

T. C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

**HİPERLİPİDEMİK TEDAVİ ALMAYAN OBEZ OLGULARDA LEPTİN GENİ
PROMOTER BÖLGE POLİMORFİZMİ VE LİPİT PARAMETRELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Deniz SAY ŞAHİN

Danışman

Doç. Dr. Cemil TÜMER

HATAY – 2010

T. C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

**HİPERLİPİDEMİK TEDAVİ ALMAYAN OBEZ OLGULARDA LEPTİN GENİ
PROMOTER BÖLGE POLİMORFİZMİ VE LİPİT PARAMETRELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Deniz SAY ŞAHİN

Danışman

Doç. Dr. Cemil TÜMER

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 1002 Y 0102 nolu proje olarak desteklenmiştir

HATAY – 2010

T. C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

**HİPERLİPİDEMİK TEDAVİ ALMAYAN OBEZ OLGULARDA LEPTİN GENİ
PROMOTER BÖLGE POLİMORFİZMİ VE LİPİD PARAMETRELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Deniz SAY ŞAHİN

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 27/08/2010 tarihinde sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi : Jüri Başkanı: Doç. Dr. Cemil TÜMER
Üye : Doç. Dr. Ramazan GÜNEŞAÇAR
Üye : Yrd. Doç. Dr. Devrim SARIPINAR AKSU

Bu Tez Enstitümüz Tıp Fizyoloji Anabilim Dalı' nda hazırlanmıştır.

27/08/2010

.....
Enstitü Müdürü

TEŐEKKÖR

Asistanlık eğitimim boyunca gerek bilgileri, gerek tecrübeleri, gerek iş ve eğitim disiplinleri gerekse hoşgörü ve saygınlıkları ile örnek aldığım, bilgi birikimi ve desteklerini benden esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Cemil TÖMER' e, araştırmamın genetik aşamasında bana yol gösteren hocam Doç. Dr. Ramazan GÖNEŐAÇAR' a ve sayın hocalarım Prof. Dr. Őule KAYA ve Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Devrim SARIPINAR AKSU' ya sonsuz teşekkür ve Őükranlarımı sunarım.

Tez çalışmalarımnda emekleri olan ve beni destekleyen Genetik ve Mikrobiyoloji Laboratuvarları Asistan arkadaşlarım Cemil DEMİR, Naciye ERYILMAZ , Hayat ASLAN ve Başak YAVUZ'a teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca destekleriyle, sevgileriyle, dostluklarıyla her zaman yanımda olan değerli ailem; Esmehan ve Cuma Ali SAY'a teşekkürü bir borç bilir, tüm hayatım boyunca yanımda olmasını istediğim, sevgili eşim Gökhan ŞAHİN 'e ve canım oğluma sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
ÇİZELGELER DİZİNİ	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	IX
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Obezite	3
2.1.1.Obezitenin Tanımlanması	3
2.1.2.Obezitenin Epidemiyolojisi	5
2.1.3.Obezitenin Etyolojisi	6
2.1.4.Obezitenin Komplikasyonları	11
2.1.4.1.Kronik Hastalıklar	11
2.1.4.2.Kardiyovasküler hastalıklar/inme	11
2.1.4.3.Kanser	12
2.1.4.4.Metabolik/endokrin hastalıklar	12
2.1.4.5.Psikososyal hastalıklar	13
2.1.5.Obezitenin Tanılamasında Kullanılan Vücut Yağ Miktarı Ölçüm Teknikleri	13
2.1.5.1.Doğrudan Teknikler	13
2.1.5.1.1.Dansitometri	13
2.1.5.1.2.Toplam Vücut Suyu	13
2.1.5.1.3.Toplam Vücut Potasyum Ölçümü	14
2.1.5.1.4.Nötron Aktivasyon Analizi	14
2.1.5.1.5.Ultrasonografi (USG)	14
2.1.5.1.6.Bilgisayarlı Tomografi (BT)	14
2.1.5.1.7.Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi (MRI)	15
2.1.5.1.8.Biyoelektriksel İmpedans (Bioelectric İmpedans Analysis, BIA)	15
2.1.5.1.9.Total Vücut Geçirgenliği (Total Body Electrical Conductivity, TOBEC)	15
2.1.5.10.Dual Foton Absorpsiyometre (DPA) ve Dual Enerji X-ışını Absorpsiyometre (DEXA)	15
2.5.2.Dolaylı Teknikler (Antropometrik Değerlendirme)	16
2.1.5.2.1.BMI (Beden Kitle İndeksi)	16
2.1.5.2.2.Deri Kıvrımı Ölçümleri	17
2.1.5.2.3.Bel-Kalça Çevresi, Bel-Kalça Oranı	17
2.1.5.2.4.Kol çevresi ölçümü	18
2.2.Leptin	18
2.2.1.Leptin ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü	18
2.2.2.Leptin Düzeyini Etkileyen Faktörler	21

3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1.Gereç	23
3.1.1.Örneklerin Toplanması	23
3.1.2.Beden Kitle İndeksinin (BKİ) Ölçümü	23
3.1.3.Kullanılan Cihazlar	23
3.1.4.Kullanılan Kimyasal Maddeler	24
3.2.Yöntem	24
3.2.1.Serum Leptin Düzeyi Ölçümü	24
3.2.2.Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	24
3.2.3.Deneylerde Kullanılan Solüsyonların Hazırlanması	25
3.2.3.1.Stok Solüsyonlar	25
3.2.3.2.DNA Ekstraksiyon Solüsyonları	26
3.2.3.3.Elektroforetik Analiz Solüsyonları	27
3.2.4.DNA Ekstraksiyonu	27
3.2.5.DNA Konsantrasyonunun Belirlenmesi	28
3.2.6.PCR-RFLP yöntemi ile leptin geninin (LEP) promoter bölgesindeki -2548 G>A Polimorfizminin Belirlenmesi	29
3.2.7.PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforezi	30
3.2.8.Leptin Geni Promoter bölgesindeki -2548 G>A polimorfizminin PCR-RFLP Tekniği ile Saptanmasında Kullanılan Primer Dizileri	31
3.2.9.PCR Ürünlerinin Restriksiyon Endonükleaz Enzimi ile Kesimi	31
3.3.İstatistiksel Analiz	32
4-BULGULAR	33
5-TARTIŞMA	43
6-SONUÇ	46
7-KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa no
Şekil 4.2.1. Melanosit stimulan hormon, leptin aktivasyonu ve NPY ile ilişkisi	20
Şekil 4.1. PCR – RFLP yöntemi ile çalışılan Leptin Geni -2548 G/A genotiplerinin %3,5'luk agaroz jel elektrofarezi görüntüsü.	33
Şekil 4.2. Kontrol ve obez gruplarında leptin düzeylerinin karşılaştırılması	41
Şekil 4.3. Kontrol ve obez gruplarında beden kitle indeksinin karşılaştırılması	42
Şekil 4.4. Kontrol ve obez gruplarında kan yağları düzeyleri	42

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa no
Çizelge 2.1.1. BMI değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflandırması	4
Çizelge 2.1.3.1. Obeziteye neden olan ilaçlar	10
Çizelge 3.2.1. LEP promoter bölgesindeki -2548 G>A polimorfizmi için amplifikasyonun gerçekleştirileceği reaksiyon karışımı	29
Çizelge 3.2.2. LEP promoter bölgesindeki -2548 G>A polimorfizmi için PCR programı	30
Çizelge 3.2.3. LEP promoter bölgesindeki 2548 G>A polimorfizminin gösterilmesi için kesim reaksiyonu karışımı	31
Çizelge 4.1. Obez ve kontrol grupların biyokimyasal parametreleri ve genotipleri	34
Çizelge 4.2. Obez ve kontrol grupları arasında Lep. Gen -2548 G/A genotip ve allel frekanslarının karşılaştırılması	37
Çizelge 4.3. Obez kadın ve kontrol grubu kadınlar arasında Lep. Gen -2548 G/A genotip ve allel frekanslarının karşılaştırılması	38
Çizelge 4.4. Obez kadın ve obez erkek grupları arasında Lep. Gen -2548 G/A genotip ve allel frekanslarının karşılaştırılması	38
Çizelge 4.5. Obez erkek ve kontrol erkek grupları arasında Lep. Gen -2548 G/A genotip ve allel frekanslarının karşılaştırılması	38
Çizelge 4.6. Araştırma grupları arasındaki Lep. Gen -2548 G/A genotip ve serum leptin düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması	39
Çizelge 4.7. Kontrol ve obez grupları arasındaki leptin düzeyleri ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	40

KISALTMALAR

BKİ	: Beden Kitle İndeksi
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
INSERM	: Institut National de la Sante et de la Recherche
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
NCHS	: National Center For Health Statistics
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
PCR	: Polimer Zincir Reaksiyonu
RFLP	: Restriksiyon Parçacık Uzunluk Polimorfizmi
TG	: Trigliserit
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması
T.KOL.	: Total Kolesterol
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Hiperlipidemik Tedavi Almayan Obez Olgularda Leptin Geni Promoter Bölge Polimorfizmi ve Lipid Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Obezite, insan vücudunda yağ hücrelerinde depolanan doğal enerji rezervlerinin ciddi risk oluşturacak düzeyde artması ve sonuçta ölüm oranlarının kaçınılmaz olarak yükselmesi ile karakterize bir hastalıktır.

Yağ dokusu rezervlerindeki bu artış kişinin biyolojik özellikleri, psikolojik yapısı ve çevresel faktörlerin henüz aydınlatılamamış kompleks ilişkisi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Vücut ağırlığındaki fazlalığın Koroner kalp hastalıkları, Tip 2 Diyabet, İnme (beyin damarlarının tıkanması sonucunda gelişen felç), Uyku Apnesi, Osteoartrit ve Sosyal İzolasyon gibi ciddi hastalıklarla olan ilişkisi bilimsel çalışmalarla ispatlanmıştır. Obezite geleneksel yöntemler ile tedavi edilebilen basit bir fazla kilo sorunu değildir, yüksek sağlık riskleri taşıyan ciddi bir klinik hastalık ve tehlikeli bir toplumsal sağlık sorunudur.

Son yıllarda obezitenin küresel boyutta bir risk halini alması nedeniyle bu konudaki araştırmalar sıklaşmıştır. Moleküler düzeyde yapılan araştırma sonuçları bize obezitenin kalıtsal bir hastalık olduğunu göstermektedir. Obezite konusundaki en yaygın görüşlerden biri, iştahı baskılama özelliği olan leptin hormonunun özellikle obez bireylerde yeterli düzeyde olmamasıdır. Araştırma sonuçlarımız göstermiştir ki yağ hücrelerinden salgılanan leptin hormonu seviyeleri obez bireylerde yüksek olmasına karşın iştahı baskılayacak serum düzeylerinde değildir. Ayrıca leptin hormonunu salgılanmasını kodlayan leptin geninde de toplumlara göre bir takım çeşitlilikler gösteren polimorfizmler hatta mutasyonlar mevcuttur. Biz yapmış olduğumuz araştırmada Türk toplumunda Leptin geni -2548 G/A polimorfizmi olan homozigot ve heterozigot bireylerin BKİ.'ni sağlıklı bireylere daha yüksek ve serum leptin seviyelerini de yine sağlıklı bireylere göre yüksek ve $P<0,01$ düzeyinde anlamlı bulduk. Ayrıca araştırma kapsamındaki obez bireyleri kan yağları seviyeleri yönünden incelediğimizde de obez bireylerdeki kan yağ seviyelerini ve leptin düzeylerini kontrol gruplarına göre daha yüksek ve $p<0,0001$ düzeyinde anlamlı bulduk.

Anahtar Kelimeler: Obezite, leptin, hiperlipidemi, 2548-G/A Polimorfizm

ABSTRACT

Promoter Region of Leptin Gene Polimorphism and the Examination of the Relationship between Lipid Parameters with Obese patients who not use Antihyperlipidemic Drugs

Obesity is a medical condition in which excess body fat has accumulated to the extent that it may have an adverse effect on health, leading to reduced life expectancy and/or increased health problems.

Obesity increases the likelihood of various diseases, particularly heart disease, type 2 diabetes, breathing difficulties during sleep, certain types of cancer, and osteoarthritis. Obesity is most commonly caused by a combination of excessive dietary calories, lack of physical activity, and genetic susceptibility, although a few cases are caused primarily by genes, endocrine disorders, medications or psychiatric illness. Evidence to support the view that some obese people eat little yet gain weight due to a slow metabolism is limited; on average obese people have a greater energy expenditure than their thin counterparts due to the energy required to maintain an increased body mass.

Risk of obesity in recent years become a global dimension because of taking on this issue has become common in research. At the molecular level studies have shown that obesity is a disease inherited. One of the most common views on obesity appetite suppression properties of the hormone leptin in obese subjects, particularly the lack of adequate. Our research results have shown that fat cells secrete the hormone leptin levels in obese subjects, although high serum levels are not suppress appetite. Moreover, the secretion of the hormone leptin in the leptin gene encoding a team according to the diversity of society, even showing polymorphisms and mutations. We have done our research in the Turkish society in leptin gene -2548 G/A polymorphism and the homozygous and heterozygous individuals BMI. and serum leptin levels are significantly higher than healthy individuals ($p < 0.01$).

Key Words: Obesity, leptin, hyperlipidemi, 2548-G/A polymorphism.

1-GİRİŞ

Obezite, insan vücudunda normalin üzerinde yaygın ya da lokalize yağ dokusu artışı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Günümüzde sadece şişmanlık sorunu değil çeşitli tıbbi rahatsızlıkları da beraberinde getiren küresel boyutta bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Görülme sıklığı tüm dünyada her geçen gün artmakta ve özellikle gelişmiş ülkelerde en önemli sağlık problemi haline gelmektedir (Brörntop 2002). Obeziteden kaynaklanan sağlık sorunları o kadar artmıştır ki artık infeksiyöz hastalıklar, kötü beslenme gibi daha klasik sorunların yerini almıştır (WHO Report 1997).

Obezite başta kroner arter hastalıkları olmak üzere çeşitli hastalıklarla yakından ilişkilidir ve tıbbi açıdan önemi buradan kaynaklanmaktadır (Hodge ve Zimmet 1994). Obezitenin ilk aşamalarında metabolik endokrin değişiklikler söz konusudur ve tedavi edilmediğinde asemptomatik metabolik değişiklikler olan hipertansiyon, diyabet, lipid profil düzeylerinde artışlar gibi klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır (Brörntop 2002)

Obezite sonucu yağ dokusunun artışıdaki en büyük etken vücutta enerji olarak kullanılabileninden fazla besin alınması ve diyetle alınan yağlar, karbonhidratlar, proteinlerin daha sonra enerji olarak kullanılmak üzere yağ dokusunda depo edilmesidir. Enerji (besin şeklinde) girişinin enerji çıkışından fazla olması durumudur (Guyton ve Hall 2001). Yağ dokusunun insan vücudunda enerji depolama, vücut ısısının düzenlenmesi, kanın pıhtılaşması, çeşitli hormonların sentezlenmesi ve yağda eriyen vitaminlerin depo edilmesi gibi önemli görevleri vardır ancak yağ dokusu fazlalığı insan hayatını beraberinde getirdiği komplikasyonlar nedeni ile tehlikeye sokmakta ve yaşam süresini kısaltmaktadır (Guyton ve Hall 2001, Akdemir ve Birol 2004). Beslenme regülasyon bozukluğu, psikojenik faktörler, nörolojik anormallikler, genetik yatkınlık, çocuklukta aşırı beslenme obezitenin oluşumunu etkileyen faktörler olarak karşımıza çıkar.

Bunlara ek olarak denilebilir ki iştah artışı ve vücuda gerekli olduğundan daha fazla enerji alınması arasındaki ilişki doğru orantılıdır. Son yıllarda yapılan araştırmalar iştahın düzenlenmesinde leptin hormonunun doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir (Itateyama ve ark. 2003).

Leptinin antiobezite, üreme, hematopoez, anjiogenez, kan basıncı, büyüme, kemik hacmi, lenfoid organ homeostazı ve T lenfosit sistemleri gibi birçok sistemde temel etkileri geniş olarak gösterilmiştir (Prins ve Rahilly 1997, Yılmaz 1999). Leptin hipotalamustaki

iştahu ve vücut ısısını düzenleyen bir nöromediatör olan melanosit uyarıcı hormon (MSH) seviyesini artırarak iştahın azalması yönünde etki göstermesi ve aynı zamanda paraventriküler nükleustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını uyararak yine gıda alımına engel olması leptinin obezite oluşumundaki etmenlerinden sadece bazılarıdır (Itateyama ve ark. 2003, Steppan ve Lazar 2002).

Vücut yağ oranının belirlenmesinde ve obezitenin sınıflandırılmasından değişik teknikler kullanılsa da en yaygın olarak kullanılan antropometrik parametre (BMI) beden kitle indeksidir (Pi-Sunyer 1993). BMI ayrıca bir populasyon içerisindeki obezite prevalansının hesaplanması için de kullanılabilir (Kopelman ve Dunitz 2003). Obezitede plazma lipid düzeylerindeki anormallikler ile vücuttaki yağ dağılımı arasında sıkı bir ilişki vardır ve vücuttaki yağ dağılımını gösteren konvansiyonel antropometrik ölçüm yöntemleri üzerinde durulsa da obezitenin sınıflandırılmasında Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği BMI sınıflandırılması kullanılmaktadır (Jackic ve ark. 1993, Kopelman 1994, Rasmussen ve ark. 1994).

Obezitede endokrin değişiklikler, obezitenin sınıflandırılması, lipid parametreleri ve bunların sonuçları incelenirken önemli bir konu da obezite tanısı konan olgularda kan lipid seviyeleri ile leptin geni arasındaki ilişkidir.

Bu araştırmada sağlıklı bireyler ile obez ve hiperlipidemik hastalardan alınan kan örneklerindeki HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), LDL (düşük dansiteli lipoprotein), VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein), Trigliserit, Total kolesterol seviyeleri analiz edilecek, her örnekten alınan kandan leptin geni promoter bölgesindeki 2548 G/A polimorfizmi belirlenerek bunun kan lipid parametreleri ile ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı araştırılarak ortaya konulacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Obezitenin Tanımlanması

Şişmanlığın sağlık üzerine olan etkilerini değerlendirmek amacıyla ABD.'de Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün düzenlediği bir panelde obezitenin bir hastalık olduğu, potansiyel bir öldürücü olduğu kanısına varılmıştır ve obez kişilerin çeşitli hastalıklara yakalanma ihtimalinin çok yüksek olduğu bildirilmiştir (Noyan 2005). Aşırı kilo ve obezite terimleri bilimsel literatürde ve günlük yazışmalarda genellikle birbirlerinin yerine kullanılsa da, bu iki kavram farklıdır. Aşırı kilo, boyuna ve yaşına göre standarttan daha kilolu olanları, obezite ise aşırı vücut yağını belirtir. Aşırı kilolu bireylerde vücut yağı depoları fazla olabilir, ama kas kitlesi fazla olan çok aktif insanlar vücut yağlarının düşük olmasına rağmen boylarına göre standarttan biraz daha ağır olabilirler. Bu durumda insan aşırı kilolu olabilir ama aşırı yağlı değildir. Obezite geleneksel olarak vücut yağ depolarına dayanarak sınıflandırılmıştır. Şimdilerde ise obezite yaşa ve boya göre olan standartlardan çok daha fazla kilolu olmak şeklinde tanımlanmaktadır. Boy standartlarına göre çok daha ağır olan bireylerin fazla miktarda vücut yağı depoladıkları kabul edilir (Wadden ve Stunkart 2003).

Obez insanların yağ hücreleri normal insanlarda 2 – 2,5 kat daha büyüktür, vucut bir kez yağ hücresi kazandı mı bunlar artık kaybolmazlar ve yaşam boyunca vucutta kalırlar. Sıkı bir şekilde kontrol edilen parametre ise yağ hücrelerinin büyüklüğüdür. Yağ hücreleri çok az veya çok fazla lipid depo edebilirler (Noyan 2005). Vucut yağ miktarının ölçümü ve obezite ayırım sınırları depo edilen lipid oranı ölçümü, bireyin obez olup olmadığının belirlenebilmesi için önemli parametrelerdir.

Obezite ayırım sınırları her merkez ve yazar tarafından değişik şekilde sınıflandırılrsa da genel hatlar itibarı ile birbirine benzerler ve bunlardan bazıları şöyle özetlenebilir.

1) NHCS (A.B.D'de sağlık istatistikleri merkezi olan National Center for Health Statistics) BMI'nin erkeklerde 27.8 kg/m², kadınlarda 27.3 kg/m²'nin üzerini fazla kilolu olarak kabul etmektedir. Obezite sınırı erkekte 31.1 kg/m²'nin, kadınlarda 32.3 kg/m² olarak belirtilmiştir. Bu değerler 1976-1980 yılları arasında 20-29 yaş arası kadın ve erkeklerden elde edilen NHANES II (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışması sonuçlarına dayanmaktadır. Burada ayırım noktaları olarak cinsiyete özgü 85.

persantil değerinin üstü faza kilolu, cinsiyete özgü 95. persantil düzeyinin üstü obezite olarak kabul edilmektedir (Van Itallie 1985).

2) A.B.D hekimleri genel olarak BMI'nin Metropolitan Sigorta Şirketinin hazırladığı 1959 veya 1983 tablolarını kullanmaktadır. Burada orta yapı (medium frame) ve spesifik boya göre düzenlenen ağırlık sınırlarının orta noktasını %20 veya daha fazla aşan BMI değerleri aşırı kilolu olarak kabul edilmektedir (Lenter 1984). Metropolitan Sigorta Şirketinin 1959 tablolarında BMI değerlerinin erkeklerde 26.4 kg/m² veya daha üstü, kadınlarda 25.8 kg/m² veya daha üstü olması aşırı kilolu olarak kabul edilmekteydi (Albrink ve ark. 1974). 1983 tablolarında ise bu değerler erkekler için 26.9 kg/m² veya daha üstü, kadınlarda 27.3 kg/m² veya daha üstü olarak ileri sürülmektedir (Mahan ve Arlin 1996).

3) WHO (Dünya Sağlık Örgütü) çeşitli Avrupa epidemiyolojistlerince ufak değişiklikler dışında kabul edilen bir uluslararası sınıflandırma geliştirmiştir (Kopelman ve Dunitz 2003). BMI 25-29 kg/m² arası fazla kilolu, 30.0-39.9 kg/ m² arası obez, 40 kg/ m² ve daha üstü ise morbid obeziteyi yansıtmaktadır (WHO Report 1997).

Çizelge 2.1.1. BMI değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflandırması

BMI (kg. / m²)	WHO sınıflandırması	Tanım
<18.5	Düşük kilo	Zayıf
18.5 - 24.9	Normal	Sağlıklı, normal
25.0 - 29.9	Pre - obez	Fazla kilolu
30.0 - 39.9	Obez	Şişman
>40	Morbid obez	Aşırı şişman

Aşırı kilo ve obezitenin neden olduğu sağlık riskleri 25 kg/ m²'nin altındaki bir düzeyden itibaren artan BMI ile birlikte progressif olarak artıyor gözükmemektedir ve en azından endüstrileşmiş ülkelerde 20-22 kg/m²'ye yakın bir ölçüm değerinin kriter olarak yararlı olacağı kanıtlanmıştır (Brörntorp 2002).

4) Bir Fransız sağlık istatistikleri kurumu olan INSERM'de (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) Laurier ve ark., obezite tanısında 1959 Metropolitan yaşam tablolarını kullanmıştır. Bu tabloda relatif ağırlık indeksi (relative weight index, RWI) %130'u aşıyorsa şişman, %150'yi aşıyorsa aşırı şişman terimleri kullanılmaktadır.

Burada %100 RWI, erkeklerde 22.6 kg/m² ve kadınlarda 21.1 kg/m² BMI değerlerine uymaktadır. Bu nedenle obezite tanımına uyan ayırım sınırları erkeklerde 29.4 kg/m², kadınlarda 27.4 kg/m² BMI değerlerine uygunluk göstermektedir. Aşırı şişman için ayırım noktaları erkeklerde 33.9 kg/m², kadınlarda 31.7 kg/m² BMI değeridir (Demir 2005).

5) NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmalarında aşırı kilolu terimi erkeklerde BMI'nin 27.8 kg/m², kadınlarda 27.3 kg/m²'nin üzerinde olması olarak kabul edilmiştir. Bu değerler 1983 Metropolitan Sigorta Şirketi yaşam tablolarında elbise ve ayakkabıya göre ağırlık sınırlarının ortalamasına göre, ağırlığın erkeklerde %124 ve kadınlarda %120'nin üzerinde olmasını göstermektedir (Kuczmarski ve ark. 1994).

6) Van Itallie 1996 yılında NHCS bulgularına dayanarak obezite kriterlerini şu şekilde sıralamıştır: BMI<25 kg/m² uygun ağırlık, 25-27 kg/m² sınırdaki obez, 27-30 kg/m² hafif obez, 30-35 kg/m² orta derecede obez, 35-40 kg/m² ciddi obez, >40 kg/m² ileri derecede obezdir.

7) İdeal ağırlığın %120'si kabaca 27 kg/m² BMI'ne eşdeğerdir (Van Itallie 1985). Bu nedenle bazı yazarlar tarafından BMI 27 kg/m²'nin üzerindeki kişiler obez olarak kabul edilmektedir (Keys ve ark. 1992, Stewart ve Brook 1983).

2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi

Obezite uzun yıllar her ülkede farklı kriterler göz önüne alınarak incelenmiştir çünkü birçok ülke aşırı kilonun farklı derecelerinin sınıflandırılması için kendilerine özgü kriterler belirlemişlerdir. En son 1990 yılında BMI aşamalı olarak evrensel kabul edilen bir ölçüt olmuş ve buna denk olan sınır değerler belirlenmiştir (WHO Report 1997).

Günümüzde yapılan birçok araştırma ile geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar karşılaştırıldığında obezitenin global prevalansının (%8.2) arttığı gözlemlenmiştir. Özellikle ABD.'de 1988-1994 yıllarında yapılan NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışması ile 1971-1980 yılları arasında yapılan NHANES I ve 1976-1980 yılları arasında yapılan NHANES II' nin sonuçları karşılaştırıldığında yıllar içinde obezite prevalansındaki artış dikkat çekici şekilde artmaktadır. BMI'ye göre yapılan değerlendirmelere göre kadınlarda obezite prevalansının %16.5 den %25'e; erkeklerde ise %12'den %20'ye çıktığı görülmüştür. Bu oranlar her geçen yıl artmakla birlikte 2025 yılındaki tahmini obezite prevalansı %50 olarak beklenmektedir (National Institute of Health 1998).

WHO tarafından gerçekleştirilen Avrupa'daki obezite prevalansı konusundaki en kapsamlı çalışma olan MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases) ya göre Avrupa'daki obezite prevalansı kadınlarda %22, erkeklerde %15 olarak bildirilmiştir ve yaş ilerledikçe bu oranlar kadınlarda %44, erkeklerde %18'e ulaşmaktadır (Molarius ve ark. 1999).

Ülkemizde ise obezite prevalansı özellikle kadınlarda çok yüksek orandadır. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Bakanlığının ortaklaşa gerçekleştirdiği 2002 yılında 24.788 kişinin tarandığı TURDEP çalışmasında obezite prevalansının kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22.3 oranında olduğu; kırsal kesimde prevalansın %19.6, kentsel kesimde ise %23.8 olduğu tespit edilmiştir. Diğer bölgelere göre doğu illerimizde obezite oranı daha düşük bulunmuştur.

Yine ülkemizde 1990-2000 yılları arasında yapılan TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı) araştırması göstermiştir ki obezite prevalansı on yıl içerisinde kadınlarda %36, erkeklerde ise %75 oranında artmıştır (Onat ve ark. 1999).

Erişkin obezitesindeki artışlar kadar çocukluk ve adölesan dönemindeki artışlar da üzerinde durulması gereken bir konudur. Her ne kadar hayatın ilk yılları ile hayatın ileri yaşları arasındaki yıllardaki obezite arasında sıkı bir ilişki bulunmasada yağ hücresi sayısında artma ile karakterize obezite yetişkin çağda bu çocukların obez olabileceği sinyalinin vermektedir (Bray 1989, Rolland ve ark. 1987, Dietz 1994). Bu dönemdeki obezite erişkin döneme zemin hazırladığı için adölesan dönemindeki kilo alımını engellemek gelişebilecek olan obeziteye karşı alınacak en iyi tedbirdir.

2.1.3. Obezitenin Etyolojisi

Obezitenin etyolojisinde patolojik bir neden olarak beslenme regülasyon bozukluğu, psikojenik şişmanlık, nörolojik anormallikler, genetik faktörler ve olası bir neden olarak çocuklukta aşırı besleme yer almaktadır.

Obezite etyolojisini genel olarak aşağıdaki gibi özetleyebiliriz (Bray 1989, Wadden 2003) ;

1-Genetik obezite

- Otozomal resesif
- X'e bağlı kromozomal

2-Fiziksel inaktivite

- Yaşlılık
- İş ile ilgili olan İnaktivite
- Postoperatif dönem

3-İatrojenik Obeziteler

- İlaçlar (Psikotropik, kortikosteroid)
- Hipotalamik cerrahi

4-Nutrisyonel dengesizlik ve obezite

- Yüksek yağlı diyet
- Fast food ürünler
- Karbonhidrattan zengin beslenme

5-Nöroendokrin Obeziteler

- Cushing Sendromu
- İnsülinoma ve hiperinsülinizm
- Hipotroidi
- Melanosit Uyarıcı Hormon (MSH) Yetersizliği
- Polikistik Over Sendromu
- Psödohipoparatroidi
- Hipogonadizm
- Hipotalamik Sendrom
- Growth Hormon Eksikliği
- Leptin yetersizliği veya reseptördefekti

Yemek yeme hızı vücuttaki besin depoları ile orantılı olarak düzenlenir (Guyton ve Hall 2002, Noyan 2005). Normal bir insanda bu depolar optimal bir düzeye yaklaştığı zaman aşırı depolanmayı önlemek amacı ile beslenme de otomatik olarak azalır, ancak birçok şişman kişi için bu böyle değildir. Bu bireylerde vücut ağırlığı normalin çok üzerine çıkıncaya kadar beslenme eksilmez ve bu durumda şişmanlık genellikle beslenmenin düzenlenmesi ile ilgili mekanizmanın bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkar. Bu durum ya düzenlemeyi etkileyen psişik faktörlerden ya da düzenleyici sistemin kendisindeki anormallikten kaynaklanabilir (Guyton ve Hall 2002, Yaman 1999).

Obez bireylerde yapılan incelemeler, yemek yeme alışkanlığı ve şişmanlıkta psikojenik faktörlerin rol oynadığını göstermiştir (Yaman 1999). Şişmanlamaya katkıda bulunan en yaygın psikojenik faktörler, sağlıklı yeme alışkanlığının günde üç öğün doyuncaya kadar yemek yeme olarak algılanması ve ağır hastalık, stres, depresyon gibi durumlarda kişilerin yemek yemeyi bir çeşit gerilimden kurtulma çaresi olarak görmeleridir (Guyton ve Hall 2002).

Bunlara ek olarak eğer bir insan yemeğe karşı iştahını kontrol edemiyorsa, bunun biyolojik temele dayanan bir sebebinin de olması gerekir. İştahın ayarlanması hipotalamus ve limbik sistem tarafından yapılmaktadır (Noyan 2005). Hipotalamik obezite insanlarda nadir olarak görülmesine rağmen hipotalamusun ventro-medial alanının travması, maligniteleri, inflamatuvar hastalıkları gibi durumlarda rastlanır (Bray 1989). Ayrıca hipotalamusun lateral bölgesinde bulunan açlık merkezi harabiyeti sonucu anoreksiya meydana gelebilir ve birey aç olmasına rağmen herhangi bir şey yemek istemez. Kan glikoz düzeyinin düşmesi ve kan serbest yağ asidi düzeylerindeki yükselmesi de açlık hissini uyandıran faktörlerdir (Keele ve Neil 1971).

Obezitede ailesel kalıtımın göz önünde bulundurulmaktadır fakat obezite ile birlikte görülen bazı hastalıklar hariç obez hastaların büyük kısmı tam bir mendel kalıtım göstermezler. Obezitenin kalıtımla ilgisine dair çalışmalar ikizler, evlatlık ve aile çalışmaları ile bulunmuştur. Bu çalışmalarda BMI temel alınarak aynı yumurta ikizleri ve farklı yumurta ikizleri ile ayrı ayrı yetiştirilmiş farklı yumurta ikizlerinin BMI seviyelerinin %70 oranında yüksek kalıtımsal özellik gösterdikleri saptanmıştır. Evlatlık çalışmalarında ise bu kalıtımsal seviye %30 oranındadır. Aile çalışmaları ise ikiz ve evlatlık çalışmalarının arasında ortalama bir kalıtılabilirlik göstermiştir. Bazı çalışmalar ise BMI için kalıtımsal değeri %25-40 arasında bildirmişlerdir (Bouchard 2001). Lambda Coefficient diye adlandırılan istatistiksel bir metodla birinci derece akrabalarda obezite ya da aşırı kilo olduğunda obez olma risk oranı o popülasyona göre hesaplanabilmektedir. Bu yöntem kullanılarak yapılan bir araştırmada 840 obez bireyin 2349 birinci derece akrabasından elde edilen risk oranları bulunan popülasyonun normal bireylerine göre risk oranlarının toplumdakinden iki kat fazla olduğu gösterilmiş ve ayrıca bireylerin obez akrabalarındaki obezite derecesinin ciddiliğine göre risk artmaktadır. Yani denilebilir ki aşırı obezite riski ($BMI > 45 \text{ kg/m}^2$), aşırı obez kişilerin ailelerinde 8 kat daha fazladır. 15245 kişide Kanada'da yapılan bir çalışmada göstermiştir ki obezitenin ailesel riski obez

akrabası olan bireylerde genel Kanada toplumuna göre 5 kat daha fazladır (Katzmarzyk ve ark. 1999, Lee ve ark. 1997). Obezite etyolojisinde tek gen defektli etyolojiler oldukça nadirdir ancak oluşabilir. Genetik faktörlerle ilişkili obezite türlerinin çoğu çoklu gen defektleri veya farklılıkları sonucudur (Bouchard ve ark. 1998, Changnon ve ark. 1999). Genler beslenme derecesini ise çeşitli yollardan yönetirler. Bunlar arasında beslenme merkezinin vücuttaki besin deposunun düzeyini yüksek ya da düşük olarak ayarlanmasındaki genetik bir anormallik ve bir 'rahatlama' mekanizması olarak iştahı açan ya da kişiyi yemeye sevk eden anormal kalıtsal psişik faktörler sayılabilir. Ayrıca yapılan araştırmalar göstermiştir ki bazı sıçan ve fare türlerinde yağ deposunun kimyasındaki bazı genetik anormallikler de şişmanlığa yol açmaktadır (Noyan 2005, Onat ve ark. 1999).

Obezitenin endokrin nedenleri arasında azalmış GH (Growth Hormon) salgılanması vücut yağ miktarında artma ile karakterizedir, ancak bu hastalarda IGF-1 düzeyleri normaldir. Bu hastalarda GH replasmanı yapılması ile artmış olan yağ miktarı önemli oranda azalır. Endokrin hastalıklar içinde obezite ile en sık birlikte olan hastalık Cushing Sendromu'dur. Bu hastaların vücudundaki yağlanma karakteristik olup, yağ birikimine daha ziyade göğüste, supraklaviküler çukurda ve boynun arka kısmında rastlanır. Kollar ve bacaklar ise incedir. Cushing Sendromu'na bağlı olmayan sıradan obezite bazen Cushing Sendromu ile karıştırılabilir. Ancak bunlarda plazma ve idrar kortizol, plazma ACTH (adrenokortikotrophik hormon) düzeyleri ve deksametazon supresyon testleri normaldir. Polikistik over sendromu hipotalamik ve endokrin obezitenin kombinasyonuna sebep olur. Bu hastalarda meydana gelen hiperinsulinizm vücut ağırlığının ve yağ birikiminin artmasına neden olmaktadır. Yaygın inanışın aksine endokrin bozukluklar mutad şişmanlık etyopatogenezinde çok önemli rol oynamazlar (Sencer 2001).

Fiziksel inaktivite, obezite gelişmesinin en önemli nedenini oluşturmaktadır. Modern toplumlarda daha az enerji harcanarak işlerin yürütülme imkanı, televizyon karşısında daha fazla vakit geçirme vücudun kullanamadığı bu enerjiyi yağ olarak biriktirmesine neden olmaktadır (Bray 1989, Taras ve ark 1989, Buchowski 1996). Yapılan bir çalışmada obezitenin başlamasında fiziksel inaktivitenin sorumluluk payının %67.5 gibi çok önemli bir oran olduğu tespit edilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalara göre erkekler arasında kilo fazlalığına en fazla sedanter hayat yaşayanlarda rastlanmaktadır (Wilson ve ark. 1998). Diyet kompozisyonu obezite için başka bir etyolojik faktördür. Yüksek yağlı

besin alanlarda sukroz ihtiva eden içecekleri kullananlarda ve kafeterya tipi gıda tüketenlerde ihtiyaçtan fazla alınan enerji yağ olarak depo edilmektedir. Özellikle sature (doymuş) yağ tüketimi ile BMI artışı arasında pozitif korelasyon vardır (Bray 1989).

Yeni yağ hücrelerinin oluşum hızı özellikle yaşamın ilk birkaç yılında oldukça fazladır, yağ depolanması hızlandıkça yağ hücresi sayısı da artmaktadır. Bu nedenle çocukların özellikle süt çocukluğu ve daha az ölçüde de çocukluğun daha ileri çağlarında aşırı beslenmesinin yaşam boyu şişmanlığa yol açacağı bildirilmektedir çünkü puberteden sonra yağ hücresi sayısı ömür boyu aynı kalmakta sadece mevcut yağ hücrelerinin hipertrofisi sonucu şişmanlık gelişmektedir (Guyton ve Hall 2001, Armellini ve ark. 1993)

Kilo artışı yaygın kullanılan birçok ilacın sık fakat genellikle gözden kaçan bir yan etkisidir. Duyarlı kişilerde kilo artışı klinik olarak anlamlı obeziteyle ve ilişkili komorbiditeleri ile sonuçlanabilir. Kortikosteroidler, trisiklik antidepresanlar ve antipsikotikler tedavisinde kullanıldıkları bir çok hastada kalıcı ve sorun oluşturan belirgin kilo alımına neden olurlar. Obeziteye neden olan ilaçlar Tablo-3'de özetlenmiştir (Brörntorp 2002).

Çizelge 2.1.3.1. Obeziteye neden olan ilaçlar

Antipsikotikler	Bütün alt grupları
Glukokortikoidler	Tüm tedavi dozları
Antikonvülzanlar	Valproat, karbamazepin
Antimigren, antihistamikler	Kriptoheptadin, flunarizin, pizotifen
Antidiyabetikler	Sulfonüreler, insülin, glitazonlar
Antidepresanlar	Trisiklikler, MAO inhibitörleri, lityum
Hormon ilaçları	Östrojen (yüksek doz), megestrol asetat, tamoksifen
Beta blokerler	Özelleşmiş olmayanlar
Diğer	Bazı antineoplastik ajanlar

Obezite etyolojisi üzerine yapılan deneysel çalışmalarda obez Zucker farelerinde fosfofruktokinaz enziminin katekolaminler tarafından aktive edilmesinde bozukluk olduğu saptanmıştır. Ayrıca yine bu denemeler neticesinde karaciğerdeki Na-K ATPaz

aktivitesinin bozulduğu gösterilmiştir. Obez insanların yağ dokularında gliserol-3-fosfat dehidrogenaz enzim miktarının azaldığı tespit edilmiştir (Wilson ve ark. 1998).

2.1.4. Obezitenin Komplikasyonları

Obeziteye bağlı olan riskler değerlendirilirken bu riskleri ve hastalıkları belirleyen etkenin sadece vücuttaki yağ miktarı olmadığı bununla birlikte bulunan total yağın dağılımının da önemli olduğu gözden kaçırılmamalıdır (Jeffery 2001, Rolland ve ark. 1987). Abdominal veya visseral yağlar (android tip şişmanlık) hastalıklarla asıl ilişkili olan tiplerdir ve bu tip yağ dağılımı erkeklerde daha sıktır. Obezite birtakım hastalık süreçlerinde birincil faktördür ve BMI'nin 30 kg/cm²'den fazla olması mortalitenin tüm nedenlerinde artışa yol açmaktadır (Bouchard 1996, Orhan 2001). Bu hastalıklar aşağıdaki ana başlıklar altında sınıflandırılabilir;

2.1.4.1. Kronik Hastalıklar

Obezitenin beraberinde getirmiş olduğu kronik hastalıkların en önemlileri diyabet (DM), insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi olarak sınıflandırılabilir (Kültürsay ve Yavuzgil 2003, Sowers ve ark. 1982). Obez bireylerde karşılaşılan dislipidemilerde hipertrigliseridemi ve HDL kolesterol seviyesinde düşme ilk sırayı alırlar (Jeffery ve ark. 2001).

Bunların yanı sıra farklı sistemleri etkileyen osteoartrit, lumbalji, respiratuar hastalıklar (horlama, KOAH, Pickwickan Sendromu, uyku apnesi), koleithiyazis gibi bir takım kronik hastalığında obezite ile ilişkisi yapılan araştırmalarla kanıtlanmıştır (Orhan 2001, Weinsier ve ark.1995).

2.1.4.2. Kardiyovasküler hastalıklar/inme

Yapılan çalışmalarda obezitenin kardiyovasküler hastalıklar yönünden önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır. Framingham çalışmasının verileri obezite ve kardiyovasküler hastalık (KVH) indinansı arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (Kültürsay ve Yavuzgil 2003). KVH riski kilo artışı ile birlikte artmakta, kilo kaybı ise özellikle erkeklerde bu riski azaltmaktadır (Cateron ve Brom 2001), bu durum yani kilo kaybı primer olarak kan basıncı, glukoz toleransı, pulmoner fonksiyonlar gibi diğer risk faktörlerini de etkilemektedir (Cateron ve Brom 2001).

Obezite çeşitli yollardan kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini artırır. Bunların kalp damar sistemi ile ilgili olanlarının başında hipertansiyon, kardiyak hipertrofi, protrombotik eğilim ve kardiyak elektriksel anormallikler gelir (Kültürsay ve Yavuzgil

2003). Obez kişilerin kalbinde iletim dokusunda yağ infiltrasyonu, özellikle ekzantrik tipte ama konsantrik de olabilen sol ventrikül hipertrofisi ve sol atriyal genişleme sık bir bulgudur. Ancak obezitenin klasik risk faktörlerinin etkisinden bağımsız olarak da ateroskleroz riskini arttırdığı gösterilmiştir. Obez kişilerde koroner arterlerin kompensatuar biçimde genişlediği ve böylelikle lümeni daraltmadan aterosklerotik plağı büyüttükleri saptanmıştır. Pozitif yeniden şekillenme (remodeling) diye tanımlanan bu değişim aterosklerozun erken evrelerini temsil eder. Akut koroner sendromların gelişiminde özellikle bu tip plakların rol oynadığı bilinmektedir. Yakınozamanda obezitenin doğrudan ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır. Obezite ile ilgili iki önemli bulgu son yıllarda ortaya çıkmaya başlamıştır. Bunlardan birincisi visseral (trunkal) tipte obezitenin kardiyovasküler riski özellikle arttırdığının gösterilmesi (Jeffery 2001), ikincisi ise adipöz dokunun kardiyovasküler riskin oluşmasında rolü olan bir çok metabolik, inflamatuvar ve vasküler etkili molekülü salgılayan geniş bir endokrin organ olduğunun anlaşılmasıdır (Kültürsay ve ark. 2003, Caterson ve ark. 2001).

2.1.4.3. Kanser

Yapılan araştırmalar göstermiştir ki bazı kanser türleri obezlerde daha sık görülmektedir. Bunlar erkeklerde kolon, rektum, pankreas, mide, böbrek, safra kesesi, prostat kanserleri, kadınlarda ise mide, kolon, böbrek, safra kesesi, meme, endometrium, over ve serviks kanserleridir. Adipöz dokunun stroma hücrelerinde östrojen üretiminin artması endometrial kanser riskinin obez kadınlardaki artış nedenine yönelik açıklamalardan biridir (WHO Report 1997). Meme kanseri toplam obezite ile çok ilişkili görünmemesine karşın abdominal obezite ile yakın bağlantısı vardır. BT ile ölçülen visseral yağ miktarındaki artışın meme kanseri riskinde artışla sonuçlandığı görülmüştür (Bray 1989).

2.1.4.4. Metabolik/endokrin hastalıklar

Obezite bir çok endokrin değişikliği de beraberinde getiren bir durumdur.. Bu değişikliklerden bazıları obeziteye sekonder olmakla beraber bir kısmı da obezitenin nedenlerindedir. Raeven'in önerdiği sendrom X'in metabolik sendrom olarak tanımlanması, 1981'de Hanefeld ve arkadaşları tarafından obezite, hiperlipidemi, tip II DM, gut, insülin direnci ve HT'nu içerecek şekilde yapılmıştır (Kabalak ve ark. 2004). Metabolik sendrom tanısı için; öncelikle abdominal obezite (Bel çevresi erkekte >102 cm., kadında >88 cm.), Trigliserid seviyesi >150 mg/dl, HDL-kolesterol erkekte <40 mg/dl,

kadında <50 mg/dl, Kan basıncı değeri >130/85 mmHg, Açlık kan şekeri değeri >110 mg/dl değerlerinden üç tanesinin bireyde bulunması gerekmektedir. Metabolik sendroma halkımızda erkeklerin %31'inde, kadınların %43'ünde rastlandığı tahmin edilmiştir; bu da 30 yaş ve üzerindeki halkımızda metabolik sendromun 5.3 milyonu kadın olmak üzere 9.2 milyon yetişkinde bulunduğu anlamını taşır. Standart öğelerinden hipertansiyon, HDL-kolesterol düşüklüğü ve kadınlarda abdominal obezite metabolik sendromlarının büyük çoğunluğunda vardır (Hatemi 2003).

Metabolik yönden en aktif olan visseral yağlar ketokalaminlere ve diğer hormonlara duyarlıdırlar. Karaciğerin birçok işleminde substrat olarak kullanılmak üzere karaciğere sürekli serbest yağ asidi ve visseral dokudan karaciğere ulaşan serbest yağ asitleri çoğunlukla ihtiyacın üzerindedirler. Yüksek serbest yağ asidi seviyesi glukoneogenez için enerji sağlar ve karaciğerden glukoz çıkışının artışı ile birlikte hepatik insülin direnci olursa bu durum glukoz toleransında bozulmaya ve tip II DM'a zemin hazırlayabilir. Ayrıca lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserid lipaz seviyelerindeki değişiklikler dislipidemiye, hipertrigliseridemiye ve düşük HDL kolesterol seviyesine yol açmaktadır (Kabalak ve ark. 2004).

2.1.4.5. Psikososyal hastalıklar

Obez bireylerde vücut imajı, sosyal eğilim, önyargılar, ayrımcılık ve yeme bozuklukları gibi birtakım psikososyal bozukluklar sıklıkla görülmektedir (Gülcan ve Özkan 2006).

2.1.5. Obezitenin Tanılamasında Kullanılan Vücut Yağ Miktarı Ölçüm Teknikleri

2.1.5.1. Doğrudan Teknikler

2.1.5.1.1. Dansitometri

Vücut yağının oranının hesabında önemli bir standart olarak kabul edilir ancak maliyeti yüksek pahalı bir donanım gerektirir Burada yağ dokusunun farklı yoğunluğu olduğu düşüncesi hareket noktasını oluşturur. Suyu daldırma ve akciğer hacminin hesaplanması temeline dayanır (Mendez ve Lukaski 1981, Harsha ve Bray 1996, Lukaski 1987).

2.1.5.1.2. Toplam Vücut Suyu

İki kompartman esasına dayanan sistemlerdir. H₂ (döteryum), H₃ (tritium) veya O₁₈ ile işaretli su içirildikten sonra bunların çeşitli vücut salgılarındaki yoğunlukları

ölçülerek total vücut su miktarı bulunur. Yağ dokusunun büyük oranda su içermemesi prensibine dayanan bir yöntemdir (Lukaski 1987).

2.1.5.1.3. Toplam Vücut Potasyum Ölçümü

Potasyum başlıca intrasellüler yerleşim gösteren bir katyondur ve depo halindeki trigliseridlerde bulunmaz. Vücuttaki doğal bir izotop olan total K40 miktarı ölçülür. Yağsız vücut kitlesi total potasyum (mmol) x 68,1 formülü ile hesaplanır. Sonra ağırlıktan yağsız vücut kitlesi çıkarılarak yağ dokusu miktarı bulunur (Molarious ve ark. 1999). Toplam hata miktarı %5 kadardır. Bununla birlikte, pahalı bir yöntem olduğu için yaygın kullanılmamaktadır. Kozmik ve çevreden gelen ışıklardan kaçınmak amacıyla oldukça büyük, kurşun kaplı odalar içinde sayım yapılması gereklidir (Harsha ve Bray 1996).

2.1.5.1.4. Nötron Aktivasyon Analizi

Dokular bilinen enerjili hızlı nötronlar ile bombalanır, bu esnada aktivite olan kimyasal bir gama emisyon spektrumu ile ölçülür. Protein, su, mineral ve yağdan oluşan dört kompartmanlı modellerde toplam vücut protein miktarı hesaplanır (Mendez ve Lukaski 1981).

2.1.5.1.5. Ultrasonografi (USG)

Yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak vücut içindeki organların ve diğer yapıların görüntülenmesidir. Normal ağırlıklı ve obez kişilerin değerlendirilmesinde iyi sonuçlar veren bu sistemde yüksek frekanslı “probe” lar ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Probe kullanılırken uygulanan basınç sonuçların tekrarlanabilirliğini etkileyebilir. Elde edilen sonuçlar deri kıvrım kalınlığı ile ilgili denklemlere konarak total vücut yağı da hesaplanabilir. USG, ayrıca batın içindeki yağın da değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Armellini ve ark. 1993).

2.1.5.1.6. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

X-ışınları (röntgen) kullanılarak vücudun incelenen bölgesinin kesitsel görüntüsünü oluşturmaya yönelik radyolojik teşhis yöntemidir. Yağsız doku, yağ dokusu ve kemik arasında kesin ayırım sağlayan bir yöntemdir (Van der Kooy ve Seidel 1993). Fazla görüntülü çalışmalar daha da kesin sonuç vermektedir, fakat alınan radyasyonda artmaktadır. Bununla birlikte periton görüntülenmediği için retroperitoneal yağ ile intraperitoneal yağ arasında ayırım yapamaz. BT nispeten pahalı bir yöntemdir ve hastaların bir miktar radyasyon almalarına neden olur (Seidelve ark. 1990). Bu nedenle

çocukluk çağında yağ dokusu miktarı tayini için kullanılması uygun görülmemektedir (Fox ve ark. 1993). Bunun yanı sıra femur ve pelvis gibi kortikal kemiklerin yoğun bulunduğu bölgelerde kemiklerden yansıyan ışınlar bazı artefaktlara neden olarak görüntüyü bozabilir (Gray ve ark. 1991).

2.1.5.1.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi (MRI)

Bu yöntemde manyetik bir alana yatırılan hasta radyo dalgaları ile taranır. Görüntünün parlaklığı incelenen bölgedeki yağ ve su protonlarının konsantrasyon ve relaksasyon özelliklerine bağlıdır. MRG incelemesinde yağ dokusu diğer daha yüksek su içeren yumuşak dokulara nispeten kısa relaksasyon zamanı (T1) göstermesi ile ayrılır (Dooms ve ark. 1986). MRG batın yağ miktarının belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Tek bir görüntü bile batın yağ miktarının hesaplanmasında yeterli olabilmektedir. BT'den avantajı radyasyon tehlikesi olmamasıdır, fakat daha pahalı ve daha uzun süren bir yöntemdir (Armellini ve ark. 1993, Despre's 1994).

2.1.5.1.8. Biyoelektriksel İmpedans (Bioelectric İmpedans Analysis, BIA)

Kemik ve yağ dokusu gibi spesifik direnci yüksek olan bileşenler elektrik akımı geçişini zorlaştırırken iskelet kası ve visseral organlar gibi düşük dirençli bileşenler elektrik akımını kolayca geçirirler, bu olgu BIA kullanımının temelinde yatan prensiptir. Dokulardan geçirilen alternatif akımı dokuya özgü dirence bağlı olarak bir voltaj düşüşü gösterir ki bu impedanstaki değişkenliği etkiler bu da doku kompozisyonu ile ilişkilidir (Baumgarthner ve ark. 1990).

2.1.5.1.9. Total Vücut Geçirgenliği (Total Body Electrical Conductivity, TOBEC)

Elektromanyetik alanlarda yağ ve su komponentlerinin cevap birbirinden farklılık gösterir. Bu önceleri kasaplık et ve canlı hayvan yağsız et miktarının ölçümünde kullanılmış ve daha sonra insanlara uygulanmış bir yöntemdir (Molarious ve ark. 1999). Yağsız dokunun elektrik enerjisini yağ dokusundan daha iyi iletmesi sistemine dayanmaktadır. İçinden 2.5-5 mHz alternatif radyo dalgası geçen uzun ve uniform bir sarmal bobinden ibarettir. İçi boşken ve hastavarken oluşan manyetik alan ölçülerek aralarındaki farktan yağsız doku miktarı hesaplanır (Seidell ve ark. 1987).

2.1.5.1.10. Dual Foton Absorpsiyometre (DPA) ve Dual Enerji X-ışını Absorpsiyometre (DEXA)

DPA ve DEXA gibi yöntemler kemik mineral içeriğinin saptanması için tasarlanmış girişimlerdir. Bununla beraber, vücudun yumuşak doku içeriği hakkında da fikir verebilir

(Van der Kooy ve Seidell 1993). Üç kompartmanlı birmodele dayanmaktadır: Yağ dokusu, yağsız doku ve kemik mineralleri. DEXA yönteminde de röntgen ışınları yer almaktadır. Yumuşak dokuların görüntüye fazla karıştığı bölgelerde kullanılmaktadır (Schlemmer ve ark. 1990, Wellens ve ark. 1994).

2.1.5.2. Dolaylı Teknikler (Antropometrik Değerlendirme)

Özellikle büyüme değerlendirmesi ve enerji-protein alımındaki kronik dengesizlikleri saptamak için kullanılan önemli ölçümlerdir. Antropometrik ölçümler ham veriler (yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy v.b.) veya bu verilerin kombinasyonları (boy-deri kıvrım kalınlığı v.b.) sonucu elde edilirler ve antropometrik indekslerin diğer ölçüm tekniklerine göre belli üstünlükleri vardır. Bunlar;

- Ölçümler yatak başında uygulanabilecek basit, emin ve noninvaziv yöntemlerle yapılır.
- Kullanılan malzeme ucuz, taşınabilir ve dayanıklıdır.
- Az bir eğitimle herkes bu ölçümleri yapabilir.
- Standart teknik uygulandığında yöntemde hata payı çok azdır.
- Diğer yöntemlerle elde edilemeyen, kişinin eski beslenme durumu hakkında bilgi verir.
- Hafif ve orta dereceli malnutrisyonu değerlendirmek mümkündür.
- Nesiller arasında karşılaştırma için kullanılabilir.
- Tarama testleri yapılabilir.

Üstünlüklerin yanında duyarlı olmaması, kısa sürelerdeki değişiklikleri gösterememesi gibi kısıtlamaları vardır. Ayrıca protein-enerji eksikliğine bağlı değişiklikleri diğer besinlerden (çinko v.b.) kaynaklanan değişikliklerden ayıramaz. Büyüme ölçen antropometrik testlerin yanında vücut içindeki yağ ve protein kısımlarını ölçmeyi amaçlayan testlerde vardır. Vücut kısımlarını değerlendiren antropometrik yöntemlerin çoğu; vücudu yağ ve yağsız kısım diye ikiye ayıran modeli kullanırlar. Bu yöntemler halk sağlığı taramalarında olduğu gibi hastane ortamında kronik malnutrisyonlu hastaların belirlenmesi ve uzun dönemde beslenme desteğine yanıtın değerlendirilmesi için kullanılırlar (Gibson 1990). Bunlardan bazıları;

2.1.5.2.1. BMI (Beden Kitle İndeksi)

BMI hesaplaması ilk kez 1835 yılında Quetelet tarafından tarif edilmiş ve bu indeks tıbbın üzerinde anlaştığı, en yaygın kullandığı vücut ağırlığı değerlendirme ölçüsü olmuştur. Yaklaşık olarak bir asırdan fazla süredir kullanılmaktadır (Despre's 1994). Direkt dansitometreyle ölçülen vücut yağı miktarı ile gösterdiği korelasyonu ise oldukça

uyumludur ve bu da bu hesaplamının doğruluğunu gösteren bir parametre olarak kabul edilebilir (Black ve ark. 1983). Bireylerin boy ve ağırlıklarının BMI = Ağırlık (kg) / boy² (m²) formülüne yerleştirilmesi ile hesaplanır ve WHO 'nun belirlediği sınır aralıklarına göre bireylerin obez olup olmadıkları değerlendirilebilir. Genel olarak BMI'nin 30 kg/m²'nin üzerinde olması obezite kriteri olarak kabul edilmektedir (Black ve ark. 1983, Seidell ve ark. 1987). Hastaların BMI'ne göre sınıflandırılması Tablo-1'de gösterilmiştir. Hazır BMI cetvellerinin bulunması hesaplama işlerini ortadan kaldırmaktadır. Obezite dışında aşırı adale kitlesi bulunanlarda (örneğin sporcularda) yüksek BMI değerlerine rastlanabilir (Segal ve ark. 1988). BMI vücuttaki yağ oranından daha çok vücut yağ miktarıyla ilişkili gözükmektedir. Aralarındaki korelasyon katsayısı 0.7-0.8 arasında değişebilmektedir (Garrow ve Webster 1985). BMI'den vücut yağını çıkaran formüller de vardır. Bunlar:

$$\text{Vücut yağı \% (erkekler)} = [1.33 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)}] + [0.236 \times \text{Yaş (yıl)}] - 20.2$$

$$\text{Vücut yağı \% (kadınlar)} = [1.21 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)}] + [0.262 \times \text{Yaş (yıl)}] - 6.7$$

Şiddetli veya morbid obezite ile mortalite arasındaki ilişki kesindir, bununla beraber hafif ve orta derecede obezite ile sağlık sorunları arasındaki ilişkiler farklılık gösterebilir ve yapılan birkaç çalışmada zayıflığın da kendi başına mortalite riskini arttıran bir neden olduğu gözükmektedir (Waaler 1984).

2.1.5.2.2. Deri Kıvrımı Ölçümleri:

Bu yöntemle ciltaltı yağ dokusu yani dolayısıyla toplam yağ miktarı değerlendirilir. Bu ölçümün iki dayanağı vardır; bunlardan birincisi ciltaltı yağ dokusu/toplam yağ oranının sabit olduğunun düşünülmesi ve ikinci olarak da ölçüm için belirlenen alanların ortalama ciltaltı yağ dokusu kalınlığını temsil etmesidir. Fakat her ikisi de tam doğru değildir. Yaş, ırk, cinsiyet ve vücut ağırlığı ile ciltaltı yağ/toplam yağ oranı değişebilmektedir (Gibson 1990, Armellini ve ark. 1991).

2.1.5.2.3. Bel-Kalça Çevresi, Bel-Kalça Oranı

Obezite komplikasyonları en iyi abdominal obezite ile ilişkilidir. Santral obezite android olarak; sıklıkla kadınlarda görülen alt beden tipi obezite ise jinoid obezite olarak adlandırılır. Bel-kalça oranı bu iki tip obeziteyi ayırmak için kullanılır. Bel çevresi

kostalar ve iliak krest arasındaki ayakta durumda en uzun horizontal çevredir (Wilding ve ark. 1997, Caterson ve Brom 2001). Ciltaltı yağ dokusunun ve intraabdominal yağ dokusunun dağılımını tanımlamak için kullanılan basit bir yöntemdir. Hasta bir gece önceden aç kalır, dik durur ve karnını gevşek bırakır. Ölçüm göbek seviyesinden yapılır. Yatay planda kalçalar üzerinden en geniş yer ölçümü de kalça için yapılır. Bel/kalça oranının 1.0' dan fazla olmasının mortalite ve morbiditeyi artırdığını gösteren yayınlar vardır (Gibson 1990, Ferland ve ark. 1989).

2.1.5.2.4. Kol çevresi ölçümü:

Kol hem kas hem de deri altı yağ dokusu içerdiği için bunun ölçümündeki düşüş her ikisindeki düşüşü yansıtabilir. Gelişmekte olan ülkelerde bu ölçüm kas bölümü için kullanılabilir. Bu yöntemde sol kolun orta noktası belirlenir ve ölçüm esnemeyen bir teyp ile yapılır. Kas çevresi, kol çevresi ve triseps deri kalınlığı ölçümü ile hesaplanır. Kas çevresi ölçümü toplam kas miktarını belirlemek için kullanılır ve saha taramalarında özellikle de çocuk gelişimi taramalarında tercih edilir (Gibson 1990, Prins ve Rahilly 1997, Despres ve ark. 1991).

2.2. Leptin

2.2.1. Leptin ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü

16 kda ağırlığında protein yapısında bir hormon olan leptin yağ eriten hormon olarak isimlendirilir ve Yunanca 'leptos' kökünden gelir, hipotalamik pituitar aksı düzenler (Filiere 1997), beslenme ve enerji homeostazında önemli bir rol oynar (Prins ve Rahilly 1997, Schling ve ark. 2002), nöroendokrin fonksiyonlar ile vücut ağırlığının anahtar düzenleyicisidir (Zhang ve ark. 2007). Leptin hormonunun yağ dokusundan sekresyonunu dolaşımdaki hormon düzeyi belirler (Prins ve Rahilly 1997).

Leptinin insan ve memelilerdeki başlıca fonksiyonları şunlardır:

- 1) Beslenme davranışının düzenlenmesi,
- 2) Metabolizma hızının ayarlanması,
- 3) Sempatik sinir sisteminin aktive edilmesi,
- 4) Anjiyogenezin uyarılması,
- 5) Termoregülasyon,
- 6) Büyüme ve gelişmeye etki (Zhang ve ark. 2007).

Leptin sınıf I sitokin reseptör ailesinin bir üyesi olması nedeniyle pleiotropik etkiler detayır. Leptin geni bir obez (ob) gen ürünüdür ve insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda

(7q31.3) bulunmakta olup yaklaşık olarak 20 kilobazlık yer işgal etmekte, 3 ekzon ve 2 introndan oluşmaktadır (Isse ve ark.1995). Şu ana kadar leptin geni üzerinde en az sekiz varyasyon ve beş önemli bölge tanımlanmıştır ve leptin geninin çalışmasını sağlaması açısından en önemli bölgelerden biri promotör bölgedir (Mammes ve ark. 1998, Chagnon ve ark. 1999). Mammes ve ark. 2000 yılında 314 normal 109 kilolu bireyde yapmış oldukları bir çalışmada, leptin geninin -2548 bölgesindeki G/A polimorfizminin obez bireylerde normal popülasyona göre daha sık olduğu ve G alleli yerine polimorfik A allelini taşıyan aynı yaş grubundaki bireylerin diğer gruba göre beden kitle indekslerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Mammes ve ark. 2000). Leptin geninin Lp31 kromozomunda tek bir gen tarafından kodlanmış olan leptin reseptörü (LEPR) ise farklı birkaç bağlantı yeri olan izoformlara sahiptir (Zhang ve ark. 2007). Leptin reseptörleri aracılığı ile tanınıp hedef dokuya ulaşmakta ve reseptörleri hipotalamus, serebellum, beyin korteksi, hipokampus, talamus, koroid pleksus, leptomeninkste bulunmaktadır ki, bu alanların beslenme alışkanlığı üzerine önemli görevleri vardır. Ayrıca yağ dokusu, kalp ve testiste de reseptörler tespit edilmiştir (Ghilardi ve ark. 1996).

Leptinin plazma konsantrasyonu sabit değildir ancak sirkadian varyasyon göstermektedir, seviyeler öğleden sonra yükselmeye başlar ve gece yarısından sonra pik yaparak gün doğumuna doğru en alt seviyelere iner (Hekimoğlu 2006). İnsanlarda vücut ağırlığı ve dengesi sabit tutulduğunda diyet bileşimindeki kısa süreli değişikliklerin leptin üretimini etkilemediği, fakat uzun süreli beslenme yetersizliğinde serum leptin düzeylerinin azaldığı belirtilmiştir (Soliman ve ark. 2000, Haluzik ve ark. 1999).

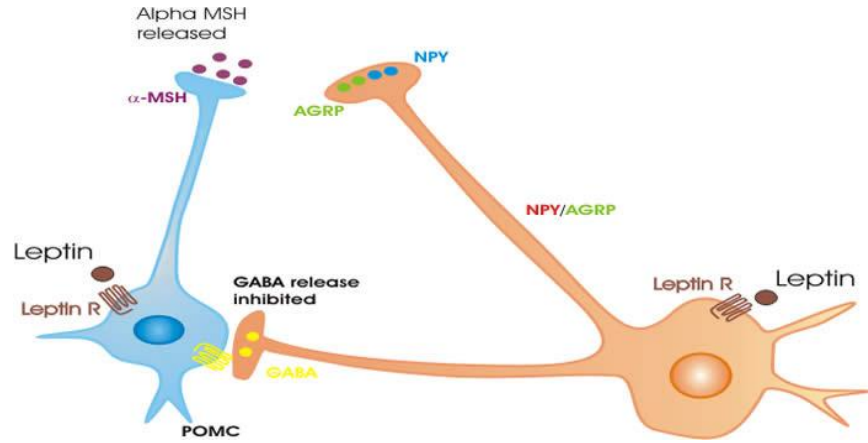
Leptinin beslenme durumunu gösteren bir sinyal olmasına ek olarak vücuttaki enerjiyi temsil eden duyarlı bir maddedir ve beslenme durumu ile paralel olarak değişim gösterir (Hill ve ark. 1993).

Leptinin sentez ve salgılanmasında insülin çok etkilidir. İnsülinin yağ hücrelerinde in vitro olarak leptin üretimini artırdığı görülmüştür (Person ve ark. 1999, Koistinen ve ark. 1997). Leptin ve insülin; hipotalamik reseptörleri üzerinden gıda alımının en güçlü uyarıcısı olan hipotalamusun dorsomedial ve paraventriküler çekirdeklerinde bulunan arkuat nükleusdan salınan NPY'nin salınımını inhibe eder böylece iştahın azalmasına (Prins ve Rahilly 1997, Shwartz ve Seeley 1997, Yılmaz 1999), sempatik sinir sisteminin aktive olmasına ve enerji harcanmasında artışa neden olur (Shwartz ve Seeley 1997). Bu etkisini ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını etkin duruma

getirerek gösterir (Yılmaz 1999). NPY enjeksiyonu ile oluşan hiperfajik etkinin leptin kullanımını ile azaldığı görülmüştür (Wilding ve ark. 1997).

Leptinin antiobezite, üreme, hematopoez, angiogenez, kan basıncı, büyüme, kemik hacmi, lenfoit organ homeostazı ve T lenfosit sistemleri gibi birçok sistemde temel etkileri geniş olarak gösterilmiştir (Yılmaz 1999). Leptinin büyümede de etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Hekimoğlu 2006). Büyüme hormonu tedavisinin vücut ağırlığını azaltarak dolaylı bir şekilde leptin düzeyini azalttığı gösterilmiştir (Prins ve Rahilly 1997).

Hipotalamustaki iştahı ve vücut ısısını düzenleyen diğer bir nöromediatör olan melanosit uyarıcı hormon (MSH) iştahı azaltarak etki gösterir. Leptin santral MSH seviyesini artırarak bir başka yoldan da iştahın azalması yönünde etki gösterir. Aynı zamanda paraventricüler nükleustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını uyarak yine gıda alımına engel olur (Itateyama ve ark. 2003, Stepan ve Lazar 2002).



Şekil 4.2.1. Melanosit stimulan hormon, leptin aktivasyonu ve NPY ile ilişkisi

Leptin eksikliği veya leptin rezistans durumları insanlarda obezite, diyabet ve inferilite ile sonuçlanmaktadır. Teorik olarak, iştahı azaltan ve enerji harcanmasını artıran leptin hormonunun obez kişilerde daha az olması beklenir. Ancak çalışmalar bunu doğrulamamıştır. Obezlerde normal kişilere göre serum leptin düzeyleri belirgin olarak yüksektir (Considine ve ark. 1996, Keele ve Neil 1971).

Serebrospinal sıvıdaki leptin konsantrasyonu plazma leptin konsantrasyonuna göre vücut kitle indeksi (VKİ) ile uyumludur (Mantrazos ve ark. 1997). Obezlerde zayıf bireylere oranla serebrospinal sıvıdaki leptin düzeyi kilo ile orantılı olarak % 30 daha fazladır (Fajardo ve ark. 2004, Klesidis ve Mantzoros 2006). Ancak obezlerde

serebrospinal sıvıdaki leptin düzeyinin dolaşımdaki leptin düzeyi ile orantılı olarak yüksek olmaması, obezlerde leptinin kan beyin bariyerini geçmesini sağlayan taşıyıcı sistemde bir bozukluğun olabileceğini düşündürmektedir (Caro ve ark. 1996).

Diğer bir olasılık da merkezi sinir sisteminde leptin reseptörlerine karşı direnç gelişmesidir. Serum leptin seviyesi yağ kitlesinin artmasıyla artar. Leptin üretimi subkutan yağ dokusunda, visseral yağ dokusundan daha fazladır (Rosenbaum ve ark. 1997).

2.2.2. Leptin Düzeyini Etkileyen Faktörler

Vücudun yağ oranındaki değişiklikler leptin düzeyini ilk olarak etkileyen etmendir. Hücreden ob gen ekspresyonu miktarı ile kişinin lipid içeriği ve yağ dokusu miktarı arasında sıkı bir ilişki vardır. Leptin hormonu beslenme ve enerji tüketimini düzenlemek için bir feed-back mekanizması ile etki eder. Yani yağ dokusu hücrelerindeki lipid depoları azaldığında plazma leptini azalır ve bu olay besin alımını uyarır. Bu olayın tam tersi olarak da yağ dokusu hücrelerindeki lipid seviyesi arttığında plazma leptin seviyeleri artar ve besin alımı da buna bağlı olarak azalır (Maffei ve ark. 1996, Baylor ve Hackney 2003). Considine ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışma göstermiştir ki %10 oranındaki bir kilo kaybı leptin seviyesinde %53 azalmaya neden olmuştur ve kilo vermenin durduğu 1 aylık süreçte plazma leptininin değeri başlangıçtaki değerinin yaklaşık %70 ine ulaşmıştır. Bu durum şişmanlıkta ob geninin aşırı üretimi sonucunda leptin seviyesinin artışı ve leptinin BMI, yağ kitlesi ve yağ kitlesinin yüzdesi ile pozitif kolerasyon gösterdiğini açıklamaktadır (Considine ve ark. 1996).

Cinsiyet de yine leptin düzeyini etkileyen faktörlerdendir çünkü bir kadının vücut yağ yüzdesi her zaman bir erkeğe göre daha yüksektir. Bu nedenle kadınlarda biriken yağ kitlesindeki leptin üretiminin erkeklerden %75 fazla olduğu belirtilmiştir (Maffei ve ark. 1996, Hickey ve ark. 1997). Özellikle erkeklerde daha fazla miktarda bulunan android tip yağ dokusu, kadınlardaki periferik jinekoid yağ dokusuna göre daha az leptin üretir ve bu durum kadınlardaki leptin düzeyi yüksekliğini açıklamaktadır (Ankarberg ve ark. 2001, Mantozos ve ark. 1999). Ergenlik öncesi dönemde hızlı büyüme ile plazma leptin düzeyi de hızla artmaya başlamaktadır. Ergenlik başlangıcında her iki cinsde de en yüksek düzeylere ulaşan leptin oranı artışı erkeklerde daha hızlı kızlarda ise daha yavaş olmaktadır (Mantozos ve ark. 1997). Cinsler arasındaki bu farkın östrojenin leptin üretimini uyarması, androjenlerin ise leptin üretimini baskılaması sonucu ortaya çıktığı yapılan araştırmalarla açıkça görülmüştür. Bunlara ek olarak kadınlardaki adipoz doku leptin

retimini stimule eden hormonlara karşı daha duyarlı olabilmektedir (Hickey ve ark. 1997, Mantozos ve ark. 1999, Seufert ve ark. 1999).

3- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Örneklerin Toplanması

Araştırmaya 30 obez kadın, 30 kontrol grubu kadın; 30 obez erkek 30 kontrol grubu erkek olmak üzere toplam 120 kişi dahil edildi. Hatay Merkez Oğlakören Sağlık Ocağına Başvuran hasta ve kontrol gruplarından araştırma hakkında bilgi verildikten ve yazılı onay alındıktan sonra araştırmaya katılmak isteyenlerden sabah aç karnına EDTA' lı tüplere alınan 5 ml kan santrifüj edilerek plazma kısmı ayrıştırılıp analizler yapılana kadar -20 C de saklandı. Leptin gen polimorfizmi çalışması için ise geriye kalan hücresel elementler çalışma gününe kadar -20 C'de muhafaza edildi. Araştırma kapsamına alınan obez grubuptaki bireylerin antihiperlipidemik tedavi alıp almadığı sorgulanarak hiperlipidemi tedavisi alan bireyler araştırma kapsamına alınmadı.

3.1.2. Beden Kitle İndeksinin (BKİ) Ölçümü

Bireylerin ağırlıkları kilogram (kg) boyları santimetre (cm) olarak ölçülerek VKİ, ağırlığın boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır (WHO Report 1997).

3.1.3. Kullanılan Cihazlar

- Pastör fırını (Heraus, Almanya)
- pH metre (Hanna, Almanya)
- Thermal Cyclers (ABI, Almanya)
- UV transillumunator (Vilber Laurmat, Fransa)
- UV jel görüntüleme sistemi (Wealtec Dolphin View, İngiltere)
- Hotplate (ısıtıcı tabla, Almanya)
- Otomatik pipetler (Scorex, Finnepette, Biohit)
- Soğutmalı santrifüj (Jouan MR 18 12, Fransa)
- Soğutmalı mikrosantrifüj (Kubota, Japonya)
- Elektroforez güç kaynağı (Elite 300, ABD)
- Horizontal elektroforez sistemi (Elite 300, ABD)
- Mini Vertikal elektroforez sistemi (EC 120, ABD)
- Hassas terazi (Mettler AJ 100, Almanya)

- UV Spektrofotometre (Shimadzu, Japonya)
- Etüv (Heal Force, İngiltere)
- Mikrodalga Fırın(Kenwood, Çin)

3.1.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Tris-base (Sigma)
- Boric acid (Sigma)
- Proteinaz-K (Stratagene)
- SDS (Sodiumdodecylsulfate) (Sigma)
- Etil alkol (Sigma)
- İzoamil alkol (Sigma)
- Sükroz (Sigma)
- NaOH (Sigma)
- 10 X PCR buffer (Iontek ve Fermentas)
- Taq DNA polimeraz enzimi (Fermentas)
- PCR Primerleri (Fermentas)
- Restriksiyon enzimleri (Fermentas)
- Ethidium bromide (Sigma)
- Triton X-100 (Prona)
- Agaroz (Sigma)
- EDTA, sodium salt (Sigma)
- dNTPs (dATP, dTTP, dGTP, dCTP) (Promega)
- Chloroform (Sigma)

3.2. Yöntem

3.2.1. Serum Leptin Düzeyi Ölçümü

Serum Leptin düzeylerinin ölçümü için serumlar çözdürülerek oda sıcaklığına getirildi. Leptin düzeylerinin tayini için ise MICROELİSA esasına dayalı ticari kit (Human Leptin Elisa DLL-40-24100f, Texas, USA) kullanılmıştır.

3.2.2. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Serum total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, VLDL- kolesterol, ölçümleri Randox kitleri kullanılarak (Randox Laboratories, San Francisco, CA, US)

Olympus AU 600 marka otoanalizatörde (Olympus Optical Co. Ltd. Tokyo, Japan) ölçülmüştür.

3.2.3. Deneylerde Kullanılan Solüsyonların Hazırlanması

3.2.3.1. Stok Solüsyonlar

a) 1M MgCl₂ .6H₂O

- 10.16 g MgCl₂ .6H₂O
- 40 ml bidistile H₂O içinde çözüldü
- Volüm bidistile H₂O ile 50 ml'ye tamamlandı
- Otoklavda steril edildi
- Oda ısısında saklandı

b) 6M NaCl

- 35.06 g NaCl
- 80 ml bidistile H₂O içinde çözüldü
- Volüm bidistile H₂O ile 100 ml'ye tamamlandı
- Otoklavda steril edildi
- Oda ısısında saklandı

c) 1M Tris-HCL, pH 7.5

- 12.11 g Tris-base
- 80 ml bidistile H₂O içinde çözüldü
- pH'lar HCl ile 7.5; 8.3; 8.6' ya ayarlandı
- Volümler bidistile H₂O ile 100 ml'ye tamamlandı
- Otoklavda steril edildi
- Oda ısısında saklandı

d) 0.5M EDTA, pH 8.0

- 18.61 g disodyum EDTA
- 80 ml bidistile H₂O içinde çözüldü
- İçine 2 g NaOH tableti atarak eritildi
- PH 8 yapıldı (2 g NaOH pH'yı 8 yapmaya yeterli)
- Volüm bidistile H₂O ile 100 ml'ye tamamlandı
- Otoklavda steril edildi
- Oda ısısında saklandı

3.2.3.2. DNA Ekstraksiyon Solüsyonları

a) 5 X Red Cell Lysis Buffer (Eritrosit lizis tamponu)

- 2.5 ml 1M MgCl₂ .6H₂O (final kons. 25 mM)
- 5 ml Triton X-100 (final kons. %5 v/v)
- 6 ml 1M Tris-HCl, PH 7.5 (final kons. 60 mM)
- Sükroz 50 ml bidistile H₂O içinde çözüldü
- Bidistile H₂O Triton X-100, MgCl₂ ve Tris-HCl ilave edildi
- Volüm bidistile H₂O ile 100 ml'ye tamamlandı
- Buzdolabında muhafaza edildi.

b) Proteinaz-K (20 mg/ml)

- 100 mg proteinaz-K
- 5 ml bidistile H₂O ilave edildi
- 0.5 ml'lik porsiyonlara ayrıldı
- -20 °C'de muhafaza edildi

c) %10 SDS (Sodiumdodecylsulfate)

- 2 g SDS
- 16 ml bidistile H₂O içinde çözüldü
- Bidistile H₂O ile volüm 20 ml'ye tamamlandı
- Oda ısısında saklandı

d) %70 Etil alkol

- 70 ml %99.5 etil alkol'e
- 30 ml bidistile H₂O eklendi
- -20 °C'de muhafaza edildi

e) 24:1 Kloroform: İzoamil alkol

- 24 ml kloroform + 1 ml izoamil alkol karıştırıldı
- Buzdoladında muhafaza edildi.

3.2.3.3. Elektroforetik Analiz Solüsyonları

a) 10X TBE (Stok solüsyon)

- 55 g Boric acid (0.9M)
- 40 ml 0.5M EDTA, pH 8.0 (20 mM)
- 108 g Tris-base (0.9M)
- Tris-base ve borik asit 700 ml bidistile H₂O içinde çözüldü
- EDTA eklendi
- Volüm bidistile H₂O ile 1000 ml'ye tamamlandı
- Oda ısısında, plastik bir şişe içinde muhafaza edildi

b) 0.5X TBE (çalışma solüsyon)

- 50 ml 10X TBE
- 950 ml bidistile H₂O eklendi
- Elektroforez tankına konularak kullanıldı

c) Ethidium bromide solüsyonu (10 mg/ml)

- Ethidium bromide
- 10 ml bidistile H₂O içinde çözüldü
- Işık almayan bir cam şişe içinde buzdolabında muhafaza edildi

3.2.4. DNA Ekstraksiyonu

DNA ekstraksiyonu için salting out yöntemi modifiye edilerek uygulandı (Miller ve ark. 1988).

- 1- 10 ml'lik steril bir tüpe 1ml 5X lysis buffer, üzerine 3 ml bidistile H₂O konup pipetle homojen hale getirildikten sonra bu karışıma 1ml EDTA'lı -20 derecede bekleyen kan örnekleri ilave edilerek tüpün kapağı kapatıldı ve tüp alt-üst edilerek homojen karışım sağlandı.
- 2- Buz içinde 10 dk. inkübe edildi.
- 3- +4 °C'de 4000 rpm'de 10 dk. santrifüj edildi ve üst sıvı uzaklaştırıldı.
- 4- Dipte kalan pellet üzerine 2 ml bidistile H₂O ve 0.5 ml 5X lysis buffer konulup, pipetleme yapılarak tüpün dibindeki pellet tamamen dağıtılarak homojen hale getirildi.
- 5- +4 °C'de 4000 rpm'de 10 dk. santrifüj edildi ve üst sıvı uzaklaştırıldı.
- 6- Pellet üzerine 1 ml %10 SDS ve 20 mg/ml'lik proteinaz-K'dan 2.5 µl konulup köpük oluşturmadan iyice pipetleme yapılarak pellet tamamen dağıtıldı.

- 7- 65 °C ye ayarlı etüvde, arada bir hafifçe karıştırarak 15 dk. inkübe edildi.
- 8- Karışım 10 ml'lik tüpten 2 ml'lik ependorf tüpe aktarılarak buz içinde 5 dk. inkübe edildi.
- 9- Bu süre sonunda 300 µl sature (6 N) NaCl ilave ettikten sonra tüp bir vorteks yardımıyla iyice çalkalanarak beyaz görünümlü içerik homojen hale getirildi.
- 10- Buz içinde 5 dk bekletildi.
- 11- +4 °C'de 13.000 rpm'de 10 dk. santrifüj edildi.
- 12- Üst sıvı 2 ml'lik steril bir ependorf tüpe aktarıldı.
- 13- Bu tüpe 0.5 ml, 24:1 kloroform/izoamil alkol karışımı kondu ve tüp iyice çalkalanarak karışım homojen hale getirildi.
- 14- +4 °C'de 13.000 rpm'de 2 dk. santrifüj edildi.
- 15- Üst sıvı dikkatli bir şekilde 2 ml'lik steril bir ependorf tüpe aktarıldı.
- 16- Tüpe 1 ml %99.5'lik etil alkol konularak tüp 8-10 kez yavaşça baş-aşağı çevrilerek DNA'nın presipite olması sağlandı. Bu aşmada DNA yumak şeklinde görüldü.
- 17- +4 °C'de 13.000 rpm'de 10 dk. santrifüj edilerek presipite olmuş DNA çöktürüldü.
- 18- Tüp ters çevrilerek alkol uzaklaştırıldı.
- 19- Tüpe 1 ml %70 etil alkol konulup, tüp alt-üst edildi.
- 20- +4 °C'de 13.000 rpm'de 5 dk. santrifüj edildikten sonra tüp ters çevrilerek alkol uzaklaştırıldı ve tüpün ağzı baş aşağı gelecek şekilde bir kurutma kağıdı üzerine konularak alkolün tamamen uzaklaşması için 15 dk. bekletildi.
- 21- Tüpe 200 µl steril bidistile H₂O konuldu ve DNA'nın tamamen çözünmesi ve DNaz aktivitesinin ortadan kaldırılması için 75 °C'de 10 dk. bekletildi.

3.2.5. DNA Konsantrasyonunun Belirlenmesi:

Konsantrasyon ölçümü için 1 ml hacimli iki adet quartz tüp alındı. Bunlardan blank olarak kullanılacak olan 1. tüpe 1000 µl, ikinci tüpe ise 990 µl steril bidistile H₂O konuldu. İkinci tüpe ekstrakte edilen genomik DNA'dan 10 µl konulup iyice pipetlenerek homojen hale getirildi. Her iki tüp spektrofotometrede 260 ve 280 nm dalga boyunda ayrı ayrı okunduktan sonra DNA konsantrasyonu ve DNA'nın saflığı aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{DNA Konsantrasyonu} = \text{Absorbans (ABS)}_{260} \times \text{Sulandırma katsayısı} \times 50/1000$$

Örneğin ABS'ın 0.09 okunduğunu farzedelim. Bu durumda konsantrasyon şöyle olacaktır:

$$\text{DNA Konsantrasyonu} = 0.09 \times 100 \times 50/1000 = 0.45 \mu\text{g}/\mu\text{l} \text{ (450 ng}/\mu\text{l)}$$

Ekstrakte edilen DNA'nın saflığı ise şu şekilde bulunur: $\text{ABS}_{260} / \text{ABS}_{280}$

$\text{ABS}_{260} / \text{ABS}_{280} = 1.8 - 2.0$ aralığında olmalıdır. Bu oran 2.0'in üzerindeyse RNA, 1.8'in altındaysa protein fazlalığı var demektir. Bu oran 1.5'in altındaysa protein fazlalığından ötürü PCR çalışmasında problemler ortaya çıkabilir.

Yukarıda izah edildiği şekilde ölçtüğümüz DNA'ların konsantrasyonları $0.05 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ ($50 \text{ ng}/\mu\text{l}$) olacak şekilde ayarlandıktan sonra 3 ependorf tüpe bölünerek, çalışma gününe kadar -20°C 'de muhafaza edildi.

3.2.6. PCR-RFLP (Polimer Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Parçacık Uzunluk Polimorfizmi) yöntemi ile leptin geninin (LEP) promoter bölgesindeki -2548 G>A Polimorfizminin Belirlenmesi

LEP promoter bölgesindeki -2548 G>A polimorfizminin belirlenmesi için Gotoda ve arkadaşlarının uyguladıkları PCR-RFLP tekniği laboratuvar şartlarımıza göre modifiye edilerek uygulanmıştır (Gotoda ve ark. 1997).

Çizelge 3.2.1. LEP promoter bölgesindeki -2548 G>A polimorfizmi için amplifikasyonun gerçekleştirileceği reaksiyon karışımı

Reaksiyon Karışımı	Kullanılacak Miktar (μl)	Final Konsantrasyon
10X PCR tamponu	2.5	1X
Forward primer (5 pmol/ μl)	1	5 pmol
Reverse primer (5 pmol/ μl)	1	5 pmol
Deoksi NTPs (25 mM)	0.5	0.25 mM
MgCl ₂ (50 mM)	1.5	1.5 mM
Genomik DNA (50 ng/ μl)	1	50 ng
Taq DNA polimeraz (5 U/ μl)	0.2	1 U
Steril bidistile su	17.3	
Total Hacim	25 μl	

PCR optimizasyonu için öncelikle tablo 3.2.1 ve 3.2.2’de verilen PCR miksi ve amplifikasyon döngüleri kullanılmıştır. Agaroz jel elektroforezinde doğru ve keskin PCR bantları elde edilene kadar gerek PCR miksi ve gerekse de amplifikasyon döngüleri değiştirilerek optimizasyon sağlanmıştır.

Çizelge 3.2.2. LEP promoter bölgesindeki -2548 G>A polimorfizmi için PCR programı

Reaksiyon Aşaması	Sıcaklık °C	Süre	Döngü Sayısı
Initial (ilk denatürasyon)	94	5 dk.	1
Denatürasyon	94	45 s	35
Annealing (primer bağlanması)	52	45 s	
Extension (zincir uzaması)	72	45 s	
Final extension	72	7 dk	1

3.2.7. PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforezi

Agaroz jel elektroforezi Manniatis ve arkadaşlarının yöntemine göre yapılacaktır (Manniatis ve ark. 1982).

- 1- 0.9 g agaroz tartılarak 100 ml’lik bir Erlenmayere konulup ve 60 ml 0.5X TBE tamponu eklenip (%2’ lik agaroz) ve 10 mg/ml’lik ethidium bromid’den 4 µl ilave edilir.
- 2- Hotplate (ısıtıcı) üzerinde kaynatılır.
- 3- Elektroforez tarakları jel dökme kabına, tabanda 1mm boşluk kalacak şekilde ayarlanarak yerleştirilir.
- 4- Yaklaşık 60 °C’ye kadar soğutulan agaroz jeli, jel kabına dökülüp donması için oda sıcaklığında 30 dk. bekletilir.
- 5- Taraklar dikkatlice çıkartılarak jel kabı elektroforez tankına yerleştirilir.
- 6- Jeldeki açılmış olan kuyucuklara 10’ar µl miktarlarda sırasıyla DNA marker (pUC18/Hae III) ve PCR ürünleri aplike edilir.
- 7- Jele elektrik akımı (15Volt/cm) verilerek 15 dk. elektroforez yapılır.
- 8- Oluşan bantlar jel görüntüleme sisteminde incelenir.

PCR amplifikasyonunun istenilen şekilde gerçekleşmemesi halinde optimizasyon sağlanıncaya kadar yukarıdaki işlemler tekrarlanır. Amplifikasyon işlemi istenilen şekilde gerçekleşirse kesim işlemine geçilir.

3.2.8. Leptin Geni Promoter bölgesindeki -2548 G>A polimorfizminin PCR-RFLP Tekniği ile Saptanmasında Kullanılan Primer Dizileri

Forward: 5' _TTT CTG TAA TTT TCC CGT GAG_3'

Reverse: 5' _AAA GCA AAG ACA GGC ATA AAA A_3'

3.2.9. PCR Ürünlerinin Restriksiyon Endonükleaz Enzimi ile Kesimi

LEP promoter bölgesindeki 2548 G>A polimorfizminin belirlenmesi için Hha I restriksiyon enzimi kullanılacaktır. Kesim işlemi Tablo 5.2.3'deki çizelgeye göre yapılacaktır.

Çizelge 3.2.3. LEP promoter bölgesindeki 2548 G>A polimorfizminin gösterilmesi için kesim reaksiyonu karışımı

Reaksiyon Karışımı	Miktar (µl)
Amplifiye ürün (PCR ürünü)	15
Steril bidistile su	2.75
10X Tampon	2
Restriksiyon enzimi(10 U/µl)	0.2

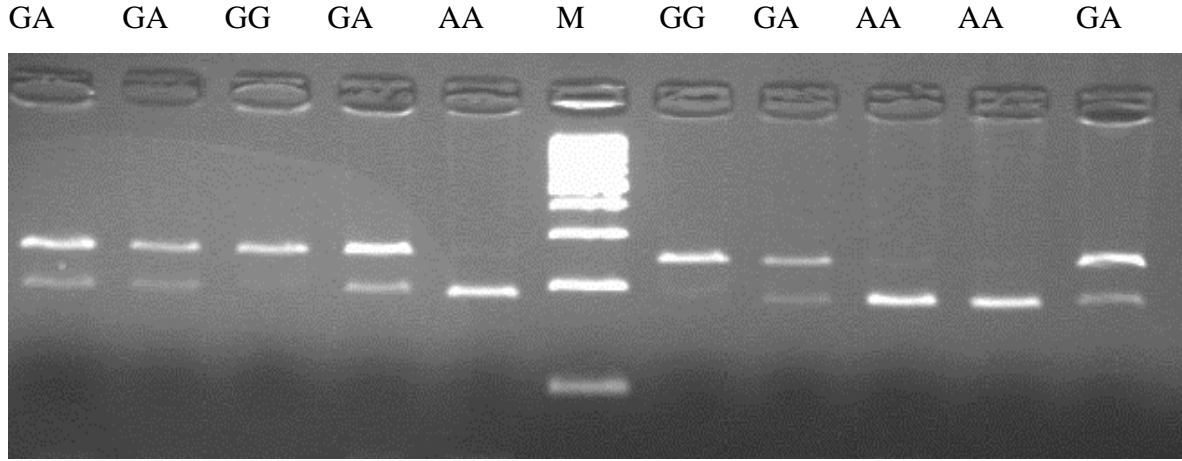
Bu şekilde elde edilen kesim ürünleri %3,5' luk ethidyum bromürlü agaroz jeldeki elektroforez işlemi takiben UV görüntüleme cihazında bantların moleküler ağırlıkları belirlenip LEP promoter bölgesindeki Leptin Geni 2548 G>A polimorfizmi olup olmadığı oluşan bantlardaki baz çiftlerine bakarak belirlenmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Sonuçlar \pm standart sapma olarak gösterilmiştir. Araştırmanın istatistiksel analizleri için SPSS programında Independent sample T test kullanılmıştır, grupların parametreleri arasındaki korelasyon testi ise yine SPSS programı kullanılarak yapılmıştır. $P<0,05$, $p<0,01$, $p<0,0001$ değerleri istatistiki olarak anlamlılık göstergesi olarak kabul edilmiştir. Örneklerdeki gen frekansları hesaplanırken ise KI kare testi kullanılmıştır.

4- BULGULAR

Araştırmamıza gönüllü olarak katılan obez (hasta grubu) ve normal beden kitle indeksine sahip (kontrol grubu) bireylerden almış olduğumuz örneklerde kontrol ve obez grupları arasında genotip ve allel frekansları Hardy – Weinberg dağılımına uygundu. Bireylerin kişisel biyokimyasal parametreleri ve leptin genetik polimorfik özellikleri, genotip ve allel frekansların kontrol ve obez grupları arasındaki dağılımları aşağıdaki tablolarla gösterilmiştir. Genotip dağılımında GG normal genotipi, GA heterozigot genotipi ve AA ise homozigot genotipi göstermektedir. RFLP görüntülerindeki 242. Bant GG genotipi, 205. Bant AA genotipi, oluşan çift bantlar ise GA heterozigot genotipi göstermektedir.



Şekil 4.1. PCR – RFLP yöntemi ile çalışılan Leptin Geni -2548 G/A genotiplerinin %3,5'lük agaroz jel elektroforezi görüntüsü. (Marker: Herbir bant 100 bç.)

Tablo 4.1. 'dearaştırmamıza gönüllü olarak katılan bireylere ait biyokimyasal parametreler, BKİ., yaş ve genotiplerine ait bilgiler bulunmaktadır. Tabloda sıra numarası verilmiş olan ilk 1 - 30 numara arası bireyler obez kadın grubu, 31 - 60 numara arası bireyler obez erkek grubu, 61 - 90 numara arası bireyler ise kontrol kadın grubunu, 91 - 120 numara arası bireyler ise kontrol erkek grubunu oluşturmaktadır.

Çizelge 4.1. Obez ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreleri ve genotipleri

No	Yaş	BKİ	Total Col. (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	VLDL (mg/dl)	Trigliserit (mg/dl)	Leptin (ng/dl)	Genotip
1	19	30,05	158	31	88	38	111	50,01	GA
2	52	30,48	135	57	109	62	81	42,32	GG
3	33	33,79	164	65	75	41	110	87,33	AA
4	49	30,79	124	17	72	46	210	27,32	GG
5	52	33,91	138	39	79	52	84	59,21	GA
6	50	31,25	98	24	145	28	146	51,12	
7	44	34,2	146	27	118	59	175	45,14	
8	50	31,58	123	14	162	27	116	61,2	
9	55	32,03	122	65	162	29	96	51,06	GA
10	46	34,08	248	24	156	71	239	28,12	GG
11	59	30,83	132	58	116	52	135	32,26	
12	32	39,79	183	37	117	59	188	39,26	GG
13	41	39,18	192	48	113	48	302	49,02	GG
14	49	31,22	96	23	143	39	68	39,1	
15	43	35,49	196	62	126	47	380	87	AA
16	39	36,58	186	58	112	46	289	36,36	
17	54	36,25	178	52	84	23	90	82,36	GA
18	54	34,89	110	50	126	23	120	61,23	
19	29	32,77	149	33	146	21	248	54,3	GA
20	31	34,19	112	56	79	26	179	28	AA
21	58	35,01	197	40	123	42	300	68	GG
22	45	35,26	165	67	197	34	220	86,32	AA
23	42	37,89	160	39	188	55	126	51	
24	30	39,33	190	38	123	45	201	71,2	
25	52	35,42	220	48	134	51	190	58,3	GA
26	25	34,6	132	40	156	42	67	42,02	GG
27	34	34,72	178	28	102	50	323	54,03	AA
28	36	39,45	198	16	123	61	269	55,31	
29	42	37,25	200	26	130	53	253	54,3	GA
30	48	38	215	23	146	52	246	46,2	GA
31	48	32,88	240	39	155	64	225	4,1	GA
32	24	33,29	117	16	153	38	156	3,8	GG
33	43	31,14	195	95	194	37	195	4,9	
34	46	33,34	214	33	180	25	210	4,9	GA
35	57	33,32	137	36	100	41	165	4	AA
36	46	37,83	172	46	288	37	195	4,1	GG
37	35	30,86	173	59	289	34	173	4,4	
38	51	35,34	220	42	137	27,6	174	3,2	

39	52	39,54	133	9	223	65	206	2,2	AA
40	58	53,33	269	27	145	59,2	277	2,9	GA
41	43	45,91	196	48	103	41,8	211	4,3	GG
42	56	35,84	250	38	126	56	246	3,8	GA
43	40	30,11	168	56	186	32,6	164	4,7	AA
44	51	35,69	258	26	167	49	289	3,3	AA
45	32	34,96	181	32	110	44,6	180	4,4	AA
46	25	33,29	107	62	165	31,2	54	3,9	GA
47	40	30,73	189	37	104	32,12	275	4,4	GG
48	56	31,22	152	36	135	36,5	170	4,5	GA
49	50	33,29	108	44	198	19,4	56	3,96	AA
50	50	33,29	135	41	199	31,3	160	4	AA
51	49	34,15	213	36	161	54,6	263	4,6	GA
52	49	30,22	163	56	87	34	64	4,1	AA
53	58	31,99	110	42	104	32	114	3,6	GG
54	56	30,11	116	17	156	21	159	3,9	AA
55	55	40,06	205	38	232	67	224	4,7	GA
56	51	33,75	200	47	137	35	185	4,3	GG
57	52	36,88	257	49	231	52	229	4,2	AA
58	55	34,96	188	66	120	35	205	3,7	GA
59	48	33,76	156	35	126	47	232	4,2	GA
60	41	36,67	214	48	164	49	204	3,8	AA
61	43	29,38	107	38	84	26,8	150	13,46	
62	42	25,76	163	36	65	29,3	127	4,06	GG
63	24	19,72	139	6	25	66,3	359	17,8	GG
64	47	29,06	140	33	85	26,6	124	30,14	AA
65	34	25,3	156	70	85	20,43	156	6,02	GG
66	56	29,4	102	35	105	54,3	199	13,74	GG
67	39	25,28	103	36	102	34	137	3,09	GG
68	37	22,77	142	35	73	16,3	56	1,24	GG
69	32	23,2	76	20	28	7,6	100	0,72	GG
70	56	22,49	105	70	75	14,5	121	21,36	AA
71	57	25,01	96	25	102	28,6	197	16,91	GA
72	54	29,41	102	29	108	58,6	206	16,86	GG
73	43	27,13	147	16	101	22,8	126	27,01	AA
74	41	23,99	151	40	86	24,2	130	36,02	AA
75	32	29,35	108	47	90	20,13	135	6,35	GG
76	47	19,14	103	57	99	56,1	215	22,6	GA
77	57	24,48	102	41	92	13,4	144	26,6	GA
78	48	25,71	143	28	83	16	110	6,23	GG
79	54	23,58	120	35	85	6,4	137	0,88	GG
80	54	28,08	141	45	85	11,2	107	7,13	GG

81	54	21,22	140	55	85	15,6	101	4,69	GG
82	52	24,53	143	65	65	28,7	135	23,7	GA
83	20	26,29	105	52	101	12	104	13,98	GA
84	47	27,7	135	37	87	11	138	1,26	
85	32	22,83	111	54	86	14,3	179	2,16	GG
86	51	28,12	92	33	82	11,8	186	7,16	GG
87	43	22,95	72	51	90	21	127	6,1	GG
88	51	29,29	87	40	99	12,3	61	10,79	
89	57	24,22	89	51	76	6,4	90	1,2	
90	50	29,38	119	42	92	67,6	172	16,86	GG
91	27	22,83	113	36	92	21,7	106	14,71	GG
92	26	28,22	132	36	84	16,2	139	18,74	GG
93	42	17,89	132	36	81	16,3	137	6,71	
94	30	24,12	120	32	78	12,9	130	10,45	
95	34	24,22	145	52	89	17,3	91	11,12	GG
96	52	25,09	106	53	126	35,6	109	13,7	GG
97	36	24,97	95	59	91	27	97	12,56	
98	25	21,51	128	42	41	12,8	79	36,89	AA
99	29	23,33	150	43	107	19,5	101	16,96	GG
100	36	25,88	147	43	113	34,6	110	24,62	
101	36	23,87	153	28	126	42,5	126	14,1	GG
102	42	25,71	92	31	41	20,4	150	5,96	GG
103	33	14,56	81	28	41	10,1	78	41,48	GG
104	37	24,24	161	43	106	19,6	137	19,34	GG
105	40	29,43	155	42	100	51,9	130	12	GG
106	27	28,9	87	82	195	15,4	232	16	GG
107	39	29,09	157	60	60	27,3	97	12,12	GG
108	30	25,96	167	41	70	22,8	98	21,94	
109	27	23,14	134	35	70	14,6	76	16,77	GG
110	38	24,03	126	51	84	11,2	149	23,99	AA
111	53	27,12	103	37	125	23,6	184	19,61	GG
112	52	25,96	95	27	114	20,4	288	5,96	GG
113	57	16,65	134	62	84	17,3	84	11,7	GG
114	36	24,65	127	51	167	11,3	70	10,45	GG
115	27	18,75	165	42	116	11,1	148	22,1	GA
116	23	19,03	181	67	98	14,3	80	21,6	
117	47	24,8	169	77	79	13	98	7,3	
118	51	17,3	157	55	87	11	92	16,1	
119	59	26,37	100	71	141	64,3	427	19,33	GG
120	21	20,19	87	37	92	19	79	19,2	GG

Çizelge 4.2.Obez ve kontrol grupları arasında Leptin Geni -2548 G/A genotip ve allel frekanslarının karşılaştırılması

Genotip/Allel	Obez Birey (n=47)	Sağlıklı Birey (n=48)	X²	OR - GA	P Value (<0.05)
GG	13 (%27.7)	35 (%72.9)	19.458	0.142 (0.058-0.350)	0.0001
GA	18 (%38.3)	7 (%14.6)	06.887	3.635 (1.345-9.825)	0.011
AA	16 (%34.0)	6 (%12.5)	06.193	3.613 (1.268-10.291)	0.016
G	44 (%46.8)	77 (%80.2)	22.909	0.217 (0.114-0.414)	0.0001
A	50(%53.2)	19 (%19.8)	22.909	4.605 (2.416-8.779)	0.0001

OR: Risk Değeri, **GA:** Güven Aralığı

Tablo 4.2.'de görüldüğü gibi, obez ve kontrol grupları arasında LEP geni -2548 G/A genotip dağılımları ve allel frekansları incelendiğinde, 49 obez bireyin 13'ünün GG genotipine (%27.7), 18'inin GA genotipine (%38.3), 16'sının da AA genotipine (%34) sahip olduğu gözlemlendi. Kontrol grubuna dahil edilen 48 bireyin ise, 35'i GG genotipine (%72.9), 7'si GA genotipine (%14.6), 6'sı ise AA genotipine (%12.5) sahipti. G ve A allellerinin frekansları ise sırasıyla obezlerde %46.8 ve %53.2, kontrol grubunda %80.2 ve 19.8 olarak bulundu. Obez ve kontrol grupları arasında LEP geni -2548 GA ve AA genotipleri ile A alleli frekansları karşılaştırıldığında, obez gruptaki GA ve AA genotipleri dağılımları kontrol grubuna göre oldukça yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (GA, P=0.011; AA, P=0.016). Aynı şekilde obez gruptaki A alleli frekansı da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (P=0.0001). Araştırmaya dahil edilen 47 obez bireyin 27'si kadın, 20'si erkek, sağlıklı kontrol grubundaki 48 bireyin ise 22'si kadın 26'sı erkekti. Tablo 4.3'de görüleceği üzere, obez grubundaki 27 kadından 6'sı GG (%22.2), 10'u GA (%3.71) ve 11'i AA (%40.7) genotipine, kontrol grubundaki 22 kadından 18'i GG (%81.8), 2'si GA (%9.1) ve 2'si de AA (%9.1) genotipine sahipti. Obez ve kontrol gruplarındaki kadınlar genotip dağılımları ve allel frekansları yönünden karşılaştırıldığında, GA ve AA genotipleri ile A alleli frekanslarının obez grupta kontrol grubuna göre oldukça anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptandı (GA, P=0.043; AA, P=0.021; A, P=0.0001).

Çizelge 4.3.Obez kadın ve kontrol grubu kadınlar arasında Leptin Geni -2548 G/A genotip ve allel frekanslarının karşılaştırılması

Genotip/Allel	Obez Kadın (n=27)	Kontrol Kadın (n=22)	χ^2	OR - GA	P Value (<0.05)
GG	6 (%22.2)	18 (%81.8)	17.229	0.063 (0.015-0.261)	0.0001
GA	10 (%37.1)	2 (%9.1)	05.120	5.882 (1.130-30.633)	0.043
AA	11 (%40.7)	2 (%9.1)	06.230	6.875 (1.329-35.577)	0.021
G	22 (%40.7)	38 (%86.4)	21.257	0.109 (0.039-0.300)	0.0001
A	32 (%59.3)	6 (%13.6)	21.257	9.212 (3.329-25.492)	0.0001

OR: Risk Değeri, **GA:** Güven Aralığı

Çizelge 4.4.Obez kadın ve obez erkek grupları arasında Leptin Geni -2548 G/A genotip ve allel frekanslarının karşılaştırılması

Genotip/Allel	Obez Kadın (n=27)	Obez Erkek (n=20)	χ^2	OR - GA	P Value (<0.05)
GG	6 (%22.2)	7 (%35.0)	0.938	0.531 (0.146-1.930)	0.511
GA	10 (%37.1)	8 (%40.0)	0.043	0.882 (0.269-2.893)	1.000
AA	11 (%40.7)	5 (%25.0)	1.268	2.063 (0.579-7.347)	0.355
G	22 (%40.7)	22 (%55.0)	1.877	0.563 (0.246-1.285)	0.211
A	32 (%59.3)	18 (%45.0)	1.877	1.778 (0.778-4.062)	0.211

OR: Risk Değeri, **GA:** Güven Aralığı

Tablo 4.4.' den anlaşılacağı gibi, araştırmaya katılan obez gruptaki 47 birey cinsiyetlerine göre 27 kadın, 20 erkek şeklindeki iki gruba ayrılıp LEP GENİ -2548 GA ve AA genotipleri ve A alleli frekansları yönünden karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (GA, AA genotipleri ve A alleli için her biri $p>0,05$).

Çizelge 4.5.Obez erkek ve kontrol erkek grupları arasında Leptin Geni -2548 G/A genotip ve allel frekanslarının karşılaştırılması

Genotip/Allel	Obez Erkek (n=20)	Kontrol Erkek (n=26)	χ^2	OR-GA (Risk Değeri)	P Value (<0.05)
GG	7 (%35.0)	17 (%65.4)	4.182	0.285 (0.084-0.969)	0.073
GA	8 (%40.0)	5 (%19.2)	0.295	1.467 (0.367-5.858)	0.731
AA	5 (%25.0)	4 (%15.4)	0.664	1.833 (0.422-7.969)	0.472
G	22 (%55.0)	39 (%75.0)	4.048	0.407 (0.168-0.986)	0.049
A	18 (%45.0)	13 (%25.0)	4.048	2,455 (1.014-5.943)	0.049

OR: Risk Değeri, **GA:** Güven Aralığı

Araştırmaya katılan obez gruptaki 20 erkek ile, kontrol grubundaki 26 erkek tablo 4.5.' deki gibi iki gruba ayrılıp genotip ve allel frekansları yönünden karşılaştırıldığında, GG ve AA genotipleri bakımından arada istatistiksel fark bulunamazken (herbiri için, $p>0,05$), obez gruba dahil erkeklerdeki A alleli frekansı (%45), kontrol grubundaki erkeklere göre (%25) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.049$).

Çizelge 4.6. Araştırma grupları arasındaki Leptin Geni -2548 G/A genotip ve serum leptin düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması

GRUPLAR	GENOTİP		LEPTİN ORT. (ng/dl)		STANDART SAPMA		P DEĞERİ (<0,05)	
	GG	GA+AA	GG	GA+AA	GG	GA+AA	GG	GA+AA
Kadın Obez (n=27)	6	21	44.85	82.43	9.75	13.57	0.0001	0.0001
Erkek Obez (n=20)	7	13	36.58	64.47	8.71	15.70	0.0001	0.0001
Kadın Kontrol (n=22)	18	4	14.32	31.11	4.33	9.53	0.0001	0.036
Erkek Kontrol (n=26)	17	9	7.12	24.68	5.71	6.79	0.0001	0.0001
Kontrol Kadın+Erkek (n=48)	34	14	14.02	25.34	4.22	8.55	0.0001	0.0001
Obez Kadın+Erkek (n=47)	13	34	40.40	75.56	9.79	16.70	0.0001	0.0001
Kontrol+Obez (n=95)	48	47	18.92	61.94	15.10	26.67	0.0001	0.0001

Araştırmaya katılan kadın obez grupta A polimorfik allelini taşıyan bireylerin serum leptin seviyeleri G allelini taşıyanlara göre farkı istatistiksel olarak $p=0.0001$ düzeyinde anlamlı bulundu. Erkek obez grubunda A polimorfik allelini taşıyan bireylerin serum leptin seviyelerinin G allelini taşıyanlara göre farkı $p=0.0001$ düzeyinde anlamlı bulundu. Kadın kontrol grubunda A polimorfik allelini taşıyan bireylerin serum leptin seviyelerinin G allelini taşıyanlara göre farkı $p=0.036$ düzeyinde anlamlı bulundu. Erkek kontrol grubunda A polimorfik allelini taşıyan bireylerin serum leptin seviyelerinin G allelini taşıyanlara göre farkı $p=0.036$ düzeyinde anlamlı bulundu. Kadın ve erkek kontrol gruplarının cinsiyet ayrımı yapılmaksızın leptin ortalamalarına bakıldığında A polimorfik allelini taşıyan bireylerin serum leptin seviyelerindeki farkın G allelini taşıyanlara göre $p=0.0001$ düzeyinde anlamlı olduğu bulundu. Kadın ve erkek obez gruplarının cinsiyet ayrımı yapılmaksızın leptin ortalamalarına bakıldığında A polimorfik allelini taşıyan bireylerin serum leptin

seviyelerindeki farkın G allelini taşıyanlara göre $p=0.0001$ düzeyinde anlamlı olduğu bulundu. Kontrol ve obez grupların cinsiyet ayrımı yapılmaksızın leptin ortalamalarına bakıldığında ise A polimorfik allelini taşıyan obez grupların leptin seviyelerindeki yüksekliğin, G polimorfik allelini taşıyan gruplara göre $p=0.0001$ düzeyinde anlamlı olduğu bulunmuştur.

Çizelge 4.7. Kontrol ve obez grupları arasındaki leptin düzeyleri ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

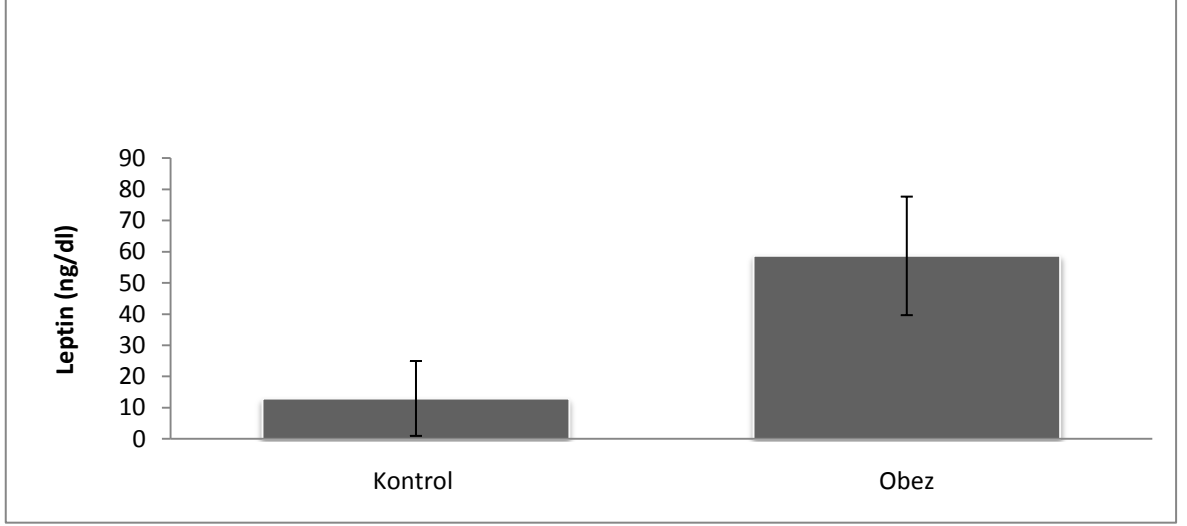
	Kontrol Grubu Ortalaması (n=48)	Obez Grubu Ortalaması (n=47)
YAŞ	41.96±10.05	44,28 ±9.40
BKİ. (kg/m²)	24.54 ± 3.54	34,80 ^{a,b} ± 3.96
Total Kolesterol (mg/dl)	123.96 ± 27.35	171,35 ^{a,b} ± 44.34
HDL (mg/dl)	43.68 ± 14.96	41,01 ± 16.20
LDL (mg/dl)	90.31± 28.17	143,75 ^{a,b} ± 46.88
VLDL (mg/dl)	23.48± 15.39	42,51 ^{a,b} ± 12.95
Trigliserit (mg/dl)	137.51± 65.31	187,03 ^{a,b} ±73.23
Leptin (ng/dl)	13.05±12.57	58,70 ^a ±19735

a: Obez gurubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sütündeki parametreler bakımından aralarındaki istatistiksel farkı ifade etmektedir ($p<0,0001$)

b: Obez grubunda leptin düzeyi ile sütündeki diğer parametreler arasındaki korelasyonun $p<0.01$ düzeyinde anlamlı olduğunu göstermektedir.

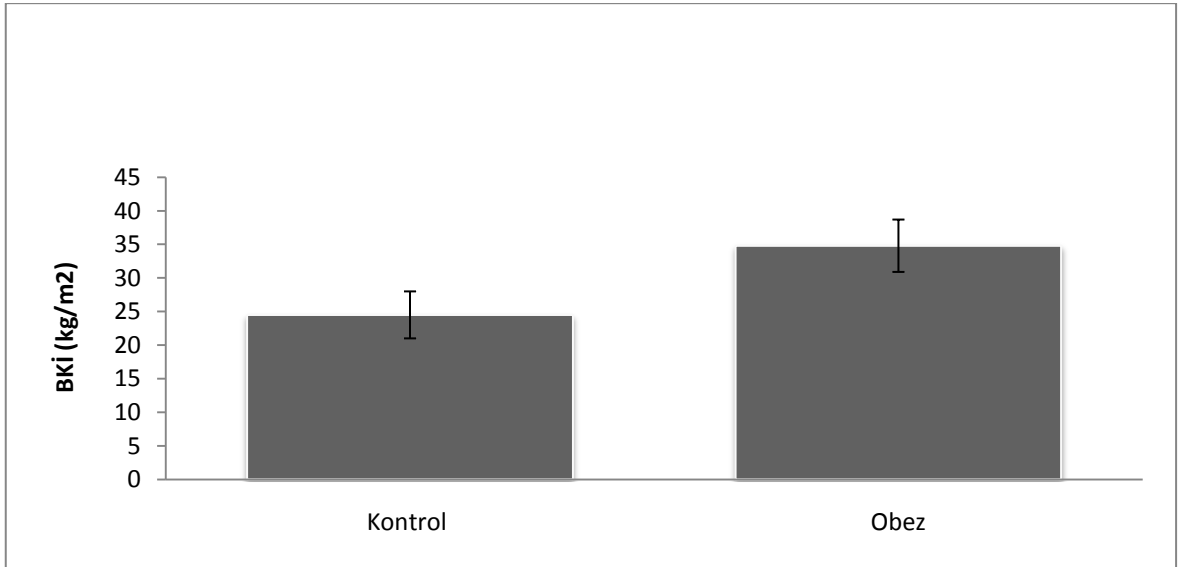
Tablo 4.7.' de görüldüğü gibi araştırma kapsamındaki kontrol ve obez gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubu ile obez grup arasındaki biyokimyasal parametreler HDL düzeyleri hariç istatistiksel olarak $p<0,0001$ düzeyinde anlamlı bulundu. Yaş grupları

arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı. Kan yağları ve BKİ. ile leptin düzeyleri arasındaki korelasyon ise $p < 0,01$ düzeyinde anlamlı bulundu.



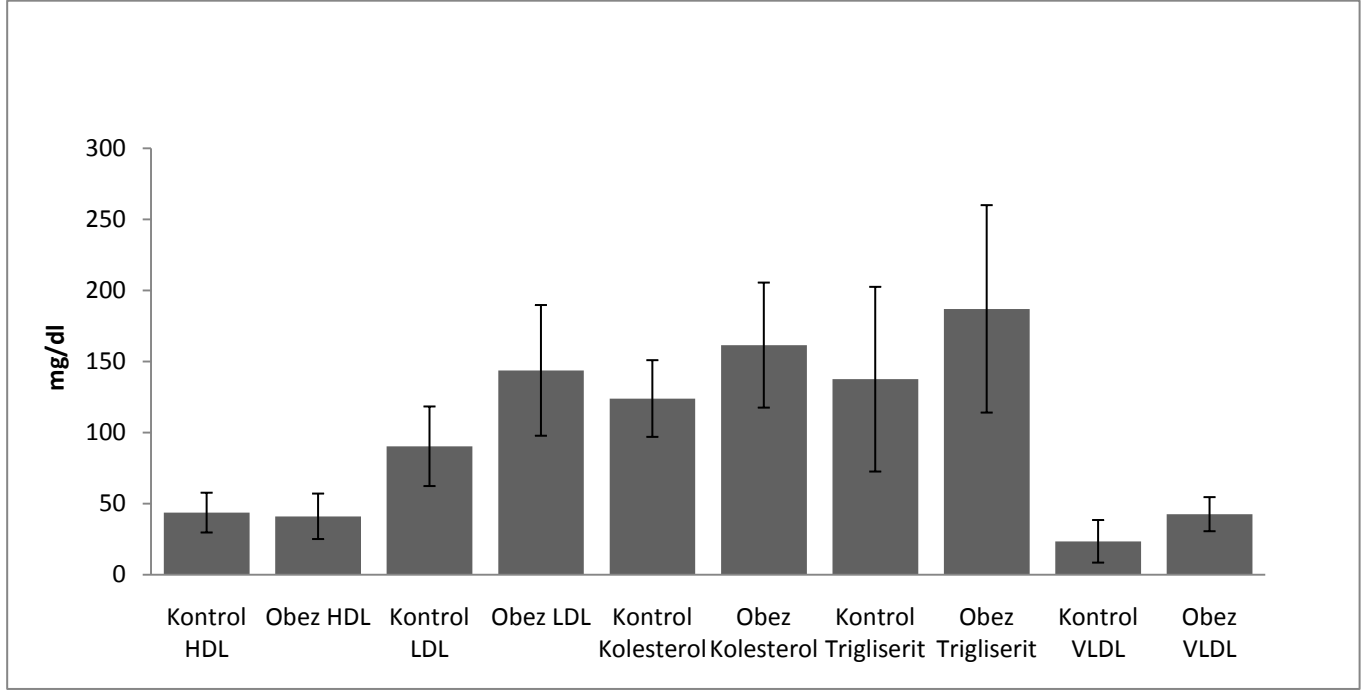
Şekil 4.2. Kontrol ve obez gruplarında leptin düzeylerinin karşılaştırılması.

Kontrol ve obez gruplar arasındaki leptin düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol ve obez gruplar arasındaki leptin seviyeleri istatistiksel olarak $p < 0,0001$ düzeyinde anlamlı bulundu (Şekil 4.2, Tablo 4.7).



Şekil 4.3. Kontrol ve obez gruplarında beden kitle indeksinin (BKİ.) karşılaştırılması

Kontrol ve obez gruplar arasında beden kitle indeksi karşılaştırıldığında beden kitle indeksleri arasında istatistiksel olarak $p < 0,0001$ düzeyinde anlamlılık bulundu (Şekil 4.3, Tablo 4.7).



Şekil 4.4. Kontrol ve obez gruplarında kan yağları düzeyleri

Kontrol ve obez grupları kan yağları düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında (LDL, VLDL, HDL , Kolesterol, Trigliserit) obez gruptaki düzeylerin oldukça yüksek ve istatistiksel olarak $p < 0,0001$ düzeyinde anlamlı bulundu. Kontrol ve obez gruplar arasında HDL düzeyleri bakımından istatistiksel olarak herhangi bir fark saptanmadı (Şekil 4.4, Tablo 4.7).

5- TARTIŞMA

Günümüzde sadece bir şişmanlık sorunu olarak kalmayıp beraberinde birçok rahatsızlığı da getiren obezite WHO' nun 1997 yılında Genova' da yayınlamış olduğu bildirmede, gelişmiş ülkelerde infeksiyöz hastalıklar, kötü beslenme gibi klasik sorunların yerini alan en önemli sağlık problemi olduğu belirtilmiş ve daha sonraki yıllarda küresel bir sağlık problemi olacağı vurgulanmıştır. Obezitenin kalp damar hastalıkları dışında birçok endokrin ve metabolik etkileri olduğu ve lipid profil düzeyini çok fazla etkilediği de bilinmektedir (Guyton ve Hall 2001). Obezite her ne kadar yeme alışkanlığı ve fiziksel inaktivite ile bağlantılı olsada genetik yatkınlığın ve birtakım gen polimorfizmleri hatta mutasyonlarının bireyin hayatının ileriki yıllarında obez olup olmamasını etkilediği de yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Kopelman ve ark. 1994, Albrink ve ark 1974, Bray 1989). Son yıllarda obezite ile ilgili moleküler düzeydeki genetik araştırmaların daha fazla sıklaşması obezite ile ilgili genetik polimorfizm ve mutasyonların bulunmasına imkan sağlamıştır. Obez bireylerde serum seviyeleri, normal beden kitle indeksine sahip bireylere göre yüksek görülen leptin hormonu ve Leptin Geni -2548 G/A polimorfizmi bunlardan birtanesidir. Mammes O. ve arkadaşlarının 314 sağlıklı, 109 kilolu bireyde yapmış oldukları araştırmada da bireyler leptin geni -2548 promoter bölgesindeki G/A genotip ve allel frekansları değerlendirildiğinde bu polimorfizmi obez bireylerde anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır (Mammes ve ark. 2000). Li ve arkadaşlarının da 1999 yılında yapmış oldukları araştırmada leptin geni polimorfizmi özellikle kadınlarda istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuş ($p < 0.05$) ve onlarda leptin gen polimorfizmini kadınlarda aşırı obezite ile ilişkilendirmiştir. Bunlara ek olarak Hamilton M. ve arkadaşlarının 2008 yılında 228 Brezilyalı kadında yapmış oldukları bir çalışma obezite ile BKİ arasında $p < 0.001$ düzeyinde anlamlılık olduğunu gösterirken, leptin geni -2548 G/A polimorfizmi olan bireylerde G ve A alleli taşıyıcılığı arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptayamamışlardır. Bizimde Türk toplumunda yapmış olduğumuz 47 obez (BKİ > 29 kg/m²) ve 48 sağlıklı bireyden oluşan araştırma grubumuzdaki verilerimiz göstermiştir ki Leptin Geni -2548 G/A polimorfizmi görülen homozigot ve heterozigot bireylerde obez ve kontrol gruplarının frekansları karşılaştırıldığında obez grupta polimorfik A alleli kontrol grubuna göre 4.6 kat daha fazla görülmektedir (Tablo 4.2). Bu gruplara kadın erkek olarak ayrı ayrı bakıldığında ise obez kadınların polimorfik A allelini kontrol grubuna göre 9 kat

daha fazla taşıdığı (Tablo 4.3), obez erkeklerin ise polimorfik A allelini kontrol grubuna göre 2 kat daha fazla taşıdığını görmekteyiz (Tablo 4.5). Aslında buda leptin geni -2548 G/A polimorfizmi genetik testinin klinik olarak obezitenin tanımlanmasında özellikle Türk toplumunda kadınlarda geçerli bir tetkik olacağını göstermiştir. Samir BA. ve arkadaşlarının Tunus toplumunda yapmış oldukları çalışmada leptin geni polimorfizmi ile BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulamazlarken (Samir ve ark. 2009), Wang T.N. ve arkadaşları obez Tayvanlı Aborjinlerde yaptıkları çalışmada leptin geni polimorfizmi ile BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır (2006). Araştırmamız bu yönüyle Mammes O. ve arkadaşlarının Avrupalılarda yaptıkları çalışmalar (2000) ve Wang T.N. Tayvanlı obezlerde yaptıkları çalışmalar (2006) ile uyumluluk göstermiş ancak Hamilton ve arkadaşlarının Brezilyalı kadınlarda yaptıkları araştırma ve Samir ve ark.'nın Tunus toplumunda yaptıkları çalışmalar ile de aralarında farklılık bulunmuştur ki bunuda genetik yapının toplumlar arasında farklılık gösterebilmesi ve BKİ.'nin sadece genetik kalıtımla ilgili değil aynı zamanda yeme alışkanlıkları, toplumların spor yapma alışkanlığı ve bireylerin fiziksel aktiviteleriyle de bağlantılı olması şeklinde açıklayabiliriz.

Leptin geni -2548 G/A polimorfizmi ile serum leptin seviyeleri arasındaki ilişkiye bakıldığında ise Mammes O. ve arkadaşlarının 2000 yılındaki çalışması göstermiştir ki G allelini taşıyan erkeklerdeki leptin seviyeleri, A allelini taşıyanlara göre daha düşüktür. Bizde yapmış olduğumuz çalışmada grupları cinsiyet ayrımı yapmaksızın G ve A alleleri taşıyıcılığı yönünden incelediğimizde G allelini taşıyan sağlıklı gruptaki leptin seviyeleri ile A allelini taşıyan gruplardaki leptin seviyelerini istatistiksel olarak $p < 0.0001$ düzeyinde anlamlı bulduk. Bu da bize obezlerdeki A alleli taşıyıcılığının leptin hormonunun salınımında da aynen BKİ üzerineki gibi pozitif bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Yani araştırmamızda kontrol ve obez gruplar karşılaştırıldığında leptin geni -2548 G/A polimorfizmi için normal, heterozigot ve homozigot bireylerin leptin düzeylerine bakıldığında, homozigot bireylerin serum leptin düzeylerinin normal bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olması ($p < 0.0001$), leptin geni -2548 G/A polimorfizminin serum leptin düzeylerinin artmasına neden olduğunu düşündürmüştür.

Obezlerde artan BKİ. ile anlamlı bir kolerasyon ($p < 0,01$) gösteren kan yağları seviyelerini de araştırmamızda incelendik ve HDL seviyeleri bakımından kontrol ve obez gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamazken ($p > 0,05$), obez ve kontrol

gruplarını LDL, VLDL, Total Kolesterol ve Trigliserit seviyeleri bakımından incelediğimizde ise $p < 0,0001$ düzeyinde anlamlı fark (Tablo 4.7) ve bu gruplarda BKİ. ile kan yağları arasında $p < 0,01$ düzeyinde korelasyon saptadık (Tablo 4.7, Şekil 4.4) ki buda BKİ. indeksi ile birlikte kan yağları seviyelerinin özellikle obezlerde daha fazla oranda arttığı görüşünü doğrulamaktadır. Özellikle LDL değerlerinde, erkeklerde obez ve kontrol grupları arasında çok fazla istatistiksel anlam bulunması da erkeklerin kalp damar hastalıkları açısından kadınlara göre daha fazla risk altında olduğu görüşünü doğrulamaktadır. Samir ve ark. 'nın Tunuslu bireylerde yapmış olduğu çalışmada leptin gen polimorfizmi ile serum leptin seviyeleri ve sadece total kolesterol arasında istatistiksel anlam bulurken; biz çalışmamızda leptin gen polimorfizmi ile serum leptin seviyeleri ve HDL dışındaki diğer kan yağları arasında (LDL, VLDL, Trigliserit, Total Kolesterol) $p < 0,01$ düzeyinde istatistiksel anlam bulduk. Çalışmalarımız arasındaki farkın örnekler seçilirken obez bireylerin antihiperlipidemik tedavi alıp almadığının Tunuslu araştırma grubunda sorgulanmadığından ve beslenme alışkanlığının farklı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Gelişmiş ülkelerde en sık karşılaşılan ve küresel bir sağlık sorunu haline gelen obezitenin moleküler düzeyde araştırılması ile obez gen ürünleri ve bunların etkileri daha iyi aydınlatılmaya başlanmış ve bu çalışmalar obezitenin klinik tedavisine de yol gösterici olmuşlardır. Obezlerde daha sık görülen yüksek kan yağları seviyeleri obez bireylerde kalp damar hastalıkları başta olmak üzere birçok metabolik ve endokrin hastalığa neden olmaktadır. Kan yağlarına ek olarak vücut yağ hücrelerinden salgılanan leptin hormonunun ve bu hormonun salgılanmasını kontrol eden leptin geninin de obezite ile anlamlı şekilde ilgisi vardır.

Çalışmamızda hiperlipidemik tedavi almayan obez bireylerdeki kan yağları seviyeleri ile serum leptin düzeylerini ve bu değerlerin leptin geni -2548 G/A polimorfizmi ile ne kadar ilişkili olduğunu araştırdık. Sonuç olarak A allelini taşıyan homozigot ve heterozigot bireylerin obez olma riskini sağlıklı G alleli taşıyan bireylere göre kadınlarda $p<0,0001$ düzeyinde, erkeklerde ise $p<0,049$ düzeyinde yüksek olduğunu bulduk. Erkeklerde daha az anlam ifade etmesini araştırma grubumuzdaki birey sayımızın az olmasına ve erkeklerdeki kas kitlesinin kadınlara göre daha fazla olmasından dolayı aynı fiziksel aktivite sonrasında erkeklerde harcanan kalori miktarının daha fazla olmasından kaynaklı, erkeklerde obez olma riskinin kadınlara göre daha düşük olmasına bağlamaktayız. Yani her ne kadar istatistiksel olarak az anlam ifade etse de bu anlamlılığın söz konusu olması ve kadınlarda bu farkın çok daha anlamlı olması nedeniyle leptin geni -2548 G/A polimorfizminin BKİ ile yani dolayısıyla obezite ile ilişkili olduğunu ve obezlerde yağ hücrelerinden salgılanan leptin hormonu seviyelerinin de bu polimorfizm ile $p<0,01$ düzeyinde anlamlı olduğunu söyleyebiliriz.

Araştırmamızda leptin hormonu ve kan yağları arasındaki korelasyonu incelediğimizde ise; BKİ ile beraber serum leptin seviyelerinin arttığını ve HDL haricindeki diğer kan yağları seviyelerinin de anlamlı bir şekilde ($p<0.0001$) arttığını görmekteyiz.

Sonuç olarak leptinin yağ hücrelerinden salgılanan bir hormon olması nedeni ile obezlerde serum seviyelerinin yüksek olduğunu ancak iştahı baskılayacak düzeyde yüksek olmadığı yani herkes için leptinin iştahı baskılama seviyelerinin farklı olduğunu söyleyebiliriz. Araştırmamız leptin hormonu salgısı ve leptin geni promoter bölge

polimorfizmi ile ilgili konularda diğer araştırmalara faydalı olacağı ve leptin geni -2548 G/A polimorfizmi ile obezite arasındaki ilişkinin toplumlar arasında farklılık gösterebileceği konusunda; vücut kan yağlarının, BKİ.'nin ve serum leptin seviyesinin bu polimorfizmden kaynaklı ne ölçüde değişebileceğini göstermesi açısından önemlidir.

7-KAYNAKLAR

- 1-**Akdemir N, Birol A.** İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı, 2. Baskı, **2004**, Sistem Ofset, Ankara.
2. **Albrink MJ, Bondy PK, Rosenberg LE, Duncan's R.** Disease of Metabolism volume 1, Genetics and Metabolism, WB Saunders Company, Philadelphia, **1974**, s. 417-425.
3. **Ankarberg-Lindgren C, Dahlgren J, Carlsson B, Rosberg S, Carlsson L, Wikland KA, Norjavaara E.** Leptin levels show diurnal variation throughout puberty in healthy children and follow a gender specific pattern. *Eur J Endokrinol* **2001**, s. 145: 43-51.
4. **Armellini F, Zamboni M, Rabbi R, et al.** Total and intraabdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. *Int J Med.* **1993**, s.17: 209-214.
5. **Armellini F, Zamboni M, Rigo L, et al.** Sonography detection of small intraabdominal fat variations .*Int J Obes* **1991**, s. 15: 847-852.
6. **Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF.** İmpedance for body composition. *Exerc Sport Sci Rev.* **1990**, s. 18: 193-224.
7. **Baylor LS, Hackney AC.** Resign thyroid and leptin hormone changes in women following intense, prolonged exercise training. *Eur J Appl Physiology* **2003**, s. 88: 480-484.
8. **Black D, James WPI, Beser GM.** Obesity *J R Coll Physicians London.* **1983**, s. 17: 5-65.
9. **Bouchard C, Perusse L, Rice T.** The genetics of human obesity. *Handbook of obesity*, Newyork, **1998**, s. 157-190.
10. **Bouchard C.** Can obesity be prevented, *Nutr Rev.* **1996**, s. 54:125-130.
11. **Bouchard CL.** The genetics of human obesity:Recent Progress. *Bull Mem Acad R Med Belg* , **2001**, s. 156 (10-12), 455-464.
12. **Bray GA.** Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am.* **1989**, s. 73: 161-184.
13. **Brörntorp P.** *International Textbook of Obesity Türkçe*, 1.Baskı, And Yayıncılık, İstanbul , **2002**.
14. **Buchowski MS, Sun M.** Energy expenditure, television viewing and obesity. *Int J Obes* **1996**, s. 20: 236-244.
15. **Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV.** Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* **1996**, s. 348: 159-161.
16. **Caterson ID, Brom J.** *Pocket Picture Guide Obesity* 1 th edition, **2001**, s. 20-47.
17. **Chagnon YC, Perusse L, Weisnagel SJ, et al.** The human obesity gene map. *Obesity Research* **1999**, s. 8: 89-117.
18. **Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR.** Serum immunoreactiveleptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl. J. Med.* **1996**, s. 334:292-295.
19. **Demir B.** Obez olgularda bozulmuş açlık glikozu ve lokosit sayısı ilişkisi. İç hastalıkları uzmanlık tezi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, **2005**.

- 20. Despre's JP.** Dyslipidemia and obesity. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* **1994**, s. 8 :629-660.
- 21. Despres JP, Prudhomme D, Pouliot MC, et al.** Estimation of deep Aabdominal adipose tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *Am. J. Clin. Nutr.* **1991**, s. 54: 471-477.
- 22. Dietz WH.** Critical periods in childhood for the development of adiposity. *Am J Clin Nut* **1994**, s. 59; 955-959.
- 23. Dooms GC, Hricak H, Margulis AR, et al.** MR imaging of fat. *Radiology* **1986**, s. 158: 51-54.
- 24. Fajardo ME, Malacara JM, Martinez-Rodriguez HG, Barrera-Saldaña HA.** Hormone and metabolic factors associated with leptin mRNA expression in pre- and postmenopausal women. *Steroids* **2004**, s. 69: 425-430.
- 25. Ferland M, Depres JP, Tremblay A, at al.** Assesment of adipose tissue distrubution by computed axial tomography in obese women: Assosition with body density andropometric measurements. *Br J Nutr* **1989**, s. 61: 139-148.
- 26. Filier JS.** Leptin expression and action: new experimental pradigms. *Proc Natl Acad Sci* **1997**, s. 94: 4242-4245.
- 27. Fox K, Peters D, Armstrong N, et al.** Abdominal fat deposition in 11 year old children. *Int J Obes* **1993**, s. 17: 11-16.
- 28. Garrow JS, Webster J.** Qutelet's index (W/H2) as a measure of fatness. *Int J Obes* **1985**, s. 9: 147-153.
- 29. Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A, Stoffel R, Heim MH, Skoda RC.** Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice, *Proc Natl Acad Sci U S A.* **1996**, s. 93 (13): 6231–6235.
- 30. Gibson RS.** Principles of Nutritional Assessment, Oxford University Press, **1990**.
- 31. Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP, Imrie H, Evans AL, StrosbergAD, McKeigue PM, Scott J, Aitman TJ.** Leptin receptor gene variationand obesity; lack of association in a white British malepopulation. *Hum Mol Genet* **1997**, s. 6: 869-876.
- 32. Gray DS, Fujika K, Coletti PM, et al.** Magnetic resonance imaging used for determining fat distribution in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr* **1991**, s. 54: 623-627.
- 33. Guyton AC ve Hall JE.** Medical Physiology.10th Ed. **2001**, Philedelphia W.B. Saunders Company.
- 34. Gülcan E, Özkan A.** Obesity, *Dumlupınar Üniversitesi FBE. Dergisi* **2006**, s. 10: 185-194.
- 35. Haluzik M, Kabret J, Nedvidkova J, et al.** Relationship of serum leptin levels and selected nutritional parametres in patients with protein-caloric malnutrition. *Nutrition* **1999**, s. 15: 829-833.
- 36. Hamilton HM, Hirata MH, Forti N, Diament J, Sampaio MF, Armaganijan D, Salazar LA and Hirata RD,** Leptin G-2548A promoter polymorphism is associated with increased plasma leptin and BMI in Brazilian women, *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* **2008**, s. 52: 611–616.
- 37. Harsha DW, Bray GA.** Body composition and childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* **1996**, s. 25: 871-885.
- 38. Hatemi H.** Obezite ve Metabolik Sendrom, Bayer, İstanbul, **2003**.
- 39. Hekimoğlu A.** Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü, *Dicle Tıp Dergisi*, **2006**; Cilt:33, Sayı: 4, 259-267.

- 40. Hickey MS, Houmard JA, Considine RV, Tyndall GL, Midgette JB., Gavigan KE, Weinder ML, McCammon MR, Israel RG, Caro JF.** Gender – dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *Am J Physiol* **1997**, s. 35: 562-566.
- 41. Hill KK, Hill DB, McClain MP, Humphries LL, McClain CJ.** Serum insülin-like growth factor-I concentrations in the recovery of patients with anorexia nervosa . *J Am Coll Nutr* **1993**, s. 12: 475-478.
- 42. Hodge AM, Zimmet PZ.** The epidemiology of obesity. *Bailliere’s Clinical Endocrinology and Metabolism*. **1994**, s. 577-599.
- 43. Isse, N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H, Mori K, Okazaki T, Satoh N, Shigemoto M, Yoshimasa Y, Nishi S, Hosoda K, Inazawa J, Nakao K.** Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J. Biol. Chem.* **1995**, s. 270: 27728-27733.
- 44. Itateyama E, Chiba S, Sakata T, Yoshimatsu H.** Hypothalamic neuronal histamine in genetically obese animals: its implication of leptin action in the brain. *Exp Biol Med (Maywood)* **2003**, s. 228(10): 1132-1137.
- 45. Jakicic JM, Donnely JE, Jawad AE, at al.** Association between blood and age. *Int. J Obes* **1993**, s. 17: 131-137.
- 46. Jeffrey S.** *Harrison’s Principles of Internal Medicine 15 Th Edition* , McGraw H., Braunwald E., Fauci AS., Kasper DL., Hauser SL., Longo DL., Jamerson JL., New York, **2001**, s. 479.
- 47. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M.** *Endokrinoloji El Kitabı 4. basım, İzmir* **2004**, s. 759-780.
- 48. Katzmarzyk PT, Perusse L, Rao DC. et al.** Familial risk of obesity and central adipose tissue distribution in the general Canadian population. *Amer. J. Epidemiol.* **1999**, s. 149: 933-42.
- 49. Keele CA, Neil E.** *Samson Wright’s applied physiology.* Oxford University Press, New York **1971**, s. 472.
- 50. Kelesidis T, Mantzoros CS.** The emerging role of leptin in humans. *Pediatr Endocrinol Rev* **2006**, s. 3 (3): 239-248.
- 51. Keys A, Fidanze F, Karhoven MJ, et al.** Incidence of relative weight and obesity **1992**.
- 52. Koistinen HA, Koivisto VA, Anderson S, et al.** Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *J Clin Endoc Metab* **1997**, s. 82: 3328-3330.
- 53. Kopelman PG, Dunitz M.** *Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1.Baskı, And Yayıncılık, İstanbul, 2003.*
- 54. Kopelman PG.** Hormones and obesity, *Bailliere’s Clin Endocrinol Metab* **1994**, s. 8: 549-575.
- 55. Türk Kardiyoloji Derneği.** *Koroner Kalp Hastalığı Korunma Tedavi Kılavuzu 2002; Yenilik Basımevi, İstanbul.*
- 56. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Jonhson CL.** Increasing prevalance of overweight amog US adults. *JAMA* **1994**, s. 272: 205-211.
- 57. Kültürsay H, Yavuzgil O.** Obezite ve Kardiyovasküler Risk. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* **2003**, s. 3:129-135.
- 58. Lee JH, Reed DR, Price RA.** Familial risk ratios for extreme obesity: implications for maping human obesity genes. *Int J Obes Relat Metab Disord*, **1997**, s. 21: 935-940.
- 59. Lenter C.** *Geigy Scientific Tables, volume 3, Ciba-Geigy, 1984.*

- 60. Li W-D, Reed DR, Lee JH, Xu W, Kilker RL, Sodam BR, Price RA.** Sequence variants in the 5-prime flanking region of the leptin gene are associated with obesity in women. *Ann. Hum. Genet.* **1999**, s. 63: 227-234.
- 61. Lukaski HC.** Methods for the assesment of human body composition: Traditional and new. *Am J Clin Nutr* **1987**, s. 46: 537-556.
- 62. Mahan LK, Arlin M.** Krause's food, nutrition and diet therapy, 9th Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, **1996**.
- 63. Mammes O, Betoulle D, Aubert R, Giraud V, Tuzet S, Petiet A, Colas-Linhart N, Fumeron F.** Novel polymorphisms in the 5-prime region of the LEP gene: association with leptin levels and response to low-calorie diet in human obesity. *Diabetes* **1998**, s. 47: 487-489.
- 64. Mammes O, Betoulle D, Aubert R, Herbeth B, Siest G, Fumeron F.** Association of the G-2548A polymorphism in the 5-prime region of the LEP gene with overweight. *Ann. Hum. Genet.* **2000**, s. 64: 391-394.
- 65. Maniatis T, Fritsch EF, Sambrook J.** *Molecular Cloning: a laboratory manuel.* 1st. Ed, New York: Cold Spring Harbor Laboratory, **1982**.
- 66. Mantzoros CS, Flier JS, Lesem MD, Brewerton TD, Jimerson DC.** Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* **1997**, s. 82: 1845-1851.
- 67. Mantzoros CS.** The role of leptin in human obesity and disease: review of curreent evidence. *Ann İntern Med* **1999**, s. 130: 671-680.
- 68. Mendez J, Lukaski HC.** Variability of body density in ambulatory subjects measured on different days. *Am J Clin Nutr* **1981**, s. 34: 78-81.
- 69. Metabolism Clinics of North America** **1996**, s. 25(4): 907-919.
- 70. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF.** A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*, **1988**, s. 16(3): 1215.
- 71. Molarius A, Seidel JC, Sans S, Toumiletto J, Kuulasmaa K.** Varying sensitivity of wast action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. *J Clin Epidemiol* **1999**, s. 52:1213-1224.
- 72. National İnstitutute of Health.** Clinical guidelines on the indentification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. *National İnstitute of Health Obes Res* **1998**, s. 6: 464.
- 73. Noyan A.** Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, 15. Baskı. **2005**, Meteksan, Ankara.
- 74. Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A, et al.** Erişkinlerimizde Obezite ve Santral Obezite göstergeleri ve ilişkileri: 1990-1998'de düşündürücü obezite artışı erkeklerde daha belirgin. *Türk Kardiyoloji Arşivi* **1999**, s. 27: 209-17.
- 75. Orhan Y.** Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, **2001**, s. 716-733.
- 76. Person B, Westgren M, Celsi G, Nord E, Örtqvist E.** Leptin concentrations in cord blood in normal newborn infants and offspring of diabetic mothers. *Horm Metab Res.* **1999**, s. 31: 467-471.
- 77. Pi-Sunyer FX.** Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med.* **1993**, s. 119: 655-660.

- 78. Prins JB, Rahilly SO.** Regulation of adipose cell number in man. *Clin Sci* **1997**, s. 92: 3-11.
- 79. Rasmussen MH, Frystkuk J, Andersen T, et al.** The impact of obesity, fat distribution and energy restriction on insulin-like growth factor-1 (IGF-1), IGF binding protein-3, insulin and growth hormone metabolism **1994**, s. 43:315-319.
- 80. Rolland-Cachera MF, Dehereger M, Guillaud-Bataille, et al.** Tracking the development of adiposity from one month of age to adulthood. *Ann Hum Biol* **1987**, s. 14: 219-229.
- 81. Rosenbaum M, Libel RL, Hirsch J.** Obesity. *N Engl J Med* **1997**, s. 337: 396-407.
- 82. Samir BA, Amani K, Bochra F, Yousra S, Moncef F, Hadia S, Riadh J, Naziha K.** Association of G-2548A LEP polymorphism with plasma leptin levels in tunisian obese patients, *Clinical Biochemistry* Vol.42, Issue 7-8, May **2009**, s: 584-588
- 83. Schlemmer A, Hassager C, Haarbo J, et al.** Direct measurement of abdominal fat by dual photon absorptiometry. *Int J Obes* **1990**, s. 14: 603-611.
- 84. Schling P, Lüfler G.** Cross talk between adipose tissue cell, impact on pathophysiology. *News Physiol Sci*. **2002**, s. 17: 99-104.
- 85. Schwartz MW, Seeley RJ.** Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med* **1997**, s. 336:1802-1811.
- 86. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, et al.** Lean body mass estimation by electrical impedance analysis. A four site cross validation study. *Am J Clin Nutr* **1988**, s. 47: 7-14.
- 87. Seidell JC, Deurenberg P, Hautuast JGAJ.** Obesity and fat distribution in relation to health. Current insights and recommendations. *World Rev Nutr Diet* **1987**, s. 50: 57-91.
- 88. Seidell JC, Bakker CJG, Van der Kooy K.** Imaging techniques for measuring adipose tissue distribution. A comparison between computed tomography and 1.5 T magnetic resonance. *Am J Clin Nutr* **1990**, s. 51: 953-957.
- 89. Sencer E.** Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, 1.Baskı, Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul, **2001**.
- 90. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, Habener JF.** Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* **1999**, s. 84: 670.
- 91. Soliman AT, Eizalabany MM, Salama M, Ansari BM.** Serum leptin concentrations during severe protein-energy malnutrition: correlation with growth parameters and endocrine function. *Metabolism* **2000**, s. 49: 819-825.
- 92. Sowers JR, Whitfield LA, Beck FW.** Role of enhanced sympathetic nervous system activity and reduced Na,K-dependent adenosine triphosphatase activity in maintenance of elevated blood pressure in obesity: Effects of weight loss. *Clin Sci* **1982**, s. 63: 121-124.
- 93. Steppan CM, Lazar MA.** Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrin. Met.* **2002**, s. 13(1): 18-23.
- 94. Stewart AL, Brook RH.** Effects of being overweight. *Am J Publ Helth* **1983**, s. 73: 171-178.
- 95. Taras HL, Sallis JF, Patterson TL, et al.** Television's influence on children's diet and physical activity. *J Devel Behav Pediatr* **1989**, s. 10: 176-180.

- 96. Van der Kooy, Seidell JC.** Techniques for the measurements of visceral fat. A practical guide. *Int J Obesity* **1993**, s.17: 187-196.
- 97. Van der Kooy, Leenen R, Seidell JC, et al.** Waist-hip ratio is a poor predictor of changes in visceral fat. *Am J Clin Nutr* **1993**, s. 57: 327-333.
- 98. Van Itallie TB.** Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* **1985**, s. 103: 983-988.
- 99. Van Itallie TB.** Prevalance of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* **1996**, s. 25: 887-905.
- 100. Waaler HT.** Height, weight and mortality: The Norwegian experience. *Acta Med Scand* **1984**, s. 679: 1-56.
- 101. Wadden AT, Stunkard JA.** Obezite Tedavi El Kitabı Türkçesi, 1. Baskı, And Yayıncılık, İstanbul, **2003**.
- 102. Wang TN, Huang MC, Chang WT, Ko AM, Tsai EM, Liu CS, Lee CH and Ko YC,** G-2548A polymorphism of the leptin gene is correlated with extreme obesity in Taiwanese aborigines, *Obesity* **2006**, s. 14; 183-187.
- 103. Weinsier RL, Wilson LJ, Lee J.** Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: A guideline based on risk of gallstone formation. *Am J Med* **1995**, s. 98: 115-117.
- 104. Wellens R, Chumlea WC, Guo S, et al.** Body composition in white adults by dual x ray absorpsiometry, densitometry and total body water. *Am J Clin Nutr* **1994**, s. 59: 547-555.
- 105. WHO.** Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO. consultation on obesity. Geneva, 3-5 June **1997**. (Geneva: World Health Organization, 1998 WHO/NUT/NCD/98:1).
- 106. Wilding J, Widdowson P, Williams G.** Neurobiology. *Br Med Bull* **1997**, s. 53(2): 286-306.
- 107. Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg MH, Larsen PR.** Williams Textbook of Endocrinology 9th Edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, **1998**.
- 108. Yaman K.** Fizyoloji, 3. Basım, **1999**, Bursa Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Vipaş A.Ş, Bursa.
- 109. Yılmaz B.** Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi, 1. Basım, **1999**, Meteksan, Ankara.
- 110. Zhang Y, Gottardo L, Mlynarski W, Frazier W, Nolan D, Duffy J, Maescotti M, Gervino E, Johnstone M, Mantzoros C.** Genetic variability at the leptin receptor (LEPR) locus is a determinant of plasma fibrinogen and C-reactive protein levels. *Atherosclerosis* **2007**, s. 191: 121-127.

8-ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Mersin’ de doğdu. İlk ve orta öğretimini Mersin’ de tamamladı. 2000 yılında Yabancı Dil Ağırlıklı Program Uygulayan Atatürk Lisesinden mezun oldu ve aynı yıl Ege Üniversitesi Ödemiş Sağlık Yüksekokulunu kazandı. 2005 yılında Hatay’ ın Altınözü ilçesine hemşire olarak atandı. Şu an Hatay Merkez Oğlakören Sağlık Ocağı’ nda hemşire olarak görevine devam etmektedir.