, J. and Heufelder, A. (1999). Analysis of human sodium iodide symporter immunoreactivity in human exocrine glands. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **84**:4178-4184.

Stunkard, A.J., Harris, J.R., Pedersen, N.L. and McClearn, G.E. (1990). The body-mass index of twins who have been reared apart. *New England Journal of Medicine*, **322**:1483-1487.

Tam, A.A. and Çakır, B. (2012). Birinci basamakta obeziteye yaklaşım. *Ankara Medical Journal*, **12**.

Tavares, C., Coelho, M.J., Eloy, C., Melo, M., da Rocha, A.G., Pestana, A., Batista, R., (2018). NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features. *Endocrine Connections*, **7**:78-90.

Tazebay, U.H., Wapnir, I.L., Levy, O., Dohan, O., Zuckier, L.S., Zhao, Q.H., Deng, H.F., (2000). The mammary gland iodide transporter is expressed during lactation and in breast cancer. *Nature Medicine*, **6**:871.

Vayre, L., Sabourin, J.-C., Caillou, B., Ducreux, M., Schlumberger, M. and Bidart, J.-M. (1999). Immunohistochemical analysis of Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>symporter distribution in human extra-thyroidal tissues. *European Journal of Endocrinology*, **141**:382-386.

Velloso, L.A., Eizirik, D.L. and Cnop, M. (2013). Type 2 diabetes mellitus—an autoimmune disease? *Nature Reviews Endocrinology*, **9**:750.

Venturi, S. and Venturi, M. (2009). Iodine in evolution of salivary glands and in oral health. *Nutrition and Health*, **20**:119-134.

Vimaleswaran, K.S., Radha, V., Ramya, K., Babu, H.N.S., Savitha, N., Roopa, V., Monalisa, D., (2008). A novel association of a polymorphism in the first intron of adiponectin gene with type 2 diabetes, obesity and hypoadiponectinemia in Asian Indians. *Human Genetics*, **123**:599.



Vrbikova, J. and Hainer, V. (2009). Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obesity Facts*, **2**:26-35.

Wapnir, I.L., van de Rijn, M., Nowels, K., Amenta, P.S., Walton, K., Montgomery, K., Greco, R.S., (2003). Immunohistochemical profile of the sodium/iodide symporter in thyroid, breast, and other carcinomas using high density tissue microarrays and conventional sections. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **88**:1880-1888.

Westerterp, K.R. (2010). Physical activity, food intake, and body weight regulation: insights from doubly labeled water studies. *Nutrition Reviews*, **68**:148-154.

Whitley, R. (2001). Chapter 40: Thyroid function. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry fifth edition*. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood. WB Saunders Company, Philadelphia:839-856.

Winer, D.A., Winer, S., Chng, M.H., Shen, L. and Engleman, E.G. (2014). B Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **71**:1033-1043.

Wright, E., Hirayama, B. and Loo, D. (2007). Active sugar transport in health and disease. *Journal of Internal Medicine*, **261**:32-43.

Yüksel Altuntaş, D. and Batman, A. (2017). Mikrobiyota ve metabolik sendrom. *Türk Kardiyol Dern Ars*, **45**:286-296.

Zhang, R., Wang, H., Zhao, J., Yao, J., Shang, H., Zhu, H., Liao, L., (2015). Association between sodium iodide symporter and differentiated Thyroid cancer: a meta-analysis of 9 studies. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**:17986.

Zhang, Z., Beyer, S. and Jhiang, S.M. (2013). MEK inhibition leads to lysosome-mediated Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter protein degradation in human breast cancer cells. *Endocrine-Related Cancer*, **20**:241-250.

Zhao, J.-Y., Wang, H.-J., Wang, H.-P., Yao, J.-M., Wu, X.-Y., Shang, H.-X., Zhang, R., (2015). Methylation of sodium iodide symporter promoter correlated with

aggressiveness and metastasis in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis.  
*International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**:10731.



## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :DENİZ MIHÇIOĞLU  
Doğum Tarihi :06/09/1980  
Doğum Yeri :Gaziantep  
Unvanı :Öğretim Görevlisi  
Çalıştığı Kurum :SANKO Üniversitesi  
e-posta :denizmihcioglu@hotmail.com

### EĞİTİM DURUMU

ÖĞRENİM DÖNEMİ	DERECE	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
2009-	Doktora	Gaziantep Üniversitesi/Fen Bilimleri Enstitüsü	Moleküler Biyoloji Bilim Dalı
2007-2009	Yüksek Lisans	Gaziantep Üniversitesi/Fen Bilimleri Enstitüsü	Moleküler Biyoloji Bilim Dalı
2002-2003	Tezsiz Yüksek Lisans	Selçuk Üniversitesi/Fen Bilimleri/Ortaöğretim Fen ve Matematik Alanlar Eğitimi Anabilim Dalı	Biyoloji Öğretmenliği Programı
1998-2002	Lisans	Selçuk Üniversitesi	Biyoloji Bölümü
1991-1998	Lise	F.N. Tekerekoğlu Anadolu Lisesi	Fen

## **YÜKSEK LİSANS TEZ BAŞLIĞI VE TEZ DANIŞMANI**

“Güneydoğu Anadolu Bölgesi Populasyonunda Düşük Moleküler Ağırlıklı Polipeptid-2 (Low Molecular Weight Polypeptide-LMP2) ve Düşük Moleküler Ağırlıklı Polipeptid-7 (LMP7) Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi” 2009, Prof. Dr. Filiz ÖZBAŞ GERÇEKER

## **STAJLAR**

2002–2003 : Konya Cumhuriyet Lisesi

2003–2004 : Av. Cengiz Gökçek Devlet Hastanesi Biyokimya  
Laboratuvarı

## **İŞ DENEYİMİ**

2016- Gör. :SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD Öğr.

2014- 2016 :SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuvar Sorumlusu

2010- 2011 :Alparslan İlköğretim Okulu- Fen ve Teknoloji Öğretmeni

2006–2007 :Seçkin Koleji Biyoloji Öğretmeni

## **YABANCI DİL**

<b>SINAV ADI</b>	<b>YIL</b>	<b>PUAN</b>
ÜDS	2011	72,5

## **ULUSLARARASI HAKEMLİ DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER**

Mihcioglu D., Ozbas-Gerceker F, Aksoy B., Yılmaz N., Hekim N., An Investigaton of NIS Expression in Gastric Tissue of Obese Individuals Running Title: NIS in Obesity, Cellular and Molecular Biology, 2018, 64,(4):17-20

Hekim Nezih, Batyraliev Talantbek, Trujilllano Daniel, Wang Wei, Dandara Collet, Karben Zarema, Saygılı Eyüp İlker, Çetin Zafer, Mihçioğlu Deniz, Türkmen Serdar, İkidağ Mehmet Ali, Cüce Mehmet Ali and Rolfs Arndt, Whole Exome Sequencing in a Rare Disease: A Patient with Anomalous left Coronary Artery from the Pulmonary

Artery (Bland-White-Garland Syndrome), OMICS: A Journal of Integrative Biology, 2016, 20 (5) 325-27

Ozbas-Gerceker F, Mihcioglu D, LMP2 and LMP7 gene polymorphisms in the Southeastern Anatolia population of Turkey, Int J Hum Genet, 2013,13(3).

### **ULUSLARARASI BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTABINDA BASILAN BİLDİRİLER**

LMP2 and LMP7 Gene Polymorphisms in the Southeastern Anatolia Population of Turkey. Mihcioglu D. and Ozbaş Gerçeker F. The Febs Journal,3-8 Sep. 2016, 283, P-02.09-1-020

First Whole Exome Sequencing in a Patient With Anomalous Left Coronary Artery From The Pulmonary Artery (ALCAPA). Çetin Z, Hekim N, Batyraliev T, Rolfs A, Karben Z, Saygili Eİ, Mihcioglu D, Türkmen S, İkidag MA, Cüce MA. XXIV International Symposium on Morphological Sciences. 02-06 Eylül 2015. Prof. Dr. Cemil Bilsel Konferans Salonu. İstanbul, Türkiye.

### **ULUSAL BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTABINDA BASILAN BİLDİRİLER**

Ozbas Gerceker F., Gezici S, Bozman N, Mihcioglu D, vd. ,TAP (Transporter Associated with Antigen Presenting) Genlerindeki Polimorfizmlerin Hematolojik Kanserler ile İlişkisi, XII. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi (27-30 Ekim 2011, Antalya), Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 31 (6): S71.

Mihcioglu D, Kok S, Ozbas-Gerceker F., Güneydogu Anadolu Bolgesi Populasyonunda LMP2 ve LMP7 Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi,2010,20.Ulusal Biyoloji Kongresi, PI-003

Kok S, Mihcioglu D, Pehlivan M, Yilmaz M, Ozbas-Gerceker F.,Kronik Myeloid Lösemide LMP2 ve LMP7 Gen Polimorfizmleri,2010, 20. Ulusal Biyoloji Kongresi, PH-048

Dogan T, Gezici S, Bozman N, Mihcioglu D, Ozbas Gerceker F., Güneydogu Anadolu Bölgesi Populasyonunda TAP1 ve TAP2 Gen Polimorfizmleri, 2010, 20. Ulusal Biyoloji Kongresi, PI-007

### KURS VE ÇALIŞTAYLAR

ETKİNLİK ADI	TARİH
Kanser Tedavisinde İmmünoterapi/ SANKO Üniversitesi	31 Mart 2017
İnhalasyon Tedavisinde Optimizasyon/ SANKO Üniversitesi	23 Aralık 2016
Uygulamalı Temel Biyoistatistik Kursu/Gaziantep Üniversitesi	3-4 Aralık 2016
Western Blot Kursu / Çukurova Üniversitesi	25 Kasım 2016
Sağlık Bakanlığı Ulusal Ve Uluslararası Ar-Ge Destek Programları Ve Proje Önerisi Hazırlama Eğitimi/Gaziantep	17-18 Kasım 2016
Apoptosis Cell Death From All Perspectives/ SANKO Üniversitesi	5 Mayıs 2016
DNA Damage and Repair Mechanisms/ SANKO Üniversitesi	5 Mayıs 2016
Tıp ve Biyolojik Bilimlerde İnovasyon-2/ SANKO Üniversitesi	5-7 Mayıs 2016
Kişiyeye Özel Tıp Tedavisi/ SANKO Üniversitesi	22 Nisan 2016
Hedeflenmiş Kanser Tedavisinde Küçük Molekül İnhibitörü Geliştirme/ SANKO Üniversitesi	26 Kasım 2015
2. Hematogenetik Sempozyumu/Gaziantep	13-15 Kasım 2015
Moleküler Tıpta Biyomühendislik ve İnovasyon-1/ SANKO Üniversitesi	20-21 Mart 2015
Tıbbi Uygulamalarda Yöntembilim Kursu/ SANKO Üniversitesi	15-16 Kasım 2014
The use of model organisms: Shedding light on molecular mechanisms underlying Alzheimer's and Parkinson's diseases and drug discovery/Üsküdar Üniversitesi	10 Ekim 2014

<b>ETKİNLİK ADI</b>	<b>TARİH</b>
Uygulamalı Bilimsel Araştırma Projesi Hazırlama Eğitimi-4 (UBAPHE-4)/TÜBİTAK	10-12 Eylül 2014
Kardiyopulmoner Resüsitasyon Eğitimi/SANKO Üniversitesi	2 Eylül 2014
Sunuş Hazırlama ve Topluluk Önünde Sunuş Becerileri Eğitimi/Gaziantep	24-26-28 Nisan 2006
ISO 9001:2000 İç Denetim Eğitimi	18-19 Ekim 2004
ISO 9001:2000 Kalite Yönetim Sistemi Eğitimi	13 Mart 2004

### **İDARİ GÖREVLER**

<b>YIL</b>	<b>GÖREV</b>	<b>ÜNİVERSİTE</b>
2014 - 2017	Laboratuvar Komisyonu Üyeliği	SANKO Üniversitesi
2014 - 2017	Engelli Birimi Komisyonu Üyeliği	SANKO Üniversitesi
2017-2018	Kalite Komisyonu Üyeliği	SANKO Üniversitesi

### **ÜYELİKLER**

Türkiye Biyologlar Derneği

Türk Biyokimya Derneği

Tıbbi Biyoloji ve Genetik Derneği

### **VERİLEN DERSLER**

2016-2017	Bahar	Beslenme ve Diyetetik Bölümü	8 saat Teorik
2016-2017	Bahar	Tıp Fakültesi Dönem 1	3 saat Teorik
2017-2018	Bahar	Beslenme ve Diyetetik Bölümü 1. ve 2. Sınıflar	9 saat Teorik
2017-2018	Bahar	Tıp Fakültesi Dönem 1	3 saat Teorik